

ÉRICA LUCIANA DE PAULA FURLAN

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO FETAL
ENTRE A 19ª E A 40ª SEMANA DE GRAVIDEZ**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. CLEISSON FABIO ANDRIOLI PERALTA

**UNICAMP
2011**

ÉRICA LUCIANA DE PAULA FURLAN

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO FETAL
ENTRE A 19ª E A 40ª SEMANA DE GRAVIDEZ**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde, área de
Saúde Materna e Perinatal

ORIENTADOR: Prof. Dr. CLEISSON FABIO ANDRIOLI PERALTA

**UNICAMP
2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

F978i	Furlan, Érica Luciana de Paula Intervalos de referência de crescimento fetal entre a 19ª e a 40ª semana de gravidez / Érica Luciana de Paula Furlan. Campinas, SP : [s.n.], 2011. Orientador: Cleisson Fabio Andrioli Peralta Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Peso fetal estimado. 2. Feto - Desenvolvimento. 3. Ultrassonografia pré-natal. 4. Feto-Retardo do desenvolvimento. 5. Retardo do crescimento fetal. I. Peralta, Cleisson Fabio Andrioli. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Customizing reference intervals for fetal growth

Keywords:

- Estimated fetal weight
- Fetal development
- Ultrasonography
- Fetal retardation

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Área de Concentração: Saúde Materna e Perinatal

Banca examinadora:

Prof. Dr. Cleisson Fabio Andrioli Peralta
Prof. Dr. Belmiro Gonçalves Pereira
Prof. Dr. Victor Bunduki

Data da defesa: 22 – 02 – 2011

Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

C.1
2:482

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ÉRICA LUCIANA DE PAULA FURLAN

Orientador: Prof. Dr. CLEISSON FABIO ANDRIOLI PERALTA

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Área de Saúde
Materna e Perinatal da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas**

Data: 22/01/2011

201134343

*Dedico este trabalho às pacientes,
sem as quais nada poderia ter sido realizado.*

Agradecimentos...

... A Ivete, Fabiola e Viviane.

*... A toda a equipe:
Da Seção de ultrassonografia.
do SAME.*

Vocês sabem o porquê.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	ix
Summary.....	xi
1. Introdução.....	13
2. Objetivos	21
3. Publicação	22
4. Conclusões.....	45
5. Referências Bibliográficas	46
6. Anexos	52
6.1. Anexo 1 – Carta de aprovação da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM/UNICAMP.....	52
6.2. Anexo 2 – Carta de aprovação do CEP	53
6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	55

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AC – *Abdominal circumference*

AIG – Adequado para a idade gestacional

APD – *Anteroposterior abdominal diameter*

AU – Altura uterina

BPD – *Biparietal diameter*

CA – Circunferência abdominal

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CC – Circunferência cefálica

CF – Comprimento femoral

DBP – Diâmetro biparietal

DP – Desvio padrão

EFW – Estimated fetal weight

FDL – *Femur diaphysis lenght*

GA – Gestational age

GIG – Grande para a idade gestacional

- HC** – *Head circumference*
- IG** – Idade gestacional
- LLD** – *Laterolateral abdominal diameter*
- p** – Nível descritivo do teste estatístico (significância estatística)
- PFE** – Peso fetal estimado
- PIG** – Pequeno para a idade gestacional
- r²** – Coeficiente de determinação
- RCIU** – Restrição de crescimento intrauterino
- RN** – Recém-nascido(s)
- SD** – *Standard deviation*
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas
- USG** – Ultrassonografia

Resumo

Objetivo: Desenvolver uma forma de avaliar peso e crescimento fetais por meio de fórmulas adaptadas para a população brasileira. **Método:** Estudo prospectivo realizado no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher durante um período de 39 meses. Dois grupos de mulheres foram recrutados. Grupo 1: Mulheres selecionadas para elaboração (subgrupo para elaboração) e validação (subgrupo para validação prospectiva) de um novo modelo para predição de peso fetal. Grupo 2: Mulheres selecionadas para elaboração de intervalos de referência longitudinais de peso fetal estimado (PFE). Foi utilizada uma regressão linear para a criação do novo modelo para estimativa de peso. Os desempenhos de outras fórmulas previamente publicadas foram comparados ao do novo modelo criado neste estudo. Os dados obtidos da avaliação do Grupo 2 foram usados para a elaboração de equações para predição do crescimento fetal e intervalos de referência longitudinais de PFE. Modelos de regressão linear mista foram ajustados usando Log10PFE como variável dependente, sendo preditores a idade gestacional (IG) e o número do exame (efeito randômico). **Resultado:** 544 gestantes se adequaram aos critérios de seleção (Grupo 1: 458; Grupo 2: 86). O melhor modelo para estimativa do peso fetal obtido neste estudo foi: $PFE = -8.277 + 2.146 \times DBP \times CA \times CF - 2.449 \times CF \times DBP^2$.

Tanto no subgrupo para elaboração da fórmula quanto no subgrupo para validação prospectiva, o desempenho das equações previamente publicadas foi inferior ao deste modelo. Foram obtidas equações para predição de percentis condicionais. O melhor modelo para a mediana foi: $\text{Log}_{10}\text{PFE} = 3.4379627 + 0.1307044 \times \text{IG} - 0.004089 \times (\text{IG} - 28.9367)^2$. Percentis condicionais de PFE para cada IG foram obtidos por transformação exponencial dos valores calculados com estas fórmulas.

Conclusão: Padrões de crescimento fetal devem ser elaborados com o uso de método estatístico apropriado para dados longitudinais, usando PFE com base em fórmulas preditoras de peso adaptadas para a população local.

Palavras chave: peso fetal estimado, predição do peso ao nascimento, intervalos de referência longitudinais, crescimento fetal, restrição de crescimento intrauterino.

Summary

Objective: To develop an assessment to determine both fetal size and growth based on customized equations for weight estimation and longitudinal intervals for growth. **Methods:** Prospective observational study carried out at the Center for Integral Assistance to Women's Health over a 39-month period. Two groups of women were recruited. Group 1: Patients selected for the construction (formula-finding subgroup) and validation (prospective-validation subgroup) of a new fetal weight prediction model. Group 2: Patients recruited to elaborate longitudinal reference ranges of estimated fetal weight (EFW). Polynomial stepwise regression analyses were used to generate a new fetal weight-predicting model. The performances of previously published formulas were compared to that of our new model. Data obtained from Group 2 were used to elaborate equations to predict fetal growth and longitudinal reference intervals for EFW. Linear mixed models were fitted to the data using $\text{Log}_{10}\text{EFW}$ as the dependent variable, and gestational age (GA) and exam number (random effect) as predictors. **Results:** 544 patients met the selection criteria (Group 1: 458; Group 2: 86). The best fit formula for the estimation of fetal weight obtained in this study was: $\text{EFW} = -8.277 + 2.146 \times \text{BPD} \times \text{AC} \times \text{FDL} - 2.449 \times \text{FDL} \times \text{BPD}^2$. In both the formula-finding and prospective-

validation subgroups, the performances of previously published formulas were significantly worse than those of our new model. Formulas for the prediction of conditional percentiles were obtained. The equation for the median was: $\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4379627 + 0.1307044 \times \text{GA} - 0.004089 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$. Conditional percentiles of EFW for each GA were obtained from exponential transformation of the values calculated using these formulas. **Conclusion:** Longitudinal standards for fetal growth should be elaborated with appropriate statistics for longitudinal data, using estimated fetal weight calculated on the basis of locally generated fetal weight prediction formulas.

Key Words: estimated fetal weight, birth weight prediction, longitudinal reference ranges, fetal growth, intrauterine growth restriction.

1. Introdução

A adequada avaliação do crescimento fetal tem importância fundamental na medicina perinatal (1,2). Deve-se apoiar no uso de fórmulas apropriadas para estimativa de peso, bem como na utilização de intervalos de referência que permitam analisar as mudanças de tamanho do feto ao longo da gestação (3-5).

