

ÉRICA LUCIANA DE PAULA FURLAN<sup>1</sup>

JOÃO RENATO BENNINI<sup>2</sup>

CRISTINA BARROS DE ARAÚJO FARO<sup>2</sup>

EMÍLIO FRANCISCO MARUSSI<sup>2</sup>

RICARDO BARINI<sup>2</sup>

CLEISSON FÁBIO ANDRIOLI PERALTA<sup>2</sup>

# Elaboração e validação de intervalos de referência longitudinais de peso fetal com uma amostra da população brasileira

*Elaboration and validation of longitudinal reference intervals of fetal weight with a sample of the Brazilian population*

## Artigo Original

### Palavras chave

Peso fetal  
Desenvolvimento fetal  
Valores de referência  
Estudos longitudinais  
Brasil

### Keywords

Fetal weight  
Fetal development  
Reference values  
Longitudinal studies  
Brazil

### Resumo

**OBJETIVOS:** Elaborar modelos de predição de peso fetal e de percentis longitudinais de peso fetal estimado (PFE) com uma amostra da população brasileira. **MÉTODOS:** Estudo observacional prospectivo. Dois grupos de gestantes foram recrutados: Grupo EPF (estimativa de peso fetal): pacientes para elaboração (EPF-EI) e validação (EPF-Val) de um modelo de predição de peso fetal; Grupo IRL (intervalos de referência longitudinais): gestantes para elaboração (IRL-EI) e validação (IRL-Val) de intervalos de referência longitudinais de PFE. Regressão polinomial foi utilizada com os dados do subgrupo EPF-EI para gerar o modelo de predição de peso fetal. O desempenho deste modelo foi comparado com os de outros disponíveis na literatura. Modelos lineares mistos foram usados para elaboração de intervalos longitudinais de PFE com os dados do subgrupo IRL-EI. Os dados do subgrupo IRL-Val foram usados para validação destes intervalos. **RESULTADOS:** Quatrocentos e cinqüenta e oito pacientes compuseram o Grupo EPF (EPF-EI: 367; EPF-Val: 91) e 315 o Grupo IRL (IRL-EI: 265; IRL-Val: 50). A fórmula para cálculo do PFE foi:  $PFE = -8,277 + 2,146 \times DBP \times CAXCF - 2,449 \times CF \times DBP^2$ . Os desempenhos de outras fórmulas para estimativa de peso fetal em nossa amostra foram significativamente piores do que os do modelo gerado neste estudo. Equações para predição de percentis condicionais de PFE foram derivadas das avaliações longitudinais do subgrupo IRL-EI e validadas com os dados do subgrupo IRL-Val. **CONCLUSÕES:** descrevemos um método para adaptação de intervalos de referência longitudinais de PFE, sendo este obtido por meio de fórmulas geradas em uma amostra da população brasileira.

### Abstract

**PURPOSES:** To elaborate models for the estimation of fetal weight and longitudinal reference intervals of estimated fetal weight (EFW) using a sample of the Brazilian population. **METHODS:** Prospective observational study. Two groups of patients were evaluated: Group EFW (estimation of fetal weight): to elaborate (EFW-EI) and validate (EFW-Val) a model for the prediction of fetal weight; Group LRI (longitudinal reference intervals): To elaborate (LRI-EI) and validate (LRI-Val) conditional (longitudinal) percentiles of EFW. Polynomial regression analysis was applied to the data from subgroup EFW-EI to elaborate a model for the estimation of fetal weight. The performance of this model was compared to those of previously published formulas. Linear mixed models were used for the elaboration of longitudinal reference intervals of EFW using data from subgroup LRI-EI. Data obtained from subgroup LRI-Val were used to validate these intervals. **RESULTS:** Group EFW consisted of 458 patients (EFW-EI: 367; EFW-Val: 91) and Group LRI consisted of 315 patients (LRI-EI: 265; LRI-Val: 50). The model obtained for EFW was:  $EFW = -8.277 + 2.146 \times BPD \times AC \times FL - 2.449 \times FL \times BPD^2$ . The performances of other models were significantly worse than those obtained with our formula. Equations for the prediction of conditional percentiles of EFW were derived from the longitudinal observation of patients of subgroup LRI-EI and validated with data from subgroup LRI-Val. **CONCLUSIONS:** We described a method for customization of longitudinal reference intervals of EFW obtained using formulas generated from a sample of the Brazilian population.

