

Liz Leite Oliveira Ferreira

Gastrosquise fetal: construção e validação de curvas de referência de parâmetros biométricos ultrassonográficos e de 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: Profa. Dra. Agatha Sacramento Rodrigues

São Paulo

2022

Liz Leite Oliveira Ferreira

**Gastrosquise fetal: construção e validação de curvas de
referência de parâmetros biométricos ultrassonográficos e de
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: Profa. Dra. Agatha
Sacramento Rodrigues

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Liz Leite Oliveira

Gastrosquise fetal: construção e validação de curvas de referência de parâmetros biométricos ultrassonográficos e de peso no nascimento / Liz Leite Oliveira Ferreira. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetria e Ginecologia.

Orientadora: Agatha Sacramento Rodrigues.

Descritores: 1.Gastrosquise 2.Desenvolvimento fetal 3.Gráficos de crescimento 4.Recém-nascido pequeno para a idade gestacional 5.Peso fetal 6.Peso ao nascer

USP/FM/DBD-188/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cláudio e Lana, por acreditarem no que há de melhor em mim desde sempre e serem incansáveis ao me incentivar em cada desafio que vivi.

Ao Atemir, meu marido e melhor amigo, pelo apoio, paciência e toda abdicação que teve em prol deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Maria de Lourdes Brizot, exemplo de integridade pessoal e profissional, pela paciência, direcionamentos e dedicação.

À Prof. Dra. Agatha Sacramento Rodrigues, pela orientação e dedicação destinada ao presente trabalho.

Aos professores Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, Dr. Adolfo Wenjaw Liao e Dra. Mariana Azevedo carvalho, pelas considerações e valiosas contribuições durante a qualificação.

À sra. Lucinda Cristina Pereira, secretária de pós-graduação em ginecologia e obstetrícia, pela simpatia e disponibilidade.

Aos colegas de medicina fetal, pós-graduação e de ambulatório de Defeitos de Parede Abdominal, em especial Gilmar e Samirah, pela convivência.

A todos os médicos assistentes, docentes, residentes, estagiários, equipe de enfermagem, assistentes sociais, psicologia, secretaria, informática e arquivo médico da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – essenciais para a pesquisa científica e assistência multiprofissional às pacientes.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo e apoio durante os anos dedicados ao presente estudo.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de *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. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	22
3 REVISÃO DE LITERATURA	24
3.1 Gastrosquise	24
3.1.1 Definição	24
3.1.2 Epidemiologia	25
3.1.3 Etiopatogenia	25
3.1.4 Complicações e prognóstico	26
3.2 Crescimento fetal e gastrosquise	26
3.2.1 Elaboração e validação de curvas de crescimento fetal	29
4 MÉTODOS	31
4.1 Delineamento da pesquisa	32
4.2 Ética	32
4.3 Casuística	33
4.3.1 Seleção e coleta de dados	33
4.3.2 Critérios de inclusão	33
4.4 Protocolo de atendimento das gestantes com feto portador de gastrosquise	34
4.4.1 Datação da gestação	34
4.4.2 Diagnóstico de gastrosquise	34
4.4.3 Seguimento dos casos	35
4.5 Variáveis analisadas	38
4.6 Cálculo do tamanho amostral	38
4.7 Análise estatística	39
5 RESULTADOS	42

5.1	Caracterização da população	42
5.2	Caracterização das variáveis fetais e do parto	42
5.3	Descrição das curvas biométricas	43
5.3.1	Diâmetro biparietal	43
5.3.2	Circunferência cefálica	43
5.3.3	Circunferência abdominal	44
5.3.4	Comprimento do Fêmur	44
5.3.5	Peso fetal estimado	44
5.4	Análise comparativa com outras curvas	45
5.5	Peso no nascimento	51
5.6	Comparação com o peso de nascimento observado com o esperado nas diferentes curvas	54
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÕES	60
8	ANEXOS	62
9	REFERÊNCIAS	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Apresentação clínica da Gastrosquise em recém-nascido, com exteriorização de alças intestinais à direita da inserção abdominal do cordão umbilical. (Fonte: HCFMUSP)	25
Figura 2 -	Imagem ultrassonográfica demonstrando técnica de medida do diâmetro biparietal e circunferência cefálica (Fonte: HCFMUSP)	37
Figura 3 -	Imagem ultrassonográfica demonstrando técnica de medida da circunferência abdominal em feto com gastrosquise (Fonte: HCFMUSP)	37
Figura 4 -	Imagem ultrassonográfica demonstrando técnica de medida do comprimento do fêmur. (Fonte: HCFMUSP)	38

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas das 232 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	42
Tabela 2 -	Magnitude da diferença entre as curvas construídas nesse estudo e as curvas utilizadas para comparação ^{27,28,29}	51
Tabela 3 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso em gramas no nascimento de Recém-nascidos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	52
Tabela 4 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso em gramas no nascimento de Recém-nascidos do sexo masculino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	52
Tabela 5 -	Comparação do peso do nascimento com o peso esperado (percentil 50) por cada curva	54
Tabela 6 -	Percentis (P) 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do diâmetro biparietal (DBP), em milímetros, para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	68
Tabela 7 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do diâmetro biparietal (DBP) para fetos do sexo masculino com gastrosquise, em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	68
Tabela 8 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 de circunferência cefálica (CC) para fetos do sexo feminino com gastrosquise, em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	69

Tabela 9 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 de circunferência cefálica (CC) para fetos do sexo masculino com gastrosquise, em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	69
Tabela 10 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 de circunferência abdominal (CA), em milímetros para cada idade gestacional fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	70
Tabela 11 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do comprimento do fêmur, em milímetros para cada idade gestacional de fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	70
Tabela 12 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso fetal estimado para fetos com gastrosquise do sexo feminino, em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	71
Tabela 13 -	Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso fetal estimado para fetos com gastrosquise do sexo masculino, em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP	71

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Gráfico de dispersão do diâmetro biparietal de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{25,30,31} 46
- Gráfico 2** - Gráfico de dispersão da circunferência cefálica de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{27,28,29} 47
- Gráfico 3** - Gráfico de dispersão da circunferência abdominal de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{27,28,29} 48
- Gráfico 4** - Gráfico de dispersão do comprimento do fêmur de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{27,28,29} 49
- Gráfico 5** - Gráfico de dispersão do peso fetal estimado de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{27,28,29} 50
- Gráfico 6** - Gráfico de dispersão do peso no nascimento de 232 recém-nascidos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para recém-nascidos normais⁴⁴ 53

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	circunferência abdominal
CAISM – UNICAMP	Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti da Universidade de Campinas
CC	circunferência cefálica
CF	comprimento do fêmur
DBP	diâmetro biparietal
DP	desvio-padrão
DUM	data da última menstruação
g	gramas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	idade gestacional
mm	milímetros
OMS	Organização Mundial da Saúde
RCF	restrição do crescimento fetal

RESUMO

Ferreira LLO. *Gastrosquise fetal: construção e validação de curvas de referência de parâmetros biométricos ultrassonográficos e de peso no nascimento* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

OBJETIVOS: Confeccionar e validar curvas de referência ultrassonográfica de biometrias fetais e de peso no nascimento para fetos com gastrosquise e compará-las com curvas para fetos normais. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo e longitudinal, envolvendo 232 grávidas com fetos portadores de gastrosquise, em dois centros de referência brasileiros. Foram selecionados dados referentes às avaliações ultrassonográficas: diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal, fêmur e peso fetal estimado entre 20 e 37 semanas gestacionais. A partir dos mesmos foram confeccionadas curvas de referência para parâmetros biométricos fetais, diferenciadas por sexo. Também foram construídas curvas para o peso no nascimento, entre 29 e 39 semanas gestacionais. O percentil 50 das curvas confeccionadas foi comparado com o de curvas para fetos e recém-natos (RNs) normais existentes na literatura, pelo teste de t pareado. **RESULTADOS:** Observou-se diferença significativa dos percentis construídos quando comparados com os das curvas de fetos normais em todos os parâmetros avaliados ($p < 0,05$). A comparação do peso estimado esperado em cada curva (percentil 50) com o peso observado no nascimento demonstrou uma menor diferença entre o esperado x observado das curvas construídas (em média 347 gramas \pm 291.6) em relação às demais (499 a 561 gramas \pm 306 - 319). A diferença do peso médio no nascimento nas curvas construídas em relação a de RNs normais foi de 99-236 gramas ($p < 0.05$). **CONCLUSÕES:** Fetos com gastrosquise apresentam déficit de crescimento quando comparados a fetos normais. A previsão de estimativa do crescimento é possivelmente melhor quando comparamos portadores de gastrosquise com seus pares.

Descritores: Gastrosquise; Desenvolvimento fetal; Gráficos de crescimento; Recém-nascido pequeno para a idade gestacional; Peso fetal; Peso ao nascer.

ABSTRACT

Ferreira LLO. *Fetal gastroschisis: development and validation of reference ranges for ultrasound biometric parameters and birth weight* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

OBJECTIVES: To create and validate the reference ranges of the ultrasound biometric parameters of fetuses with gastroschisis and their birthweights and compare them with those of normal fetuses. **METHODS:** This is a retrospective and longitudinal study involving 232 pregnant women with gastroschisis fetuses at two Brazilian referral centers. Fetal ultrasound measurements were made of the biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference, femur, and fetal weight between 20 and 37 gestational weeks. These data were used for constructing gender-differentiated reference ranges for fetal biometric parameters and for birthweight between 29 and 39 gestational weeks. Using the paired t test, the 50th percentile of the curves was compared with that of the ranges for normal fetuses and newborns found in the literature. **RESULTS:** The constructed percentiles differed significantly from those of the curves of normal fetuses in all of the parameters ($p < 0.05$). A comparison of the expected estimated weight in each curve (50th percentile) with the actual birthweight showed that the difference between the expected vs. the observed of the constructed curves (mean: 347 grams \pm 291.6) was smaller than that of the normal patients (mean: 499-561 grams \pm 306-319). The difference between the mean birthweight of the constructed curves and that of the curves for normal newborns was 99 to 236 grams ($p < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Gastroschisis fetuses are growth deficient compared to normal fetuses. Prediction of estimated growth may improve if gastroschisis fetuses are compared with their peers.

Descriptors: Gastroschisis; Fetal growth; Growth charts; Infant, small for gestational age; Fetal weight; Birth weight.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Gastrosquise é uma malformação congênita da parede abdominal que acomete toda a espessura da parede paraumbilical com herniação de intestino e outras vísceras abdominais, sem a proteção dos órgãos exteriorizados pela membrana peritoneal¹.

Atualmente a incidência é estimada em cerca de 4 a 5 a cada 10.000 nascimentos²⁻⁴. Nas últimas duas décadas foi observado aumento da incidência desta patologia, em especial no grupo de maior risco – mães jovens e com baixo índice de massa corpórea^{2,3,5}. Apesar do grupo epidemiológico de risco estar definido, a etiologia da gastrosquise ainda não é totalmente compreendida. Estudos recentes indicam forte associação de gastrosquise fetal com fatores relacionados ao estilo de vida materno, no período periconcepcional até o primeiro trimestre, como: tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas, nutrição materna inadequada e infecção urinária^{3,6,7}.

Raramente são encontradas alterações cromossômicas ou malformações extra-intestinais associadas à gastrosquise. No entanto, em 12-20% dos afetados existe alguma anomalia gastrointestinal envolvida^{5,8}.

A despeito da alta taxa de sobrevida perinatal, a morbidade relacionada à gastrosquise é significativa⁴. O risco aumentado para complicações pré-natais como óbito fetal, prematuridade, restrição do crescimento fetal, alterações no líquido amniótico e dilatação intestinal justifica a necessidade de um acompanhamento gestacional frequente e em serviço terciário³.

A prevalência de restrição do crescimento fetal (RCF) em gastrosquise varia de 24-67%^{9,10}, com peso médio no nascimento variando de 2.063 a 2.401

gramas^{1,9,11}. Conforme demonstrado por Netta et al.¹ em 2007 e também por Centofanti et al.⁸ em 2015, o padrão de restrição destes fetos é simétrico e de início precoce já no segundo trimestre, e com piora progressiva ao longo do terceiro trimestre. Uma vez que estes casos não costumam cursar com insuficiência placentária^{5,12}, várias teorias são descritas para explicar a RCF, dentre elas a perda de proteína pelo intestino exposto com consequente hipoproteinemia fetal e também a má nutrição materna, mais comum em jovens grávidas de fetos com gastrosquise^{9,13}.

