SANDRA FRANKFURT CENTOFANTI

**Gastrosquise: avaliação do padrão de crescimento
fetal e predição de baixo peso no nascimento**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria de Lourdes Brizot

(Versão Corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.

A Versão Original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Centofanti, Sandra Frankfurt

Gastrosquise : avaliação do padrão de crescimento fetal e predição de baixo peso no nascimento / Sandra Frankfurt Centofanti. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gastrosquise 2.Gravidez 3.Retardo do crescimento fetal/ultrassonografia 4.Predição 5.Recém-nascido de baixo peso/crecimento & desenvolvimento 6.Biometria 7.Peso fetal 8.Estudos retrospectivos

USP/FM/DBD-319/14

Dedicatória

Esta dissertação é dedicada:

Aos meus pais, Marcelo Frankfurt e Flavia Beatriz Leifert Frankfurt, que sempre foram exemplos de integridade, trabalho e dedicação. Agradeço por todo o esforço dispensado para minha formação e por sempre estarem ao meu lado, acreditando e me apoiando para que eu possa realizar todos os meus sonhos.

Ao meu esposo, Guilherme Centofanti, que, com amor, amizade e exemplo, me impulsiona, todos os dias, para novas conquistas. Agradeço pelo apoio e paciência na realização deste trabalho.

Ao meu irmão, Michel Frankfurt, meu grande amigo. Agradeço por toda a colaboração para a confecção deste trabalho.

Agradecimento especial

À minha orientadora, **Dra. Maria de Lourdes de Brizot**, que abriu as portas para a realização de um grande sonho. Um exemplo de integridade, dedicação e responsabilidade que procuro diariamente seguir. Minha eterna gratidão pelos ensinamentos, conselhos e amizade.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia, do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar esta dissertação.

Ao **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, pelos ensinamentos em medicina fetal e, principalmente, pela contribuição na elaboração deste trabalho, a partir das observações na fase de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, pela atenção e contribuições na fase de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Silvio Martinelli**, pelo cuidado e colaboração na fase de qualificação.

Ao **Dr. Luiz Carlos Watanabe**, pelos ensinamentos em medicina fetal, pela amizade e, principalmente, por acreditar em mim, me apresentando à equipe de Medicina Fetal do HCFMUSP, permitindo que muitas portas fossem abertas para mim. Minha eterna gratidão.

Ao **Dr. Guilherme Loureiro Fernandes**, que despertou em mim o amor pela medicina fetal. Agradeço pelos ensinamentos, amizade e o carinho com que sempre me tratou.

Ao **Dr. Mauro Sancovski**, que abriu as portas do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC, me acolhendo com carinho e respeito. Agradeço pelos ensinamentos, desde a época da faculdade, pela disponibilidade em sempre me ajudar e pela amizade.

À **Dra. Monica Carneiro**, que sempre acreditou em mim e me incentivou a realizar este trabalho. Uma amiga e um exemplo de profissional, que me inspira diariamente para ser uma médica melhor.

À **Dra. Silvana Giovanelli**, pela amizade e apoio, sem os quais não seria possível a elaboração deste trabalho.

À **Dra. Roberta Kronemberger Santos**, uma colega de trabalho que se tornou uma grande amiga. Agradeço pela convivência, conselhos, apoio, carinho e inúmeras trocas de plantões para que fosse possível a elaboração desta trabalho. Muito obrigada!

Às **Dra. Estela Nishie, Dra. Renata Almeida de Assunção e Dra. Marcela Vieira Xavier**, pela agradável convivência no ambulatório, companheirismo, conselhos e incentivo nos momentos difíceis, que tornaram esse período muito especial e de que me lembrarei para sempre com muito carinho.

Às **estagiárias de Medicina Fetal e ultrassonografia**, pela convivência no ambulatório, companheirismo no atendimento às gestantes e momentos de descontração que tornaram esse período tão agradável.

A todos os **assistentes da Clínica Obstétrica** do HCFMUSP, por estarem sempre dispostos a dividir seus conhecimentos.

A todos os **colegas de medicina fetal e pós-graduandos** do departamento pelo companheirismo neste ano.

À enfermeira **Ana Maria da Silva Sousa**, pela disponibilidade em sempre me ajudar, pelas palavras otimistas e pela convivência durante o período de elaboração desta tese.

À **auxiliar de enfermagem Evangelina N. F. Gomes e todas as funcionárias da enfermagem e recepção** do ambulatório de Medicina Fetal do HCFUSP, pela convivência e ajuda todas as vezes que precisei.

Aos **Srs Allan Garcia, William Santos e Guilherme Loppnow de Almeida Braga**, pela colaboração, dividindo seus conhecimentos na área de informática, sempre que necessário.

À **Sra. Adriana Regina Festa**, secretária da pós-graduação, por toda a paciência em tirar minhas dúvidas referentes à pós-graduação e ajuda para que este trabalho pudesse ser concluído no tempo desejado.

À **Sra. Melaine Oliveira**, pela contribuição com ensinamentos estatísticos, que foram fundamentais para elaboração deste trabalho.

À **Sra. Mitsuko Miyadahira**, pelo auxílio na correção e revisão de gramática.

Agradeço a **todos** que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta tese.

Agradeço a **todas as gestantes**, pacientes da Clínica Obstétrica da FMUSP e os recém-nascidos, motivo deste estudo.

Agradeço às minhas **avós Estella Leifert e Frida Frankfurt e meus avôs Horacio Leifert e Helmut Frankfurt**, que sempre foram exemplos de caráter, dedicação, sempre me incentivaram a estudar para conquistar meus objetivos. Muito obrigada.

Agradeço a toda a **minha família**, meus tios, primos, sogros e cunhadas pelo constante incentivo e apoio nos momentos difíceis, que nunca me deixaram desistir dos meus ideais e me apoiaram tanto para realizar este trabalho.

Agradeço aos **meus amigos**, médicos e não médicos, pelo carinho, companheirismo, palavras de otimismo e apoio, em todos os momentos que precisei. Nunca esquecerei.

Agradeço a Deus, pelo meu maior presente que é a minha filha Carolina. Pela família maravilhosa, que me proporcionou uma boa educação, com muito carinho, respeito e que permitiu que eu pudesse caminhar para conquistar meus objetivos. Que me deu um marido maravilhoso que me completa e com quem divido os momentos mais felizes da minha vida. Por me dar saúde e todas as ferramentas que preciso para vencer as dificuldades do dia-a-dia.

É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.

Theodore Roosevelt

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Araújo, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a Ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de siglas, símbolos e abreviações

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	Introdução.....	1
2	Proposição.....	7
3	Revisão de literatura.....	11
3.1	Definição.....	13
3.2	Incidência	13
3.3	Epidemiologia	13
3.4	Restrição de crescimento fetal	14
3.4.1	Definição	14
3.4.2	Causas de restrição de crescimento fetal	15
3.5	Crescimento fetal na gastrosquise	17
3.5.1	Padrão de crescimento fetal na gastrosquise	17
3.5.2	Causas da alteração do crescimento fetal na gastrosquise.....	19
4	Métodos.....	21
4.1	Delineamento de pesquisa	23
4.2	Ética.....	23
4.3	Casuística.....	23
4.4	Método.....	24
4.4.1	Seleção do grupo de estudo	24
4.4.1.1	Crítérios de inclusão	24
4.4.2	Coleta de dados	24
4.4.3	Protocolo de atendimento das gestantes com feto portador de gastrosquise	25
4.4.3.1	Diagnóstico de gastrosquise	25
4.4.3.2	Seguimento dos casos	25
4.4.3.2.1	Aparelhos utilizados	26
4.4.3.2.2	Datação da gestação	26

4.4.3.2.3	Metodologia da avaliação ultrassonográfica fetal	27
4.4.4	Variáveis analisadas na população do estudo	32
4.4.5	Análise dos dados	33
4.4.5.1	Avaliação do padrão de crescimento	33
4.4.5.2	Avaliação do déficit de crescimento	33
4.4.5.3	Predição de recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG)	35
4.4.6	Análise estatística	35
5	Resultados	37
5.1	Descrição dos dados demográficos das gestantes	39
5.2	Descrição das variáveis fetais	41
5.3	Descrição das variáveis do parto	42
5.4	Descrição do padrão de crescimento	43
5.5	Avaliação do déficit de crescimento	49
5.6	Predição de recém-nascido pequeno para idade gestacional	51
6	Discussão	55
7	Conclusão	65
8	Anexos	69
9	Referências	73

Listas

SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologist
AIG	Adequado para Idade Gestacional
CA	Circunferência Abdominal
CAPPesq	Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa
CC	Circunferência Cefálica
CF	Comprimento Femoral
CFR	Crescimento Fetal Restrito
DBP	Diâmetro Biparietal
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DUM	Data Última Menstruação
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo
IMC	Índice de Massa Corpórea
IP	Índice de Pulsatilidade
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
P10	Percentil 10
PE	Pré-Eclâmpsia
PFE	Peso Fetal Estimado
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
RN	Recém-Nascido
SAAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide

TABELAS

Tabela 1	Descrição da paridade, etnia, hábito de tabagismo e presença de doenças associadas entre as gestantes de fetos portadores de gastrosquise. HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	40
Tabela 2	Descrição do tipo de parto e gênero dos recém-nascidos com diagnóstico de gastrosquise. HCFMUSP, janeiro de 1999 e dezembro de 2013.	42
Tabela 3	Número e porcentagem de fetos que apresentam déficit de P10 dos parâmetros biométricos abaixo do percentil 10 de Hadlock ^{65,66} nos três períodos gestacionais. HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	50
Tabela 4	Regressão das variáveis biométricas que foram significativas para predição do peso fetal ao nascimento abaixo do percentil 10 de Pedreira ⁶⁷ no segundo período gestacional. HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	52
Tabela 5	Medidas de circunferência abdominal que correspondem 1 desvio do déficit P10 que se afasta do percentil 10 ⁶⁵ por idade gestacional. HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	53

GRÁFICOS

Gráfico 1	Gráfico de idade materna de 70 gestantes com fetos apresentando diagnóstico de gastrosquise. HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.....	39
Gráfico 2	Distribuição das medidas da Circunferência Cefálica (CC) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock ⁶⁵ . HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	43
Gráfico 3	Distribuição das medidas da Circunferência Abdominal (CA) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock ⁶⁵ . HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	44
Gráfico 4	Distribuição das medidas do Comprimento Femoral (CF) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock ⁶⁵ . HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	45
Gráfico 5	Distribuição das medidas do Peso Fetal Estimado (PFE) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock ⁶⁶ . HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	46
Gráfico 6	Distribuição das medidas da razão CC/CA por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas). HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	47
Gráfico 7	Diferença porcentual das médias das medidas dos parâmetros biométricos de fetos com gastrosquise em relação aos fetos normais ^{65,66} em cada idade gestacional. HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013.	48

FIGURAS

Figura 1	Medida de DBP e CC, no segundo trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise	28
Figura 2	Medida de CA no segundo trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise	29
Figura 3	Medida de CA no terceiro trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise	30
Figura 4	Medida de CF no segundo trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise	31