### Correspondência

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  
CEP: 13083-970  
Campinas (SP), Brasil

### Recebido

20/06/2012

### Aceito com modificações

11/09/2012

Trabalho realizado no Hospital da Mulher Professor José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – FCM/UNICAMP – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FCM/UNICAMP – CAISM – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

A avaliação adequada do crescimento fetal é de fundamental importância para os cuidados perinatais e deve ser baseada em intervalos de referência longitudinais, que permitem a observação de padrões de modificações de peso ao longo do tempo<sup>1-8</sup>. O termo “intervalos de referência longitudinais de peso” (referências obtidas por meio de estimativas sequenciais dos pesos fetais) é usualmente empregado como sinônimo, mas considerado mais apropriado do que o termo “curvas de crescimento fetal”. Por esse motivo, o primeiro será utilizado com mais constância neste trabalho.

Muitos estudos salientam que os modelos para estimativa de peso fetal deveriam ser adaptados às diferentes populações, respeitando suas características étnicas<sup>9-15</sup>. No entanto, a maioria dos centros utiliza fórmulas tradicionais geradas em outros países, que podem levar a erros significativos quando aplicadas localmente<sup>14,15</sup>. Além disso, a avaliação do tamanho do feto (estimativa do peso em um momento da gestação) é frequentemente considerada como sinônimo de avaliação de crescimento, sendo esta interpretada erroneamente à luz de intervalos de referência provenientes de estudos transversais<sup>16,17</sup>. Além disso, apesar da importância dos modelos de predição de pesos fetais específicos para cada população, a maioria dos estudos que determinaram intervalos de referência de crescimento do feto usou fórmulas para estimativa de peso que não foram derivadas a partir de amostras locais<sup>4-8</sup>.

Assim sendo, os objetivos deste estudo foram: desenvolver um modelo específico para estimativa de peso fetal em uma amostra da população brasileira; comparar o desempenho desta fórmula com os de outras frequentemente utilizadas em nosso meio, mas geradas em outros países; construir intervalos de referência longitudinais de peso fetal (obtido com o uso da equação de estimativa de peso gerada neste estudo); e validar tanto a fórmula obtida para cálculo de peso quanto os intervalos de referência longitudinais.

## Métodos

Este foi um estudo observacional prospectivo desenvolvido no Hospital da Mulher Professor José Aristodemo Pinotti, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP) durante um período de quatro anos e meio (entre julho de 2007 e dezembro de 2012). Este protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM/UNICAMP). Todas as pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Dois grupos de gestantes, denominados EPF (estimativa de peso fetal) e IRL (intervalos de referência

longitudinais) foram recrutados simultaneamente, mas com finalidades distintas: Grupo EPF: pacientes para elaboração (EPF-El) e validação (EPF-Val) de um modelo de predição de peso fetal; Grupo IRL: gestantes para elaboração (IRL-El) e validação (IRL-Val) de intervalos de referência longitudinais de peso fetal estimado (PFE).

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados para o Grupo EPF: 1) pacientes admitidas no hospital para parto ou internadas com alta probabilidade de resolução da gestação nos próximos dias; 2) gestações únicas; 3) idade gestacional (IG) bem definida, baseada na data da última menstruação (quando conhecida) e/ou na medida ultrassonográfica do comprimento céfalo-caudal (CCC) do embrião ou do feto durante o primeiro trimestre, interpretados em intervalos de referência publicados por Robinson e Fleming<sup>18</sup>; 4) anatomia fetal normal durante as ultrassonografias obstétricas, confirmada por exame clínico pós-natal; e 5) parto em menos de 72 horas após a ultrassonografia realizada em nossa instituição para biometria fetal. Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados para este grupo: anomalias fetais detectadas no neonato; parto ocorrido 72 horas ou mais depois da avaliação ultrassonográfica; e parto em outros hospitais. As pacientes recrutadas durante os dois primeiros anos do estudo compuseram o subgrupo EPF-El e aquelas recrutadas nos 15 meses subsequentes compuseram o subgrupo EPF-Val. A presença de doenças maternas ou condições possivelmente relacionadas a distúrbios de crescimento fetal não foram consideradas critérios de exclusão no grupo um.

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados para o Grupo IRL: 1) gestações únicas; 2) IG entre 18 e 24 semanas completas, bem definida, com baseada na data da última menstruação (quando conhecida) e/ou na medida ultrassonográfica do comprimento céfalo-caudal (CCC) do embrião ou do feto durante o primeiro trimestre, interpretados em intervalos de referência publicados por Robinson e Fleming<sup>18</sup>; 3) ausência de doenças maternas ou condições possivelmente relacionadas a distúrbios de crescimento fetal como a pré-eclâmpsia, diabetes, uso de drogas lícitas ou não; e 4) anatomia fetal normal durante o exame ultrassonográfico morfológico. Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados para este grupo: desenvolvimento de qualquer doença materna possivelmente relacionada a distúrbio de crescimento fetal, em qualquer fase de seu acompanhamento; anomalias estruturais e/ou cromossômicas detectadas no feto ou no neonato; falta em mais de dois exames ultrassonográficos sequenciais durante o estudo; e peso fetal inferior ao percentil 10 de acordo com intervalos de referência publicados por Yudkin et al.<sup>19</sup> e/ou oligoâmnio associados a índices de pulsatilidade elevados (>percentil 95) na doplervelocimetria das artérias umbilicais, interpretados em intervalos