Após o nascimento, o termo pequeno para a idade gestacional (PIG) refere-se a neonatos cujo peso é menor ou igual a dois desvios padrão (DP) abaixo da média para a idade gestacional (IG) (6). Em algumas publicações, no entanto, é referido como o peso abaixo dos percentis 10, cinco ou três para a IG (7). Apesar dessa determinação arbitrária, o uso do limite de 2DP permite englobar a maioria dos pacientes com anormalidades de crescimento fetal (7). Após avaliarem 82.361 recém-nascidos a termo, McIntire et al. (2) observam que as incidências de óbito neonatal, de índices de Apgar menor do que três e de pH do sangue da artéria umbilical abaixo de sete são significativamente maiores nos neonatos com peso abaixo do percentil três do que naqueles com peso acima deste limite.

Em um estudo retrospectivo envolvendo 1.376 gestantes, Smith-Bindman et al. (8) observam que fetos com o peso estimado abaixo do percentil cinco para a IG têm maior risco de parto pré-termo, prematuridade extrema, internação prolongada no berçário, admissão em unidade de terapia intensiva e óbito neonatal, entre outras complicações, quando comparados a fetos com peso estimado acima do percentil cinco. Durante a gravidez, o termo PIG refere-se ao peso fetal estimado (PFE) abaixo do décimo percentil em determinada IG (7,9). Reflete, portanto, o estado do feto em um momento específico da gestação. Em contrapartida, o termo restrição de crescimento intrauterino (RCIU) refere-se à diminuição da velocidade de crescimento documentada em pelo menos duas avaliações consecutivas (10,11). Portanto, PIG e RCIU não podem ser usados como sinônimos. RCIU frequentemente indica a presença de um processo patológico, inibindo o crescimento fetal. Uma criança que nasce PIG não necessariamente apresentou RCIU e pode, simplesmente, ter baixo potencial intrínscio de crescimento (12-14). Neonatos que nascem após curto período de RCIU não necessariamente mostram-se PIG (14).

Problemas maternos, placentários e fetais podem contribuir isoladamente ou em conjunto para o desenvolvimento da RCIU (1,11). Dentre as condições maternas, as mais importantes são as síndromes hipertensivas, o tabagismo, a desnutrição e o alcoolismo. Dentre as placentárias, podem ser citadas as anormalidades no sítio de implantação (placenta prévia, placenta circunvalada) ou de posição do cordão umbilical (inserção velamentosa) (1,11). Em meio às

doenças fetais, as anomalias cromossômicas, síndromes genéticas e infecções são causas freqüentes de RCIU (1,11,15).

A morbidade e mortalidade perinatais aumentam não somente em casos de fetos PIG e/ou que apresentaram RCIU, mas também em casos de fetos grandes para a idade gestacional (GIG) e/ou que tiveram crescimento exacerbado (16). Avaliando 175.886 partos de fetos com peso estimado maior do que 3.500g, Nesbitt et al. (17) mostram que a incidência de distócia de ombro é de 5,2% para recém-nascidos (RN) com pesos entre 4.000 e 4.250g, 9,1% para RN com pesos entre 4.250 e 4.500g, 14,3% quando os pesos se encontram entre 4.500 e 4.750g e 21,1% quando os pesos estão entre 4.750 e 5.000g. Observam, ainda, que os erros gerados na estimativa do peso fetal são uma limitação para o estabelecimento de protocolos para a prevenção de distócia de ombro. Em um estudo caso-controle avaliando 1.000 fetos com peso maior ou igual a 4.000g e outros 1.000 fetos com peso entre 2.500g e 3.999g, Oral et al.(18) observam que no primeiro grupo as taxas de cesárea, paralisia do plexo braquial, fratura de clavícula e asfixia relacionados ao parto foram significativamente maiores.

A medida da altura uterina (AU) com fita métrica é uma maneira simples de avaliar o tamanho fetal (19). A sensibilidade e a especificidade deste método para a RCIU variam de 27 a 85% e de 88 a 96%, respectivamente (20,21). Estas diferenças são atribuídas à falta de uniformidade de algumas variáveis, como características populacionais, cálculo da IG, critérios para definição da RCIU, intervalos de referência utilizados e técnicas de medida.(22). Trabalhos realizados com a população brasileira demonstram que os percentis 10 e 90

dos intervalos de referência de AU internacionais não refletem o padrão de crescimento uterino das gestantes em nosso país (23).

Nos últimos 40 anos, a ultrassonografia (USG) tem sido utilizada como método propedêutico para a avaliação do feto, permitindo o acompanhamento de seu crescimento por meio da medida de parâmetros anatômicos (24-26).

Os primeiros estudos realizados com a finalidade de estimar o peso fetal por meio da USG surgem na metade da década de 70 e utilizam a circunferência abdominal (CA) como parâmetro único na construção de equações preditoras de peso ao nascimento (27). Estudos subseqüentes passam a empregar duas medidas fetais em fórmulas com a mesma finalidade: diâmetro biparietal (DBP) ou circunferência cefálica (CC) e a CA (28,29). Em 1985, Hadlock et al. e Roberts et al. (30-32) propõem a adição do comprimento femural (CF) nestas equações e demonstram que a utilização de um maior número de variáveis biométricas fetais possibilita cálculos com erros randômicos (DP do erro percentual médio) de até 7.5%.

Nahum e Sanislaw (33) desenvolvem uma equação para predição do peso fetal que considera como variáveis independentes a paridade, a altura materna, o sexo fetal, a IG e o peso da gestante no momento do exame. Halaska et al. (34), comparando este modelo com equações que utilizam parâmetros biométricos fetais obtidos na USG, concluem que o mesmo apresenta resultados comparáveis aos conseguidos com a fórmula de Shepard et al. (28) e que este modelo pode ser utilizado quando a avaliação ultrassonográfica não for disponível.

Atualmente, várias equações para estimativa do peso do concepto estão disponíveis na literatura, algumas delas levando a erros aleatórios de até 20% (35). A adaptação dessas fórmulas para populações específicas tem sido muito discutida (35). Uma revisão sistemática sobre este assunto demonstra que nenhuma das fórmulas avaliadas possui clara vantagem sobre as demais e que a magnitude dos erros constitui um obstáculo para a aplicação destas na prática clínica (35). Chien et al. (36) comparam as acurácias das fórmulas de Campbell et al. (27), Shepard et al. (28), Hadlock et al. (31) e Aoki et al. (37) quando aplicadas a 50 mulheres no termo e concluem haver poucas diferenças entre elas. Em contrapartida, Melamed et al. (38), avaliando 3.705 gestantes, observam uma variação considerável entre as acurácias de 26 fórmulas na estimativa do peso ao nascimento. Relatam que, para fetos com pesos entre 1.000 g e 4.000 g, modelos baseados em três ou quatro parâmetros biométricos possuem melhor acurácia do que aqueles que utilizam um ou dois parâmetros. Demonstram que a acurácia para o cálculo de peso é menor nos extremos da curva, com superestimação nos fetos pequenos e subestimação nos fetos com mais de 4.000 g.

Alguns estudos demonstram que bebês chineses, japoneses e do sul asiático são PIG quando avaliados de acordo com os intervalos de referência propostos por Hadlock (31,39). Por outro lado, bebês do norte da África e descendentes de índios norte-americanos tendem a ser GIG quando avaliados a luz dos mesmos intervalos de referência. Essas diferenças podem ser observadas mesmo após a realização de ajustes geográficos e controle de diferenças sócio-demográficas entre os grupos étnicos (39-41). Kierans et al. (42) demonstram

que, apesar de PIG de acordo com os intervalos de Hadlock et al. (31), bebês chineses e do sul asiático têm menor risco de mortalidade perinatal. O inverso é observado na população de índios norte-americanos: maior média de peso ao nascer, menores taxas de RN PIG e maiores índices de mortalidade perinatal. No entanto, quando a classificação de PIG é corrigida de acordo com a etnia, os resultados perinatais são semelhantes nas diferentes populações (42).

