

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIEL MASSAMATSU PIANOVSKI KATO

VALIDAÇÃO DO LIMITE INFERIOR DE UMA CURVA DE REFERÊNCIA LOCAL
PARA ESTIMATIVA DE PESO FETAL EM GESTANTES COM ALTO RISCO PARA
RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO - PORTADORAS DE HIV/AIDS

CURITIBA

2018

DANIEL MASSAMATSU PIANOVSKI KATO

VALIDAÇÃO DO LIMITE INFERIOR DE UMA CURVA DE REFERÊNCIA LOCAL
PARA ESTIMATIVA DE PESO FETAL EM GESTANTES COM ALTO RISCO PARA
RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO - PORTADORAS DE HIV/AIDS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Rafael Frederico Bruns

CURITIBA

2018

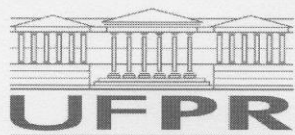
FICHA CATALOGRÁFICA

Kato, Daniel Massamatsu Pianovski

K19 Validação do limite inferior de uma curva de referência local para estimativa de peso fetal em gestantes com alto risco para restrição de crescimento: portadores de HIV/AIDS / Daniel Massamatsu Pianovski Kato. – Curitiba, 2018.
65 p .:il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Orientador: Rafael Frederico Bruns

1. Peso fetal. 2. Ultrassonografia pré-natal. 3. Recém-nascido pequeno para a idade gestacional. 4. Retardo do crescimento fetal. 5. Gráficos de crescimento. I. Bruns, Rafael Frederico. II. Título. III. Universidade Federal do Paraná.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCOGINECOLOGIA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **DANIEL MASSAMATSU PIANOVSKI KATO**, intitulada: **VALIDAÇÃO DO LIMITE INFERIOR DE UMA CURVA DE REFERÊNCIA LOCAL PARA ESTIMATIVA DE PESO FETAL EM GESTANTES COM ALTO RISCO PARA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO - PORTADORAS DE HIV/AIDS**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de Mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 23 de Janeiro de 2018.

RAFAEL FREDERICO BRUNS(UFPR)
(Presidente da Banca Examinadora)

REGINA PAULA GUIMARÃES VIEIRA CAVALCANTE DA
SILVA(UFPR)

EDSON GOMES TRISTÃO(UFPR)

A minha esposa Elisa, por seu apoio incondicional.
Aos meus pais, Mara e Massakazu, meus exemplos para a medicina.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rafael Frederico Bruns, pela disponibilidade, incentivo e dedicação com que orientou esta dissertação.

Aos colegas da residência médica, Camila Rotter Queiroz Ulyssea, Gabrielle Navarro Lizana, Liziane Lorusso, Natália Roberta Andrade, que contribuíram para a realização deste trabalho, participando ativamente na realização da pesquisa que serviu de base para o presente estudo.

A aluna de de iniciação científica Letícia Pletsch, pela colaboração com a coleta de dados.

Aos meus colegas de pós-graduação, pelos momentos agradáveis de convívio e estímulo nesta caminhada.

A todos aqueles que de alguma forma participaram da viabilização deste trabalho.

“As palavras só têm sentido se nos ajudam a ver o mundo melhor. Aprendemos palavras para melhorar os olhos. Há muitas pessoas de visão perfeita que nada veem... O ato de ver não é coisa natural, precisa ser aprendido. Quando a gente abre os olhos, abrem-se as janelas do corpo e o mundo aparece refletido dentro da gente.”