de referência publicados por Lees et al.<sup>20</sup>; e parto em outros hospitais. Peso fetal estimado abaixo do percentil 10 durante os exames ultrassonográficos de controle e/ou oligoâmnio e/ou aceleração da maturidade placentária (de acordo com Grannum et al.<sup>21</sup>) sem alterações nos índices de pulsatilidade obtidos na doplervelocimetria da artéria umbilical não foram considerados critérios para exclusão da paciente. As pacientes recrutadas durante os primeiros três anos e meio compuseram o subgrupo IRL-El (a elaboração dos intervalos de referência longitudinais foi feita com o uso da equação de estimativa de peso gerada neste estudo) e as pacientes recrutadas nos últimos 12 meses do estudo compuseram o subgrupo IRL-Val.

A inclusão das pacientes em ambos os grupos não foi consecutiva e dependeu das escalas semanais dos médicos responsáveis pelas avaliações ultrassonográficas no estudo (ELPE, JRB, CBAF e CFAP). Todavia, o recrutamento dessas pacientes respeitou a sequência cronológica de internação para parto ou de encaminhamento dos ambulatórios de pré-natal de gestantes de baixo risco para ultrassonografia morfológica de rotina.

Para ambos os grupos, dados maternos e perinatais (IG no parto, peso e Apgar do neonato) foram obtidos de seus prontuários médicos. Em sua maioria, as gestantes tinham etnia variada e provinham de classes sociais média ou menos favorecidas. Todos os neonatos foram pesados imediatamente após o nascimento, na sala de parto, utilizando-se sempre a mesma balança (Filizola SA, *Weighting and Automation*, Campo Grande, MS, Brazil).

Os exames ultrassonográficos foram realizados por via abdominal com equipamento Accuvix V10, equipado com transdutor C2-6 (*Medison, South Korea*).

Em ambos os grupos a biometria fetal foi realizada de acordo com os seguintes métodos: As medidas do polo cefálico foram obtidas em imagem de secção transversal, incluindo a cavidade do septo pelúcido e os tálamos, vistos simetricamente. O diâmetro biparietal (DBP) foi medido da superfície externa da tábua óssea parietal proximal ao transdutor até a margem interna da tábua óssea parietal distal, em uma linha perpendicular à orientação da foice cerebral. A circunferência craniana (CC) foi medida com a utilização de uma elipse para cálculo automático e incluiu a superfície externa do crânio. A medida da circunferência abdominal (CA) foi realizada em imagem de secção transversal no nível do estômago e do seio portal (junção da veia umbilical com o ramo portal esquerdo). Os diâmetros anteroposterior (DAP) e laterolateral (DLL) do abdome foram obtidos e o cálculo da CA realizado com a equação  $(DAP+DLL)\pi/2$ . O comprimento da diáfise femoral (CF) foi medido em um plano em que toda a estrutura pudesse ser identificada, preferencialmente com inclinação aproximada de 45° em relação ao feixe de ultrassom.

No Grupo IRL, as pacientes foram agendadas para exames ultrassonográficos a cada duas semanas, da inclusão ao parto. Em todos os exames, além da biometria, foram reavaliados a anatomia fetal, o grau placentário, o índice de líquido amniótico e o índice de pulsatilidade do fluxo na artéria umbilical.

### ■ Análise estatística

Características demográficas de ambos os grupos foram descritas separadamente com o uso de medianas e limites para variáveis quantitativas e frequências absoluta e relativa para variáveis qualitativas.

No Grupo EPF, as gestantes do subgrupo EPF-El foram comparadas às do subgrupo EPF-Val em relação à idade, IG no momento da ultrassonografia, presença de doença materna, peso e Apgar do recém-nascido. Testes de Mann-Whitney e do  $\chi^2$  (ou Exato de Fischer) foram usados para variáveis quantitativas e qualitativas, respectivamente.