Em qualquer IG e independente da população estudada, fetos e neonatos femininos são menores do que os masculinos (42). Apesar disso, os primeiros apresentam menores taxas de morbidade e mortalidade (42).

Goldenberg et al.(43) comentam que as diferenças metodológicas entre os estudos podem ser mais importantes do que as diferenças populacionais para o estabelecimento dos percentis 10 e 90 de peso fetal intrauterino. Predanic et al.(44) avaliam se a experiência do operador contribui de forma significativa para a melhor ou pior acurácia quando da aplicação de algumas fórmulas. Utilizando as equações de Shepard et al. (28) e Hadlock et al. (31) na avaliação de 300 fetos, mostram que a acurácia das fórmulas é maior quando as medidas são realizadas por profissionais com mais de 24 meses de experiência com a ultrassonografia.

Trabalhando com gestantes normais atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Bennini et al. (45) geram fórmulas para predição de peso fetal utilizando-se de parâmetros biométricos bi e tridimensionais e comparam estas fórmulas com as disponíveis na literatura. Avaliam 210 gestantes e referem que

a acurácia das fórmulas geradas nesta amostra é significativamente melhor do que as daquelas de outras equações aplicadas nas mesmas mulheres. Sugerem que a maior fonte de discrepâncias na estimativa do peso fetal são as diferenças fenotípicas entre as pacientes usadas para criar cada uma das fórmulas comparadas no estudo. Reforçam que, a despeito dos parâmetros biométricos utilizados, há necessidade de adequação das fórmulas para predição de peso em populações específicas. Apesar de parecer clara esta necessidade, a maioria dos países se apóia na utilização de equações elaboradas em outros centros, sendo os modelos propostos por Shepard et al. (28) e Hadlock et al.(31) os mais difundidos (35).

Como mencionado anteriormente, a avaliação do crescimento, e não somente do peso, é importante para a distinção entre os fetos normais que apresentam um potencial reduzido de crescimento e aqueles que apresentam RCIU como resultado de um problema materno, fetal ou placentário. Na prática clínica, os conceitos de PIG e RCIU são frequentemente confundidos e intervalos de referência de peso derivados de estudos transversais são comumente utilizados para avaliar crescimento. A estimativa do tamanho (peso), que reflete o estado do feto em um determinado momento da gravidez, pode e deve ser realizada através de intervalos de referência obtidos de dados transversais (46). No entanto, a observação de padrões de mudança de peso fetal ao longo da gravidez só pode ser adequadamente conseguida com o uso de intervalos de referência longitudinais (47).

Em 1982, Deter et al (48) apresentam o primeiro estudo longitudinal para avaliação do crescimento do feto. Acompanham 20 gestantes normais com IG bem definidas e constroem intervalos de referência para DBP, CC, CA e PFE. Em seguida, quatro outros estudos são realizados com a mesma finalidade, tendo como principal parâmetro acompanhado o PFE (3-5). Chama a atenção nestes estudos que, para a construção dos intervalos de referência, são utilizadas fórmulas não adaptadas para a obtenção do PFE. Como a acurácia na estimativa de peso depende da adequação da fórmula empregada, a acurácia dos intervalos longitudinais obtidos pode ser questionada. Em vista disso, parece mais adequado que o processo de elaboração de intervalos de referência longitudinais de PFE seja precedido da obtenção de equações apropriadas para o cálculo de peso na população em questão.

Em nosso país, como na maioria dos demais, não há estudos longitudinais sobre PFE com base em fórmulas geradas a partir da população brasileira. Tal trabalho poderia contribuir para uma melhor acurácia na estimativa do peso do conceito e, por conseguinte, na avaliação de seu crescimento.

2. Objetivos

- Elaborar uma fórmula para estimativa do peso fetal entre a 19^a e a 40^a semana de gravidez, com a avaliação de gestantes atendidas no CAISM – UNICAMP.
- Comparar a acurácia da equação para estimativa de peso fetal gerada neste estudo com as de outras fórmulas descritas na literatura e aplicadas na nossa população.
- Elaborar intervalos de referência longitudinais de peso fetal estimado com base na fórmula gerada neste estudo e parâmetros biométricos fetais obtidos no seguimento de gestantes de baixo risco entre a 19^a a 40^a semana de gravidez no CAISM - UNICAMP.

3. Publicação

12-07-2010

Cleisson Peralta, Ph.D
Dr
Obstetrics and Gynecology
University of Campinas (UNICAMP)
Obstetrics and Gynecology
Alexander Fleming 101
Campinas, Sao Paulo 13083881
BRAZIL

cfaperalta@hotmail.com

Dear Dr Peralta:

We are pleased to acknowledge receipt of the following manuscript:

Customizing reference intervals for fetal growth

It has been forwarded for early review and consideration for publication in the International Journal of Gynecology and Obstetrics. When the editorial review is completed we shall inform you of our decision.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ijg/>.

Your manuscript will be given a reference number shortly.

We appreciate the opportunity to review this manuscript.

Please proceed to the following link to update your personal classifications and keywords, if necessary:

<http://ees.elsevier.com/ijg/l.asp?i=8268&l=FB8R493G>

Sincerely,

Editorial Office
International Journal of Gynecology and Obstetrics

Customizing reference intervals for fetal growth

Érica Luciana de Paula Furlan, João Renato Bennini, § Tatiana Bordin, Eloisa Pedroso de Barros Corrêa-Silva, Ricardo Barini, and Cleisson Fábio Andrioli Peralta

Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Integral Assistance to Women's Health, State University of Campinas Medical School, Campinas, Brazil

§ Department of Mathematics and Statistics, State University of Campinas Medical School, Campinas, Brazil

Correspondence: Cleisson Fábio Andrioli Peralta
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM)
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz
Distrito de Barão Geraldo, Campinas, S.P., Brasil
CEP: 13083-970
Phone: (55) (19) 35219500
Fax: (55) (19) 35219331
E-mail: cfaperalta@hotmail.com

Key words: estimated fetal weight, birth weight prediction, longitudinal reference ranges, fetal growth, intrauterine growth restriction

Synopsis: Longitudinal standards for fetal growth should be elaborated with appropriate statistics for longitudinal data, using estimated fetal weight calculated with locally generated weight prediction formulas

ABSTRACT

Objectives: To assess fetal size and growth based on customized equations for weight estimation and longitudinal intervals for growth. *Methods:* Prospective observational study. Two groups of patients were evaluated: Group 1: Patients selected for the elaboration and validation of a fetal weight prediction model; Group 2: Patients followed up longitudinally for the elaboration of conditional percentiles of estimated fetal weights. Polynomial stepwise regression analysis was performed with data from Group 1 to generate a new fetal weight prediction model. Linear mixed models were fitted to data from Group 2 to elaborate conditional percentiles for estimated fetal weight. *Results:* 544 patients met the selection criteria (Group 1: 458; Group 2: 86). The best fit formula for the estimation of fetal weight was: $EFW = -8.277 + 2.146 \times BPD \times AC \times FDL - 2.449 \times FDL \times BPD^2$. Equations for the prediction of conditional percentiles were derived from the longitudinal evaluation of 86 patients (Group 2) from 19 weeks to 40 weeks of gestation. *Conclusions:* Longitudinal standards for fetal growth should be elaborated with appropriate statistics for longitudinal data, using estimated fetal weight calculated on the basis of locally generated fetal weight prediction formulas.

Introduction

Adequate assessment of fetal growth is extremely important in perinatal care [1-3]. The evaluation should be anchored on the use of appropriate weight estimation formulas and reference intervals to observe patterns of fetal size modifications over time [4-8].