A maioria dos autores concorda que o impacto da RCF na morbimortalidade neonatal não é expressivo para esses pacientes, apesar de seu diagnóstico implicar em maior atenção ao seguimento fetal^{9,12,14}. No entanto, o diagnóstico mais preciso de alterações no padrão de crescimento pode evitar exames desnecessários, antecipação do parto e potencialmente diminuir custos e morbimortalidade fetal^{5,11,15}.

Na literatura encontramos poucos estudos sobre o padrão de crescimento de fetos com gastrosquise^{1,8,16} e em apenas um destes estudos foi determinado percentis específicos de crescimento para esses fetos⁵. Netta et al.¹ em 2007 e Horton et al.¹⁶ em 2010 compararam os percentis 50 dos parâmetros biométricos (diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e fêmur) e peso fetal com os percentis 50 das curvas de normalidade da população local (caucasiana norte americana). Nos dois estudos, todos os parâmetros estiveram abaixo do percentil 50 das curvas comparativas.

Neste serviço, Centofanti et al.⁸ em 2015 estudaram o padrão de crescimento dos fetos com gastrosquise e observaram diferença significativa

na medida de todos os parâmetros biométricos em relação à população geral, com início do déficit por volta da 20ª semana gestacional e um aumento do déficit no decorrer da gestação. Também concluíram que medidas de circunferência cefálica e abdominal abaixo do percentil 10 entre 26 e 31 semanas predizem recém-nascidos (RNs) com baixo peso ao nascer.

Em 2017 Barbieri et al.⁵ em estudo brasileiro envolvendo 72 fetos com gastrosquise determinaram percentis dos parâmetros biométricos de crescimento entre 14 e 39 semanas de gestação. Neste estudo, na comparação com biometrias de curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS), todos os parâmetros estiveram abaixo dos percentis estabelecidos para fetos normais.

Portanto, todos os estudos demonstram que o padrão de crescimento e biometria em fetos com gastrosquise é diferente de fetos normais. Entretanto, por se tratar de uma patologia relativamente rara na população geral, uma dificuldade comum entre os estudos que avaliaram o crescimento em gastrosquise é contemplar o número de casos recomendado para construção de curvas de referência¹⁷. Nenhum estudo publicado sobre padrão do crescimento fetal em gastrosquise abrangeu o número de casos preconizado para tal análise estatística. Desta forma, vislumbramos a necessidade de curvas biométricas específicas, elaboradas com casuística adequada e validada para serem utilizadas no acompanhamento destes casos.

Outro aspecto é a importância da validação de curvas para a aplicabilidade na rotina de avaliação destes casos. A validação é realizada para avaliar a qualidade preditiva do estudo e promove informações sobre a aplicabilidade e generalização do modelo proposto¹⁸. Diante dessas lacunas

nos propusemos a unir casuística de dois centros de referência nesta patologia para construir e validar curva de referência específica.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo envolvendo gestantes com fetos portadores de gastrosquise tem por objetivos:

Objetivo Primário:

Confeccionar curvas de referência ultrassonográfica de biometrias fetais e de peso no nascimento para pacientes com gastrosquise;

Objetivos Secundários:

- Validar as curvas de referências confeccionadas;
- Comparar as curvas confeccionadas de cada parâmetro biométrico com curvas de fetos normais.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Gastrosquise

3.1.1 Definição

Gastrosquise é uma malformação congênita da parede abdominal fetal. Usualmente se apresenta como uma abertura à direita do cordão umbilical, possibilitando extrusão de vísceras abdominais, especialmente intestinos. A ausência de membrana recobrendo o conteúdo herniário é seu principal diferencial em relação à onfalocele, defeito congênito em que também ocorre herniação do conteúdo abdominal¹.



Fonte: Arquivo HCFMUSP

Figura 1 - Apresentação clínica da Gastrosquise em recém-nascido, com exteriorização de alças intestinais à direita da inserção abdominal do cordão umbilical.

3.1.2 Epidemiologia

Nas últimas décadas foi observado um aumento global no número de casos diagnosticados com gastrosquise, com a incidência estimada em 1,3 - 3,6/10.000 na década de 90 e cerca de 5/10.000 em estudos mais recentes^{2,4,14}.

Apesar dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da gastrosquise ainda não estarem totalmente claros, alguns fatores de risco são bem estabelecidos: idade materna abaixo de 20 anos, baixo nível socioeconômico, tabagismo, desnutrição materna, alcoolismo e uso de drogas ilícitas, como cocaína^{2,6}.

Em 86-95% dos casos a gastrosquise é vista como um defeito isolado^{3,19}. Entretanto, seu diagnóstico está associado à maior incidência de outras malformações, principalmente gastrointestinais, cardiovasculares e do sistema nervoso central^{6,8}. A associação com cromossomopatias é baixa, em torno de 1%³.

O defeito na parede abdominal é mais frequentemente visto à direita do cordão umbilical, e, quando o mesmo se apresenta à esquerda há maior correlação com malformações estruturais^{9,20}.

3.1.3 Etiopatogenia

Várias teorias foram propostas com o objetivo de elucidar a patogênese da gastrosquise, entretanto nenhuma se fez unânime. Dentre as mais difundidas estão: uma ruptura amniótica na porção mais flácida do cordão umbilical; uma falha no processo de migração ventral do mesoderma; ou ainda alterações vasculares como a involução anormal da veia umbilical direita ou interrupção da artéria onfalomesentérica esquerda^{3,21}.

3.1.4 Complicações e prognóstico

A despeito da alta taxa de sobrevivência, em torno de 90-95%, pacientes diagnosticados com gastrosquise apresentam morbidade significativa no período perinatal^{14,22}. Essas gestações apresentam maiores taxas de complicações, como óbito intraútero, prematuridade e restrição do crescimento fetal¹⁵. Além disso, complicações intestinais são frequentes no período neonatal.

Alguns autores consideram que, devido à grande diferença no prognóstico e morbidade neonatal, a gastrosquise precisa ser dividida principalmente em simples e complexa. A gastrosquise é definida como complexa quando, no momento do parto, detecta-se complicação intestinal como atresia, perfuração, necrose ou volvo de alças intestinais^{9,20}.

Em 2018, um estudo populacional abrangente realizado nos Estados Unidos²², concluiu que os fatores que mais influenciaram na mortalidade de recém-natos com gastrosquise foram o nascimento antes de 34 semanas, o peso de nascimento inferior a 2.500g, a presença de malformações associadas e a diabetes pré-gestacional materna.

3.2 Crescimento fetal e gastrosquise

Na literatura, é bem estabelecida a relação entre gastrosquise e restrição do crescimento fetal^{1,8,16}. Alguns estudos demonstraram que fetos com gastrosquise apresentam restrição de crescimento simétrica, precoce e não relacionada à insuficiência placentária.^{1,5,8,11,16} A perda de proteínas através do intestino exposto, com consequente hipoproteinemia é a justificativa mais difundida para o déficit de crescimento observado nesses pacientes⁴, entretanto, alterações no metabolismo da glicose fetal e desnutrição materna também são explicações possíveis^{8,23}.

Um dos primeiros estudos a abordar o crescimento fetal em gastrosquise foi publicado em 1997, por Raynor et al.¹⁰, com o objetivo de determinar a prevalência de restrição do crescimento fetal nessas gestações e a acurácia da ultrassonografia em predizer o baixo peso ao nascer de pacientes diagnosticados com gastrosquise. Nos 46 fetos, foram avaliadas medidas biométricas (diâmetro biparietal, circunferência abdominal e fêmur), peso fetal estimado e o peso ao nascer. O peso de nascimento médio foi de 2.401g com 23% de baixo peso ao nascer, o que foi significativamente maior do que na população geral.

Em 2007, Netta et al.¹ desenvolveram estudo retrospectivo, envolvendo 40 pacientes com fetos portadores de gastrosquise, para avaliar o padrão de crescimento fetal. O percentil 50 de todos os parâmetros de biometria dos fetos com gastrosquise foram comparados com os dos fetos normais. Os fetos com gastrosquise apresentaram todos os parâmetros biométricos desviados para baixo em relação aos fetos normais. Ademais, 61% dos fetos com gastrosquise apresentaram peso no nascimento abaixo do percentil 10. Os autores concluíram que os fetos com gastrosquise apresentam um déficit de crescimento precoce e simétrico e estabeleceram a partir de então um protocolo de acompanhamento para esses fetos.

Horton et al.¹⁶ em 2009, em estudo retrospectivo norte-americano, avaliaram o padrão de crescimento de 71 fetos com gastrosquise. Os autores usaram as medidas biométricas, peso estimado e peso de nascimento e compararam com a curva de fetos normais. No estudo também foi avaliado o índice de líquido amniótico durante a gestação. Nos fetos com gastrosquise foi observado um déficit de crescimento a partir do segundo trimestre. O peso no nascimento esteve abaixo do percentil 10 em 47%. O índice de líquido amniótico se manteve estável. Os autores concluem que talvez seja mais apropriado comparar o crescimento de fetos com gastrosquise com seus semelhantes, ao invés de compará-los com a população normal.

Centofanti et al.⁸, em estudo retrospectivo brasileiro, desenvolvido em nosso serviço, avaliaram o crescimento de fetos com gastrosquise. Os parâmetros biométricos (DBP, CC, CA, F e peso estimado) de 70 fetos com gastrosquise na segunda metade da gestação foram comparados com as

médias das curvas de Hadlock^{24,25}. Os fetos com gastrosquise apresentaram parâmetros biométricos significativamente menores do que os fetos normais, a partir de 20 semanas de gestação, e essa diferença aumentou com o decorrer da gestação. Também foi possível prever o baixo peso ao nascer pela avaliação da circunferência cefálica e abdominal entre 26-31 semanas gestacionais.

Em 2015, Nelson et al.¹² em estudo retrospectivo envolvendo 111 gestações de fetos com gastrosquise avaliaram a utilidade da ultrassonografia na predição do baixo peso ao nascer e a relação entre resultados perinatais adversos e peso de nascimento abaixo do percentil 10. A ultrassonografia identificou de forma confiável os recém-nascidos com baixo peso ao nascer, com cerca de 95% de sensibilidade a partir de 32 semanas gestacionais. Em cerca de 1/3 dos casos foi diagnosticado RCF, entretanto, este diagnóstico não se associou a um aumento da morbimortalidade neonatal para esses pacientes.

Também em 2015, Mirza et al.¹¹ avaliaram, retrospectivamente, a acurácia da ultrassonografia na predição de baixo peso ao nascer em 25 fetos com gastrosquise. O peso estimado pela última ultrassonografia foi utilizado para estabelecer o diagnóstico de RCF pela curva de Hadlock et al.²⁴, e comparado com diagnóstico de baixo peso ao nascimento dos mesmos pacientes (abaixo do percentil 10 para a idade gestacional da curva local). Os autores observaram 52% (n=13) de baixo peso no nascimento, e a ultrassonografia conseguiu prever a maior parte dos casos com segurança, com valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 75%.

Barbieri et al.⁵, em estudo recente realizado no Brasil e envolvendo 72 fetos com gastrosquise, construíram a primeira curva, fornecendo percentis, dos parâmetros biométricos (DBP, CC, CA, F e peso estimado). Na comparação dos parâmetros biométricos em relação à curva da OMS para fetos normais, observaram desvio de todos os parâmetros para abaixo do percentil 50. Não observaram alteração no padrão das artérias umbilicais, o que corrobora a hipótese de que não há aumento da incidência de insuficiência placentária nesses fetos. Parte dos dados utilizados por Barbieri et al.⁵ também foi utilizada para compor as curvas do presente estudo.

3.2.1 Elaboração e validação de curvas de crescimento fetal

A elaboração de curvas de referência para parâmetros fetais é importante e frequentemente realizada em estudos de medicina fetal²⁶. Entretanto, para que os resultados obtidos sejam apropriados, são necessários alguns cuidados no desenvolvimento do estudo²⁷.

Conforme Owen et al.²⁶, estudos que desejam avaliar o crescimento de uma população devem ser longitudinais e, se possível, prospectivos. Assim, deve-se estabelecer ao menos duas avaliações para cada parâmetro estudado.