Resumo

Centofanti SF. *Gastrosquise: avaliação do padrão de crescimento fetal e predição de baixo peso no nascimento* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: Gastrosquise é uma malformação da parede abdominal do feto e uma das principais complicações relacionadas à restrição de crescimento fetal. Objetivo principal: avaliar o padrão de crescimento de fetos com gastrosquise para cada parâmetro biométrico. Objetivo secundário: avaliar o déficit de crescimento em três períodos gestacionais e prever recém-nascidos pequenos para idade gestacional a partir de medidas de parâmetros biométricos abaixo do percentil 10. **MÉTODOS:** Este é um estudo do tipo coorte retrospectivo. Foram selecionados 70 casos para avaliação do padrão de crescimento. As medidas de cada parâmetro biométrico: circunferência cefálica, circunferência abdominal, comprimento femoral, razão circunferência cefálica/circunferência abdominal e peso fetal estimado foram plotadas em um gráfico de dispersão para comparação com a curva de referência. A diferença percentual entre as médias das medidas dos fetos com gastrosquise em relação aos normais foi determinada. Para a avaliação do déficit de crescimento foram incluídos 59 casos, com ao menos um exame em cada período gestacional (I: 20 a 25 semanas e 6 dias; II: 26 a 31 semanas e 6 dias; III: 32 semanas até o parto). O déficit de cada parâmetro biométrico foi obtido a partir da comparação entre os períodos gestacionais. Para a predição de recém-nascido pequeno para idade gestacional foram utilizadas as medidas abaixo do percentil 10 de cada parâmetro biométrico nos períodos I e II. **RESULTADOS:** Na avaliação do padrão de crescimento, observa-se diferença significativa entre os fetos com gastrosquise e fetos normais a partir de 20 semanas de gestação ($p < 0,005$). Na avaliação do déficit de crescimento, apenas peso fetal estimado apresentou diferença significativa ($p = 0,030$). O percentual de fetos com peso fetal estimado abaixo do percentil 10 no período 2 foi 40% maior do que no período 1, e 93% maior no período 3 do que no 1. Na predição de recém-nascidos pequenos para idade gestacional, apenas a circunferência cefálica (razão chance = 6,07; sensibilidade = 70,8%; especificidade = 71,4%) e a circunferência abdominal (razão chance = 0,558; sensibilidade = 41,7%; especificidade = 80%) no período II, foram consideradas. **CONCLUSÃO:** Fetos com gastrosquise apresentam medidas dos parâmetros biométricos significativamente menores do que as de fetos normais, a partir de 20 semanas de gestação. Na avaliação do déficit de crescimento, observa-se maior incidência de restrição de crescimento fetal nos períodos II e III em comparação ao período I. É possível prever recém-nascidos com baixo peso ao nascimento, a partir de medidas de circunferência cefálica e circunferência abdominal, abaixo do percentil 10 no período II.

Descritores: 1.Gastrosquise 2.Gravidez 3.Retardo de crescimento fetal/ultrassonografia 4.Predição 5.Recém-nascido de baixo peso/crescimento & desenvolvimento 6.Biometria 7.Peso fetal 8.Estudos retrospectivos

Summary

Centofanti SF. *Fetal gastroschisis: evaluation of pattern and prediction of low birth weight* (dissertation). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

INTRODUCTION: Gastroschisis is a congenital abdominal wall defect of the fetus and one of its main complications is related to fetal growth restriction. **OBJECTIVES:** Primary: To evaluate the growth pattern of fetuses with gastroschisis according to each biometric parameter; Secondary: to evaluate growth deficit in three gestational periods and to predict low birth weight from measures of biometric parameters below the 10th percentile. **METHODS:** This is a retrospective cohort study. We selected 70 cases for evaluation of the growth pattern. The measurements of each biometric parameter: head circumference, abdominal circumference, femur length, head circumference/abdominal circumference ratio and estimated fetal weight were plotted in a growth chart for comparison with the curve of normality. The percentage difference between the mean values of the fetuses with gastroschisis in relation to normal fetuses was then determined. For the evaluation of growth deficit 59 cases with at least one exam in each gestational period (I: 20 to 25 weeks and 6 days; II: 26 to 31 weeks and 6 days; III: 32 weeks until delivery) were included. The deficit of each biometric parameter was obtained from the comparison between these gestational periods. For the prediction of low birth weight, the measures below the 10th percentile of each biometric parameter in periods I and II were tested. **RESULTS:** In the evaluation of the growth pattern a significant difference between the fetuses with gastroschisis and normal fetuses from 20 weeks of gestation ($p < 0.005$) is observed. In the evaluation of growth deficit only estimated fetal weight showed a significant difference ($p = 0.030$). The percentage of fetuses with estimated fetal weight values below 10 percentile in period 2 was 40% higher than that in period I, and 93% higher in period III than in I. In the prediction of low birth weight, only head circumference (odds ratio= 6.07; sensitivity= 70.8 %; specificity = 71.4 %) and abdominal circumference (odds ratio= 0.558; sensitivity = 41.7 %; specificity = 80 %) in period II were predictive. **CONCLUSION:** Fetuses with gastroschisis show biometric parameters measures significantly smaller than the measures of normal fetuses with 20 weeks of gestation and/or more. In the evaluation of growth deficit, there is a higher incidence of fetal growth restriction in periods II and III. It is possible to predict newborns with low birth weight from measures of head circumference and abdominal circumference below the 10th percentile in period II.

Descriptors: 1.Gastroschisis 2.Pregnancy 3.Fetal growth retardation/ultrasonography 4.Prediction 5.Infant low birth weight/growth & development 6.Biometry 7.Fetal weigh 8.Retrospective studies

1 Introdução

Gastrosquise fetal é o termo utilizado para denominar o defeito de parede abdominal paraumbilical que compromete toda a sua espessura e se localiza entre o músculo reto abdominal e o cordão umbilical. Anatomicamente apresenta pequena abertura (raramente maior do que 3 cm) por onde ocorre herniação do intestino e, eventualmente, outros órgãos abdominais como fígado e baço^{1,2}. Classicamente não há membrana recobrindo os órgãos prolapsados, o que distingue gastrosquise de onfalocele, principal diagnóstico diferencial³.

Essa malformação caracteriza-se por apresentar baixa associação com anomalias cromossômicas e estruturais⁴ e apresenta sobrevida pós-natal de aproximadamente 90%^{5,6}. Apesar do bom prognóstico, essa doença está associada a importante morbidade e mortalidade pós-natal⁷.

As principais complicações observadas nos fetos com gastrosquise são prematuridade, restrição de crescimento fetal (RCF)^{3,8} e baixo escore de Apgar^{8,9} e, no período pós-natal, são as complicações intestinais⁸ e baixo peso ao nascimento (PIG)^{9,10}.

Os fetos com gastrosquise geralmente nascem prematuros, com idade gestacional média de 36 semanas e 3 dias^{11,12,13}. Observa-se que a associação de gastrosquise e prematuridade aumenta a morbidade gastrointestinal¹³.

Restrição de crescimento fetal é achado frequente nos fetos com gastrosquise, com incidência de 23 a 42%^{12,13,14}, sendo que estudos são controversos quanto ao prognóstico desses fetos. Puligandla et al.¹³ e Japaraj et al.¹⁴ não evidenciam correlação entre RCF e resultados adversos no período neonatal, enquanto que Santiago-Munoz et al.⁹ relatam que fetos que apresentam RCF evoluem com fechamento tardio da abertura abdominal.

O peso médio no nascimento dos recém-nascidos com gastrosquise varia de 2.200⁸ a 2.477 gramas¹².

As principais complicações intestinais observadas nos recém-nascidos são: íleo prolongado (8,3%), necessidade de ressecção intestinal (8,3%), má absorção (3,4%) e isquemia intestinal aguda (2,4%)⁷.

O primeiro estudo a avaliar o padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise foi publicado, em 2007, por Netta et al.¹⁵ que constroem, a partir da 20ª semana de gestação, uma curva de crescimento para cada parâmetro biométrico: diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento femoral (CF) e peso fetal estimado, e compararam com a curva de crescimento de normalidade da população local. Os autores observaram que, para todas as variáveis biométricas, o percentil 50 dos fetos com gastrosquise esteve desviado para baixo, quando comparado à população normal.

Horton et al.¹⁶, em 2010, também desenvolvem curvas de crescimento para cada parâmetro biométrico, em fetos com gastrosquise, e comparam com curvas de crescimento da população local. Foi observado desvio para baixo na curva de crescimento de fetos com gastrosquise, quando comparados à população normal, desde o início da segunda metade da gestação, e persistiram no decorrer da mesma.

Em 2011, Hussain et al.¹² avaliam, em estudo prospectivo, a correlação entre índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical e alterações da circunferência abdominal de fetos com gastrosquise. Os resultados desse estudo demonstram que fetos com gastrosquise apresentam crescimento mais lento do que os normais e que a circunferência abdominal reduzida nesses fetos apresenta correlação com IP da artéria umbilical aumentado.

Ainda, em 2011, Payne et al.¹⁷ avaliam o peso de nascimento de 179 fetos com gastrosquise comparados com 895 fetos normais. O estudo mostra que a restrição de crescimento nos fetos com gastrosquise aparece no início do segundo trimestre de gestação, e piora progressivamente com o decorrer da mesma.

Como pode ser observado, a avaliação do padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise começou a ser estudada recentemente, existindo poucos estudos na literatura a respeito. Atualmente, sabe-se que RCF e gastrosquise são ambos fatores de risco para aumento da morbidade neonatal e óbito intrauterino⁴. A predição do RCF pela avaliação dos parâmetros biométricos (DBP, CC, CA, CF e peso fetal estimado) discriminaria os casos que necessitariam maior monitoramento antenatal, além de selecionar aqueles com maior risco de morbidade neonatal.

O Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é um serviço de referência e acompanha, aproximadamente, 20 gestações anuais com fetos apresentando gastrosquise. Portanto, nos propomos a desenvolver o presente estudo para avaliar o padrão de crescimento desses fetos, em nosso meio, e identificar, precocemente, os fetos com maior potencial de nascerem com baixo peso.

2 Proposição

O presente estudo, envolvendo fetos com gastrosquise isolada, tem como objetivos:

Principal

Avaliar o padrão de crescimento na segunda metade da gestação em comparação à população de Hadlock;

Secundário

- 1- Avaliar o déficit de crescimento dos parâmetros biométricos ultrassonográficos;
- 2- Predizer recém-nascidos com peso, no nascimento, abaixo do percentil 10.

3 Revisão de Literatura

3.1 DEFINIÇÃO

Gastrosquise é definida como um defeito de parede abdominal que envolve herniação do intestino e ocasionalmente outros órgãos abdominais como fígado e baço². Ocorre, na maioria das vezes, à direita do cordão umbilical e caracteriza-se pela ausência da membrana amniótica recobrindo os órgãos prolapsados¹⁴.

A patogênese da gastrosquise ainda é incerta. A maioria das teorias se baseia na regressão prematura da veia umbilical direita ou acidente vascular envolvendo a artéria onfalomesentérica direita, levando a falha nos componentes do mesoderma da parede abdominal¹⁸.