Several studies have demonstrated that fetal weight estimation models should be tailored to specific populations, due to worldwide ethnic variations [9-15]. However, most countries still rely upon traditional formulas generated elsewhere, which may lead to significant errors when applied to their patients [14,15]. Furthermore, in clinical practice, the assessment of fetal size is often misinterpreted as an evaluation of growth, and reference intervals derived from cross-sectional data are commonly used for the latter [16,17].

Despite the importance of population-specific fetal weight prediction models, most of the previously published longitudinal studies that have determined reference intervals for fetal growth have used non-customized weight estimation formulas [4-8].

The main purpose of this study was to develop an assessment to determine both fetal size and growth based on customized equations for weight estimation and longitudinal intervals for growth.

Materials and Methods

This was a prospective observational study carried out at the Center for Integral Assistance to Women's Health over a 39-month period (between July 2007 and October 2010). The ethics committee of the State University of

Campinas Medical School approved this protocol. All patients who agreed to participate signed an informed consent form.

Two different groups of women were recruited in parallel. Group 1 comprised patients recruited for the construction and validation of a new fetal weight prediction model. Group 2 was composed of patients specifically recruited to elaborate longitudinal reference ranges of estimated fetal weight (EFW).

The following eligibility criteria were used for recruitment into Group 1: 1) patients admitted to the hospital for delivery or kept in the infirmary with a high probability of resolution of the pregnancy within the next few days; 2) singleton pregnancy; 3) well-defined gestational age based on the known date of the last menstrual period and/or the measurement of embryonic/fetal crown-rump length during the first trimester, interpreted based on reference intervals reported by Robinson and Fleming [18]; 4) normal fetal anatomy during obstetric scans confirmed by postnatal clinical examination; and 5) delivery less than 72 hours after the scan for fetal biometry performed at our institution. The following exclusion criteria were used for Group 1: 1) multiple pregnancies; 2) uncertain gestational age; 3) fetal anomaly detected by ultrasound or after birth; 4) delivery more than 72 hours after the ultrasound evaluation; and 5) delivery in other hospitals. The patients were non-consecutive because ultrasound examination depended on the weekly schedules of four sonographers (ELPF, JRB, EPBCS and CFAP). Nevertheless, the inclusion process respected the chronological sequence in which the women were admitted to the hospital. Patients recruited during the first two years were gathered to compose a formula-generating subgroup and patients who entered the study during the last 15 months formed

the prospective-validation subgroup. The presence of maternal diseases or conditions possibly related to impaired fetal growth was not considered as an exclusion criterion in this group.

The following eligibility criteria were used for Group 2: 1) singleton pregnancy; 2) gestational age between 18 and 24 complete weeks by a known date of the last menstrual period and/or the measurement of embryonic/fetal crown-rump length during the first trimester; 3) no maternal diseases or conditions associated with alterations in fetal growth, such as pre-eclampsia, diabetes or tobacco use; and 4) normal fetal anatomy during the anomaly scan. The following exclusion criteria were used for Group 2: 1) development of any maternal disease or conditions associated with alterations in fetal growth at any time during the study period; 2) structural and/or chromosomal abnormalities detected in the fetus and/or neonate; 3) failure to attend more than two sequential scans during follow-up; and 4) fetal weight below the 10th percentile of reference intervals published by Yudkin et al [19] and/or oligohydramnios associated with an increased pulsatility index (> 95th percentile) in the umbilical artery Doppler according to reference ranges reported by Lees et al [20]; and 6) delivery in other hospitals. Fetal weight below the 10th percentile during follow-up scans and/or oligohydramnios and/or premature placental ageing (according to Grannum et al. [21]) with no alterations in the umbilical artery Doppler were not considered as exclusion criteria. The inclusion of patients for the longitudinal follow-up was non-consecutive and depended on the schedules of three sonographers (ELPF, EPBCS and CFAP). However, the enrollment of these

patients respected the chronological sequence in which they were referred from the low risk antenatal care unit for a routine anomaly scan.

For both groups, maternal and gestational ages were recorded when patients entered the study. Participants were mostly of mixed race and came from lower social class backgrounds, which was representative of the great majority of patients seeking assistance from the public health system in Brazil. Data on the gestational age at birth and clinical characteristics of the newborn (weight and Apgar scores) were collected from the mother's hospital files. All neonates were weighed immediately after birth in the delivery room on the same precision electronic Filizola Baby scale (Filizola SA, Weighting and Automation, Campo Grande, MS, Brazil). The occurrence of maternal disease and the number of scans per patient were described for Groups 1 and 2, respectively.

All ultrasound examinations were performed transabdominally with either a Voluson 730 Expert scanner, equipped with a RAB 4-8L probe (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) or with a Medison Accuvix V10 scanner, equipped with a C2 – 6 probe (Medison, South Korea).

In both study groups, ultrasound fetal biometry was performed using the following methods. Head measurements were obtained in the axial view at the level of the cavum septi pellucidum, in which both thalami could be seen symmetrically and the anterior and posterior aspects of the cerebral falx were equidistant to the parietal bones. Biparietal diameter (BPD) was measured from the outer edge of the proximal parietal bone to the inner edge of the distal skull table, in a line perpendicular to the orientation of the cerebral falx. The head circumference (HC) was calculated using the scanner's automatically generated

ellipse including the outer margins of the fetal skull. Abdominal circumference (AC) was measured in a transverse circular view of the abdomen at the level of the stomach and the porto-umbilical vein complex. Anteroposterior (APD) and laterolateral (LLD) diameters across the center of the abdominal image were obtained. The calculation of abdominal circumference was obtained by the equation $(APD + LLD) \times \pi/2$. Femur diaphysis length (FDL) was measured in a plane in which the full femoral diaphysis was nearly parallel to the transducer surface. The measurement was taken from one end of the diaphysis to the other.

In Group 2, patients were scheduled for follow-up scans every two weeks, from the inclusion in the study until delivery. In every scan, except fetal biometry, re-evaluations of fetal anatomy and umbilical artery Doppler were performed. Even though placental grading and the amniotic fluid index were not considered as exclusion criteria, they were recorded in all scans.

Statistical analysis:

Demographic characteristics of both study groups were described separately with the use of medians for quantitative variables, and absolute and relative frequencies for qualitative data.

In Group 1, patients in the formula-finding subgroup were compared to those patients from the prospective-validation subgroup with regard to age, gestational age at the time of the scan, the presence of maternal disease, weight of the neonate and Apgar scores. Mann-Whitney U tests and chi-square tests (or Fisher's exact tests) were used to assess quantitative and qualitative variables, respectively.

Using data from Group 1, which were obtained during the first 24 months of the study, polynomial stepwise regression analyses up to the third order were used to generate a new fetal weight-predicting model using the weight of the neonate as the dependent variable and BPD, HC, AC and FDL as predictors. The Eigenvalue, tolerance, variance inflation factor, condition index and variance proportion were calculated to check for multicollinearity among independent variables [22]. The following criteria were used for multicollinearity: Eigenvalue less than 0.1; tolerance value less than $1 - r^2$; variance inflation factor greater than $1 / (1 - r^2)$; condition index greater than 0.30; and a variance proportion greater than 0.8. For the best-fit equation, the Kolmogorov-Smirnov test was performed to check for normality of the standardized residuals.

The formulas described by Hadlock et al. [9], Hsieh et al. [12], Birnholtz [11], Woo et al. [10] and Shinozuka et al. [13] (Table 1) were applied to our data, to compare their performances with that of our new model. The criterion for the selection of these specific equations was the presence of the same parameters (BPD, AC and FDL) used in our new formula.