Royston et al.²⁷ descreveram os problemas mais frequentes no delineamento de estudos envolvendo avaliação do crescimento fetal. Dentre eles: método de seleção da amostra incorreto ou não demonstrado; critérios de inclusão ou exclusão inadequados; método de datação da gestação não estabelecido com clareza; não diferenciação entre estudo transversal ou longitudinal; e amostra insuficiente. Em relação à amostra os autores referem que para definição de percentis apropriados são necessários ao menos 20 casos em cada idade gestacional em estudos transversais. Porém, em estudos longitudinais, pela repetição de exames ultrassonográficos no mesmo feto, esse número é dividido pela constante D (=2,3). Desta forma, o cálculo do tamanho amostral mínimo foi determinado pela seguinte equação:

$$N (\text{amostra mínima}) = 20 \text{ casos} \times n^\circ \text{ de semanas} / 2,3 (D)$$

A análise estatística também é um fator importante na construção de curvas de referência para o crescimento fetal, uma vez que o modelo utilizado deve levar em consideração o tipo de estudo escolhido (longitudinal x transversal) e também as características inerentes ao desenvolvimento fetal, que não é constante ao longo de todo o período gestacional²⁶.

Para Meertens et al.¹⁸ a validação de um modelo promove informações importantes sobre a sua capacidade de generalização, e é um procedimento essencial antes de realizar a aplicação clínica do estudo.

Um dos métodos para confeccionar e validar as curvas é o de “cross-validation”, em que uma parte dos dados são utilizados como amostra treinamento e o restante como amostra teste. A amostra treinamento é utilizada para ajustar os modelos candidatos. A amostra teste é utilizada para a escolha do modelo, com base no menor erro quadrático médio (EQM) e também para comparar o modelo proposto com outros já existentes²⁸.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Este é um estudo retrospectivo e descritivo, realizado em gestantes com fetos portadores de gastrosquise acompanhadas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM) da Universidade de Campinas.

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 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número CAAE 04019218.4.0000.0068, parecer nº 3.077.316, em 12/12/2018. A aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp foi em 03/04/2017, nº 51331415.7.0000.5404.

Por se tratar de estudo retrospectivo, de coleta de dados de exames ultrassonográficos realizados durante o acompanhamento pré-natal de rotina para fetos com gastrosquise, foi obtido dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido pelos comitês de ética em pesquisa. Entretanto, na ocasião da coleta de dados foi mantida a confidencialidade das informações contidas nos prontuários.

4.3 Casuística

4.3.1 Seleção e coleta de dados

Os casos de gestações com fetos apresentando gastrosquise foram selecionados dos programas de dados do Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP e do Serviço de Diagnóstico de Imagem do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti da Universidade de Campinas atendidos respectivamente nos períodos de janeiro de 1999 a dezembro de 2018, e fevereiro de 2007 a dezembro de 2015. Foram selecionados apenas os casos que preencheram os critérios de inclusão.

Foram obtidas destes programas de dados as medidas dos parâmetros de biometria fetal (DBP, CC, CA e CF e peso estimado) referentes às avaliações ultrassonográficas realizadas no período gestacional de interesse: 20 a 37 semanas gestacionais. As informações sobre dados demográficos maternos, dados de parto e peso no nascimento foram obtidas dos prontuários das gestantes (pré-natal ou parto) ou por meio de contato telefônico naquelas que tiveram partos em outros serviços. Foram incluídos os dados de nascimento de todos os pacientes do estudo, o que contemplou as idades gestacionais entre 29 e 39 semanas.

4.3.2 Critérios de inclusão

Fizeram parte dos critérios de inclusão:

- Gestações únicas com recém-nascidos vivos;
- Diagnóstico ultrassonográfico de gastrosquise confirmado no nascimento;
- Ausência de outras malformações;
- Ausência de doenças crônicas maternas;

- Mínimo de duas ultrassonografias com todas as medidas dos parâmetros biométricos;
- Dados do parto conhecidos.

4.4 Protocolo de atendimento das gestantes com feto portador de gastrosquise

4.4.1 Datação da gestação

Foi adotada a idade gestacional determinada pela data da última menstruação, exceto nos seguintes casos:

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

Nessas ocasiões foi adotada a idade gestacional calculada a partir da primeira ultrassonografia. O parâmetro ultrassonográfico utilizado para datar a gestação no primeiro trimestre foi o comprimento cabeça-nádega e no segundo trimestre foi utilizada a medida do diâmetro biparietal¹⁸.

4.4.2 Diagnóstico de gastrosquise

O diagnóstico ultrassonográfico de gastrosquise foi estabelecido na presença de abertura da parede abdominal anterior, lateral à inserção abdominal, com visualização de conteúdo abdominal, principalmente alças intestinais exteriorizadas livremente no líquido amniótico¹⁹.

4.4.3 Seguimento dos casos

O protocolo de seguimento fetal incluiu avaliação ultrassonográfica a cada quatro semanas até a 28^a semana de gestação, quinzenal até 34 semanas e semanal após a 34^a semana.

Em cada retorno foi avaliado o defeito da parede abdominal, o aspecto da alça intestinal, o crescimento fetal, o volume de líquido amniótico e o bem-estar fetal por meio do perfil biofísico. Em cada exame foram obtidas medidas do diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento do fêmur (CF) e armazenados no sistema de laudos ultrassonográficos.

As biometrias fetais foram realizadas seguindo técnicas já estabelecidas²⁷: A medida do DBP foi obtida por meio de corte axial transversal do polo cefálico. 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 (Figura 2).

A medida da circunferência cefálica foi realizada no mesmo corte do DBP pela técnica de elipse ou pela combinação de duas medidas: medidas das superfícies externas das tábuas cranianas no menor e no maior eixo da cabeça fetal (Figura 2).



Fonte: HCFMUSP

Figura 2 - Imagem ultrassonográfica demonstrando técnica de medida do diâmetro biparietal e circunferência cefálica.

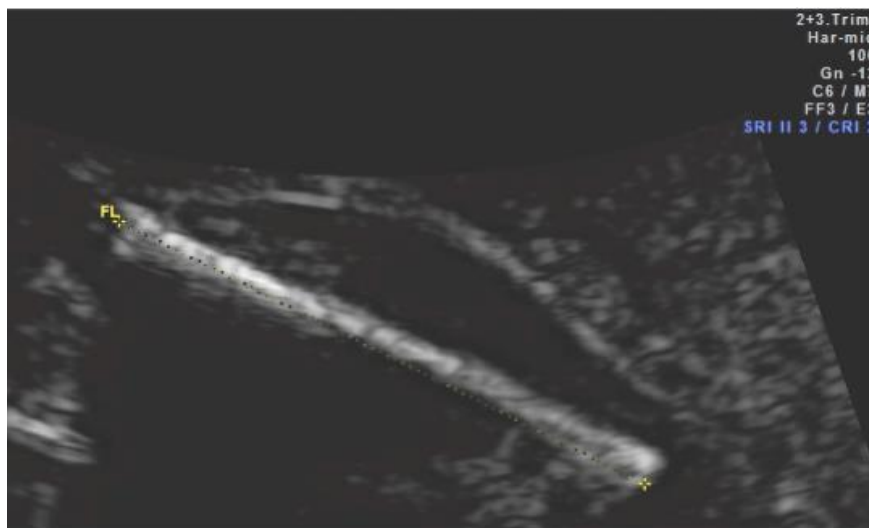
A medida da circunferência abdominal foi obtida a partir de uma imagem transversal do abdome fetal no nível do fígado. Os pontos de reparo intra-abdominais incluem o estômago fetal e a porção umbilical da veia porta esquerda (Figura 3).



Fonte: HCFMUSP

Figura 3 - Imagem ultrassonográfica demonstrando técnica de medida da circunferência abdominal em feto com gastrosquise

Para a medida do comprimento do fêmur o transdutor é alinhado ao eixo longo da diáfise e mede-se a porção ossificada da mesma (Figura 4).



Fonte: HCFMUSP

Figura 4 - Imagem ultrassonográfica demonstrando técnica de medida do comprimento do fêmur.

O peso fetal estimado foi calculado pela combinação de quatro parâmetros biométricos: diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF) por meio da fórmula de Hadlock²⁴.

$$\text{Log}_{10}(\text{PE}) = 1,3596 + (0,00061 \times \text{DBP} \times \text{CA}) + (0,424 \times \text{CA}) + (1,74 \times \text{CF}) + (0,0064 \times \text{CC}) - (0,00386 \times \text{CA} \times \text{CF})$$

Nos casos acompanhados na Clínica obstétrica do HCFMUSP o parto é agendado com 37 semanas de gestação. Essa recomendação baseia-se nos maiores índices de óbito fetal e alteração de vitalidade fetal no final do terceiro trimestre^{9,15,20}. A via de parto é cesariana na grande maioria das vezes pois permite o planejamento do nascimento com equipe de cirurgia pediátrica preparada para a correção cirúrgica imediata. Entretanto, o parto vaginal

também é realizado nos casos que chegam ao serviço em trabalho de parto e com evolução favorável.

Nos casos acompanhados no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti da UNICAMP, as gestantes foram acompanhadas, seguindo a rotina do serviço para malformações fetais, com a realização de, em média, uma ultrassonografia a cada duas semanas até 34 semanas gestacionais e semanalmente após, com parto realizado até 39 semanas de gestação.

4.5 Variáveis analisadas

Maternas:

- Idade materna (anos);
- Número de gestações anteriores (primigesta; secundigesta; duas ou mais gestações anteriores);
- Tabagismo / Etilismo / Uso de drogas ilícitas (sim; não).

Fetais:

- Idade gestacional no primeiro exame realizado na instituição (semanas);
- Número de ultrassonografias realizadas por gestação;

Recém-nascido:

- Idade gestacional no parto (semanas);
- Sexo (feminino; masculino);
- Peso no nascimento (gramas);

4.6 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho da amostra foi por conveniência, de acordo com o número de casos que cumpriam os critérios de inclusão no período do estudo nos centros de referência. A amostra mínima foi determinada pela equação recomendada por Royston e Altman²⁷ para a confecção de curvas fetais em estudos longitudinais. Os autores referem que para definição de percentis apropriados são necessários ao menos 20 casos em cada idade gestacional em estudos transversais. Porém, em estudos longitudinais, pela repetição de exames ultrassonográficos no mesmo feto, esse número é dividido pela constante D (=2,3). Desta forma, o cálculo do tamanho amostral mínimo foi determinado pela seguinte equação:

$$N \text{ (amostra mínima): } 20 \text{ casos} \times 17 \text{ (n}^\circ \text{ de semanas)} / 2,3 \text{ (D)} = \mathbf{156 \text{ casos}}$$

4.7 Análise estatística

As características da população foram apresentadas em números absolutos e frequências quando as variáveis foram categóricas e, em média e desvio padrão quando as variáveis foram quantitativas.

Para confeccionar e validar as curvas foi utilizado o processo de “cross-validation”, em que 80% dos dados foram utilizados como amostra treinamento e 20% como amostra teste²⁸. A seleção de amostra teste e treinamento foi realizada de forma aleatória. A amostra treinamento foi utilizada para ajustar os modelos candidatos. Consideramos os modelos de efeitos aleatórios, pois permitem o ajuste das curvas polinomiais, motivadas pelos gráficos de perfis individuais sob diferentes estruturas de dependência entre as observações, realizadas mais de uma vez em cada feto. Para cada um dos cinco parâmetros biométricos fetais estudados, sete modelos polinomiais foram ajustados, ao considerar a estrutura de covariância definida pelo efeito aleatório no intercepto (estrutura uniforme) e na idade gestacional, resultando em 14 ajustes²⁹. Foram ajustados sete modelos polinomiais com estrutura de independência para o peso do RN, uma vez que, diferente dos outros parâmetros, essa variável foi

observada em um único momento. Para as variáveis de peso, foi realizada uma transformação logarítmica para o ajuste dos modelos.

A amostra teste é utilizada para a escolha do modelo, com base no menor erro quadrático médio (EQM). A amostra teste também é utilizada para comparar o modelo proposto com as outras curvas. Na comparação das curvas (usando a amostra teste), para cada curva, avaliamos a diferença absoluta (Dabs) entre as observações e a curva em questão. A melhor curva é aquela que apresenta a menor média de Dabs. A comparação da curva proposta com as demais curvas é realizada pelo teste t pareado.