3.2 INCIDÊNCIA

A incidência de gastrosquise aumentou nas últimas décadas^{11,14,19}, e atualmente é de 1-4:10.000 nascidos vivos^{2,19,20}.

3.3 EPIDEMIOLOGIA

A etiologia da doença é desconhecida, mas provavelmente multifatorial. Fetos com gastrosquise geralmente apresentam mães jovens, primigestas, desnutridas, com baixo índice de massa corpórea e tabagistas²¹.

Apenas 1,2% desses fetos apresentam alteração de cariótipo e 12% associação com outras anomalias estruturais¹⁹. As malformações gastrointestinais estão presentes em 12% destes fetos, e as mais comuns

são: atresia intestinal (10%), perfuração (1%), volvo (1%) e necrose de segmento (1%)^{11,14}. Outras malformações que podem estar associadas são: sistema nervoso central (4,5%), cardiovascular (2,5%), hepáticas (2,2%) e renais (1,9%)²².

Apesar dos altos índices de sobrevivência, esses fetos apresentam alta morbidade, que pode ser evidenciada por longo período de hospitalização, nutrição parenteral e múltiplas cirurgias²³. A média de tempo de internação hospitalar é de 46 dias e a primeira alimentação ocorre por volta do 22º dia de internação e alimentação completa, por volta do 33º dia de internação. O custo de internação de um recém-nascido com gastrosquise é de cerca de 123.000 dólares²⁴.

As principais complicações relacionadas à gastrosquise são: a prematuridade, restrição de crescimento fetal e complicações intestinais⁸.

Os fetos com gastrosquise geralmente nascem prematuros. Tam Tam et al.¹¹ evidenciam que 63% dos partos ocorrem antes de 37 semanas. A idade gestacional média de nascimento dos fetos com gastrosquise é entre 36 e 37 semanas, sendo principalmente com 36 semanas e 3 dias^{11,12,13}.

As principais complicações intestinais observadas nesses recém-nascidos são: íleo prolongado (8,3%), má absorção (3,4%), perfuração intestinal (2,2%), vôlvulo (0,2%), laparotomia exploradora como segundo procedimento (0,9%), ostomia (4%), ressecção intestinal (8,3%) e isquemia intestinal aguda (2,4%)⁷.

3.4 RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL

3.4.1 DEFINIÇÃO

As terminologias pequeno para idade gestacional (PIG) e restrição de crescimento fetal (RCF) têm sido definidas de diversas maneiras na literatura.

O *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG, 2013)²⁵ e *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG, 2013)²⁶ definem pequeno para idade gestacional (PIG) os recém-nascidos que apresentam peso ao nascimento abaixo do percentil 10 e, restrição de crescimento fetal (RCF), aqueles com estimativa de peso fetal abaixo do percentil 10.

Cerca de 50-70 % dos fetos PIG são pequenos constitucionais, com crescimento adequado considerando-se o tamanho da mãe e a etnia. Os fetos com RCF, por sua vez, apresentam crescimento patológico, que não corresponde ao seu potencial de crescimento genético²⁵.

3.4.2 CAUSAS DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL

Os fetos com RCF são aqueles que não atingiram seu potencial de crescimento. As principais causas envolvidas são: genéticas (alterações cromossômicas, malformações congênitas e síndromes genéticas) que acometem menos de 10% dos fetos com alteração do padrão de crescimento; ambientais como baixo ganho de peso materno, hábitos de vida como tabagismo, alcoolismo, uso de drogas e medicações^{27,28,29,30}.

A classificação de restrição de crescimento fetal mais utilizada é dividir as causas em: Maternas, Fetais e Placentárias, que serão detalhadas a seguir.

Maternas: As doenças maternas relacionadas ao RCF são aquelas associadas a vasculopatias como: Doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), DHEG superajuntada, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Insuficiência Renal Crônica (IRC), Diabetes Mellitus (DM), doenças do colágeno, Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), Síndrome do anticorpo Antifosfolípide (SAAF) e na gestação Pré-Eclâmpsia (PE) e doença hipertensiva específica da gestação (DHEG)^{25,26}.

Doenças crônicas associadas à vasculopatia, quando presentes, reduzem o volume sanguíneo materno e a perfusão uteroplacentária, resultando em RCF^{28,29,30}.

O tabagismo, o alcoolismo e o uso de cocaína na gestação também cursam com RCF^{25,26}. O terceiro trimestre da gestação é o período crítico de exposição ao tabagismo, sendo considerado o momento mais importante para a alteração do potencial de crescimento desses fetos³¹.

Os efeitos do uso de medicamentos na gestação dependem da teratogenicidade, tempo de exposição e dose utilizada do medicamento. Alguns medicamentos como Ciclofosfamida, antiepilépticos (difenilhidantoína e ácido valproico), anticoagulantes (warfarina) são conhecidos por sua maior associação com RCF^{32,33,34,35,36}.

A desnutrição materna também foi associada à alteração no padrão do crescimento fetal^{37,38}. Estudos que avaliam os efeitos da baixa ingestão proteica e calórica e seus efeitos no RCF demonstram que dietas pobres em proteínas e com restrição calórica se associam com redução moderada do peso ao nascimento^{37,38}.

Fetais: As causas de alteração no padrão de crescimento relacionadas ao feto são: cromossômicas, genéticas, malformações e gestações múltiplas.

As anomalias cromossômicas contribuem para 20% das causas de RCF e, na maioria das vezes, são simétricos³⁹. Aquelas que apresentam maior associação com RCF são: Trissomia do cromossomo 13, em que 81,2% dos fetos são restritos, Trissomia do cromossomo 18 em que 83,3% dos fetos apresentam RCF, Trissomia do 21, com 18,3% dos fetos restritos⁴⁰, Síndrome de Turner (1,1%)⁴¹ e Triploidia (8%)³⁷. Outras alterações cromossômicas como a dissomia uniparental dos cromossomos 6, 14 e 16^{42,43,44}, deleções, mutações e duplicações⁴⁵ também podem estar presentes em fetos com restrição de crescimento.

A malformação fetal corresponde a 22% das causas de RCF⁴⁶. Em estudo realizado por Khoury et al.⁴⁶, foram avaliadas 48 malformações fetais

e, dessas, 95% apresentaram associação com RCF. Fetos com anencefalia foram os que apresentaram maior incidência de RCF (73%)⁴⁶. Outras malformações fetais que cursam com RCF são as cardiopatias, que aumentam o risco de 1,8 a 3,6 vezes^{47,48} e gastrosquise em que 25 % dos fetos cursam com RCF⁴⁹.

Placentárias: São as causas mais importantes de RCF, em especial, nos casos em que há recorrência e se caracterizam por insuficiência placentária, correspondendo a 75% casos⁴⁸. Outras alterações placentárias como infarto placentário, corioangioma, hemangioma e placenta prévia, além de anomalias do cordão umbilical como inserção marginal do cordão, também apresentam associação com alteração no padrão de crescimento^{50,51,52,53,54}.

3.5 CRESCIMENTO FETAL NA GASTROSQUISE

3.5.1 PADRÃO DE CRESCIMENTO FETAL NA GASTROSQUISE

A alteração no padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise é frequente. A incidência de RCF varia de 23% a 42%^{12,13,14}.

O primeiro estudo a avaliar o padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise foi publicado em 2007 por Netta et al.¹⁵. O estudo incluiu 40 fetos, com pelo menos duas avaliações ultrassonográficas, da 20ª semana de gestação até o parto. Foi avaliado o padrão de crescimento para cada parâmetro biométrico: diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento femural (CF), peso estimado e comparado à curva de normalidade da população local. Os autores observam, para todas as variáveis biométricas, que o percentil 50 esteve desviado para baixo do percentil 50 da curva da população normal. O peso ao nascimento esteve abaixo do percentil 10, em 61 % dos fetos com gastrosquise.

Em 2010, Horton et al.¹⁶ também avaliam o padrão de crescimento para cada parâmetro biométrico (DBP, CC, CA, CF e estimativa de peso) em fetos com gastrosquise e comparam com curvas de crescimento de população normal local. Foram incluídos 71 fetos com diagnóstico de gastrosquise, com pelo menos dois exames ultrassonográficos realizados no serviço. A idade gestacional do diagnóstico foi de 17 semanas e 1 dia e a média de exames realizados foi de 5. A circunferência abdominal foi o parâmetro biométrico que mostrou maior desvio em relação à curva de normalidade, encontrando-se próxima ao percentil 10 em todo período gestacional avaliado. Alterações no padrão de crescimento foram encontradas desde as primeiras avaliações e persistiram durante o decorrer da gestação. A restrição de crescimento foi progressiva em 10 % dos fetos, com início a partir da 30^a semana de gestação.

Em 2011, Hussain et al.¹² avaliam, em estudo prospectivo, a correlação entre índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical e alterações da circunferência abdominal nos fetos com gastrosquise isolada e comparam com população de fetos normais. Foram incluídos 52 fetos com gastrosquise, com pelo menos duas avaliações no serviço. Os resultados do estudo evidenciam que fetos com gastrosquise apresentam crescimento mais lento do que os normais e que a circunferência abdominal reduzida apresenta correlação com IP da artéria umbilical aumentado.

Ainda, em 2011, Payne et al.¹⁷ avaliam o peso de nascimento de 179 fetos com gastrosquise comparado a 895 fetos normais. O estudo mostra que a restrição de crescimento nos fetos com gastrosquise aparece no início do segundo trimestre de gestação e piora progressivamente. Além disso, o estudo compara pesos ao nascimento de fetos com gastrosquise e com outras malformações, como renais, cardíacas e cromossomopatias. Os autores concluem que os fetos com gastrosquise apresentaram média de peso de nascimento de 234 gramas a menos do que a média de peso de nascimento de fetos com cromossomopatias.

3.5.2 CAUSAS DA ALTERAÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL NA GASTROSCUISE

A alteração no padrão de crescimento nos fetos com gastrosquise pode ser observada a partir do segundo trimestre de gestação e a causa aparentemente é multifatorial. Alguns autores acreditam que o RCF pode ser decorrente da desnutrição materna, uma vez que as mães de fetos com gastrosquise se caracterizam por apresentar baixo índice de massa corpórea (IMC)¹⁶. Outra explicação sugerida para o RCF nesses fetos é a exposição ao cigarro e uso de drogas¹⁶.

Outras teorias foram propostas para explicar a restrição de crescimento nos fetos com gastrosquise. Em 1993, Fries et al.⁵⁵ sugerem que a perda de proteínas pela parede do intestino exposto no líquido amniótico poderia causar déficit nutricional e, como consequência, alteração no padrão de crescimento fetal.

Em 2000, Dixon et al.⁵⁶ estudam, retrospectivamente, peso e as condições de nascimento em 115 gestações de fetos com diagnóstico de gastrosquise e idade gestacional superior a 30 semanas. Esses fetos foram divididos em 2 grupos. O primeiro com atresia intestinal (16 %) e o segundo, sem atresia intestinal (84%). Os fetos sem atresia intestinal foram significativamente menores do que os do grupo com atresia, sugerindo que a atresia intestinal é um fator protetor de crescimento nesses fetos.