Rubem Alves

RESUMO

VALIDAÇÃO DO LIMITE INFERIOR DE UMA CURVA DE REFERÊNCIA LOCAL PARA ESTIMATIVA DE PESO FETAL EM GESTANTES COM ALTO RISCO PARA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO - PORTADORAS DE HIV/AIDS

Objetivo: Avaliar o desempenho de uma curva local de peso fetal estimado na predição de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) e comparar com curvas estabelecidas em outras populações. **Material e Método:** A partir de uma amostra local de 2.211 gestações únicas com baixo risco de distúrbios de crescimento foi criado um modelo de referência para peso fetal estimado. Posteriormente, a curva foi aplicada em uma população com alto risco de restrição de crescimento, 231 gestações em portadoras de HIV/AIDS, e os resultados foram comparados aos obtidos pelas curvas de Hadlock e Intergrowth ^{21st}. **Resultados:** O modelo proposto apresentou sensibilidade para predição de fetos PIG de 61,9% (47,2-76,6%), especificidade de 84,1% (78,9-89,3%) e acurácia de 80,1% (74,9-85,2%). Os resultados para a curva de Hadlock foram 57,1% (42,2-72,1%), 86,2 (81,3-91,2%) e 81% (75,9-86%) respectivamente, sem diferença estatística significativa em relação ao modelo proposto. Por outro lado, as curvas do Intergrowth ^{21st} apresentaram sensibilidade de 33,3% (19,1-47,6%), com tendência a diferença estatística, especificidade significativamente maior, de 97,4% (95,1-99,6%), e acurácia comparável de 85,7% (81,2-90,2%). **Conclusão:** O modelo proposto não apresentou superioridade em relação a curva de Hadlock para a predição de recém-nascidos PIG na população estudada, porém, ambas foram superiores as curvas do Intergrowth ^{21st} no rastreamento desta condição.

Descritores: Peso fetal; Ultrassonografia Pré-Natal; Gráficos de crescimento; Recém-Nascido Pequeno para a Idade Gestacional; Retardo do Crescimento Fetal.

ABSTRACT

VALIDATION OF THE LOWER LIMIT OF A LOCAL REFERENCE CURVE FOR FETAL WEIGHT ESTIMATION IN HIGH RISK PREGNANCIES FOR GROWTH RESTRICTION - HIV / AIDS CARRIERS

Purpose: To evaluate the performance of a local estimated fetal weight reference in the prediction of small for gestational age newborns and to compare with references established in other populations. **Material and Method:** A reference model for estimated fetal weight was adjusted from a local sample of 2.211 singleton pregnancies with low risk for growth disorders. Subsequently, the reference was applied in a population at high risk of IUGR, 231 pregnancies in women carrying HIV / AIDS, and the results were compared to those obtained by the Hadlock and Intergrowth 21st charts. **Results:** The proposed model presented sensitivity of 61.9% (47.2-76.6%), specificity of 84.1% (78.9-89.3%) and accuracy of 80.1% (74.9% -85.2%). The results for the Hadlock curve were 57.1% (42.2-72.1%), 86.2 (81.3-91.2%) and 81% (75.9-86%) respectively, without statistical difference in relation to the proposed model. On the other hand, the Intergrowth 21st curves presented a sensitivity of 33.3% (19.1-47.6%), with a tendency to statistical significance, specificity significantly higher, of 97.4% (95.1-99.6 %), and comparable accuracy of 85.7% (81.2-90.2%). **Conclusion:** The proposed model did not present superiority in relation to the Hadlock reference for the prediction of SGA infants in the studied population, however, both were superior to the Intergrowth 21st curves in the screening of this condition.