Para comparação dos parâmetros fetais foram utilizadas as seguintes curvas, construídas com fetos normais e selecionadas para o presente estudo por sua relevância clínica e/ou semelhança populacional: Hadlock et al.²⁴, Araújo et al.³⁰, Organização Mundial da Saúde (OMS)³¹.

Comparamos o peso estimado por cada curva fetal avaliada na idade gestacional do parto com o peso do RN observado. Para isso, avaliamos a diferença absoluta entre as observações e a curva em questão. A comparação da curva proposta com as demais é realizada pelo teste t pareado.

Para comparação do peso no nascimento utilizamos duas curvas, selecionadas por sua relevância clínica e/ou semelhança populacional: Pedreira et al.³² e Intergrowth³³.

Na comparação do peso do RN com o valor esperado do peso obtido pela curva ao avaliá-la na idade gestacional do parto, para cada curva (usando a amostra teste), avaliamos a diferença absoluta (DabsRN) entre o peso do RN e a curva em questão. A melhor curva é aquela que apresenta a menor média de DabsRN. A comparação da curva proposta com as demais curvas também é realizada pelo teste t pareado.

As análises foram realizadas no software R (<https://www.r-project.org>, versão 4.0.3).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

Foram incluídas no estudo 232 pacientes, sendo 182 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (centro 1), avaliadas no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2018 e 50 pacientes acompanhadas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti da Universidade de Campinas (centro 2), avaliadas no período de fevereiro de 2007 a dezembro de 2015.

As gestantes estudadas se caracterizaram por uma população jovem, com média de idade de 20,4 anos e em sua maioria nulíparas (78,4%). Hábitos como tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas foram relatados pela minoria das pacientes. A tabela 1 apresenta distribuição de idade, número de gestações e hábitos.

Tabela 1 - Características demográficas das 232 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

Parâmetro	M edida
Idade materna, anos, média (DP)	20,4 (4,5)
Primigestas, n (%)	66 (71,5)
Nulíparas, n (%)	82 (78,4)
Tabagismo, n (%)	2 (18,1)
Etilismo, n (%)	3 (9,9)
Drogas ilícitas, n (%)	1 (4,7)

5.2 Caracterização das variáveis fetais e do parto

A idade gestacional da primeira avaliação ultrassonográfica nos serviços de referência variou de 15 a 36 semanas, sendo a idade média de 24 semanas (DP \pm 5,2). O número de exames ultrassonográficos realizados variou de 02 a 12 sendo, em média, 05 exames (DP \pm 2,0).

A idade gestacional média do parto foi de 36,2 e 90,9% dos partos foram cesáreos. Dos recém-nascidos, 123 (53%) eram do sexo feminino e 109 (47%) do sexo masculino.

5.3 Descrição das curvas biométricas

Foram determinados os percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 para os parâmetros de diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal, fêmur e peso fetal estimado, por sexo. Foi utilizado 0 para o sexo feminino e 1 para o sexo masculino.

5.3.1 Diâmetro biparietal

Após análise estatística, o melhor modelo de ajuste para determinação dos percentis de diâmetro biparietal foi:

$$DBP = 58.65729 - 5.75698*IG + 0.34943*IG^2 - 0.00469*IG^3 + 1.05709*sex$$

As tabelas 6 e 7 (em anexo) demonstram os percentis encontrados para diâmetro biparietal de fetos com gastrosquise.

5.3.2 Circunferência cefálica

Após análise estatística, o melhor modelo de ajuste para determinação dos percentis de circunferência cefálica foi:

$$CC = 83.84821 - 6.81546*IG + 0.78071*IG^2 - 0.01161*IG^3 + 2.37775*sex$$

As tabelas 8 e 9 (em anexo) demonstram os percentis observados para circunferência cefálica de fetos com gastrosquise.

5.3.3 Circunferência abdominal

Após análise estatística, o melhor modelo de ajuste para determinação dos percentis de circunferência abdominal foi:

$$CA = 299.34141 - 28.86495*IG + 1.37201*IG^2 - 0.01611*IG^3$$

A tabela 10 (em anexo) demonstra os percentis observados para circunferência abdominal de fetos com gastrosquise.

5.3.4 Comprimento do Fêmur

Após análise estatística, o melhor modelo de ajuste para determinação dos percentis de comprimento do fêmur foi:

$$\text{Fêmur} = 1.6509301 + 0.1067358*IG^2 - 0.0015940*IG^3$$

A tabela 11 (em anexo) demonstra os percentis observados para a medida do fêmur de fetos com gastrosquise.

5.3.5 Peso fetal estimado

Após análise estatística, o melhor modelo de ajuste para determinação dos percentis de peso fetal estimado foi:

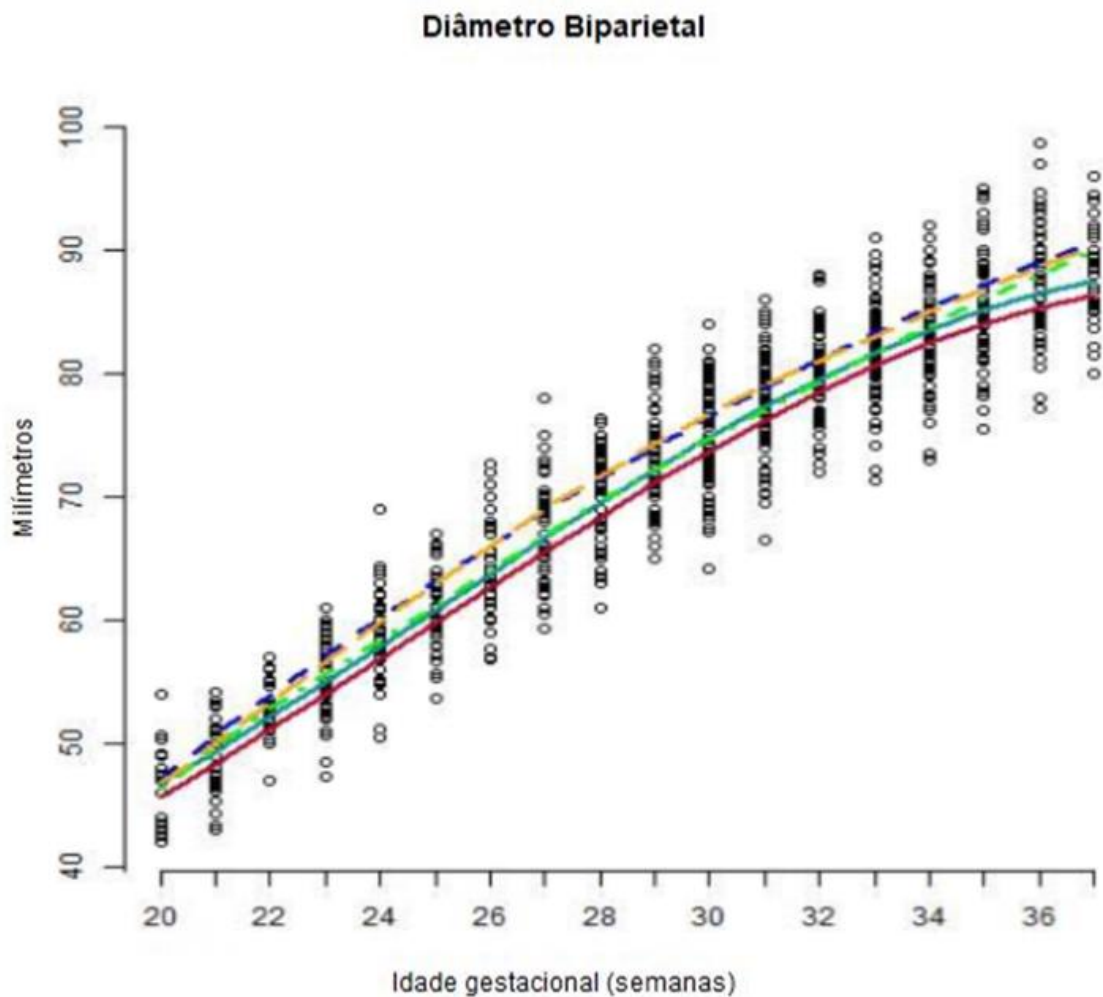
$$\text{Log peso} = 4.391020 - 0.065379 \cdot \text{IG} + 0.009364 \cdot \text{IG}^2 - 0.000139 \cdot \text{IG}^3 + 0.001279 \cdot \text{sex}$$

As tabelas 12 e 13 (em anexo) demonstram os percentis observados do peso fetal estimado nos fetos com gastrosquise.

5.4 Análise comparativa com outras curvas

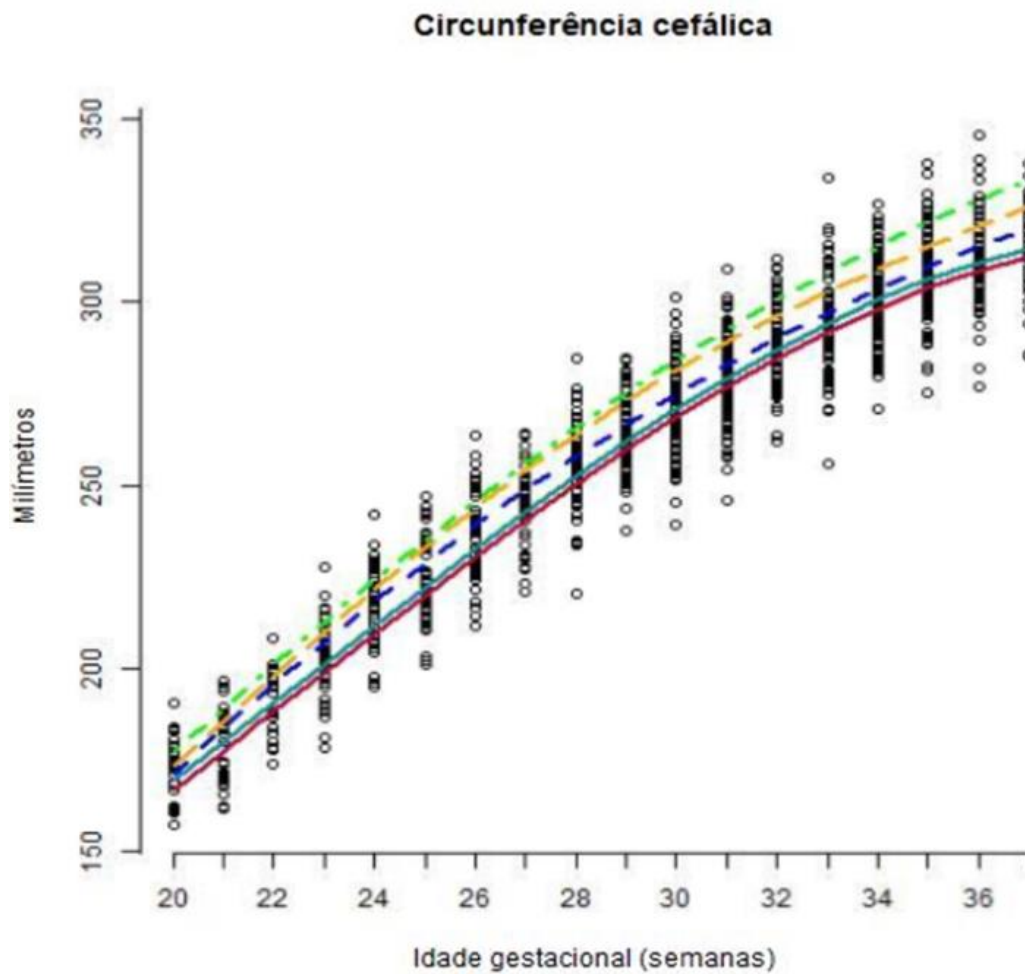
Os resultados obtidos foram comparados com o demonstrado em curvas já utilizadas para fetos normais na literatura. Os gráficos 1 a 5 demonstram o percentil 50 das curvas biométricas construídas nesse estudo com fetos com gastrosquise comparados com o percentil 50 de curvas para fetos normais^{25,30,31}.

Gráfico 1 - Gráfico de dispersão do diâmetro biparietal de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{25,30,31}.