Carroll et al.⁵⁷, em 2001, com o objetivo de avaliar se fetos com gastrosquise apresentam deficiência de proteínas intraútero estudam 12 gestações de fetos com diagnóstico de gastrosquise e comparam com 29 normais e com 2 com onfalocele. A idade gestacional do parto foi de 35 a 42 semanas. Os grupos foram comparados quanto à concentração de proteínas totais no cordão, e no líquido amniótico, concentração de alfa fetoproteína e peso ao nascimento. Os fetos com gastrosquise apresentaram menor concentração sérica de proteínas e maior concentração de proteínas totais e alfafetoproteína no líquido amniótico do que os fetos do grupo controle e onfalocele. Isso sugere que deve existir má absorção ou perda de proteínas

dos fetos com gastrosquise. O estudo sugere que a hipoproteinemia dos fetos com gastrosquise pode justificar o RCF neles observado, uma vez que níveis séricos de proteínas e peso de nascimento foram significativamente menores nos fetos com gastrosquise em relação aos normais.

3 Métodos

4.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

Este é um estudo do tipo coorte retrospectivo.

4.2 ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP em 18/09/2013 número CAAE: 16549913.3.0000.0068 (Anexo 1).

Não foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de estudo retrospectivo, entretanto, foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados do prontuário.

4.3 CASUÍSTICA

Foram avaliados os prontuários dos casos de gastrosquise fetal acompanhados no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de Janeiro de 1999 a Dezembro de 2013.

4.4 MÉTODO

4.4.1 SELEÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO

4.4.1.1 Critérios de Inclusão

Fizeram parte do estudo:

- Gestações únicas com feto vivo no nascimento e com diagnóstico ultrassonográfico de gastrosquise isolada, realizado ou confirmado no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP antes de 24 semanas;
- Gastrosquise fetal isolada confirmada no nascimento (exceto malformações intestinais);
- Pelo menos três avaliações ultrassonográficas no serviço;
- Intervalo de ao menos duas semanas entre os exames ultrassonográficos.

4.4.2 COLETA DE DADOS

Para a seleção dos casos segundo critérios de inclusão, foi utilizado o Sistema Informatizado de Dados Ultrassonográficos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Foram selecionadas as medidas dos parâmetros biométricos (DBP, CC, CA e CF) referentes às avaliações ultrassonográficas realizadas.

O número de exames ultrassonográficos e as informações sobre dados demográficos maternos também foram coletados dos prontuários eletrônicos.

O peso fetal de nascimento foi obtido por meio do programa de enfermaria da Clínica Obstétrica FMUSP e livro de parto do Centro Obstétrico da Clínica Obstétrica nos casos nascidos no Hospital das Clínicas. Para os partos ocorridos em outro serviço, as informações do recém-nascido foram obtidas por meio de contato telefônico.

4.4.3 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DAS GESTANTES COM FETO PORTADOR DE GASTROSQUISE

4.4.3.1 Diagnóstico de gastrosquise

Foi considerada gastrosquise a presença de herniação de vísceras abdominais no líquido amniótico, por meio de abertura na parede abdominal, sem membrana peritoneal recobrimdo o conteúdo exteriorizado. No corte transversal do abdome, identificou-se a abertura da parede abdominal e o cordão umbilical com inserção normal e adjacente à abertura.

4.4.3.2 Seguimento dos casos

As gestantes com diagnóstico pré-natal de gastrosquise fetal são referenciadas ao centro terciário para avaliação especializada, onde se realiza exame minucioso da morfologia fetal para confirmar a anormalidade e investigar a presença de outras malformações associadas.

O protocolo de seguimento fetal é realizado pelo setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica e inclui avaliação ultrassonográfica a cada quatro semanas até a 28ª semana de gestação. Após essa idade gestacional, a avaliação ocorre a cada duas semanas, e, após a 34ª semana, as avaliações são semanais.

As gestantes foram orientadas quanto à importância do repouso físico e da ingesta hídrica (três litros de água por dia) para a manutenção do volume de líquido amniótico⁵⁸.

Os exames ultrassonográficos têm como objetivo avaliar o defeito da parede abdominal, o aspecto das alças intestinais⁵⁹, o crescimento fetal, o volume de líquido amniótico, além do bem-estar fetal. Em cada exame são obtidas medidas do diâmetro biparietal (DBP), da circunferência cefálica (CC), da circunferência abdominal (CA) e do comprimento do fêmur (CF), os quais são armazenados no sistema de laudos ultrassonográficos.

A recomendação de cesárea eletiva agendada com 37 semanas de gestação baseia-se nos maiores índices de óbito fetal e alteração de vitalidade fetal no final do terceiro trimestre, levando à necessidade de cesárea de urgência nesses últimos casos^{60,61}. A programação da cesárea permite o planejamento do nascimento, sem sofrimento fetal, de modo que o recém-nascido receba o atendimento assistencial multidisciplinar, com equipe de cirurgia pediátrica preparada para a correção cirúrgica imediata. O parto é realizado antes de 37 semanas em casos de trabalho de parto prematuro não inibido ou alteração de vitalidade fetal.

4.4.3.2.1 Aparelhos utilizados

Os exames foram realizados pela via transabdominal com transdutor convexo 3,5 MHz, modo B (dinâmico) capacitado com precisão de medida em décimos de milímetros, nos aparelhos disponíveis no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, dentre os quais:

- Corevision, Toshiba (Japão);
- HDI 3000, ATL (EUA);
- Envisor, Philips (Holanda);
- Voluson 730, General Eletric (Áustria).
- Voluson E8, General Eletric (Áustria)

4.4.3.2.2 Datação da Gestação

Para a datação da gestação, foi considerada a idade gestacional estimada pela data da última menstruação (DUM), quando de acordo com a ultrassonografia do primeiro trimestre.

A idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia foi adotada nos seguintes casos:

- DUM incerta / desconhecida;

- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 7 dias, na avaliação do primeiro trimestre (entre 6 a 14 semanas);
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, na avaliação do segundo trimestre.

O parâmetro ultrassonográfico utilizado para datar a gestação no primeiro trimestre foi o comprimento cabeça-nádega, obtido em imagem sagital estrita do pólo cefálico e tronco fetais em posição neutra⁶². No segundo trimestre de gestação, o parâmetro utilizado foi a medida do diâmetro biparietal⁶³.

4.4.3.2.3 Metodologia da avaliação ultrassonográfica fetal

O peso fetal estimado foi calculado pela combinação de quatro parâmetros biométricos: diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento femoral (CF) por meio da fórmula de Hadlock (1985)⁶⁴.

$$\text{Log10(PE)} = 1,3596 + (0,00061 \times \text{DBP} \times \text{CA}) + (0,424 \times \text{CA}) + (1,74 \times \text{CF}) + (0,0064 \times \text{CC}) - (0,00386 \times \text{CA} \times \text{CF})$$

A técnica para a medida do DBP consistiu na visualização do pólo cefálico em corte axial transverso. Os pontos de reparo intracranianos incluíram a foice do cérebro, a cavidade do septo pelúcido, os núcleos talâmicos e os ventrículos laterais. O DBP foi medido a partir da superfície externa da tábua óssea do crânio mais próxima ao transdutor até a margem interna da tábua óssea craniana oposta.

A medida de CC foi realizada no mesmo corte do DBP pela combinação de duas medidas: medidas das superfícies externas das tábuas cranianas no menor e no maior eixo da cabeça fetal.

FONTE: HCFMUSP

Figura 1- Medida de DBP e CC, no segundo trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise

A medida do CA foi obtida a partir de uma imagem transversa do abdome fetal no nível do fígado. Os pontos de reparo intra-abdominais incluem o estômago fetal e a porção umbilical da veia porta esquerda. A medida foi obtida pela combinação do diâmetro anteroposterior e transverso

$$CA = (D1 + D2) \times 1,57$$

em que D1 e D2 eram os diâmetros ortogonais aferidos.

FONTE: HCFMUSP

Figura 2- Medida de CA no segundo trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise

FONTE: HCFMUSP

Figura 3- Medida de CA, no terceiro trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise

Para a medida do CF, o transdutor foi alinhado ao eixo longo da diáfise e mede-se a sua porção ossificada

FONTE: HCFMUSP

Figura 4- Medida de CF, no segundo trimestre de gestação, de feto com diagnóstico de gastrosquise

4.4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS NA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Caracterização da população

Maternas

- Idade materna (em anos);
- Número de gestações (primigesta, secundigesta, tercigesta ou mais);
- Raça (branca, parda ou negra);
- Antecedentes pessoais (sim ou não); tipo de doença
- Tabagismo (sim ou não);
- Via de parto (cesariana ou vaginal).

Fetais

- Idade gestacional no primeiro exame;
- Número de exames de ultrassonografias realizadas na gestação;
- Idade gestacional em cada exame realizado;
- Idade gestacional no parto;
- Peso ao nascimento;
- Sexo do recém-nascido.

No período do estudo, foram acompanhadas 243 gestações com fetos portadores de gastrosquise. Destas, 173 não preencheram os critérios de inclusão estabelecidos: 5 gestações gemelares, 17 gestações com outras malformações fetais associadas, 10 gestações sem obtenção do resultado pós-natal, 16 óbitos intrauterinos, 125 gestações com menos de três avaliações ultrassonográficas no serviço ou a primeira avaliação com idade gestacional acima de 24 semanas.

4.4.5 ANÁLISE DOS DADOS

4.4.5.1 Avaliação do padrão de crescimento

Para a avaliação do padrão do crescimento fetal, foram selecionadas 70 gestações de fetos únicos e com diagnóstico de gastrosquise isolada, primeira avaliação no serviço com idade gestacional inferior a 24 semanas e ao menos três avaliações ultrassonográficas.

As medidas obtidas de cada parâmetro biométrico (CC, CA, CF, CC/CA) e o peso fetal estimado foram plotados nos percentis 10, 50 e 90 da curva de referência específica para cada parâmetro de acordo com a idade gestacional^{65,66}. Neste estudo não foi avaliada a medida do DBP, uma vez que utilizamos como população de referência normal a população de Hadlock et al⁶⁵, em que os autores não fornecem os valores de DBP.

Após ser observado que os fetos com gastrosquise apresentavam sua mediana desviada para baixo em relação ao percentil 50 da população de referência, optou-se por avaliar o déficit de crescimento em porcentual. Foram calculadas as médias das medidas obtidas dos parâmetros biométricos dos fetos com gastrosquise, para cada idade gestacional, e comparadas com as médias das medidas dos fetos normais. Foi checada se a diferença das médias diferiu de zero e se foi significativa.

4.4.5.2 Avaliação do déficit de crescimento

Para a avaliação do déficit de crescimento nos fetos com diagnóstico de gastrosquise, foram determinados três períodos gestacionais e apenas as pacientes com gestações de fetos únicos e com diagnóstico de gastrosquise isolada, primeira avaliação no serviço com idade gestacional inferior a 24 semanas e ao menos uma avaliação ultrassonográfica em cada período gestacional, foram incluídas (n=59).