Utilizando os dados provenientes do subgrupo EPF-El, análise de regressão polinomial até a terceira ordem foi aplicada para gerar um novo modelo para estimativa do peso fetal utilizando o peso do neonato como variável dependente e o DBP, CC, CA e CF como variáveis preditoras. Os valores de tolerância, Eigenvalue, fator de inflação de variação, índice de condição e proporção de variância foram calculados para checar multicolinearidade entre as variáveis independentes<sup>22</sup>. Os seguintes critérios foram utilizados: valor de tolerância menor do que  $1-r^2$ ; Eigenvalue menor do que 0,1; fator de inflação de variação maior do que  $1/(1-r^2)$ ; índice de condição maior do que 0,30; e proporção de variância maior do que 0,8. Para a equação que melhor se adaptou aos dados, o teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para checar a normalidade dos resíduos.

As fórmulas descritas por Hadlock et al.<sup>9</sup>, Hsieh et al.<sup>12</sup>, Birnholz et al.<sup>11</sup>, Woo et al.<sup>10</sup> e Shinozuka et al.<sup>13</sup> (Quadro 1) foram aplicadas em nossa amostra, com o objetivo de comparar seus desempenhos com o do modelo criado neste estudo. O critério para seleção dessas equações foi a presença dos mesmos parâmetros (DBP, CA e CF) utilizados em nossa nova fórmula.

**Quadro 1.** Fórmulas para estimativa de peso fetal usadas para comparação com a equação gerada neste estudo

Autor	Equação
Hadlock et al. <sup>9</sup>	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,335 - 0,0034 \times \text{CA} \times \text{CF} + 0,0316 \times \text{DBP} + 0,0457 \times \text{CA} + 0,1623 \times \text{CF}$
Hsieh et al. <sup>12</sup>	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 2,7193 + 0,001745 \times \text{DBP} \times \text{CF} - 0,00076742 \times \text{CA} \times \text{DBP} - 0,1432 \times \text{CF} + 0,0094962 \times \text{CA} \times \text{DBP}$
Birnholz et al. <sup>11</sup>	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,335 - 0,0034 \times \text{CA} \times \text{CF} + 0,0316 \times \text{DBP} + 0,0468 \times \text{CA} + 0,1623 \times \text{CF}$
Woo et al. <sup>10</sup>	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,54 + 0,15 \times \text{DBP} + 0,00111 \times \text{CA}^2 - 0,0000764 \times \text{DBP} \times \text{CA}^2 + 0,05 \times \text{CF} - 0,000992 \times \text{CF} \times \text{CA}$
Shinozuka et al. <sup>13</sup>	$\text{PFE} = 0,23966 \times \text{CA} \times \text{CF} + 1,623 \times \text{DBP}^3$

PFE: Peso estimado fetal (g); DBP: Diâmetro biparietal (cm); CA: Circunferência abdominal (cm); CF: Comprimento da diáfise femoral (cm).

Nos subgrupos EPF-El e EPF-Val, o desempenho das equações mencionadas foi testado por meio de cálculos de erros sistemáticos e aleatórios. O erro sistemático (acurácia) foi avaliado por meio do erro percentual médio com sinal [(PFE–peso do neonato)/peso do neonato x100]. O erro aleatório (precisão) foi avaliado calculando-se o desvio padrão (DP) do erro sistemático. Testes *t* pareados com ajuste de Bonferroni foram utilizados para detectar diferenças significativas entre as acurácias das fórmulas. O valor *p* ajustado (*p'*), que foi calculado de acordo com o método de Bonferroni, foi obtido com a fórmula  $p' = k \times \text{valor } p$ , em que *k* foi o número de comparações pareadas e o valor *p* foi obtido de cada teste *t* pareado<sup>23</sup>. Para comparação da precisão de duas equações, testes de variâncias correlacionadas para amostras pareadas foram usados<sup>24</sup>. Todos os valores *p* acima de 0,200 obtidos neste último teste foram expressos como  $p > 0,200$ .

Os dados obtidos da avaliação do subgrupo IRL-El foram utilizados para elaborar equações para predição de percentis condicionais de PFE (intervalos de referência longitudinais de PFE). Modelos lineares mistos foram aplicados para obtenção das fórmulas determinantes da mediana e dos principais percentis condicionais (2,5, 5, 10, 90, 95 e 97,5) de peso utilizando o logaritmo com base 10 do PFE ( $\text{Log}_{10} \text{PFE}$ ) como variável dependente, a IG e número do exame (definido como variável de efeito randômico no modelo de predição) como preditores<sup>25</sup>. Com o propósito de validar os intervalos de referência longitudinais criados com o seguimento do subgrupo IRL-El, cada valor de PFE dos subgrupos IRL-El e IRL-Val foi dividido pelo peso esperado para a IG (definido pela equação preditora da mediana condicional de pesos fetais), para obtenção de razões observado/esperado de peso fetal estimado (o/e PFE). Os valores de o/e PFE obtidos nos subgrupos IRL-El e IRL-Val foram comparados por meio do teste *t* de amostras independentes.