In both the formula-generating and the prospective-validation subgroups, the performances of the equations were analyzed by the calculation of systematic and random errors. The systematic error (accuracy) was evaluated by calculating the mean sign percentage error $[(EFW - \text{actual birth weight}) / \text{actual birth weight} \times 100]$. The random error (precision) was evaluated by calculating the standard deviation (SD) of the mean sign percentage error. Paired samples t-tests with Bonferroni adjustments were used to detect significant differences between the accuracies of these formulas. The adjusted p-value (p'), which was calculated

according to the Bonferroni method, was obtained using the formula $p' = k \times p$ -value, where k was the number of paired comparisons and the p -value was obtained from each paired samples t -test [23]. This method was restricted to p' less than 1.0. To compare the random errors of two equations, correlated variance tests for paired samples were used [24]. All p values exceeding 0.200 were referred to as $p > 0.200$.

Data obtained from the evaluation of Group 2 were used to elaborate equations to predict fetal growth and longitudinal reference intervals for EFW. EFW was calculated for every ultrasound examination for Group 2, using the formula generated from the analysis of Group 1. Logarithmic transformation of the EFW to base 10 was performed because the distribution of residuals obtained from an initial analysis of non-transformed values was not normal. Linear mixed models were fitted to the data using $\text{Log}_{10}\text{EFW}$ as the dependent variable, and GA and exam number (random effect) as predictors [25].

The data were analyzed using the statistical software packages SPSS 16.0 (Chicago, IL, USA), Excel for Windows 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and JMP 9 (SAS Institute, USA). Two-tailed p -values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 611 patients (Group 1: 513; Group 2: 98) were invited to participate in the study and signed the informed consent form before enrollment.

Among participants in Group 1, 405 out of 513 (78.9%) patients were evaluated during the first 24 months of the study and represented the formula-

generating subgroup. Out of 405 women, 367 (90.6%) participants fulfilled the selection criteria and 38 (9.4%) were excluded because their deliveries occurred more than 72 hours after the scan. During the last 15 months, 108 out of 513 (21.1%) women were evaluated to create the prospective-validation subgroup. Among them, 91 (84.3%) patients fulfilled the selection criteria and 17 (15.7%) were excluded from the final analysis because their deliveries occurred more than 72 hours after the scan. Demographic and clinical characteristics of these patients are presented in Table 2. No statistically significant differences were noted between the formula-generating and prospective-validation subgroups with regard to maternal age, presence of maternal disease, gestational age at the time of the scan, weight of the neonate or Apgar scores.

Among the 98 patients who entered the longitudinal follow-up study (Group 2), 12 (12.2%) women were excluded for the following reasons: eight (66.6%) patients failed to attend to more than two sequential ultrasound examinations, two (16.7%) patients delivered in other hospitals and two (16.7%) patients developed preeclampsia. Among the 86 (87.8) women included in the final analysis, the median maternal and gestational ages at the time of enrollment were 23.3 years (range: 13 – 39 years) and 20.6 weeks (range: 19 – 24 weeks), respectively. The median gestational age at delivery was 39.1 weeks (range: 30.6 – 41.4 weeks) and the weight of the neonate ranged from 1400g to 4010 g (median: 3160 g). Median Apgar scores at the first and fifth minutes were 9 (range: 1 - 10) and 10 (range: 6 - 10), respectively. The total number of scans was 641 and the median number of scans per patient was 7 (range: 4 – 10).

The following best fit formula for the estimation of fetal weight was obtained in this study: $EFW = -8.277 + 2.146 \times BPD \times AC \times FDL - 2.449 \times FDL \times BPD^2$ (SD of residuals: 247.67; SD of standardized residuals: 0.988; $r^2 = 0.959$; $p < 0.001$); The results of the Kolmogorov-Smirnov test revealed normal distributions of the standardized residuals for this model.

In both the formula-finding and prospective-validation subgroups, accuracies and/or precisions of previously published formulas by Hadlock et al. [9], Hsieh et al. [12], Birnholtz [11], Woo et al. [10] and Shinozuka et al. [13] were significantly worse from those of our new model (Table 3).

The best fit formulas for the prediction of conditional percentiles obtained from the longitudinal evaluation of 86 patients from 19 weeks to 40 weeks of gestation are described in Table 4. The following equation was used for the median: $\text{Log}_{10}EFW = 3.4379627 + 0.1307044 \times GA - 0.004089 \times (GA - 28.9367)^2$ ($r^2 = 0.978$; $p < 0.001$). Conditional percentiles of EFW for each GA obtained from exponential transformation of the values calculated using these formulas are presented in Figure 1 and Table 5.

Discussion

The main purpose of this study was to further develop an adequate approach to customize longitudinal standards for fetal growth. We derived a new model for fetal weight prediction and demonstrated that its performance was more effective than those of previously published equations applied to our population. Afterwards, we developed formulas to establish conditional percentiles

of fetal growth using proper statistics for longitudinal data and EFWs obtained with our birth weight prediction model.

Several adverse conditions during pregnancy require thorough appraisal of fetal growth in addition to an evaluation of fetal size. The assessment of size, which reflects the fetal status at a certain time point during pregnancy, can be done with the use of reference intervals obtained from cross-sectional data. However, the observation of patterns of change in fetal weight during gestation can only be achieved with the use of nomograms for fetal growth, which must be derived from prospectively-collected longitudinal data [16,17]. These concepts are often misinterpreted, and cross-sectional reference intervals are commonly used to evaluate fetal growth. Moreover, the ability to differentiate between impaired growth and naturally low growth potential of a small fetus is indispensable for the diagnosis of intrauterine growth restriction. In the first case, the fetus will gradually move from higher to lower conditional percentiles, while in the second case, the fetus will grow according to the same percentile. This differentiation requires at least two measurements to be made over a certain period of time [16,17].

The main issue raised in this study was that most previously published longitudinal reference intervals for fetal growth used non-customized weight estimation formulas during their elaboration [4-8]. We have previously demonstrated that regardless of the method used to estimate fetal weight, formulas should be adapted to specific populations [15]. In the present analysis, the systematic error obtained using our model (0.74%) was significantly better than those obtained using Hadlock's⁸ (-1.17%; $p < 0.001$), Birnholtz'¹⁰ (6.61%; $P < 0.001$) and Woo's⁹ (-4.09%; $p < 0.001$) formulas but similar to those obtained using

Hsieh's¹¹ (2.23%; $p = 0.38$) and Shinozuka's¹² (0.67%; $p > 1.00$) equations. As the accuracy is a parameter that reflects systematic over or underestimation, the selection of the wrong formula for the estimation of fetal weight would probably lead to over or underestimation of conditional percentiles. Therefore, we believe that, for adequate customization of longitudinal reference intervals of EFW, the best approach would be to generate tailored fetal weight prediction models.

We do not recommend the use of our equations and reference intervals in different populations without preliminary testing and comparison to locally generated models. In addition, our intervals need to be further validated during the follow-up of normal and pathologic pregnancies.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- [1] Chang TC, Robson SC, Spencer JAD, Gallivan S. Identification of growth retardation; comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound fetal measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol* 1993; 82:230-6
- [2] Chang TC, Robson SC, Spencer JAD, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses; comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:422-7

- [3] Stratton JF, Ni Scanail S, Stuart B, Turner MJ. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:114-18
- [4] Deter RL, Harrist RB, Hadlock FP, Poindexter AN. Longitudinal studies of fetal growth with the use of dynamic image ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:545-54.
- [5] Larsen T, Petersen S, Greisen G, Larsen JF. Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultrasound examinations. *Early Hum Dev* 1990; 24:37-45
- [6] Gallivan S, Robson SC, Chang TC, Vaughan J, Spencer JAD. An investigation of fetal growth using serial ultrasound data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3:109-14.
- [7] Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:110-7.
- [8] Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2006; 85:286-97.
- [9] Hadlock FP, Harrist RB, Shearman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements. A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:333-7.
- [10] Woo JS, Wan CW, Cho KM. Computer-assisted evaluation of ultrasonic fetal weight prediction using multiple regression equations with and without the fetal femur length. *J Ultrasound Med* 1985; 4:65-7.