A determinação desses períodos baseou-se na descrição da literatura de que a alteração de crescimento nesses fetos tem início na segunda metade da gestação⁸.

A escolha das semanas que constituem cada grupo gestacional foi baseada no número de exames realizados nesses períodos, com o intuito de incluir o maior número de casos. Quando a paciente apresentou mais de um exame de ultrassonografia em um mesmo período gestacional, a escolha do exame a ser utilizado foi feita de forma aleatória a partir de um sorteio.

Os três períodos gestacionais são:

1º Período: 20 a 25 semanas e 6 dias

2º Período: 26 a 31 semanas e 6 dias

3º Período: a partir de 32 semanas até o parto

Considera-se déficit de crescimento uma medida abaixo do percentil 10 para idade gestacional.

Para avaliar o déficit de crescimento, em cada período gestacional, as medidas dos parâmetros biométricos dos fetos com gastrosquise foram transformadas em déficit em relação ao percentil 10 de fetos normais e padronizadas pelo desvio padrão segundo a fórmula abaixo:

$$\text{Déficit P10} = \frac{X - \text{valor P10}}{DP}$$

X: Valor medida fetos gastrosquise em determinada idade gestacional

Valor P10: medida do percentil 10 de fetos normais em determinada idade gestacional^{65,66}

DP: Desvio padrão

O déficit de crescimento de cada parâmetro biométrico foi avaliado em cada período gestacional e comparado entre os períodos.

4.4.5.3 Predição de recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG)

Foi considerado pequeno para idade gestacional (PIG) os recém-nascidos com peso ao nascimento abaixo do percentil 10, correspondente a idade gestacional do parto, da população normal brasileira⁶⁷.

Foi examinado, para cada parâmetro biométrico, se a medida do feto com gastrosquise se encontrar abaixo do percentil 10 da população de referência é capaz de predizer recém-nascidos PIG.

Avaliamos, ainda, para cada parâmetro biométrico, a intensidade com que o déficit P10 se encontra distante do percentil 10 da população normal, nos períodos 1 e 2, e, a partir de então, se é capaz de predizer recém-nascidos PIG.

4.4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS (SPSS Inc version 17).

Valeu-se do teste de Kolmogorov-Smirnov para a avaliação de distribuição normal e as variáveis que não foram consideradas normais foram transformadas.

Na análise do padrão de crescimento, para avaliar se as diferenças percentuais das medidas dos fetos com gastrosquise e dos normais eram estatisticamente diferentes de zero foi utilizado o teste t de student.

Na análise do déficit de crescimento, para comparação de um mesmo parâmetro biométrico nos diferentes períodos gestacionais, foi usado o teste de ANOVA de medidas repetidas. Para verificar a diferença percentual das medidas abaixo do percentil 10 das variáveis biométricas e peso fetal estimado, entre os diferentes períodos gestacionais, foi utilizado o teste de Qui-quadrado.

Para predição de recém-nascido com peso abaixo do percentil 10, foi utilizada a análise de regressão logística. Nos casos em que foi avaliada a intensidade que o déficit P10 se afasta do percentil 10 da população normal, o cálculo de chance foi: 1/razão de chance. Para a predição nos casos com medida abaixo percentil 10 da população normal, a chance = razão chance. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5 Resultados

5.1 DESCRIÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES

A idade materna variou de 14 a 30 anos, com média de 20,7 anos (desvio padrão de 3,6 anos).

Gráfico 1- Gráfico de idade materna de 70 gestantes com fetos apresentando gastrosquise - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

Apenas 10 pacientes apresentaram doenças associadas: diabetes mellitus gestacional (n= 4), hipertensão arterial sistêmica (n= 2), epilepsia (n=1), hipotireoidismo (n= 1), Hérnia inguinal (n= 1) e asma (n= 1).

A tabela 1 apresenta a distribuição do número de gestações, etnia, tabagismo e doenças associadas.

Tabela 1- Descrição do número de gestações, etnia , hábito de tabagismo e presença de doenças associadas entre as gestantes de fetos portadores de gastrosquise - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

Variável	Frequência (n)	Proporção (%)
Número de gestações		
Primigesta	55	78,6
Secundigesta	8	11,4
Multigesta	2	2,9
Ignorado	5	7,1
TOTAL	70	100
Etnia		
Branca	39	55,7
Parda	26	37,1
Negra	3	4,3
Ignorado	2	2,9
TOTAL	70	100
Tabagismo		
Sim	12	17,1
Não	48	68,6
Ignorado	10	14,3
TOTAL	70	100
Doenças Associadas		
Sim	10	14,3
Não	48	68,6
Ignorado	12	17,1
TOTAL	70	100

5.2 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS FETAIS

A idade gestacional na primeira avaliação no serviço variou de 15 a 23,7 semanas, com média de 20,1 semanas (desvio padrão de 2,3 semanas).

O número de exames realizados variou de 3 a 9 exames, com média de 6,31 exames (desvio padrão de 1,4).

Com relação à idade gestacional no parto, a mínima foi de 34 e a máximo de 38 semanas. A idade gestacional média foi de 36,3 semanas (desvio padrão 1,1 semanas).

5.3 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO PARTO

O peso médio de nascimento desses fetos foi de 2362 gramas, variando de 1.620 a 3.310 gramas (desvio padrão: 426 gramas), sendo que 24 recém-nascidos (41%) apresentaram peso de nascimento abaixo do percentil 10⁶⁷. A taxa de sobrevivência foi de 92,8%.

A tabela 2 descreve o tipo de parto e sexo dos recém-nascidos.

Tabela 2- Descrição do tipo de parto e gênero dos recém-nascidos com diagnóstico de gastrosquise - HCFMUSP, janeiro de 1999 e dezembro de 2013

Variável	Frequência (n)	Proporção (%)
Tipo de Parto		
Cesárea	65	94,28
Vaginal	5	5,71
TOTAL	70	100
Gênero RN		
Masculino	31	44,3
Feminino	39	55,7
TOTAL	70	100

5.4 DESCRIÇÃO DO PADRÃO DE CRESCIMENTO

Na avaliação do padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise, foram avaliados o padrão de crescimento das variáveis biométricas CC, CA, CF, o peso fetal estimado e a razão CC/CA dos fetos com gastrosquise em comparação com os normais, segundo Hadlock et al.^{65,66}, demonstrado nos gráficos 2 a 6.

Gráfico 2- Gráfico de dispersão da Circunferência Cefálica (CC) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock et al.⁶⁵ - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

• : gastrosquise. Linhas contínuas: superior: percentil 90; média: percentil 50; inferior: percentil 10.

Observa-se que as medidas da circunferência cefálica dos fetos com diagnóstico de gastrosquise encontram-se desviadas para baixo em relação ao percentil 50 dos fetos normais, com poucos apresentando medidas acima do percentil 50. Esse padrão de crescimento pode ser observado em todo o período gestacional avaliado.

Gráfico 3- Gráfico de dispersão da Circunferência Abdominal (CA) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock et al.⁶⁵ - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

• : Medida de CA do feto com gastrosquise. Linhas contínuas representam distribuição de fetos normais: superior: percentil 90; média: percentil 50; inferior: percentil 10

Na análise do gráfico 2, observa-se que a maioria dos fetos com gastrosquise apresentam medidas de CA abaixo do percentil 50, e, em muitos casos, abaixo do percentil 10, sendo que esse padrão de crescimento se mantém durante toda a gestação.

Gráfico 4- Gráfico de dispersão do Comprimento Femoral (CF) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock et al.⁶⁵ - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

• : Medida do CF em feto com gastrosquise. Linhas contínuas representam distribuição de fetos normais: superior: percentil 90; média: percentil 50; inferior: percentil 10

Na análise do comprimento femoral, observa-se que os fetos com gastrosquise apresentam medidas desviadas para baixo do percentil 50, a partir da 24ª semana de gestação e se mantém até o final da gestação.

Gráfico 5- Gráfico de dispersão do Peso Fetal Estimado (PFE) por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) em comparação com a população normal de Hadlock et al.⁶⁶ - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

Medida em PFE do feto com gastrosquise. Linhas contínuas representam distribuição de fetos normais: superior: percentil 90; média: percentil 50; inferior: percentil 10

Observa-se que as medidas do peso fetal estimado dos fetos com diagnóstico de gastrosquise encontram-se desviadas para baixo do percentil 50 em relação aos fetos normais, com poucos apresentando medidas acima do percentil 50. Esse padrão de crescimento pode ser observado em todo o período gestacional estudado.

Gráfico 6- Gráfico de dispersão da razão CC/CA por idade gestacional de 70 fetos com gastrosquise (408 medidas) - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

• : Medida da razão CC/CA do feto com gastrosquise.

Linha pontilhada: linha tendência fetos gastrosquise

Linha contínua: linha de tendência fetos normais

No gráfico da razão CC/CA, a linha de tendência dos fetos normais foi obtida a partir das medidas do percentil 50 de CC e de CA e obtido o valor da razão de CC/CA dos fetos normais, para comparação com fetos com diagnóstico de gastrosquise. Assim como em fetos normais, a razão CC/CA de fetos com gastrosquise diminui com decorrer da gestação, no entanto, com menor intensidade.

A análise dos gráficos evidencia que, a partir de 20 semanas, os fetos com diagnóstico de gastrosquise apresentam alteração do padrão de crescimento quando comparados aos fetos normais^{65,66}, em todos os parâmetros biométricos avaliados.

Para avaliar se a diferença no padrão de crescimento é estatisticamente significativa, optou-se por comparar as médias das medidas dos parâmetros biométricos dos fetos com gastrosquise com as médias dos parâmetros biométricos dos fetos normais, em cada idade gestacional, conforme evidenciado no gráfico 7.

Gráfico 7- Diferença porcentual (%) das médias das medidas dos parâmetros biométricos dos fetos com gastrosquise em relação aos fetos normais^{65,66} em cada idade gestacional - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

CC: circunferência cefálica; CA: circunferência abdominal; CF: comprimento femoral; PFE: peso fetal estimado

A análise do gráfico acima evidencia que, para todos os parâmetros biométricos, a diferença entre as médias das medidas dos fetos com gastrosquise em relação à média das medidas dos fetos normais foi significativamente diferente de zero.

Na avaliação da circunferência cefálica e abdominal, a diferença foi significativa a partir da 21ª semana de gestação ($p < 0,005$). Com relação ao comprimento femoral, esta diferença foi significativa a partir da 24ª semana de gestação ($p < 0,005$) e no caso do peso fetal estimado, a partir de 20 semanas, a diferença foi significativa ($p < 0,001$).

5.5 AVALIAÇÃO DO DÉFICIT DE CRESCIMENTO

Foram incluídos, nesta análise, 59 gestações de fetos com gastrosquise isolada, com pelo menos um exame ultrassonográfico em cada período gestacional.