Key words: Fetal weight; Ultrasonography, Prenatal; Growth Charts; Infant, Small for Gestational Age; Fetal Growth Retardation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA – PROGRAMAÇÃO LINEAR INTEIRA	31
GRÁFICO 1 - CURVA DE PFE X TEMPO DE GESTAÇÃO PARA AS OBSERVAÇÕES INDIVIDUAIS.	35
GRÁFICO 2 - ESCORES CALCULADOS – IC 90%	37
GRÁFICO 3 - ESCORES CALCULADOS – IC 95%	38
GRÁFICO 4 - MODELO PROPOSTO – CURVAS REFERENTES AOS PERCENTIS 3º, 10º, 50º, 90º E 97º.	38
GRÁFICO 5 - COMPARATIVO MODELO PROPOSTO X HADLOCK – CURVAS REFERENTES AOS PERCENTIS 3º, 10º, 50º, 90º E 97º.....	39
GRÁFICO 6 - COMPARATIVO MODELO PROPOSTO X INTERGROWTH 21ST(INTRAUTERINO) – CURVAS REFERENTES AOS PERCENTIS 3º, 10º, 50º, 90º E 97º.	39
GRÁFICO 7 - GRÁFICOS DE DISPERSÃO	42
GRÁFICO 8 - INTERVALOS DE CONFIANÇAS DAS MEDIDAS DE QUALIDADE	45
GRÁFICO 9 - CURVAS ROC COMPARANDO OS TRÊS MODELOS	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	FREQUÊNCIAS DE CASOS INCLUÍDOS POR SEMANA DE GESTAÇÃO	30
TABELA 2 -	TABELA DE REFERÊNCIA PARA PESO FETAL ESTIMADO..	36
TABELA 3 -	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	40
TABELA 4 -	FREQUÊNCIA DE REALIZAÇÃO DOS EXAMES POR SEMANA	41
TABELA 5 -	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE CADA DOIS MÉTODOS	41
TABELA 6 -	MODELO PROPOSTO VS HADLOCK	42
TABELA 7 -	MODELO PROPOSTO VS INTERGROWTH 21 ST	43
TABELA 8 -	HADLOCK VS INTERGROWTH 21 ST	43
TABELA 9 -	PERFORMANCE DOS MÉTODOS PROPOSTO, HADLOCK E INTERGROWTH 21 ST	44
TABELA 10 -	AUC DAS CURVAS DE PESO FETAL.....	45
TABELA 11 -	PONTOS DE CORTE (PERCENTIL) INDICADO PELAS CURVAS ROC	46

LISTA DE SIGLAS

AAC	- Área abaixo da curva
AIDS	- <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AIG	- Adequado para a idade gestacional
BPN	- Baixo peso ao nascer
CA	- Circunferência abdominal
CC	- Circunferência cefálica
CF	- Comprimento do fêmur
DBP	- Diâmetro bi-parietal
DUM	- Data da última menstruação
GIG	- Grande para a idade gestacional
HIV	- <i>Human immunodeficiency virus</i>
IG	- Idade gestacional
PFE	- Peso fetal estimado
PIG	- Pequeno para a idade gestacional
OF	- Óbito fetal
OMS	- Organização mundial da saúde
RCIU	- Restrição de crescimento intra-uterino
RN	- Recém-nascido
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	CONTEXTO	13
1.2	OBJETIVOS	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	HISTÓRIA DA BIOMETRIA FETAL	16
2.2	PESO FETAL ESTIMADO E PESO AO NASCIMENTO	17
2.3	CURVAS DE REFERÊNCIA	20
2.4	HIV E PESO AO NASCIMENTO	23
3	MATERIAL E MÉTODO	27
3.1	POPULAÇÃO	27
3.2	ELABORAÇÃO DO MODELO	32
3.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS	33
4	RESULTADOS	35
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	54
	REFERÊNCIAS	55
	ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	61

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO

Atualmente, a ultrassonografia é um método essencial na assistência pré-natal, permitindo a avaliação de biometria e morfologia fetal, características placentárias, entre outros aspectos.

Sabe-se que sua aplicação em obstetrícia teve início na década de 1960, com a utilização do modo A para realização da cefalometria, por meio da medida do diâmetro bi-parietal (DBP). Em 1971, Horace Thompson descreveu a medida da circunferência torácica, introduzindo a idéia de estimativa de peso fetal a partir desta (WOO, 2001). A partir de então, diversas medidas e modelos matemáticos passaram a ser descritos, visando melhorar a precisão das estimativas, no intuito de avaliar o crescimento fetal e seus distúrbios, associados a uma extensa gama de fatores causais.