Os subgrupos IRL-El e IRL-Val foram comparados em relação à idade materna, IG na primeira e na última ultrassonografia, número de exames por paciente, IG no parto, peso e Apgar do recém-nascido. Testes de Mann-Whitney e de  $\chi^2$  (ou Exato de Fischer) foram usados para variáveis quantitativas e qualitativas, respectivamente.

Os dados foram analisados utilizando os programas para análise estatística SPSS 20,0 (Chicago, IL, USA), Excel para Windows 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) e JMP 9 (SAS Institute, USA). Valores *p* bilaterais menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Valores *p* específicos para determinados testes utilizados neste estudo (ajuste de Bonferroni) foram previamente definidos.

## Resultados

Foram convidadas a participar do estudos 864 pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Entre as 513 pacientes recrutadas para compor o Grupo 1, 55 (10,7%) foram excluídas porque o parto ocorreu mais de 72 horas após o exame ultrassonográfico para biometria fetal. Permaneceram para análise final 367 pacientes no subgrupo EPF-El e 91 pacientes no subgrupo EPF-Val. Não foram observadas diferenças significativas entre estes subgrupos em relação à idade e presença de doença materna, IG no momento da ultrassonografia, peso e Apgar do neonato (Tabela 1).

Entre as 351 pacientes recrutadas para participar do Grupo IRL, 36 (10,3%) foram excluídas pelos seguintes motivos: falta em mais de duas consultas consecutivas (28/36=77,8); parto em outras instituições (4/36=11,1%); ou porque desenvolveram pré-eclâmpsia (4/36=11,1%). Permaneceram no 265 gestantes e no subgrupo IRL-El (submetidas a 1519 exames ecográficos) e 50 no subgrupo IRL-Val (submetidas a 379 exames ecográficos). Não houve diferenças significativas entre esses subgrupos em relação à idade materna, IG na primeira e na última ultrassonografia, número de exames por paciente, IG no parto, peso e Apgar do recém-nascido (Tabela 2).

A melhor fórmula obtida neste estudo para estimativa do peso fetal foi a seguinte:  $\text{PFE} = -8,277 + 2,146 \times \text{DBP} \times \text{CAXCF} - 2,449 \times \text{CF} \times \text{DBP}^2$  ( $r^2 = 0,959$ ;  $p < 0,001$ ); O teste de Kolmogorov-Smirnov revelou distribuição normal dos resíduos estandardizados deste modelo.

**Tabela 1. Características clínicas das gestantes e dos neonatos dos subgrupos avaliados para elaboração e validação de um novo modelo de predição de peso fetal**

Características	EPF-El	EPF-Val	Valor <i>p</i>
<b>Número de casos</b>	367	91	
<b>Gestante</b>			
*Idade (anos)	26,0 (15,0–45,1)	28,0 (15,2–46,3)	0,232 <sup>#</sup>
*IG (semanas)	37,0 (20,0–42,3)	37,4 (24,6–41,7)	0,593 <sup>#</sup>
<b>Doença</b>			
Ausente	286/367 (77,9%)	65/91 (71,4%)	0,190 <sup>†</sup>
Hipertensão	51/367 (13,9%)	15/91 (16,5%)	0,529 <sup>†</sup>
Diabetes	10/367 (2,7%)	3/91 (3,3%)	0,728 <sup>§</sup>
Outras	20/367 (5,4%)	8/91 (8,8%)	0,234 <sup>†</sup>
<b>Neonato</b>			
*Peso (gramas)	2775 (290–5035)	2985 (555–4585)	0,309 <sup>#</sup>
<b>Apgar</b>			
*1º minuto	9 (0–10)	9 (1–10)	0,995 <sup>#</sup>
*5º minuto	10 (0–10)	10 (7–10)	0,215 <sup>#</sup>

IG: Idade gestacional no momento da ultrassonografia antes do parto; EPF-El: Subgrupo avaliado para elaboração do novo modelo de predição de peso fetal; EPF-Val: Subgrupo avaliado para validação do novo modelo de predição de peso fetal; \*Mediana (limites); <sup>†</sup>Teste Mann-Whitney; <sup>‡</sup>Teste de  $\chi^2$ ; <sup>§</sup>Teste Exato de Fisher.



Nos subgrupos EPF-EI e EPF-Val, as acurácias e/ou precisões das fórmulas de Hadlock et al.<sup>9</sup>, Hsieh et al.<sup>12</sup>, Birnholz et al.<sup>11</sup>, Woo et al.<sup>10</sup> e Shinozuka et al.<sup>13</sup> foram significativamente piores do que as obtidas com o novo modelo (Tabela 3).