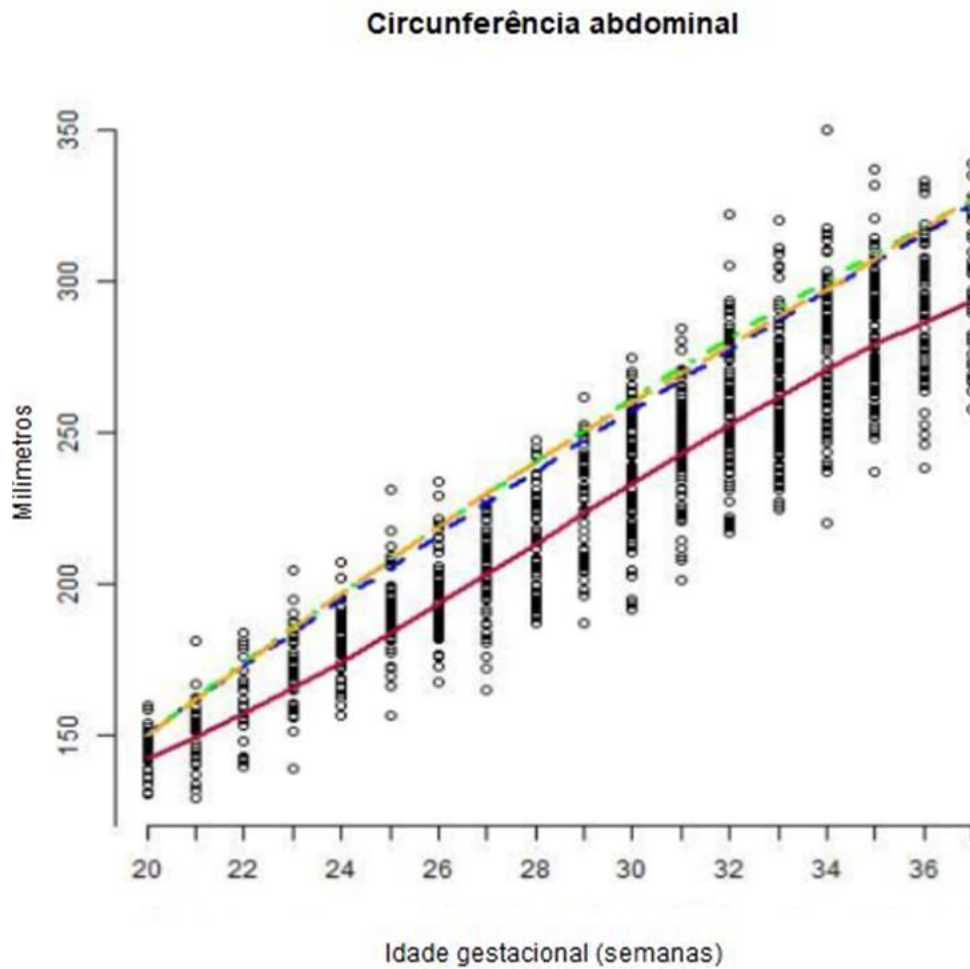
Legenda: Pontos – medida do diâmetro biparietal dos fetos com gastrosquise do presente estudo. Linhas contínuas representam o percentil 50 das curvas construídas: (•) sexo feminino; (◐) sexo masculino; e o percentil 50 das utilizadas para comparação: (◑) Hadlock et al.²⁵ (◒) Araújo et al.³⁰ (◓) OMS³¹.

Gráfico 2 – Gráfico de dispersão da circunferência cefálica de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{25,30,31}.



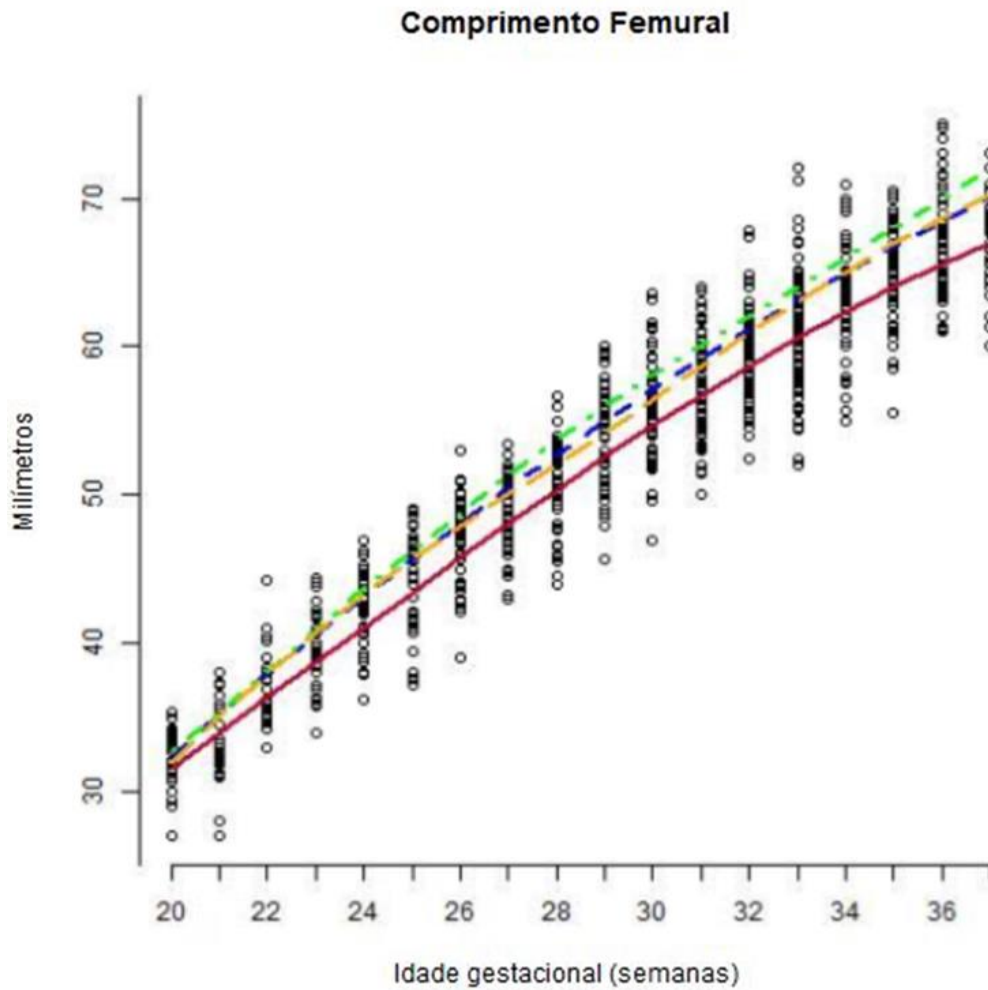
Legenda: Pontos – medida da circunferência cefálica dos fetos com gastrosquise do presente estudo. Linhas contínuas representam o percentil 50 das curvas construídas: (•) sexo feminino; (•) sexo masculino; e o percentil 50 das utilizadas para comparação: (•) Hadlock et al.²⁵ (•) Araújo et al.³⁰ (•) OMS³¹.

Gráfico 3 – Gráfico de dispersão da circunferência abdominal de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{25,30,31}.



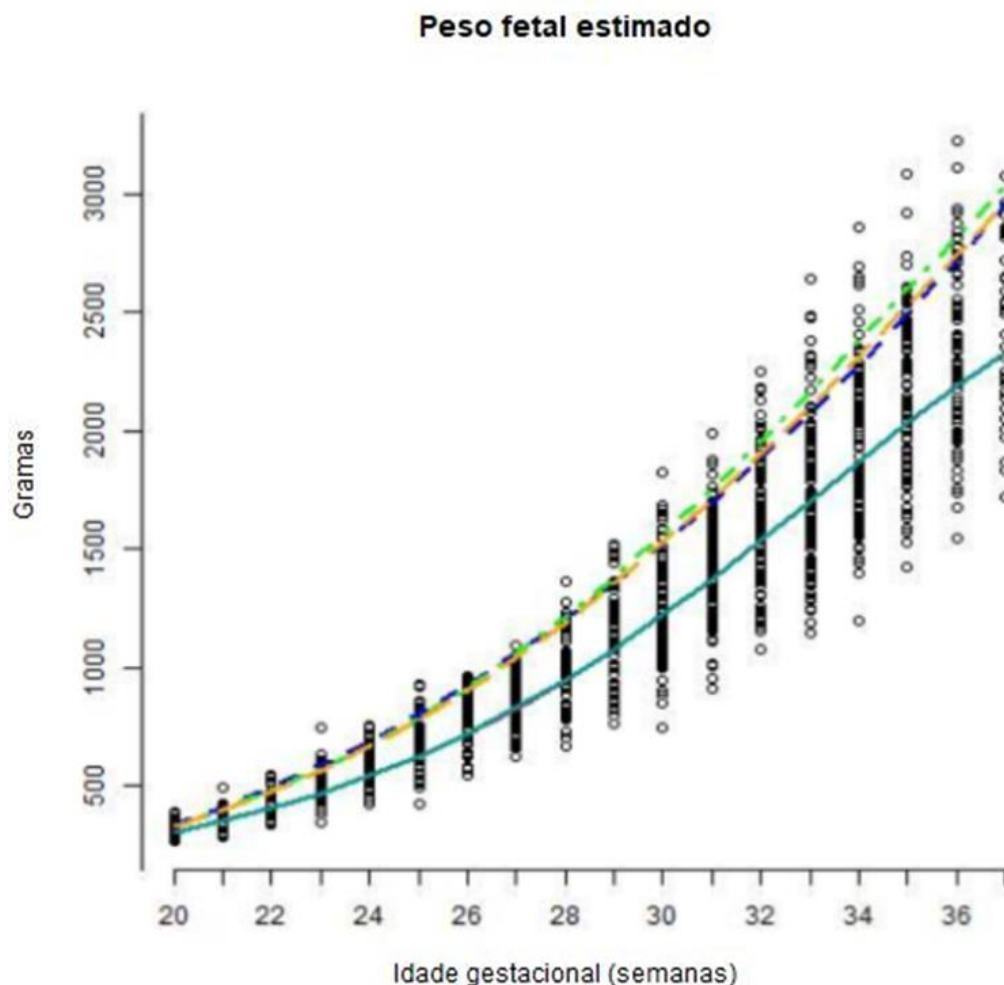
Legenda: Pontos – medida da circunferência abdominal dos fetos com gastrosquise do presente estudo. Linha contínua representa o percentil 50 da curva construída (•); e o percentil 50 das utilizadas para comparação: (•) Hadlock et al.²⁵ (•) Araújo et al.³⁰ (•) OMS³¹.

Gráfico 4 – Gráfico de dispersão do comprimento do fêmur de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{25,30,31}.



Legenda: Pontos – medida do comprimento do fêmur dos fetos com gastrosquise do presente estudo. Linha contínua representa o percentil 50 da curva construída (•); e o percentil 50 das utilizadas para comparação: (•) Hadlock et al.²⁵ (•) Araújo et al.³⁰ (•) OMS³¹.

Gráfico 5 – Gráfico de dispersão do peso fetal estimado de 232 fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para fetos normais^{25,30,31}.



Legenda: Pontos – medida do peso fetal estimado dos fetos com gastrosquise do presente estudo. Linhas contínuas representam o percentil 50 das curvas construídas: (•) sexo feminino; (◐) sexo masculino; e o percentil 50 das utilizadas para comparação: (◑) Hadlock et al.²⁵ (◒) Araújo et al.³⁰ (◓) OMS³¹.

Observa-se que todos os parâmetros biométricos e o peso fetal estimado dos fetos com gastrosquise estudados encontram-se desviados para abaixo do percentil 50 em relação a fetos normais, e que a diferença das curvas construídas com os dados desses fetos para as demais curvas é significativa, como se pode observar na tabela 2.

Tabela 2 – Magnitude da diferença entre as curvas construídas nesse estudo e as curvas utilizadas para comparação^{24,30,31}.