A tabela 3 apresenta o número de fetos que apresentam medidas de déficit P10 abaixo do percentil 10, para cada parâmetro biométrico, em cada período gestacional. Não foi observada diferença significativa entre os períodos gestacionais para circunferência cefálica ($p=0,783$), circunferência abdominal ($p=0,490$) e comprimento femoral ($p=0,515$). No entanto, para peso fetal estimado, o número de fetos que apresentam medidas déficit P10 abaixo do percentil 10 nos períodos gestacionais 1, 2 e 3 apresentaram diferenças significativas entre si ($p= 0,030$).

Quando comparou-se o período gestacional 1 com 2, observou-se que, no período 2, o percentual de fetos com déficit de percentil 10 abaixo do percentil 10 foi 40% maior em relação ao primeiro período. Quando comparou-se o período gestacional 1 com o 3, observou-se que o percentual de fetos abaixo do percentil 10 foi 93% maior em relação ao primeiro período.

Tabela 3- Número e porcentagem de fetos que apresentam medidas de déficit P10 dos parâmetros biométricos abaixo do percentil 10 de Hadlock et al.^{65,66} nos três períodos gestacionais - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

Variável	I (20 -25+6 sem)		II (26-31+6 sem)		III (32- parto)		P
	n	%	n	%	n	%	
Déficit P10_CC	23	39	27	42,2	25	45,8	0,782
Abaixo P10							
Déficit P10_CA	31	52,5	37	62,7	37	62,7	0,490
Abaixo P10							
Déficit P10_CF	14	23,7	15	16,9	25,4	10	0,515
Abaixo P10							
Déficit P10_PFE	15	25,4	21	49,2	29	35,6	0,030
Abaixo P10							

Teste Qui-quadrado; CC: circunferência cefálica; CA: circunferência abdominal; CF: comprimento femoral; PFE: peso fetal estimado

5.6 PREDIÇÃO DE RECÉM-NASCIDO PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL

No período I (20 a 25 semanas e 6 dias), nenhum dos parâmetros biométricos foi preditor de recém-nascidos PIG, tanto na avaliação da intensidade que o déficit P10 se afasta do percentil 10, quanto na consideração da medida abaixo ou não do percentil 10 (avaliação qualitativa).

Na avaliação qualitativa das variáveis biométricas (medida da variável acima ou abaixo do P10), apenas a circunferência cefálica no período II foi capaz de predizer recém-nascido PIG. Nessa situação, conforme observado na tabela 4, a chance aumenta 6 vezes (chance=razão de chance).

Na avaliação da intensidade que o déficit P10 se afasta do percentil 10⁶⁵ no período gestacional II, apenas as circunferências cefálica e abdominal foram capazes de predizer recém-nascidos PIG, conforme observado na tabela 4. Nessa situação, a chance=1/razão de chance.

Na avaliação de CA, para cada um ponto de déficit P10 que se afasta do percentil 10, aumenta em 79% a chance de o recém-nascido apresentar peso ao nascimento abaixo do percentil 10 (1/0,558).

Na avaliação da CC, para cada um ponto do déficit P10 que se afasta do percentil 10, aumenta 71% a chance de o recém nascido apresentar peso ao nascimento abaixo do percentil 10 (1/0,586).

Tabela 4- Regressão das variáveis biométricas que foram significativas para predição do peso fetal ao nascimento abaixo do percentil 10 de Pedreira et al.⁶⁷ no segundo período gestacional - HCFMUSP, janeiro de 1999 a dezembro de 2013

Variável	Coef Equação	Erro Padrão	P	Razão chance (IC 95%)	Acurácia	S	E
CC<P10	1,804	0,585	0,002	6,071 (1,931-19,092)	71,2	70,8	71,4
Constante	-1,273	0,428	0,003	0,280			
Déficit P10_CC	-0,535	0,253	0,035	0,586 (0,356-0,963)	62,7	33,3	80,0
Constante	-0,289	0,278	0,298	0,749			
Déficit P10_CA	-0,583	0,249	0,019	0,558 (0,343-0,909)	64,4	41,7	82,9
Constante	-0,704	0,321	0,028	0,494			

Coef: Coeficiente; S: Sensibilidade; E: Especificidade; CC: circunferência cefálica;
CA: circunferência abdominal

Model Fit: Cox & Snwl R Square

A tabela 5 apresenta os valores em milímetros da medida de circunferência abdominal correspondente ao percentil 10 de Hadlock et al.⁶⁵, o valor em milímetros corresponde a 1 desvio do déficit P10_CA que se afasta do percentil 10 e a medida de CA, em milímetros, correspondente a um desvio de déficit P10, para cada idade gestacional, no período II.

Tabela 5 – Medidas de circunferência abdominal que correspondem 1 desvio do déficit P10 que se afasta do percentil 10⁶⁵ por idade gestacional (semanas)

Idade Gestacional	Número casos	P10 CA (mm) Hadlock	CA (mm) 1 Déficit P10_CA	1 desvio Déficit P10_CA (mm)
26	4	201	188,5	12,5
27	9	211	201,3	9,7
28	14	220	204,5	15,5
29	6	230	219,2	10,8
30	13	239	225,8	13,2
31	13	249	235,2	13,8

CA: Circunferência abdominal; mm: milímetros; P10: percentil 10.

-1 DP = medida CA 1 déficit P10 – medida CA P10⁶⁵ (DP= desvio padrão; P10= percentil 10)

6 Discussão

Restrição de crescimento é uma complicação frequente nos fetos com gastrosquise com incidência variando de 15- 61%^{13,14,15}. No presente estudo, observam-se 41% de RN com peso ao nascimento abaixo do percentil 10. Puliglanda et al.¹³ relatam uma incidência de RCF de 15%, Japaraj et al.¹⁴, 42% e Netta et al.¹⁵, 61%. Entretanto, apesar do porcentual elevado de baixo peso ao nascimento, os estudos não são concordantes em relação a pior prognóstico desses recém-nascidos^{9,13,14}.

A restrição de crescimento fetal em gastrosquise parece ser intrínseca à malformação e não à insuficiência placentária, uma vez que a avaliação da dopplervelocimetria umbilical nesses casos encontra-se dentro da normalidade¹³. Portanto, a curiosidade de conhecer melhor o padrão de crescimento intrauterino nos fetos com gastrosquise em relação aos fetos normais nos instigou a realizar este estudo.

Para a análise do padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise, foram avaliadas as medidas dos parâmetros biométricos (circunferência cefálica: CC; circunferência abdominal: CA; comprimento femoral: CF; razão CC/CA; peso fetal estimado:PFE) e comparadas com as medidas obtidas de uma população normal. A maioria dos serviços, incluindo a Clínica Obstétrica do HCFMUSP, utiliza a curva de normalidade de Hadlock et al.^{65,66} para avaliação dos parâmetros biométricos e crescimento fetal. Por conta disso, a curva de normalidade de Hadlock et al.^{65,66} foi utilizada neste estudo como referência de população normal.

Observam-se que fetos com gastrosquise isolada exibem um padrão de desaceleração do crescimento, a partir da segunda metade de gestação. A redução da circunferência abdominal nesses fetos é esperada, uma vez que existe herniação dos órgãos intra-abdominais com sua exposição no líquido amniótico, e, como consequência, diminuição da medida de CA. Esse padrão é observado neste estudo, em que a maioria dos fetos apresenta

medida de CA abaixo do percentil 50, durante todo o período gestacional avaliado.

A alteração no padrão de crescimento também acomete a circunferência cefálica e comprimento femoral, em que a maioria das medidas esteve abaixo do percentil 50, durante o período gestacional estudado.

Para avaliar se a diferença observada nos gráficos é significativa, optou-se por comparar as médias obtidas das medidas dos parâmetros biométricos dos fetos com gastrosquise, por idade gestacional, com a média das medidas de fetos normais. Observou-se que para todos os parâmetros biométricos, a média das medidas dos fetos com gastrosquise, em comparação aos fetos normais, foi significativamente diferente. Na avaliação do peso fetal estimado a diferença foi significativa a partir da 20ª semana de gestação. Para a circunferência cefálica e abdominal, a diferença entre as médias dos dois grupos foi significativa a partir de 21ª semana e, para o comprimento femoral, apenas a partir da 24ª semana de gestação. Portanto, o comprimento femoral parece ser o último parâmetro a sofrer as alterações de crescimento na gastrosquise fetal.

Outra observação do padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise é que a diferença entre as médias das medidas dos parâmetros biométricos se mantém constante durante todo o período avaliado. Por exemplo, a média das medidas da CC com 25 semanas de gestação apresentou uma diferença percentual de -5,7% em relação à média dos fetos normais e essa diferença foi de -5,4% com 29 semanas de gestação e -4,6% com 33. O mesmo ocorre em todos os demais parâmetros (CA, CF e PFE), embora em proporções diferentes. Uma possível explicação para esse fato, é que, uma vez desencadeado o processo que leva os fetos com gastrosquise a alterarem seu padrão de crescimento, aparentemente, isso não se reverte e nem progride com o evoluir da gestação. Essa observação corrobora o que foi descrito por Horton et al.¹⁶, em que a

restrição de crescimento não foi progressiva em 90% dos fetos com gastrosquise.

A razão CC/CA nos fetos com gastrosquise apresentou comportamento semelhante, embora menos acentuado, aos fetos normais, com redução da razão com o decorrer da gestação. O padrão de comportamento da razão CC/CA sugere um déficit de crescimento simétrico nos fetos com gastrosquise, conforme sugerido por Payne et al.¹⁷.

A alteração no padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise, envolvendo todos os parâmetros biométricos, já foi demonstrada em dois estudos anteriores (Netta et al.¹⁵; Horton et al.¹⁶). Entretanto, referidos estudos se limitam a comparar as medidas dos fetos com gastrosquise, a partir dos percentis 10, 50 e 90 da população local.

Netta et al.¹⁵ descrevem que as medidas de todos os parâmetros biométricos avaliados dos fetos com gastrosquise estiveram abaixo do percentil 50 da curva de normalidade, com peso médio ao nascimento de 2.359 gramas. Não é possível, a partir dos dados apresentados, concluir se o padrão de crescimento desses dois grupos é significativamente diferente.

Horton et al.¹⁶ estudaram número de gestações semelhante ao nosso, 71 casos. Os autores descrevem que a alteração no padrão de crescimento, para todas as variáveis biométricas, tem início a partir do segundo trimestre da gestação. A circunferência abdominal foi a variável que apresentou maior desvio em relação aos fetos normais. No entanto, não descrevem se o desvio foi significativo para nenhuma das variáveis. Os autores também referem que a restrição de crescimento não foi progressiva em 90% dos fetos avaliados, porém, não apresentam cálculo estatístico para justificar tal afirmação.

Na avaliação do padrão de crescimento, apesar de ter sido observado que existe uma diferença significativa entre as médias das medidas obtidas dos fetos com gastrosquise em comparação com os normais, e que tais diferenças se mantêm durante toda a segunda metade da gestação,

procuramos identificar se existe um período da gestação em que esse déficit é mais importante.

Dividimos a segunda metade da gestação em três períodos gestacionais: período I: 20 a 25 semanas e 6 dias; período II: 26 a 31 semanas e 6 dias; período III: 32 semanas até o parto. A escolha das semanas que constituem cada grupo gestacional foi baseada no número de exames realizados nesses períodos, com o intuito de incluir o maior número de casos.