As fórmulas mais adequadas para predição dos percentis condicionais de PFE (intervalos de referência longitudinais de peso) obtidas da avaliação longitudinal de 265 pacientes entre 20 e 40 semanas de gestação estão descritas no Quadro 2. A seguinte equação foi derivada para o cálculo da mediana:  $\text{Log}_{10} \text{PEF} = 1,6288717 + (0,0523647 \times \text{IG}) - [0,001801 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$  ( $r^2 = 0,978$ ;  $p < 0,001$ ). Os diferentes percentis condicionais de PFE para cada IG foram obtidos a partir da transformação dos valores calculados usando estas fórmulas, sendo demonstrados na

**Tabela 2.** Medianas e limites das variáveis clínicas das gestantes e dos neonatos dos subgrupos avaliados para elaboração e validação dos intervalos de referência longitudinais de peso fetal estimado

Características	IRL-EI	IRL-Val	Mann-Whitney Valor p
Número de casos	265	50	
<b>Gestante</b>			
Idade (anos)	22,0 (14,0–38,0)	23,0 (16,0–42,0)	0,068
<b>IG-US (semanas)</b>			
Primeiro	21,1 (20,0–24,0)	22,0 (20,0–24,0)	0,061
Último	37,4 (32,2–40,7)	37,3 (30,0–40,1)	0,978
Exames / paciente	7 (4–10)	8 (4–10)	0,951
IG parto (semanas)	39,1 (37,0–41,1)	39,0 (31,0–40,4)	0,391
<b>Neonato</b>			
Peso (gramas)	3190 (1885–4020)	3160 (1460–4020)	0,871
<b>Apgar</b>			
1º minuto	9 (2–10)	9 (6–10)	0,778
5º minuto	10 (6–10)	10 (9–10)	0,968

IRL-EI: Subgrupo avaliado para elaboração dos intervalos de referência longitudinais de peso fetal; IRL-Val: Subgrupo avaliado para validação dos intervalos de referência longitudinais de peso fetal; IG: Idade gestacional; US: Ultrassonografia.

**Quadro 2.** Modelos para predição dos diferentes percentis de pesos fetais condicionais obtidos com a avaliação longitudinal de 265 gestantes de 20 a 40 semanas de gravidez

Percentil	Equação
2,5	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,6104494 + (0,0517793 \times \text{IG}) - [0,00192 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$
5	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,6137766 + (0,0518858 \times \text{IG}) - [0,001885 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$
10	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,6173675 + (0,0520002 \times \text{IG}) - [0,001866 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$
50	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,6288717 + (0,0523647 \times \text{IG}) - [0,001801 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$
90	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,6403759 + (0,0527292 \times \text{IG}) - [0,001736 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$
95	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,6439668 + (0,0528437 \times \text{IG}) - [0,001717 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$
97,5	$\text{Log}_{10} \text{PFE} = 1,647294 + (0,0529501 \times \text{IG}) - [0,0017 \times (\text{IG} - 30,0421)^2]$

IG: Idade gestacional (semanas);  $\text{Log}_{10} \text{PFE}$ : Logaritmo na base 10 do peso fetal estimado.

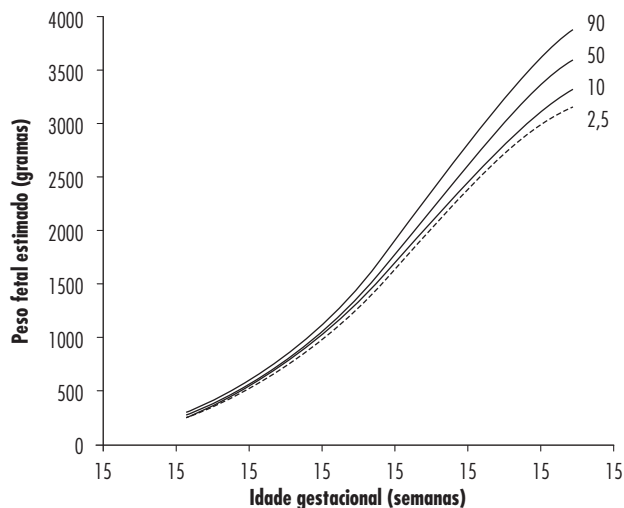
**Tabela 4.** Intervalos de referência longitudinais de peso fetal estimado (gramas) por idade gestacional completa