- [11] Birnholz JC. An algorithmic approach to accurate ultrasonic fetal weight estimation. *Invest Radiol* 1986; 21:571-6.
- [12] Hsieh FJ, Chang FM, Huang HC, Lu CC, Ko TM, Chen HY. Computer-assisted analysis for prediction of fetal weight by ultrasound: comparison of biparietal diameter, abdominal circumference and femur length. *J Formosan Med Assoc* 1987; 86:957-64.
- [13] Shinozuka N, Okai T, Kohzuma S, Mukubo M, Shih CT, Maeda T, Kuwabara Y, Mizuno M. Formulas for fetal weight estimation by ultrasound measurements based on neonatal specific gravities and volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1140-5.
- [14] Rosati P, Arduini M, Giri C, Guariglia L. Ultrasonographic weight estimation in large for gestational age fetuses: a comparison of 17 sonographic formulas and four models algorithms. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:675-80.
- [15] Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Faro C, Peralta CF. Birth-weight prediction by two- and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:417-25.
- [16] Deter R. Evaluation of intrauterine growth retardation in the fetus and neonate; are simple-minded methods good enough? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:161-3.
- [17] Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth retardation: let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1127-32.

- [18] Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82:702-10.
- [19] Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15:45-52.
- [20] Lees C, Albaiges G, Deane C, Parra M, Nicolaides KH. Assessment of umbilical arterial and venous flow using color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:250-5.
- [21] Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:915-22.
- [22] Liu RX, Kuang J, Gong Q, Hou XL. Principal component regression analysis with SPSS. *Comput Methods Programs Biomed* 2003; 71:141-7.
- [23] Ludbrook J. Multiple comparison procedures update. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:1032-7.
- [24] Pitman EJG. A note on normal correlation. *Biometrika* 1939; 31: 9-12.
- [25] Verbeke G, Molenberghs G. Linear mixed models for longitudinal data. New York: Springer-Verlag; 2009: 19.

Table 1. Ultrasound fetal weight prediction formulas used for comparison with the new equation created in this study

Author	Equation
Hadlock et al. ⁸	$\text{Log}_{10} \text{ EFW} = 1.335 - 0.0034 \times \text{AC} \times \text{FDL} + 0.0316 \times \text{BPD} + 0.0457 \times \text{AC} + 0.1623 \times \text{FDL}$
Hsieh et al. ¹¹	$\text{Log}_{10} \text{ EFW} = 2.7193 + 0.001745 \times \text{BPD}^2 \times \text{FDL} - 0.00076742 \times \text{AC} \times \text{BPD}^2 - 0.1432 \times \text{FDL} + 0.0094962 \times \text{AC} \times \text{BPD}$
Birnholtz et al. ¹⁰	$\text{Log}_{10} \text{ EFW} = 1.335 - 0.0034 \times \text{AC} \times \text{FDL} + 0.0316 \times \text{BPD} + 0.0468 \times \text{AC} + 0.1623 \times \text{FDL}$
Woo et al. ⁹	$\text{Log}_{10} \text{ EFW} = 1.54 + 0.15 \times \text{BPD} + 0.00111 \times \text{AC}^2 - 0.0000764 \times \text{BPD} \times \text{AC}^2 + 0.05 \times \text{FDL} - 0.000992 \times \text{FDL} \times \text{AC}$
Shinozuka et al. ¹²	$\text{EFW} = 0.23966 \times \text{AC}^2 \times \text{FDL} + 1.623 \times \text{BPD}^3$

EFW: Estimated fetal weight (g)

BPD: Biparietal diameter (cm)

AC: Abdominal circumference (cm)

FDL: Femur diaphysis length (cm)

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients in Group 1 (formula-finding and prospective-validation subgroups)

Characteristics	Formula-finding	Prospective-validation	p-value
Number of cases	367	91	
<i>Mother</i>			
*Age (years)	26.0 (15.0 – 45.1)	28.0 (15.2 – 46.3)	# 0.232
*GA (weeks)	37.0 (20.0 – 42.3)	37.4 (24.6 – 41.7)	# 0.593
Disease			
None	286 / 367 (77.9%)	65 / 91 (71.4%)	‡ 0.190
Hypertensive Disorders	51 / 367 (13.9%)	15 / 91 (16.5%)	‡ 0.529
Diabetes	10 / 367 (2.7%)	3 / 91 (3.3%)	§ 0.728
Other	20 / 367 (5.4%)	8 / 91 (8.8%)	‡ 0.234
<i>Neonate</i>			
*Weight (grams)	2775 (290 – 5035)	2985 (555 – 4585)	# 0.309
Apgar			
*1 ^o minute	9 (0 – 10)	9 (1 – 10)	# 0.995
*5 ^o minute	10 (0 – 10)	10 (7 – 10)	# 0.215

*Median (range)

Mann-Whitney U test

‡ Chi-square test

§ Fisher's exact test

Table 3. Accuracy and precision of birth weight estimation by previously published equations and the formula developed in this study

Formula-generating group					
	New formula MSPE (%) $\pm$ SD = 0.74 $\pm$ 10.76				
	Hadlock et al. ⁸	Hsieh et al. ¹¹	Birnholtz et al. ¹⁰	Woo et al. ⁹	Shinozuka et al. ¹²
MSPE (%) $\pm$ SD	-1.17 $\pm$ 10.36	2.23 $\pm$ 17.86	6.61 $\pm$ 11.41	-4.09 $\pm$ 11.00	0.67 $\pm$ 11.96
p' MSPE	< 0.001	0.38	< 0.001	< 0.001	> 1.00
p SD	> 0.05	< 0.001	< 0.01	> 0.200	< 0.01
Prospective-validation group					
	New formula MSPE (%) $\pm$ SD = 1.18 $\pm$ 9.95				
	Hadlock et al. ⁸	Hsieh et al. ¹¹	Birnholtz et al. ¹⁰	Woo et al. ⁹	Shinozuka et al. ¹²
MSPE (%) $\pm$ SD	-0.86 $\pm$ 9.91	0.04 $\pm$ 16.05	7.16 $\pm$ 10.98	-3.68 $\pm$ 10.64	0.73 $\pm$ 11.19
p' MSPE	< 0.001	> 1.00	< 0.001	< 0.001	> 0.10
p SD	> 0.2	< 0.001	< 0.001	0.10	0.01

MSPE: Mean sign percentage error (accuracy) $\pm$ SD: Standard deviation of MSPE (precision)

p' MSPE: Paired samples t-tests with Bonferroni adjustment for comparison of MSPE

p SD: Correlated variance in paired samples for comparison of SD

Table 4. Best fit models for the prediction of conditional percentiles obtained from the longitudinal evaluation of 86 patients from 19 weeks to 40 weeks of gestation

Percentile	Equation
2.5	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.3852645 + 0.1289125 \times \text{GA} - 0.004421 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
5	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.394953 + 0.1292416 \times \text{GA} - 0.004364 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
10	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4053024 + 0.1295934 \times \text{GA} - 0.0043 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
25	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4212516 + 0.1301358 \times \text{GA} - 0.004198 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
50	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4379627 + 0.1307044 \times \text{GA} - 0.004089 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
75	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4546737 + 0.131273 \times \text{GA} - 0.003979 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
90	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4706229 + 0.1318154 \times \text{GA} - 0.003877 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
95	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4809723 + 0.1321672 \times \text{GA} - 0.003814 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$
97.5	$\text{Log}_{10}\text{EFW} = 3.4906608 + 0.1324963 \times \text{GA} - 0.003756 \times (\text{GA} - 28.9367)^2$

GA: Gestational age (weeks)

Table 5. Conditional percentiles of estimated fetal weight (grams) for each complete gestational age