Parâmetro	Método	Média ± DP	Diferença das médias	P valor
DBP	Presente estudo	3.17mm ± 2.49	-	-
	Hadlock ²⁴	3.33 mm ± 2.58	0.15	0.06
	Araújo et al. ³⁰	3.70 mm ± 2.80	0.53	<0.001
	OMS ³¹	3.65 mm ± 2.79	0.48	<0.001
CC	Presente estudo	9.65 mm ± 8.70	-	-
	Hadlock ²⁴	16.57 mm ± 11.92	6.92	<0.001
	Araújo et al. ³⁰	10.77 mm ± 9.57	1.12	<0.001
	OMS ³¹	13.52 mm ± 10.61	3.87	<0.001
CA	Presente estudo	15.07 mm ± 11.71	-	-
	Hadlock ²⁴	28.82 mm ± 17.34	13.75	<0.001
	Araújo et al. ³⁰	26.65 mm ± 16.62	11.48	<0.001
	OMS ³¹	27.94 mm ± 16.98	12.87	<0.001
CF	Presente estudo	2.48 mm ± 1.95	-	-
	Hadlock ²⁴	3.60 mm ± 2.54	1.12	<0.001
	Araújo et al. ³⁰	3.06 mm ± 2.18	0.58	<0.001
	OMS ³¹	2.99 mm ± 2.18	0.51	<0.001
PFE	Presente estudo	200.16g ± 194.94	-	-
	Hadlock ²⁴	394.83g ± 301.79	194.67	<0.001
	Araújo et al. ³⁰	355.44g ± 270.89	155.29	<0.001
	OMS ³¹	362.17g ± 281.91	162.01	<0.001

5.5 Peso no nascimento

O peso no nascimento foi avaliado de acordo com o sexo e comparado com o peso fetal estimado para a idade gestacional correspondente e também com curvas de peso ao nascimento para recém-nascidos normais conforme equação abaixo e demonstrado nas tabelas 3 e 4 e no gráfico 6.

$$\text{Log peso} = 6.263 + 0.01764 \cdot \text{IG} + 1.752e-05 \cdot \text{IG}^3 + 0.02172 \cdot \text{sex}$$

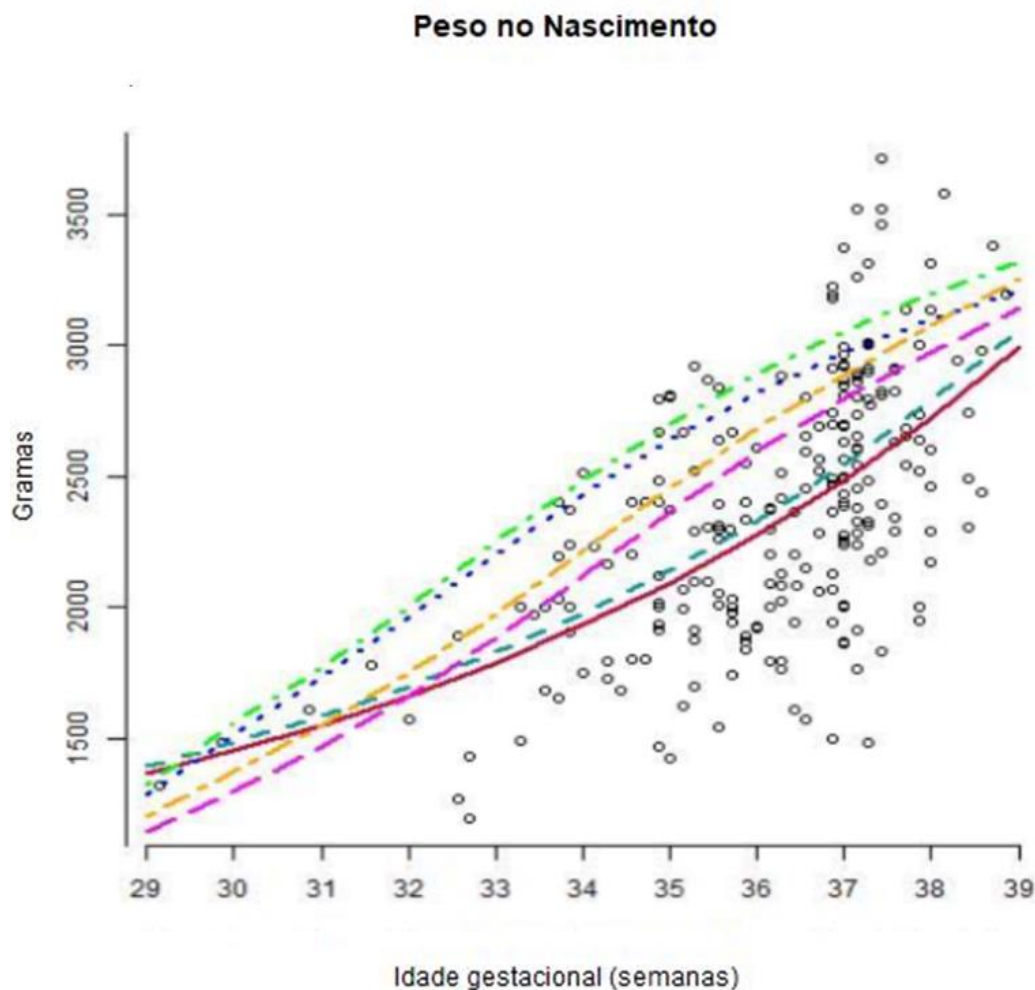
Tabela 3 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso em gramas no nascimento de Recém-nascidos do sexo feminino com gastroscise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
29	923,5	978,3	1062,8	1360,9	1658,9	1743,4	1798,3
30	989,6	1048,4	1138,9	1458,3	1777,7	1868,2	1927,0
31	1062,5	1125,6	1222,8	1565,7	1908,6	2005,8	2069,0
32	1143,0	1210,9	1315,5	1684,4	2053,3	2157,8	2225,8
33	1232,1	1305,3	1418,1	1815,7	2213,4	2326,1	2399,3
34	1331,0	1410,1	1531,8	1961,4	2391,0	2512,8	2591,8
35	1440,9	1526,5	1658,4	2123,4	2588,4	2720,3	2805,9
36	1563,4	1656,3	1799,3	2303,9	2808,5	2951,5	3044,4
37	1700,2	1801,2	1956,8	2505,5	3054,2	3209,8	3310,8
38	1853,3	1963,4	2133,0	2731,1	3329,3	3498,8	3609,0
39	2025,1	2145,5	2330,7	2984,3	3637,9	3823,2	3943,5

Tabela 4 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso em gramas no nascimento de Recém-nascidos do sexo masculino com gastroscise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
29	935,8	991,4	1077,0	1379,0	1681,0	1766,7	1822,3
30	1002,8	1062,4	1154,1	1477,8	1801,4	1893,2	1952,8
31	1076,7	1140,6	1239,1	1586,6	1934,1	2032,6	2096,6
32	1158,2	1227,1	1333,0	1706,9	2080,7	2186,6	2255,5
33	1248,6	1322,8	1437,0	1840,0	2242,9	2357,2	2431,3
34	1348,8	1428,9	1552,3	1987,6	2422,9	2546,3	2626,4
35	1460,1	1546,9	1680,5	2151,7	2623,0	2756,6	2843,4
36	1584,3	1678,4	1823,3	2334,7	2846,0	2990,9	3085,1
37	1722,9	1825,3	1982,9	2538,9	3095,0	3252,6	3355,0
38	1878,0	1989,6	2161,5	2767,6	3373,7	3545,6	3657,1
39	2052,2	2174,1	2361,8	3024,2	3686,5	3874,2	3996,2

Gráfico 6 – Gráfico de dispersão do peso no nascimento de 232 recém-nascidos com gastroesquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP comparados com curvas para recém-nascidos normais^{32,33}.



Legenda: Pontos – medida do peso no nascimento de recém-nascidos com gastroesquise do presente estudo. Linhas contínuas representam o percentil 50 das curvas construídas: (•) sexo feminino; (•) sexo masculino; e o percentil 50 das utilizadas para comparação: (•) Pedreira et al.³² – sexo feminino; (•) Pedreira et al.³² – sexo masculino; (•) Intergrowth³³ – sexo masculino; (•) Intergrowth – sexo feminino³³.

A diferença entre o peso de nascimento observado nas curvas construídas e o observado nas curvas já existentes foi significativa. A diferença das médias entre a curva de Pedreira et al.³² e a construída no presente estudo foi de 236,28 gramas (DP \pm 315,39) com valor $p < 0,0001$. Já a diferença das médias entre a curva de Intergrowth³³ e a do presente estudo foi de 99 gramas (DP \pm 284,57) com valor $p < 0,0001$.

5.6 Comparação com o peso de nascimento observado com o esperado nas diferentes curvas

O peso de nascimento observado na amostra teste foi comparado com o percentil 50 (peso esperado) das diferentes curvas de peso fetal estimado na idade gestacional correspondente ao nascimento. A diferença entre o peso esperado e observado foi menor nas curvas construídas no presente estudo, quando comparadas com as curvas de peso estimado existentes e esse resultado foi significativo, conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5 - Comparação do peso do nascimento de RNs do presente estudo com o peso esperado (percentil 50) das curvas de crescimento fetal na mesma idade gestacional.

Curva	n	Média (g) ± DP	<i>p</i>-valor em comparação com a curva construída no presente estudo
Presente estudo	47	347.3 ± 291.7	-
Hadlock ²⁵	47	561.2 ± 319.9	0.003
Araújo et al. ³⁰	47	499.8 ± 306.3	0.019
OMS ³¹	47	513.8 ± 309.6	0.013

6 DISCUSSÃO

6 Discussão

O crescimento de fetos com gastrosquise é diferente de fetos normais^{1,5,9,14}. Baseando-se nisso, no presente estudo, buscou-se desenvolver curvas específicas e validadas para parâmetros biométricos ultrassonográficos e peso no nascimento de pacientes com gastrosquise, com distinção por sexo. Em seguida, as curvas construídas foram comparadas com curvas de fetos normais, demonstrando a magnitude da diferença do padrão de crescimento entre esses fetos.

Os achados do presente estudo demonstram que fetos com gastrosquise apresentam déficit de crescimento em relação a fetos normais, durante todo o período gestacional estudado (20 a 37 semanas) e no nascimento. Foi observado que o déficit de crescimento é simétrico, com todos os parâmetros avaliados (DBP, CC, CA, F e peso estimado) apresentando comportamento semelhante, o que corrobora com estudos que também avaliaram os mesmos parâmetros^{1,5,8,10,16}.

Os resultados desse estudo são compatíveis com os publicados anteriormente. Netta et al.¹ e Centofanti et al.¹³ demonstraram que o percentil 50 das curvas de parâmetros biométricos de fetos com gastrosquise eram desviados para baixo quando comparados com curvas de fetos normais.

Ao desenvolver curvas específicas para fetos com gastrosquise, Barbieri et al.⁵ também demonstraram um déficit de crescimento em relação a fetos normais, simétrico e com início no segundo trimestre, além de não observar correlação do déficit de crescimento com alterações na dopplerfluxometria de artérias umbilicais, o que reforça o conceito que a diferença no potencial de crescimento não é influenciada por insuficiência placentária.

O uso de curvas diferenciadas por sexo para parâmetros em que houve melhor desempenho com essa distinção também contribui para maior acurácia na avaliação do crescimento desses pacientes. No presente estudo, os parâmetros DBP, CC, PFE e PNasc foram separados por sexo na construção das curvas, por demonstrarem melhor predição dessa forma. Já os parâmetros

CA e CF foram construídos para ambos os sexos, por apresentarem menor erro quadrático médio quando assim construídos. Uma hipótese para essa diferenciação é que a circunferência abdominal e fêmur sejam mais afetados pela presença da gastroquise, e por isso com maior diferenciação entre esses pacientes e fetos normais, independente do sexo. Além disso, conforme demonstrado por Melamed et al.³⁴, fetos femininos apresentam um padrão de crescimento mais lento e diferente dos masculinos, especialmente nas medidas de DBP e CC. Já Monier et al.³⁵ sugerem que o uso de curvas específicas por sexo reduz o viés desse parâmetro no acompanhamento do crescimento fetal durante o terceiro trimestre de gravidez.

Para comparação com fetos normais, foram utilizadas três referências diferentes, incluindo a mais utilizada globalmente – Hadlock et al.²⁵, uma curva desenvolvida com a população brasileira – Araújo et al.³⁰ e também a curva da OMS²¹ que incluiu vários países, e conseqüentemente etnias, em seu estudo. Na comparação com as três curvas de referências podemos observar que diferença entre todas e as curvas confeccionadas no presente estudo é significativa para todos os parâmetros estudados.

Pela primeira vez, foi desenvolvida uma curva específica de peso no nascimento para recém-natos com gastroquise, em avaliação distinta por sexo. Foi possível observar a diferença significativa que esta possui em relação a curvas utilizadas na prática clínica para RNs normais, o que condiz com o observado em estudos como de Raynor et al.¹⁰, Mirza et al.¹¹ e Nelson et al.¹², que demonstraram baixo peso no nascimento entre 23-52% dos RNs com gastroquise.