Não foi observada diferença entre os períodos para CC, CA, CF e razão CC/CA. No entanto quando avaliamos o PFE observamos que houve diferença entre os períodos estudados. Uma das explicações pode ser o fato de que a diferença entre as médias de comprimento femoral dos fetos com gastrosquise e os normais só é observada a partir de 24 semanas, e como CF é um dos parâmetros utilizados para cálculo de PFE, pode justificar a diferença encontrada entre os períodos 1 com 2 e 1 com 3.

Para avaliar se existe um período gestacional em que o déficit de crescimento das medidas dos parâmetros biométricos dos fetos com gastrosquise é capaz de prever, peso ao nascimento abaixo do percentil 10, foram realizadas dois tipos de avaliação.

Primeiramente, foi analisado se apenas a medida abaixo do percentil 10 (sim ou não) seria preditiva de recém-nascidos PIG. Nessa análise, apenas a CC no período II se mostrou significativa, podendo ser utilizada na predição de recém-nascidos PIG (Tabela 4). Sendo assim, quando um feto com gastrosquise apresenta medida de CC abaixo do percentil 10 de Hadlock et al.⁶⁵, entre 26 semanas e 31 semanas e 6 dias, a chance de ser um recém-nascido PIG, aumenta em média, 6 vezes. Esse tipo de avaliação é de fácil aplicabilidade clínica, uma vez que, ao medir a CC, o aparelho ultrassonográfico mostra o percentil que aquela medida se encontra em comparação à população normal de Hadlock et al.⁶⁵.

Uma possível explicação para esse achado seria o fato de que, assim como CA, a medida de CC sofre diminuição de velocidade de crescimento

precocemente, sendo que, com 21 semanas, fetos com gastrosquise apresentam a média das medidas de CC significativamente menor do que o observado em fetos normais. O fêmur aparentemente é acometido de forma menos intensa, já que somente observamos diferenças de medida em relação aos fetos normais, a partir de 24 semanas de gestação, e, portanto, não é capaz de prever os recém-nascidos PIG. A medida de CA, apesar de ser acometida precocemente, está diminuída em todos os fetos com gastrosquise, uma vez que a doença é decorrente de um defeito na parede abdominal, e, por conta disso, talvez não seja capaz, de forma tão importante como o CC, de distinguir recém-nascidos PIG dos AIG (peso adequado para idade gestacional). Com relação ao PFE, como se trata de uma combinação das medidas dos demais parâmetros biométricos, pode ter uma menor sensibilidade para prever um recém-nascido PIG.

Em uma segunda avaliação, analisamos a intensidade com que as medidas dos déficits do percentil 10, dos diversos parâmetros biométricos, se afasta do percentil 10, e, nesse caso, apenas CC e CA, no segundo período (26 semanas a 31 semanas e 6 dias), se mostraram capazes de prever recém-nascidos PIG.

Na prática clínica, fica fácil a predição de um recém-nascido PIG pela avaliação de CC, já que basta observar, no período II, se essa medida se encontra ou não abaixo do percentil de Hadlock et al.⁶⁵. No entanto, para prever recém-nascidos PIG a partir da medida de CA, é necessário transformar 1 desvio de déficit de percentil 10 e uma medida em milímetros.

A partir da análise da tabela 5, observam-se que 1 desvio do déficit percentil 10 de CA para 28 semanas, corresponde a 15,5 mm. Como a medida de percentil 10 de CA para 28 semanas da população normal⁶⁵ é de 220 mm, quando um feto com gastrosquise apresenta medida de CA inferior a 204,5 mm ($220 - 15,5$), a chance de ser um recém-nascido PIG é de 79%.

Gutierrez et al.⁶⁸, em seu estudo, referem que o total de nutrientes necessário para uma adolescente grávida é semelhante ao de uma mulher adulta grávida. No entanto, as gestantes jovens têm o hábito de se alimentar

de forma inadequada. Geralmente, elas engravidam em um estado de déficit nutricional, e a desnutrição materna pode ser uma das causas de restrição de crescimento fetal. Como as mães de fetos com gastrosquise são, na maioria das vezes, jovens, neste estudo a média de idade foi de 20,3 anos (desvio padrão: 3,6 anos), uma das causas que pode explicar a alteração de potencial de crescimento desses fetos pode ser a desnutrição materna característica de gestantes jovens.

O tabagismo é frequentemente associado ao restrição de crescimento fetal, em especial, quando a gestante fuma no terceiro trimestre de gestação³¹. Em nosso estudo, observamos que apenas 17,1% das gestantes referiram ser tabagistas. Portanto, não acreditamos que o tabagismo possa ser uma das causas de restrição de crescimento observado nos fetos com gastrosquise.

Uma outra tentativa de explicar o restrição de crescimento fetal é a insuficiência placentária, já que a alteração no padrão de crescimento ocorre a partir da segunda metade de gestação. Hassain et al.¹² estudaram o índice de pulsatilidade da artéria umbilical dos fetos com gastrosquise e observaram que este é maior nos fetos com gastrosquise do que em fetos normais, o que sugere que os primeiros podem estar submetidos a uma situação de hipóxia crônica e, conseqüentemente, restrição de crescimento.

Payne et al.¹⁷ detectam a presença de corangiose e edema viloso em placentas de fetos com gastrosquise. Essas alterações histológicas sugerem disfunção placentária, que pode contribuir para a restrição de crescimento desses fetos.

Em estudo de Carroll et al.⁵⁷, fetos com gastrosquise apresentaram menor concentração sérica de proteínas e maior concentração de proteínas total e alfafetoproteínas no líquido amniótico do que os fetos do grupo controle e onfalocele. Isso sugere que deve existir má absorção ou perda de proteínas dos fetos com gastrosquise. O estudo sugere que a hipoproteinemia observada nos fetos com gastrosquise pode justificar o

RCF, uma vez que níveis séricos de proteína e peso no nascimento foram significativamente menores neles do que nos fetos normais.

Dixon et al.⁵⁶ dividem os fetos com gastrosquise em dois grupos: com atresia intestinal e sem atresia intestinal. A partir de então, é avaliado o padrão de crescimento dos fetos dos dois grupos e observa-se que aqueles com diagnóstico de atresia intestinal apresentaram menor número de casos de restrição de crescimento do que os sem atresia intestinal, com diferença estatisticamente significativa ($P: 0,02$). Os autores sugerem que a perda de proteínas pela parede da alça intestinal exposta no líquido amniótico pode ser maior nos fetos que apresentam intestino com função normal, do que naqueles com atresia intestinal, sugerindo que atresia intestinal possa ter um efeito protetor no crescimento desses fetos.

Acreditamos que a herniação dos órgãos abdominais por meio do defeito de parede abdominal, característica dos fetos com gastrosquise, originando uma medida de circunferência abdominal reduzida, não é o único motivo que os leva a apresentarem peso fetal estimado abaixo do esperado para cada idade gestacional. Uma vez que todos os parâmetros biométricos apresentam a maioria das medidas abaixo do percentil 50 quando comparados a fetos normais, acreditamos que se trata de uma restrição de crescimento fetal simétrico, em que, talvez, haja uma associação entre todos os fatores citados anteriormente.

Em nossa opinião, o mecanismo que leva os fetos com gastrosquise a apresentarem uma desaceleração no seu padrão de crescimento, ocorre até a 24^a semana, quando o fêmur começa a alterar seu padrão de crescimento. Em um estudo recentemente publicado por James et al.⁶⁹, os fetos com gastrosquise têm diminuição da velocidade de crescimento de DBP, CC e CA até 25 semanas de gestação, com normalização da velocidade a partir de então.

Acreditamos, então, que os fetos com diagnóstico de gastrosquise apresentam redução da velocidade de crescimento até a 24^a semana de gestação, provavelmente por causa multifatorial. A partir de 25 semanas,

eles retomam a velocidade de crescimento, mantendo-se constante até o parto. Como na literatura não foram observadas alterações de dopplerfluxometria nesses fetos¹³, acreditamos que não há associação com insuficiência placentária.

O ideal, a partir de um maior número de casos, é que fosse elaborada uma curva de padrão de crescimento específica para os fetos com gastrosquise, tranquilizando dessa forma, tanto as gestantes, quanto a equipe médica, quanto a constatação de que feto com gastrosquise está crescendo dentro do esperado para aquela população específica. Dessa maneira, seria considerado com RCF, fetos com peso fetal estimado abaixo do percentil 10 para a população de gastrosquise, e não em relação à população de fetos normais.

Para um futuro próximo, pretendemos desenvolver uma curva de crescimento específica para esses fetos, além de estudar possíveis mecanismos que possam alterar a velocidade de crescimento dos fetos com gastrosquise.

7 Conclusão

O presente estudo permitiu concluir que:

- a) Fetos com gastrosquise apresentam medidas dos parâmetros biométricos significativamente menores do que fetos normais a partir de 20 semanas de gestação.
- b) Na avaliação de déficit de crescimento, observa-se maior incidência de fetos com restrição de crescimento com o decorrer da gestação.
- c) Medidas de CC e CA abaixo do percentil 10 entre 26 e 31 semanas e 6 dias, predizem recém-nascidos com baixo peso no nascimento.

8 Anexos

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: GASTROSQUISE FETAL: ESTUDO DO PADRÃO DE CRESCIMENTO E DA ESTIMATIVA DO PESO FETAL
Pesquisador Responsável: Maria de Lourdes Brizot **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Sandra Frankfurt Centofanti **CAAE:** 16549913.3.0000.0068
Co-autores: Adolfo Liao, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Marcelo Zugaib
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Orientador: Maria de Lourdes Brizot
Instituição: HCFMUSP
Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10771

Número do Parecer: 399.719

Data da Relatoria: 18/09/2013

Apresentação do Projeto: Gastrosquise é um defeito de parede abdominal em que ocorre a evisceração dos órgãos intra-abdominais para a cavidade amniótica. A incidência de restrição de crescimento fetal varia de 15 a 47% com peso médio ao nascimento de 2400 gramas. Em fetos com gastrosquise a estimativa ultrassonográfica do peso pode estar prejudicada uma vez que a maioria das fórmulas utilizadas valoriza a medida da circunferência abdominal. Os pesquisadores propõem estudo retrospectivo de 40 gestações de fetos com gastrosquise isolada acompanhados no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2012, para avaliação do padrão de crescimento fetal. Serão incluídos os casos com primeira avaliação no serviço realizada até 23 semanas de gestação e com exames repetido em intervalos de, no máximo, quatro semanas, até o parto. As variáveis biométricas fetais serão comparadas com as curvas de crescimento de fetos normais. Para o cálculo das estimativas de peso fetal serão utilizadas as biometrias da última avaliação ultrassonográfica, realizada até duas semanas do parto. A eficácia de cada uma das fórmulas será avaliada pela comparação do peso estimado obtido com o peso no nascimento. Para o desenvolvimento de nova fórmula, serão selecionadas as biometrias obtidas até duas semanas antes do parto. A eficácia desta fórmula será avaliada pela comparação do peso estimado obtido com o peso no nascimento.

Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: avaliação do padrão de crescimento em fetos com gastrosquise. Objetivo Secundário: avaliação da estimativa do peso fetal: a. desenvolver fórmula específica para a estimativa do peso b. comparar fórmula desenvolvida com as fórmulas de melhores desempenhos, para gastrosquise fetal, já descritas na literatura.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos referem-se à quebra de confidencialidade das informações contidas no prontuário. Os pesquisadores asseguram a confidencialidade. Os benefícios referem-se à possibilidade de se obter maior conhecimento científico.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é bem apresentada e trará contribuições para o conhecimento científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O TCLE é dispensado.

Recomendações: Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Pela aprovação.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 20 de Setembro de 2013

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

9 Referências^{*}

^{*} De acordo com o estilo Vancouver

1. Lammer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: a gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. *AM J Med Genet*. 2008 Aug 15;148C(3):213-8.
2. Saada J, Oury JF, Vuillard E, Guibourdenche J, Lagausie P, Sterkers G, Bruner JP, Luton D. Gastroschisis. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48(4): 964-972.
3. David AL; Tan A, Curry J. Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Prenatal Diag*. 2008 Jul;28(7):633-44.
4. Chen IL, Lee SY, Yang MCO, Chao PH, Liu CA, Chen FS, Chung MY, Chen CC, Huang HC. Clinical presentation of children with gastroschisis and small for gestational age. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(4):219-222.
5. Fratelli N, Papageorgiou AT, Bhide A, Sharma A, Okoye B, Thilaganathan B. Outcome of antenatally diagnosed abdominal wall defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:226-270.
6. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, Grosfeld JL. Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg*. 2001;36(1):51-55.
7. Abdullah F, Arnold MA, Nabaweesi R, Fischer AC, Colombani PM, Anderson KD, Lau H, Chang DC. Gastrochisis in the United States 1988-2003: analysis and risk categorization of 4344 patients. *J Perinatol*. 2007;27(1):50-55.

8. Chaudhury P, Haeri S, Horton AL, Wolfe HM, Goodnight WH. Ultrasound prediction of birthweight and growth restriction in fetal gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):395.e1-5.
9. Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Barber RG, Megison SM, Twickler DM, Dashe JS. Outcomes of pregnancies with fetal gastroschisis. *Obstet Gynecol.* 2007 Sep;110(3):663-8.
10. Lausman AY, Langer JC, Tai M, Seaward PG, Windrim RC, Kelly EN, Ryan G. Gastroschisis: what is the average gestational age of spontaneous delivery? *J Pediatr Surg.* 2007 Nov;42(11):1816-21.
11. Tam Tam KB, Briery C, Penman AD, Bufkin L, Bofill JA. Fetal gastroschisis: epidemiological characteristics and pregnancy outcomes in Mississippi. *AM J Perinatol.* 2011;28:689-694.
12. Hussain U, Daemen A, Missfelder-Lobos H, Moor B de, Timmerman D, Bournes T, Lees C. Umbilical artery pulsatility index and fetal abdominal circumference in isolated gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5): 538-542.
13. Puliglanda PS, Janvier A, Flageole H, Bouchard S, Mok E, Laberge JM. The significance of intrauterine growth restriction is different from prematurity for the outcome of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2004;39(8):1200-1204.
14. Japaraj RP, Hockey R, Chan FY. Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:329-333.
16. Horton AL, Powell MS, Wolfe HM. Intrauterine growth patterns in fetal gastroschisis. *Am J Perinatol.* 2010;27:211-218.

-
15. Netta DA, Wilson RD, Visintainer P, Johnson MP, Hedrick HL, Flake AW, Adzick NS. Gastroschisis: growth patterns and a proposed prenatal surveillance protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22:352-357.
 17. Payne NR, Simonton SC, Olsen S, Arnesen MA, Pflieger KM. Growth restriction in gastroschisis: quantification of its severity and exploration of a placental cause. *BMC Pediatrics.* 2011;11-90.
 18. Curry JL, McKinney P, Thornton JG, Stringer MD. The etiology of gastroschisis. *BJOG.* 2000;23:291-293.
 19. Adams SR, Durfee S, Pettigrew C, Katz D, Jennings R, Ecker J, House M, Benson CB, Wolfberg A. Accuracy of sonography to predict estimated weight in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med.* 2012;31(11):1753-1758.
 20. South AP, Marshall DD, Bose CL, Laughon MM. Growth and neurodevelopment at 16 to 24 months of age for infants Born with gastroschisis. *J Perinatol.* 2008;28(10):702-706.
 21. Emusu D, Salihu HM, Aliyu ZY, Pierre-Louis BJ, Druschel CM, Kirby RS. Gastroschisis, low maternal age, and fetal morbidity outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(10):649-654.
 22. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, Martinez-Frias ML, Bermejo E, Marengo L, Kucik J, Siffel C, Halliday J, Gatt M, Annerèn G, Bianchi F, Canessa MA, Danderfer R, de Walle H, Harris J, Li Z, Lowry RB, McDonell R, Merlob P, Metneki J, Mutchinick O, Robert-Gnansia E, Scarano G, Sipek A, Pötsch S, Szabova E, Yevtushok L. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A.* 2007 Apr 1;143(7):660-71.

23. Nicholas SS, Stamilio DM, Dicke JM, Gray DL, Macones GA, Odibo AO. Predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with abdominal wall defects using prenatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:383.e1-6.
24. Sydorak RM, Nijagal A, Sbragia L, Hirose S, Tsao K, Phibbs RH, Schmitt SK, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Albanese CT. Gastroschisis: small hole, big cost. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1669-1672.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013 May;121(5):1122-113.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and managements of the small for gestacional-age fetus. Green-top guideline. 2013 Feb;31.
27. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007;110 (4):904-912.
28. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to the maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994;84:1127-1131.
29. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Dec;40(4):723-729.
30. Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal eposure to folic acid antagonist and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *CMAJ.* 2008 Dec 2;179(12):1263-1268.
30. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355(9198):87-92.

-
31. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health*. 1994 Jul;84(7):1127-1131.
 32. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:228-235.
 33. Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, Croci D, Fumarola C, Mai R, Molteni F, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(6):555-557.
 34. Mastroiacovo P, Bertollini R, Licata D. Fetal growth in the offspring of epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol Scand*. 1988;78:110-114.
 35. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol*. 1991;36:243-248.
 36. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med*. 1980;68:122-140.
 37. Antonov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr*. 1947;30:250-259.
 38. Smith CA. Effects of maternal under nutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). *J Pediatr*. 1947;30:229-243.
 39. Gross SJ. Intrauterine growth restriction. A genetic perspective. *Clin Obstet Gynecol*. 1997 Dec;40(4):730-739.

40. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; Feb;168(2): 547-555.
41. Petrovic B, Ljubic A, Nikolic L. Chromosomal aberrations as etiological factors of intrauterine growth retardation. *Vojnosanit Pregl.* 2008; Mar 65(3):195-198.
42. Eggermann T, Curtis M, Zerres K, Hughes HE. Maternal uniparental disomy 16 and genetic counseling: new case and survey of published cases. *Genet Couns.* 2004;15(2):183-190.
43. Kotzot D. Maternal uniparental disomy 14 dissection of the phenotype with respect to rare autosomal recessively inherited traits, trisomy mosaicism, and genomic imprinting. *Ann Genet.* 2004 Jul-Sep;47(3):251-260.
44. Spiro RP, Christian SL, Ledbetter DH, New MI, Wilson RC, Roizen N, Rosenfield RL. Intrauterine growth retardation associated with maternal uniparental disomy for chromosome 6 unmasked by congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 1999 Nov;46(5):510-513.
45. Gross SJ. Intrauterine growth restriction. A genetic perspective. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Dec;40(4):730-739.
46. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82(1):83-90.
47. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, Cahill AG. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):662-665.

-
48. Malik S, Cleves MA, Zhao W, Correa A, Hobbs CA. Association between congenital heart defects and small for gestacional age. National Birth Defects Prevention Study. *Pediatrics*. 2007;119:976-982.
 49. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med*. 1997;16:13-6.
 50. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1049-1057.
 51. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73:529-534.
 52. Shanklin DR. The influence of placental lesions on the newborn infant. *Pediatr Clin North Am*. 1970;17(1):25-42.
 53. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placental previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2011;98:299-306.
 54. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *AM J Epidemiol*. 2001;153:332-337.
 55. Fries MH, Filly RA, Callen PW, Goldstein RB, Goldberg JD, Golbus MS. Growth retardation in prenatally diagnosed cases of gastroschisis. *J Ultrasound Med*. 1993;12:583-588.
 56. Dixon JC, Penman DM, Soothil PW. The influence of bowel atresia in gastroschisis on fetal growth, cardiotocograph abnormalities and amniotic fluid staining. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107(4):472-475.

57. Carroll SGM, Kuo PY, Kyle PM, Soothill PW. Fetal protein loss in gastroschisis as an explanation of associated morbidity. *AM J Obstet Gynecol.* 2001;184:1297-1301.
58. Brizot ML, Liao AW, Nomura RM, Francisco RP, Zugaib M. Changes in amniotic fluid index after maternal oral hydration in pregnancies with fetal gastroschisis: initial observation. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(2):87-91.
59. Garcia L, Brizot M, Liao A, Silva MM, Tannuri AC, Zugaib M. Bowel dilatation as a predictor of adverse outcome in isolated fetal gastroschisis. *Prenat Diagn.* 2010 Oct;30(10):964-9.
60. Heinig J, Muller V, Schmitz R, Lohse K, Klockenbush W, Steinhard J. Sonographic assessment of the extra-abdominal fetal small bowel in gastroschisis: a retrospective longitudinal study in relation to prenatal complications. *Prenat Diagn.* 2008 Feb;28(2):109-114.
61. Cohen-Overbeek TE, Hatzmann TR, Steegers EA, Hop WC, Wladimiroff JW, Tibboel D. The outcome of gastroschisis after a prenatal diagnosis or a diagnosis only at birth. Recommendations for prenatal surveillance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jul;139(1):21-27.
62. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975 Sep;82(9):702-710.
63. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. How accurate is second trimester fetal dating? *J Ultrasound Med.* 1991 Oct;10(10):557-561.
64. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and fêmur measurements: a prospective study. *AM J Obstet Gynecol.* 1985; 151:333-337.

-
65. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK: Estimating fetal age: Computer- assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984;152:497-501.
66. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB. Sonographic detection of fetal intrauterine growth retardation. *Radiology*. 1983;12:28.
67. Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Birth weight patterns by gestacional age in Brazil. *An Acad Brás Cienc*. 2011;83(2):619-625.
68. Gutierrez Y, King JC. Nutrition during teenage pregnancy. *Pediatr Ann*. 1993 Feb;22(2):99-108.
69. James CP, Elkhoul M, Ghionzoli M, Chitty L, Altman D, David AL. Fetuses with gastroschisis have a reduced growth trajectory in the first half of gestation which normalizes in late gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jun; Jun; 99 Suppl 1:A98..