Idade gestacional (semanas)	Percentis condicionais de peso fetal estimado						
	2,5	5	10	50	90	95	97,5
20	283	289	295	312	331	337	343
21	347	354	360	381	403	410	417
22	422	430	437	462	488	496	504
23	508	517	526	555	585	595	604
24	607	617	627	661	696	707	718
25	718	729	741	780	821	834	847
26	842	855	869	914	962	977	991
27	979	994	1009	1062	1117	1135	1151
28	1128	1145	1163	1223	1287	1307	1327
29	1288	1307	1328	1398	1471	1495	1517
30	1458	1480	1504	1584	1668	1695	1721
31	1636	1662	1689	1780	1877	1908	1937
32	1820	1849	1880	1984	2094	2130	2164
33	2006	2039	2075	2194	2319	2359	2398
34	2192	2230	2271	2405	2547	2593	2636
35	2374	2418	2463	2614	2775	2827	2876
36	2549	2599	2649	2819	2999	3058	3113
37	2712	2769	2825	3014	3216	3281	3343
38	2861	2925	2987	3197	3421	3494	3562
39	2991	3062	3131	3362	3610	3691	3766
40	3099	3179	3253	3506	3779	3868	3951

**Tabela 3.** Acurácia e precisão da estimativa do peso fetal por meio de equações previamente publicadas e da fórmula desenvolvida neste estudo

EPF-EI					
Nova fórmula					
EPMS (%) ± DP = 0,74 ± 10,76					
	Hadlock et al. <sup>9</sup>	Hsieh et al. <sup>12</sup>	Birnholz et al. <sup>11</sup>	Woo et al. <sup>10</sup>	Shinozuka et al. <sup>13</sup>
EPMS (%) ± DP	-1,17 ± 10,36	2,23 ± 17,86	6,61 ± 11,41	-4,09 ± 11,00	0,67 ± 11,96
p' EPMS	<0,001	0,38	<0,001	<0,001	>1,00
p DP	>0,05	<0,001	<0,01	>0,200	<0,01
EPF-Val					
Nova fórmula					
EPMS (%) ± DP = 1,18 ± 9,95					
	Hadlock et al. <sup>9</sup>	Hsieh et al. <sup>12</sup>	Birnholz et al. <sup>11</sup>	Woo et al. <sup>10</sup>	Shinozuka et al. <sup>13</sup>
EPMS (%) ± DP	-0,86 ± 9,91	0,04 ± 16,05	7,16 ± 10,98	-3,68 ± 10,64	0,73 ± 11,19
p' EPMS	<0,001	>1,00	<0,001	<0,001	>0,10
p DP	>0,2	<0,001	<0,001	0,10	0,01

EPF-EI: Subgrupo avaliado para elaboração do novo modelo de predição de peso fetal; EPF-Val: Subgrupo avaliado para validação do novo modelo de predição de peso fetal; EPMS: Erro percentual médio com sinal (acurácia) ± DP: Desvio padrão do EPMS (precisão); p' EPMS: Testes t pareados com ajuste de Bonferroni para comparação do EPMS das diferentes fórmulas; p DP: Variâncias correlacionadas em amostras pareadas para comparação do DP.



**Figura 1.** Intervalos de referência longitudinais de peso fetal estimado, obtidos por meio da avaliação de uma amostra da população brasileira. As linhas contínuas representam os percentis 10, 50 e 90 e a linha pontilhada representa o percentil 2,5

Figura 1 e Tabela 4. Não houve diferença significativa entre os valores de o/e PFE obtidos nos subgrupos IRL-El e IRL-Val ( $p=0,868$ ).

## Discussão

o principal objetivo deste estudo foi descrever um método que permite gerar intervalos de referência longitudinais de peso fetal específicos para cada população. Um novo modelo para estimativa de peso fetal foi desenvolvido, o qual apresentou melhor desempenho do que as equações disponíveis na literatura, quando todos foram aplicados em nossa amostra. Em seguida, foram estabelecidos intervalos de referência longitudinais de PFE, calculado com a equação de predição de peso gerada neste estudo. Estes intervalos foram testados prospectivamente com o seguimento de 50 gestantes normais.

Diversas condições clínicas na gestação demandam avaliação precisa não só do tamanho, mas também do crescimento fetal. A avaliação de tamanho (peso), que reflete o estado nutricional do feto em determinado momento, pode e deve ser interpretada em intervalos de referência obtidos de estudos transversais. No entanto, idealmente, os padrões de modificação do peso fetal (crescimento) ao longo da gestação deveriam ser interpretados à luz de intervalos de referência longitudinais, ou seja, derivados de avaliações sequenciais de pacientes<sup>16,17</sup>. Esses conceitos são frequentemente mal interpretados e intervalos de referência transversais são utilizados para avaliação do crescimento fetal. Além disso, a diferenciação entre um feto com restrição de crescimento patológico e outro

constitucionalmente pequeno, mas normal, pode ser indispensável para a conduta obstétrica. No primeiro caso, o feto migra de percentis condicionais (longitudinais) mais altos para os mais baixos, enquanto no segundo, o peso permanece no mesmo percentil ao longo da gestação. Essa diferenciação só é possível se pelo menos duas estimativas consecutivas de peso forem realizadas, as quais deveriam ser interpretadas à luz de intervalos longitudinais<sup>16,17</sup>.