GA	Conditional percentiles								
	2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
19	228	233	238	247	257	267	276	283	289
20	273	279	285	296	307	318	329	337	344
21	335	342	349	361	374	388	401	410	418
22	407	415	424	438	453	469	485	495	505
23	490	500	510	527	545	563	582	594	605
24	585	596	608	628	649	671	692	706	720
25	692	705	719	742	767	792	817	834	850
26	811	827	844	870	899	928	958	977	995
27	943	961	981	1011	1045	1079	1113	1136	1157
28	1087	1108	1130	1166	1205	1245	1284	1311	1336
29	1241	1265	1291	1333	1378	1424	1470	1501	1530
30	1405	1433	1463	1511	1563	1617	1670	1706	1739
31	1576	1608	1643	1699	1759	1821	1883	1924	1963
32	1753	1790	1830	1894	1963	2035	2106	2153	2198
33	1932	1974	2020	2093	2173	2255	2337	2391	2443
34	2111	2159	2211	2294	2385	2480	2573	2636	2695
35	2286	2340	2399	2494	2597	2705	2812	2883	2951
36	2454	2515	2582	2688	2805	2928	3049	3130	3207
37	2611	2679	2754	2874	3005	3143	3280	3372	3459
38	2754	2829	2912	3046	3193	3348	3502	3605	3703
39	2895	2979	3072	3222	3389	3564	3738	3855	3967
40	2955	3044	3142	3301	3477	3663	3848	3971	4090

GA: Gestational age (weeks)

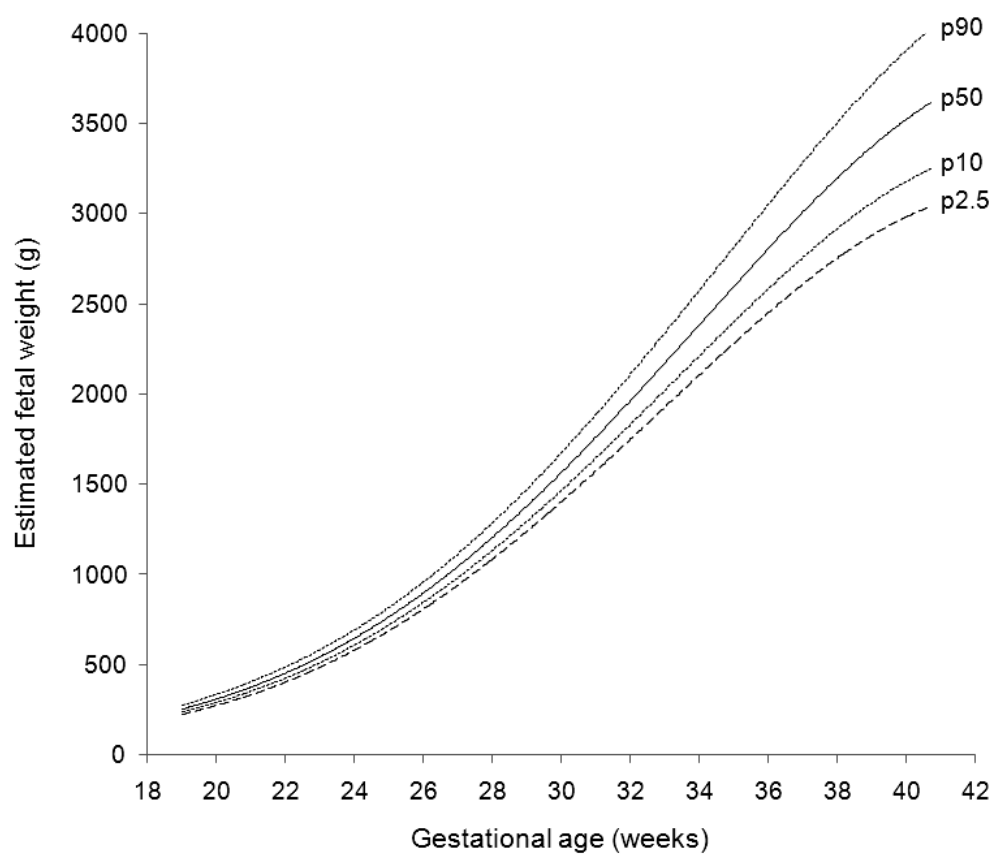


Figure 1. Longitudinal reference intervals of estimated fetal weight from 19 weeks to 40 weeks of gestation

4. Conclusões

- A análise de regressão linear permitiu a elaboração de uma equação para estimativa do peso fetal com base nas variáveis independentes diâmetro biparietal, circunferência abdominal e comprimento do fêmur.
- O desempenho (acurácia e/ou precisão) da fórmula gerada neste estudo para a estimativa de peso fetal foi significativamente melhor do que o desempenho das demais equações aplicadas na nossa população.
- Como resultado do seguimento longitudinal das gestantes, foram obtidas equações para predição de percentis condicionais de peso fetal estimado, que refletem padrões de crescimento ao longo da gravidez na nossa população.

5. Referências Bibliográficas

1. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. Clin Obst Gynecol, 1997; 40: 723-29.
2. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 1999; 340:1234-8.
3. Larsen T, Petersen S, Greisen G, Larsen JF. Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultrasound examinations. Early Hum Dev 1990; 24:37-45
4. Gallivan S, Robson SC, Chang TC, Vaughan J, Spencer JAD. An investigation of fetal growth using serial ultrasound data. Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3:109-14.
5. Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11:110-7.
6. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996; 87:163-8.
7. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standarts and classification. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2006; 49(2): 214-18

8. Smith-Bindman R, Chu PW, Ecker J, Feldstein VA, Filly RA, Bachetti P. Adverse birth outcomes in relation to prenatal sonographic measurements of fetal size. *J Ultrasound Med* 2003; 22:347-56.
9. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2006; 49(2): 295-307.
10. Hokken-Koelega ACS. Intrauterine growth retardation. *Int Growth Monitor*. 2001;11:2-8.
11. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clin Obst Gynecol*, 1992; 35:99-107
12. Stratton JF, Ni Scanail S, Stuart B, Turner MJ. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:114-18.
13. Owen Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:110-7.
14. Zhang J., Merialdi M., Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 522-528.
15. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, *Pediatrics*, 2003; 111(6):1253-61.
16. Perlow JH, Wigton T, Hart J, Strassner HT, Nageotte MP, Wolk BM. Birth Trauma. A five-year review of incidence and associated perinatal factors. *J. Reprod Med*, 1996; 41:754-60.

17. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(2):476-80.
18. Oral E, Cağdaş A, Gezer A, Kaleli S, Aydinli K, Oçer F. Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Dec 1;99(2):167-71.
19. Rumbolz WL, McGoogan LS. Placental insufficiency and the small undernourished full-term infant. *Obstet Gynecol*. 1953;1(3):294-301.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Washington D.C: ACOG; 2000 (ACOG Practice Bulletin, 12)
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. London; 2002. (Guideline, 31).
22. Bittar RE. Distribuição da altura uterina ao longo da gestação em uma coorte brasileira – comparação com a curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia (CLAP). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(9): 509-510
23. Oppermann MLR, Duncan BB, Mengue SS, Ramos JGL, Serruya SJ, Schmidt MI. Distribuição da altura uterina ao longo da gestação em uma corte brasileira – comparação com a curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia (CLAP). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(9):513-22.
24. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal head circumference: relation to menstrual age. *Am J Roentgenol* 1982a; 138:649-53.
25. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *Am J Radiol* 1982b; 139:367-70.

26. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal femur length as a predictor of menstrual age: sonographically measured. *Am J Radiol* 1982c; 138:875-8.
27. Campbell S. Ultrasonic Measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br. Journal of Obstetrics and Gynaecologists*, 1975, 82(9): 689-697.
28. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz FL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142:47-54.
29. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;128:881-92.
30. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*. 1984;150:535-40.
31. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:333-7.
32. Roberts AB, Lee AJ, James AG. Ultrasound estimation of fetal weight: A new predictive model incorporating femur length for the low-birthweight fetus. *J Clin Ultrasound*. 1985;13: 555-9.
33. Nahum G G, Sanislaw H. Validation of a birth weight prediction equation based on maternal characteristics. *J Reprodd Med* 2002; 47:753-60.
34. Halaska MG, Vlk R, Feldmar P, Hrehorcak M, Krcmar M, Mlcochova H, Mala I, Rob L. Predicting term birth weight using ultrasound and maternal characteristics. *European Journal of Obstet Gynecol anr Reproductive Byology*, 2006; 128: 231-35.

35. Dudley NJ, A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:80-89.
36. Chien PFW, Owen P, Khan KS. Vality of Ultrasound Estimation of Fetal Weigth. *Obstetrics & Gynecology* 2000, June, 95(6) : 856-860.
37. Aoki M. fetal weight calculation; Osaka University Method. Yoshihide C, ed. *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology*, 2 nd ed. Kyoto: Kinpodo, 1990:95-107.
38. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Bardin R, Ben-Haroush A. Sonographic fetal weight estimation: which model should be used? *J Ultrasound Med.* 2009;28(5):617-29.
39. Davies DP, Senior N, Cole G, Blass D, Simpson K. Size at birth of Asian and white Caucasian babies born in Leicester: implications for obstetric and paediatric practices. *Early Hum Dev* 1982, 6:257-263.
40. Wang X, Guyer B, Paige DM: Differences in gestational age-specific birthweight among Chinese, Japanese and White Americans. *Int J Epidemiol* 1994, 23:119-128.
41. Singh GK, Yu SM: Birthweight differentials among Asian Americans. *Am J Public Health* 1994, 84:1444-1449.
42. Kierans WJ, Joseph KS, Luo ZC, Platt R, Wilkins R and Kramer MS. Does one size fit all? The case for ethnic-specific standards of fetal growth. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008, 8:1
43. Goldemberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ et al. Intrauterine growth retardation: stardards for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161:271-77.

44. Predanic M, Cho A, Ingrid F, Pellettieri J. Ultrasonographic estimation of fetal weight: acquiring accuracy in residency. *J Ultrasound Med* 2002; 21:495-500.
45. Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Peralta CFA. Birth-weight prediction by two- and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:426-33.
46. Chien PFW, Owen P, Khan KS. Vality of Ultrasound Estimation of Fetal Weigh. *Obstetrics & Gynecology* 2000, June, 95(6) : 856-860.
47. Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2006; 85:286-97.
48. Deter RL, Harrist RB, Hadlock FP, Poindexter AN. Longitudinal studies of fetal growth with the use of dynamic image ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:545-54.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Carta de aprovação da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM/UNICAMP



Comissão de Pesquisa do DTG / CAISM

Campinas, 11 de agosto de 2010.

Protocolo nº: 042/2010

O protocolo de pesquisa "*Intervalos de referência de peso estimado e de parâmetros biométricos fetais entre a 20ª e a 40ª semana de gravidez – estudo longitudinal*" da pesquisadora Érica Luciana de Paula Furlan sob a orientação do Prof. Dr. Cleisson Fabio Andrioli Peralta e colaboração de João Renato Bennini Júnior, Cristina Barros de Araújo Faro e Prof. Dr. Ricardo Barini foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM em 10/08/2010.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Guilherme Cecatti
Presidente da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM

6.2. Anexo 2 – Carta de aprovação do CEP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 28/09/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 915/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0708.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE PESO ESTIMADO E DE PARÂMETROS BIOMÉTRICOS FETAIS ENTRE A VIGÉSIMA E A QUADRAGÉSIMA SEMANAS DE GRAVIDEZ - ESTUDO LONGITUDINAL”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Érica Luciana de Paula Furlan

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 14/09/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 28/09/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Determinar intervalos de referência de peso estimado e de parâmetros biométricos fetais, por meio da avaliação longitudinal de pacientes de baixo risco entre 20ª e 40ª semana de gestação atendidas no CAISM/UNICAMP.

III - SUMÁRIO

A elaboração da fórmula para predição do peso fetal será realizada com dados de 370 gestantes que tiveram ou terão a resolução da gravidez no CAISM entre a 20ª e a 40ª semana. Para este fim, será realizada análise de regressão linear, sendo variáveis dependendo o peso do recém-nascido e as variáveis independentes as medidas ultrassonográficas do pólo cefálico, do abdome e dos membros fetais. Para a elaboração dos intervalos de referência de peso estimado e de parâmetros biométricos fetais serão utilizados modelos multinível e os dados obtidos da avaliação ultrassonográfica longitudinal de 143 gestantes de 20ª e a 40ª semana.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após análise crítica do protocolo não encontramos riscos ou prejuízos para os sujeitos da pesquisa (possibilidade e gravidade). Os autores do projeto se mostram com o compromisso de cumprir as exigências da Resolução 196/96 e suas complementares. O trabalho está elaborado dentro das normas éticas e científicas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem



restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito 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 (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). 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. Em caso de projeto 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 (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de setembro de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: Intervalos de referência de peso estimado e de parâmetros biométricos fetais entre a 20ª e a 40ª semana de gravidez – estudo longitudinal

Pesquisador responsável pelo projeto: Dra. Érica Luciana de Paula Furlan

Orientador: Dr. Cleisson Fábio A. Peralta

Nome: _____ RG: _____

Idade: _____ anos: _____ Telefones: _____

Endereço: _____ Nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Eu, _____ fui convidada para participar de uma pesquisa que realizará ultrassom no meu bebê e avaliará as medidas e o crescimento do bebê*. Esse exame é chamado ultrassonografia obstétrica e permite saber se o bebê está em boas condições de crescimento.

Por meio da minha participação nesse estudo, terei o benefício direto do acompanhamento ultrassonográfico do meu bebê no decorrer da minha gestação e também estarei contribuindo para o avanço do conhecimento sobre os valores de medidas e de peso do bebê e de suas variações no decorrer das gestações, ajudando no melhor entendimento das variações que ocorrem em cada período da gestação.

* em até 72hs antes do parto ou a cada duas semanas, conforme o grupo do qual farei parte.

Para participar nesse estudo, fui informada e devo saber:

- 1) Minha participação é voluntária e uma recusa não trará prejuízo no meu atendimento;
- 2) Somente participarão do estudo gestantes normais, com bebês normais e sem vícios. No decorrer da gestação, caso eu apresente alguma alteração ou meu bebê, terei que sair do estudo, mas posso continuar sendo atendida na rotina normal do pré-natal;

- 3) Para participar deverei vir a cada duas semanas realizar o exame. Receberei ajuda de custo de transporte e alimentação (ressarcimento), quando exceder o número de vezes que virei para a rotina pré-natal;
- 4) A pesquisa será feita de forma confidencial, ou seja, as informações sobre minha pessoa não serão identificadas;
- 5) As informações sobre meu exame poderão ser utilizadas em trabalhos científicos;
- 6) A utilização do ultrassom não apresenta riscos previsíveis ao meu bebê, descritas na literatura e não causa danos a minha saúde;
- 7) Eu sou livre para desistir da participação no trabalho a qualquer momento, sem isso prejudicar ao meu atendimento no hospital;
- 8) Caso queira entrar em contato com a pesquisadora Dra. Érica Luciana de Paula Furlan, posso ligar no número (19) 9705-0005 nos dias úteis das 08:00 às 17:00 horas;
- 9) Caso tenha alguma dúvida sobre como a pesquisa está sendo realizada, posso entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, através do telefone (19) 3522-89-36.

Li, entendi e aceito participar deste estudo. Eu recebi uma cópia deste termo.

Assinatura da paciente ou responsável legal

Data: __/__/__

Assinatura do pesquisado