Após estudar o crescimento fetal e também o peso no nascimento de pacientes com gastroquise, Horton et al.¹⁶ concluíram que talvez seja melhor comparar esses pacientes com seus pares para melhor avaliação, o que também podemos observar no presente estudo.

A comparação do peso no nascimento com o peso esperado para a mesma idade gestacional (p 50) demonstrou que a previsão de estimativa do crescimento é melhor quando comparamos RNs portadores de gastroquise com seus pares. Essa avaliação pode traduzir também uma boa acurácia na

estimativa ultrassonográfica do peso fetal, ao apresentar boa correlação com o peso real no nascimento, o que já havia sido relatado por outros autores^{11,12,17}.

O diagnóstico de restrição do crescimento para fetos com gastrosquise baseado em comparações com curvas de fetos normais não leva em consideração seu potencial individual, que é significativamente diferente. Dessa forma, variações em seu desenvolvimento podem não ser adequadamente interpretadas na prática clínica, uma vez que o crescimento esperado pelo que é padronizado não corresponde ao crescimento esperado para um feto com gastrosquise.

A análise que é melhor comparar fetos que possuem padrão de crescimento diferenciado com seus semelhantes já foi realizada e estabelecida em outras condições, como por exemplo em gestações gemelares, cujo acompanhamento com curvas específicas pode reduzir o sobre diagnóstico de restrição do crescimento fetal³⁶.

Uma avaliação assertiva do crescimento permite tranquilizar pais e obstetras quando as medidas dos parâmetros biométricos se encontram diminuídas em comparação com fetos normais, mas dentro dos percentis esperados para pacientes com gastrosquise. E também alertar para uma verdadeira restrição do crescimento quando essas medidas estão desviadas para baixo mesmo quando comparadas as de pacientes com gastrosquise.

Esse foi o primeiro estudo sobre crescimento fetal em pacientes com gastrosquise que contemplou a amostra recomendada estatisticamente, o que foi possível pela junção da casuística de dois centros de referência em medicina fetal. Além disso, foi realizado processo de validação na elaboração das curvas que confeccionamos, o que confere qualidade e aplicabilidade ao estudo. Com isso, seria prudente não indicar a resolução da gestação em fetos prematuros com gastrosquise baseados apenas nos parâmetros de crescimento de curvas de fetos normais pois poderia comprometer os resultados neonatais.

Por ser um estudo de natureza retrospectiva, realizado a partir de dados coletados ao longo de 20 anos, existem algumas limitações, como a realização dos exames ultrassonográficos por diversos profissionais diferentes

e em um longo período, ainda que todos de uma equipe especializada em medicina fetal.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Foram confeccionadas e validadas curvas específicas de parâmetros biométricos fetais (DBP, CC, CA F, peso fetal estimado) e peso no nascimento, incluindo para os diferentes sexos.



- Fetos com gastrosquise apresentaram desvio para baixo nas curvas de crescimento de todos os parâmetros avaliados em relação aos fetos normais.

- A diferença entre o peso de nascimento observado e o peso fetal estimado (P50) para cada idade gestacional foi menor nas curvas construídas no presente estudo quando comparadas as de fetos normais.

8 ANEXOS

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa FMUSP

	USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Padrão de crescimento intrauterino em fetos com Gastrosquise: construção de curva específica		
Pesquisador: Maria de Lourdes Brízot		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 04019218.4.0000.0068		
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.077.316		
Apresentação do Projeto:		
<p>Trata-se de um estudo retrospectivo sobre o padrão de crescimento intrauterino em fetos com Gastrosquise: construção de curva específica. Neste estudo serão avaliadas gestações com fetos apresentando gastrosquise acompanhados no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo durante o período de janeiro de 1999 a junho de 2018. Os casos serão selecionados a partir do bancos de dados de exames ultrassonográficos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP (SILOG e TESI).</p>		
Objetivo da Pesquisa:		
<p>Objetivo Primário: Confeccionar curva de crescimento específica para fetos com diagnóstico de gastrosquise. Objetivo Secundário: Comparar curva desenvolvida com curva já descrita na literatura.</p>		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
<p>A pesquisa não implicará em risco aos pacientes envolvidos (gestante, feto ou recém-nascido) por se tratar de estudo retrospectivo. Os pesquisadores garantem manter a confidencialidade das informações contidas nos prontuários, na ocasião da checagem dos mesmos para a coleta de dados. Os benefícios estão relacionados com o diagnóstico mais preciso de alterações no padrão de crescimento, o que pode evitar exames desnecessários, antecipação do parto e potencialmente diminuir custos e morbimortalidade fetal.</p>		
<p>Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br</p>		



Continuação do Parecer: 3.077.316

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa TCLE pois se trata de um estudo retrospectivo, com uso de prontuários.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação.

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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1182966.pdf	04/12/2018 14:43:11		Aceito
Folha de Rosto	FR_ASSIN_04_12_18_6833.pdf	04/12/2018 14:41:13	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_28_11_18.docx	29/11/2018 10:19:29	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	APROVA_CEP_DOG.pdf	29/11/2018 10:15:21	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.doc	29/11/2018 10:14:56	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	APROVA_CIAPP.pdf	29/11/2018 10:14:33	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	CAPPESQ_518_18.pdf	29/11/2018 10:13:42	Maria de Lourdes Brizot	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.077.316

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 12 de Dezembro de 2018

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

8.2 Anexo B - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa UNICAMP



Continuação do Parecer: 1.995.826

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Trata-se de um estudo retrospectivo que não oferece risco para os sujeitos da pesquisa.

Benefícios: Não apresenta benefícios para os sujeitos da pesquisa. Os resultados podem beneficiar futuros casos que apresentem gastroquise.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

1. Folha de rosto devidamente assinada e datada.
2. Projeto de pesquisa: detalhado, com embasamento da literatura. Vinculado a aluno de graduação.
3. Formulário de informações básicas do projeto na Plataforma Brasil: Ver item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".
4. TCLE: O pesquisador principal solicita a dispensa do TCLE por se tratar de estudo retrospectivo com coleta de dados a partir de prontuários médicos.
5. Declaração de aprovação do projeto pela Comissão de Pesquisa do CAISM: devidamente assinada e datada.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Formulário de informações básicas do projeto na Plataforma Brasil: a) No item "Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro" informar "80" e não "0".

ANÁLISE: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.995.826

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.995.026

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_623331.pdf	30/03/2017 18:18:21		Aceito
Outros	Circunstanciado.pdf	12/11/2015 21:33:34	Joao Bennini	Aceito
Outros	Parecer.pdf	12/11/2015 21:23:12	Joao Bennini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	12/11/2015 21:20:41	Joao Bennini	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	12/11/2015 21:15:53	Joao Bennini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de Abril de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

8.3 Anexo C - Tabelas percentis parâmetros biométricos fetais.

Tabela 6 - Percentis (P) 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do diâmetro biparietal (DBP), em milímetros, para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	42,1	42,5	43,2	45,7	48,3	49,0	49,5
21	27	44,7	45,2	45,9	48,4	50,9	51,7	52,1
22	25	47,5	47,9	48,7	51,2	53,7	54,4	54,9
23	43	50,3	50,8	51,5	54,0	56,6	57,3	57,7
24	42	53,2	53,7	54,4	56,9	59,5	60,2	60,6
25	43	56,1	56,6	57,3	59,9	62,4	63,1	63,7
26	49	59,1	59,5	60,2	62,8	65,3	66,0	66,5
27	58	61,9	62,4	63,1	65,6	68,2	68,9	69,4
28	64	64,8	65,2	65,9	68,5	71,0	71,7	72,2
29	59	67,5	67,9	68,7	71,2	73,7	74,4	74,9
30	74	70,1	70,6	71,3	73,8	76,3	77,1	77,5
31	92	72,5	73,0	73,7	76,3	78,8	79,5	80,0
32	81	74,9	75,3	76,0	78,6	81,1	81,8	82,3
33	108	77,0	77,4	78,1	80,7	83,2	83,9	84,4
34	99	78,8	79,3	80,0	82,5	85,1	85,8	86,2
35	90	80,4	80,9	81,6	84,1	86,7	87,4	87,8
36	72	81,7	82,2	82,9	85,6	88,0	88,7	89,2
37	37	82,7	83,2	83,9	86,5	89,0	89,7	90,2

Tabela 7 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do diâmetro biparietal (DBP), em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo masculino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	43,1	43,6	44,3	46,8	49,4	50,1	50,5
21	27	45,8	46,2	47,0	49,5	52,0	52,7	53,2
22	25	48,5	49,0	49,7	52,2	54,8	55,5	56,0
23	43	51,4	51,8	52,6	55,1	57,6	58,3	58,8
24	42	54,3	54,7	55,5	58,0	60,5	61,2	61,7
25	43	57,2	57,7	58,4	60,9	63,4	64,1	64,6
26	49	60,1	60,6	61,3	63,8	66,3	67,1	67,5
27	58	63,0	63,5	64,2	66,7	69,2	69,9	70,4
28	64	65,8	66,3	67,0	69,5	72,0	72,8	73,2
29	59	68,5	69,0	69,7	72,2	74,8	75,5	76,0
30	74	71,2	71,6	72,3	74,9	77,4	78,1	78,6
31	92	73,6	74,1	74,8	77,3	79,9	80,6	81,0
32	81	75,9	76,4	77,1	79,6	82,2	82,9	83,3
33	108	78,0	78,5	79,2	81,7	84,2	85,0	85,4
34	99	79,9	80,3	81,1	83,6	86,1	86,8	87,3
35	90	81,5	81,9	82,7	85,2	87,7	88,4	88,9
36	72	82,8	83,3	84,0	86,5	89,0	89,8	90,2
37	37	83,8	84,3	85,0	87,5	90,0	90,8	91,2

Tabela 8 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 de circunferência cefálica (CC), em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastroquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	155,4	156,9	159,1	166,9	174,8	177,0	178,5
21	27	166,0	167,4	169,6	177,5	185,3	187,6	189,0
22	25	176,6	178,1	180,3	188,1	196,0	198,2	199,7
23	43	187,3	188,8	191,0	198,8	206,7	208,9	210,4
24	42	197,9	199,4	201,6	209,5	217,3	219,5	221,0
25	43	208,5	209,9	212,1	220,0	227,9	230,1	231,5
26	49	218,8	220,3	222,5	230,3	238,2	240,4	241,9
27	58	228,9	230,4	232,6	240,4	248,3	250,5	252,0
28	64	238,7	240,2	242,4	250,2	258,1	260,3	261,8
29	59	248,1	249,5	251,8	259,6	267,5	269,7	271,1
30	74	257,0	258,5	260,7	268,6	276,4	278,6	280,1
31	92	265,4	266,9	269,1	277,0	284,8	287,0	288,5
32	81	273,2	274,7	276,9	284,8	292,6	294,8	296,3
33	108	280,4	281,8	284,1	291,9	299,8	302,0	303,4
34	99	286,8	288,2	290,5	298,3	306,2	308,4	309,8
35	90	292,4	293,8	296,0	303,9	311,8	314,0	315,4
36	72	297,1	298,5	300,8	308,6	316,5	318,7	320,1
37	37	300,9	302,3	304,5	312,4	320,2	322,5	323,9

Tabela 9 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 de circunferência cefálica (CC), em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo masculino com gastroquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	157,8	159,2	161,5	169,3	177,2	179,4	180,8
21	27	168,3	169,8	172,0	179,9	187,7	190,0	191,4
22	25	179,0	180,4	182,7	190,5	198,4	200,6	202,1
23	43	189,7	191,1	193,4	201,2	209,1	211,3	212,7
24	42	200,3	201,8	204,0	211,8	219,7	221,9	223,4
25	43	210,9	212,3	214,5	222,4	230,2	232,5	233,9
26	49	221,2	222,6	224,9	232,7	240,6	242,8	244,3
27	58	231,3	232,7	235,0	242,8	250,7	252,9	254,4
28	64	241,1	242,5	244,8	252,6	260,5	262,7	264,1
29	59	250,5	251,9	254,1	262,0	269,9	272,1	273,5
30	74	259,4	260,9	263,1	270,9	278,8	281,0	282,5
31	92	267,8	269,3	271,5	279,3	287,2	289,4	290,9
32	81	275,6	277,1	279,3	287,1	295,0	297,2	298,7
33	108	282,8	284,2	286,4	294,3	302,1	304,4	305,8
34	99	289,2	290,6	292,8	300,7	308,5	310,8	312,2
35	90	294,8	296,2	298,4	306,3	314,1	316,4	317,8
36	72	299,5	300,9	303,1	311,0	318,8	321,1	322,5
37	37	303,2	304,7	306,9	314,8	322,6	324,8	326,3