A principal questão levantada neste estudo foi a maioria dos intervalos de referência para crescimento fetal publicados até o momento ter utilizado fórmulas para estimativa de peso que não eram específicas para a população estudada<sup>4-8</sup>. Nós demonstramos previamente que, independentemente do método utilizado para a estimativa do peso fetal, fórmulas deveriam ser adaptadas às diferentes populações<sup>15</sup>. Na presente análise, o erro sistemático obtido usando nosso modelo (0,74%) foi significativamente menor do que aqueles obtidos utilizando as fórmulas de Hadlock et al.<sup>9</sup> (-1,17%;  $p<0,001$ ), Birnholz et al.<sup>11</sup> (6,61%;  $p<0,001$ ) e de Woo et al.<sup>10</sup> (-4,09%;  $p<0,001$ ) mas semelhante aos obtidos com as equações de Hsieh et al.<sup>12</sup> (2,23%;  $p=0,38$ ) e Shinozuka et al.<sup>13</sup> (0,67%;  $p>1,00$ ). Como a acurácia é um parâmetro que reflete super ou subestimação na comparação entre medidas, a opção pelo uso de determinada fórmula para estimativa de peso fetal poderia levar à construção de intervalos de referência condicionais de peso inadequados (super ou subestimados) para determinadas populações. Dessa forma, acreditamos que, para a elaboração de intervalos de referência longitudinais de PFE adequados, a melhor abordagem seria a obtenção inicial de modelos específicos de predição de peso.

Apesar de termos validado tanto a equação para estimativa de peso quanto os intervalos de referência longitudinais de PFE, recomendamos cautela no uso destes em outras populações sem comparação com modelos preexistentes ou gerados localmente. Além disso, é fundamental o entendimento de que os intervalos de referência longitudinais refletem padrões de modificações de peso ao longo da gestação, devendo, portanto, ser usados para acompanhamento do crescimento do feto. De forma geral, intervalos longitudinais costumam ser mais próximos da mediana do que seus correspondentes provenientes da análise transversal de pacientes. Assim sendo, o uso de intervalos inadequados para diferentes fins pode levar a erros de interpretação do quadro clínico da paciente. Por fim, nossos intervalos condicionais ainda precisam ser testados em gestações com alto risco para restrição de crescimento fetal, e sua real utilidade além do que já é proporcionado pelos intervalos transversais disponíveis tem de ser comprovada.

## Referências

1. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound fetal measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):230-6.
2. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(5):422-7.
3. Stratton JF, Scanhill SN, 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(2):114-8.
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(5):545-54.
5. Larsen T, Petersen S, Greisen G, Larsen JF. Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultrasound examinations. *Early Hum Dev.* 1990;24(1):37-45.
6. Gallivan S, Robson SC, Chang TC, Vaughan J, Spencer JA. An investigation of fetal growth using serial ultrasound data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(2):109-14.
7. Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(2):110-7.
8. Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(3):286-97.
9. 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(3):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(2):65-7.
11. Birnholz JC. An algorithmic approach to accurate ultrasonic fetal weight estimation. *Invest Radiol.* 1986;21(7):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 (BPD), abdominal circumference (AC) and femur length (FL). *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi.* 1987;86(9):957-64.
13. Shinozuka N, Okai T, Kohzuma S, Mukubo M, Shih CT, Maeda T, et al. Formulas for fetal weight estimation by ultrasound measurements based on neonatal specific gravities and volumes. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(5):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(7):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(4):426-33.
16. Deter RL. Evaluation of intrauterine growth retardation in the fetus and neonate: are simple-minded methods good enough? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(3):161-3.
17. Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth retardation: let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(10):1127-32.
18. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynecol.* 1975;82(9):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(1):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(4):250-5.
21. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133(8):915-22.
22. Liu RX, Kuang J, Gong Q, Hou XL. Principal component regression analysis with SPSS. *Comput Methods Programs Biomed.* 2003;71(2):141-7.
23. Ludbrook J. Multiple comparison procedures update. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25(12):1032-7.
24. Pitman EJJ. A note on normal correlation. *Biometrika.* 1939;31(1/2):9-12.
25. Verbeke G, Molenberghs G. Linear mixed models for longitudinal data. New York: Springer; 2009.