Tabela 10 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 de circunferência abdominal (CA), em milímetros para cada idade gestacional fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	124,5	126,7	130,1	142,0	153,8	157,2	159,4
21	27	131,6	133,8	137,2	149,0	160,9	164,3	166,5
22	25	139,4	141,6	145,0	156,8	168,7	172,1	174,3
23	43	147,8	150,0	153,4	165,2	177,1	180,5	182,7
24	42	156,7	158,9	162,3	174,2	186,0	189,4	191,6
25	43	166,1	168,3	171,6	183,5	195,4	198,7	200,9
26	49	175,8	177,9	181,3	193,2	205,1	208,4	210,6
27	58	185,7	187,8	191,2	203,1	215,0	218,3	220,5
28	64	195,7	197,9	201,3	213,1	225,0	228,4	230,6
29	59	205,8	208,0	211,3	223,2	235,1	238,5	240,6
30	74	215,8	218,0	221,4	233,2	245,1	248,5	250,7
31	92	225,7	227,9	231,2	243,1	255,0	258,3	260,5
32	81	235,3	237,5	240,8	252,7	264,6	268,0	270,1
33	108	244,5	246,7	250,1	262,0	273,8	277,2	279,4
34	99	253,4	255,5	258,9	270,8	282,7	286,0	288,2
35	90	261,6	263,8	267,2	279,1	290,9	294,3	296,5
36	72	269,3	271,5	274,8	286,7	298,6	301,9	304,1
37	37	276,2	278,4	281,7	293,6	305,5	308,8	311,0

Tabela 11 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do comprimento do fêmur, em milímetros para cada idade gestacional de fetos com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	28,6	29,0	29,6	31,6	33,6	34,2	34,5
21	27	31,0	31,4	31,9	34,0	36,0	36,5	36,9
22	25	33,4	33,8	34,3	36,3	38,3	38,9	39,3
23	43	35,8	36,1	36,7	38,7	40,7	41,3	41,7
24	42	38,1	38,5	39,1	41,1	43,1	43,7	44,0
25	43	40,5	40,9	41,4	43,5	45,5	46,0	46,4
26	49	42,8	43,2	43,8	45,8	47,8	48,4	48,7
27	58	45,1	45,5	46,1	48,1	50,1	50,7	51,0
28	64	47,4	47,8	48,3	50,3	52,4	52,9	53,3
29	59	49,6	50,0	50,5	52,5	54,6	55,1	55,5
30	74	51,7	52,1	52,7	54,7	56,7	57,3	57,6
31	92	53,8	54,2	54,7	56,7	58,7	59,3	59,7
32	81	55,8	56,1	56,7	58,7	60,7	61,3	61,7
33	108	57,7	58,0	58,6	60,6	62,6	63,2	63,6
34	99	59,4	59,8	60,4	62,4	64,4	65,0	65,3
35	90	61,1	61,5	62,0	64,1	66,1	66,6	67,0
36	72	62,7	63,0	63,6	65,6	67,6	68,2	68,6
37	37	64,1	64,4	65,0	67,0	69,0	69,6	70,0

Tabela 12 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso fetal estimado, em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo feminino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	266,9	271,6	278,9	304,7	330,4	337,7	342,4
21	27	308,0	313,5	321,9	351,6	381,3	389,7	395,2
22	25	355,9	362,2	371,9	406,2	440,6	450,3	456,6
23	43	411,3	418,7	429,9	469,6	509,2	520,5	527,8
24	42	475,3	483,7	496,7	542,5	588,4	601,3	609,8
25	43	548,4	558,1	573,1	626,0	678,9	693,9	703,6
26	49	631,4	642,6	659,9	720,8	781,7	798,9	810,1
27	58	724,9	737,7	757,6	827,5	897,4	917,2	930,1
28	64	829,0	843,7	866,4	946,4	1026,3	1049,0	1063,7
29	59	943,8	960,5	986,3	1077,3	1168,4	1194,2	1210,9
30	74	1068,5	1087,5	1116,7	1219,8	1322,8	1352,0	1371,0
31	92	1202,2	1223,6	1256,4	1372,4	1488,3	1521,2	1542,5
32	81	1343,0	1366,9	1403,6	1533,1	1662,6	1699,3	1723,2
33	108	1488,4	1514,8	1555,5	1699,1	1842,6	1883,3	1909,7
34	99	1635,1	1664,1	1708,8	1866,5	2024,2	2068,9	2097,9
35	90	1779,0	1810,6	1859,3	2030,8	2202,4	2251,0	2282,6
36	72	1915,5	1949,5	2001,9	2186,6	2371,3	2423,7	2457,7
37	37	2039,3	2075,5	2131,2	2327,9	2524,6	2580,3	2616,5

Tabela 13 - Percentis 3, 5, 10, 50, 90, 95 e 97 do peso fetal estimado, em milímetros para cada idade gestacional fetos do sexo masculino com gastrosquise avaliados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2018 no HCFMUSP e CAISM-UNICAMP.

IG	n	P03	P05	P10	P50	P90	P95	P97
20	33	267,2	272,0	279,3	305,1	330,8	338,1	342,9
21	27	308,4	313,9	322,3	352,0	381,8	390,2	395,7
22	25	356,3	362,7	372,4	406,8	441,1	450,9	457,2
23	43	411,9	419,2	430,4	470,2	509,9	521,2	528,5
24	42	475,9	484,3	497,3	543,2	589,1	602,1	610,6
25	43	549,1	558,8	573,8	626,8	679,7	694,8	704,5
26	49	632,2	643,4	660,7	721,7	782,7	800,0	811,2
27	58	725,8	738,7	758,5	828,5	898,5	918,4	931,3
28	64	830,1	844,8	867,5	947,6	1027,6	1050,3	1065,1
29	59	945,0	961,7	987,6	1078,7	1169,9	1195,7	1212,5
30	74	1069,9	1088,9	1118,1	1221,3	1324,5	1353,8	1372,8
31	92	1203,8	1225,1	1258,0	1374,1	1490,2	1523,1	1544,5
32	81	1344,7	1368,6	1405,4	1535,1	1664,7	1701,5	1725,4
33	108	1490,3	1516,8	1557,5	1701,2	1845,0	1885,7	1912,2
34	99	1637,2	1666,3	1711,0	1868,9	2026,8	2071,6	2100,6
35	90	1781,3	1812,9	1861,6	2033,4	2205,2	2253,9	2285,5
36	72	1917,9	1952,0	2004,4	2189,4	2374,4	2426,8	2460,9
37	37	2041,9	2078,1	2133,9	2330,9	2527,8	2583,6	2619,9

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- 1 Netta DA, Wilson RD, Visintainer P, Johnson MP, Hedrick HL, Flake AW et al. Gastroschisis: growth patterns and a proposed prenatal surveillance protocol. *Fetal Diagn Ther* 2007;22(5):352-357.
- 2 Oakes MC, Porto M, Chung J H. Advances in prenatal and perinatal diagnosis and management of gastroschisis. *Semin Pediatr Surg* 2018;27(5):289-299.
- 3 David AL, Tan A, Curry J. Gastroschisis: sonographic diagnosis associations, management and outcome. *Prenatal Diag* 2008;28(7):633-644.
- 4 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(6):1297-1301.
- 5 Barbieri MM, Bennini JR, Nomura ML, Morais SS, Surita FG. Fetal growth standards in gastroschisis: reference values for ultrasound measurements. *Prenatal Diagnosis* 2017;37(13):1327–1334.
- 6 Loane M, Dolk H, Bradbury I. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980-2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21(4):363– 369.
- 7 Freitas AB, Centofanti SF, Osmundo-Junior GS, Rodrigues AS, Francisco RPV, Brizot ML. Risk factors for gastroschisis: a case-control study in a Brazilian population. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;149(3):347-353.
- 8 Centofanti SF, Brizot ML, Liao AW, Francisco RPV, Zugaib M. Fetal growth pattern and prediction of low birth weight in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 2015;38(2):113-118.

- 9 Japaraj RP, Hockey R, Chang F. Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(4):329–333.
- 10 Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med* 1997;16(1):13-16.
- 11 Mirza FG, Bauer ST, Van der Veer A, Simpson LL. Gastroschisis: incidence and prediction of growth restriction. *J Perinat Med* 2015;43(5):605-608.
- 12 Nelson DB, Martin R, Diane M, Twickler M, Santiago-Munoz PC, Donald D et al. Sonographic detection and clinical importance of growth restriction in pregnancies with gastroschisis. *J Ultrasound Med* 2015;34(12):2217–2223.
- 13 Centofanti SF, Francisco RPV, Phillippi ST, Castro IA, Hoshida MS, Curi R et al. Low serum fatty acid levels in pregnancies with fetal gastroschisis: A prospective study. *Am J Med Genet A* 2018;176(4):915-924.
- 14 Johnston R, Haeri S. Oligohydramnios and growth restriction do not portend worse prognosis in gastroschisis pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(4):4055-4058.
- 15 Patroni L, Brizot ML, Mustafá SA, Carvalho MHB, Silva MM, Miyadahira S et al. Gastroschisis: prenatal evaluation of prognostic factors for postnatal outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000;22(7):421-428.
- 16 Horton AL, Powell MS, Wolfe HM. Intrauterine growth patterns in fetal gastroschisis. *Am J Perinatol* 2010;27(3):211-217.
- 17 Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(1):30–38.
- 18 Meertens LJE, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, Aardenburg R, von Dooren IMA, Langenveld J et al. External validation and clinical usefulness of first-

- trimester prediction models for small- and large-for-gestational-age infants: a prospective cohort study. *Fetal Diagn Ther* 2019;45(6):381-393.
- 19 Coady AM. *Twining - Anomalias Fetais*. 3ª Ed. Campo Grande: Guanabara Koogan; 2016.
- 20 Osmundo Jr. GS, Mohamed SHM, Nishie EN, Tannuri ACA, Gibelli MABC, Francisco RPV et al. Association of spontaneous labor onset with neonatal outcomes in pregnancies with fetal gastroschisis: A retrospective cohort analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(2):154-161.
- 21 Bargy F, Beaudoin S. Comprehensive developmental mechanisms in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(3):223–230.
- 22 Brebner A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Prevalence and predictors of mortality in gastroschisis: a population-based study of 4803 cases in the USA. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(10):1725-1731.
- 23 Bueno MP, Gonçalves FLL, Guadagnini D, Barini R, Saad MJA, Gallindo RM et al. The role of gut-liver axis in the restriction of intrauterine growth in a model of experimental gastroschisis. *Acta Cir Bras* 2013;28(1):3–7.
- 24 Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am* 1990;28(1):39-50.
- 25 Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181(1):129-133.
- 26 Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(2):110–117.
- 27 Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6(5):307–312.

- 28 James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An introduction to statistical learning*. 112^a ed. New York: Springer; 2013.
- 29 Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied longitudinal analysis*. 998^a ed. Hoboken: John Wiley & Sons.; 2012.
- 30 Araujo Jr. E, Santana EFM, Martins WP, Elito Jr. J, Ruano R, Pires CR et al. Reference charts of fetal biometric parameters in 31,476 Brazilian singleton pregnancies. *J Ultrasound Med* 2014;33(7):1185–1191.
- 31 Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Jensen LN et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med* 2017;14(1): e1002220.
- 32 Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. *An Acad Bras Ciênc* 2011;83(2):619-625.
- 33 Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384(9946):857-868.
- 34 Melamed N, Meizner I, Mashiach R, Wiznitzer A, Glezerman M, Yogev Y. Fetal sex and intrauterine growth patterns. *J Ultrasound in Med* 2013;32:35-43.
- 35 Monier I, Ego A, Benachi A, et al. Unisex vs sex-specific estimated fetal weight charts for fetal growth monitoring: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;4:100527
- 36 Liao, AW, Brizot ML, Kang HJ, Assunção RA, Zugaib M. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics* 2012; 67(5):451-455.