Alterações no crescimento intrauterino e prematuridade são os maiores determinantes de morbimortalidade neonatal (MADAN et al., 2002), sendo a restrição de crescimento intrauterina (RCIU) e fetos constitucionalmente pequenos, condições que estão significativamente associadas com a morbimortalidade perinatal e sofrimento fetal agudo. Estima-se que 1-2% dos óbitos neonatais no mundo sejam resultado direto de RCIU em neonatos de termo (LAWN, COUSENS, ZUPAN, 2005). Desta forma, a adequada identificação de fetos com RCIU é extremamente importante no manejo pré-natal, podendo ser determinante para o momento ideal da interrupção da gestação.

Diversos autores publicaram tabelas de referência para os parâmetros biométricos fetais, no entanto, os valores medianos e curvas de percentil são discrepantes. Sugere-se a influência de fatores raciais, biológicos e demográficos sobre estas diferenças, bem como falhas metodológicas nos trabalhos publicados (IOANNOU et al., 2012).

Segundo dados publicados pelo CENSO 2010 (IBGE, 2010), 47,7% dos brasileiros se classificaram como brancos, 43,1% pardos, 7,6% negros, 1,05% amarelos e 0,43% como indígenas. Desta forma, quase metade da população brasileira pode ser considerada mestiça. Na cidade de Curitiba, 78% da população é

branca, 2,8% negra, 1,3% amarela e 16% parda (IPARDES,2013). No entanto, a tabela mais frequentemente utilizada como referência se baseia em uma população predominantemente caucasiana (HADLOCK, HARRIST, MARTINEZ-POYER, 1991), e sua utilização pode resultar em sub ou sobrediagnóstico de distúrbios de crescimento, podendo levar a intervenções desnecessárias, ou ainda, a não identificação de casos patológicos (MASO et al., 2014).

Baseado nestas informações, elaboramos uma curva de referência para a cidade de Curitiba, com dados obtidos de 2.211 exames realizados em uma população classificada como de baixo risco para distúrbios de crescimento fetal. Testamos a hipótese de que curvas baseadas em populações específicas apresentam melhor performance na identificação de fetos pequenos para a idade gestacional (PIG), aplicando-a em uma população local com alto risco para restrição de crescimento: gestantes portadoras de HIV/AIDS.

1.2 OBJETIVOS

Objetivo geral:

1. Determinar a sensibilidade e especificidade de uma curva local de peso fetal estimado (PFE) para identificar fetos PIG.

Objetivos específicos: Comparar uma curva de peso fetal estimado local com as curvas de Hadlock e do Intergrowth 21st Project, em termos de:

2. Sensibilidade e especificidade;
3. Acurácia;
4. Valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DA BIOMETRIA FETAL

A utilização da ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia teve início na década de 50, quando Ian Donald, John McVicar e Tom Brown publicaram o artigo clássico "*The investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound*", no qual exibiram as primeiras imagens ultrassonográficas de fetos e massas ginecológicas (CAMPBELL, 2013).

No início dos anos 60, Ian Donald percebeu que ecos poderiam ser obtidos da cabeça fetal, descrevendo a medida do DBP por meio do modo A. Esta técnica, utilizada por James Willocks, culminou na demonstração de diferentes taxas de crescimento da cabeça entre fetos normais e fetos com restrição de crescimento intra-uterino. Em 1968, Stuart Campbell aprimorou a técnica, combinando os modos B e A, sendo o primeiro utilizado para identificação do eco da linha média da cabeça fetal, com posterior medida das eminências parietais no seu ponto mais amplo, por meio do modo A. O desenvolvimento e aprimoramento dos *calipers* (dispositivo do aparelho de ultrassonografia utilizado para medir a distância entre dois pontos, por meio de uma linha, sendo os *calipers* as pontas da linha) permitiu a criação de tabelas de referência para o DBP, a partir de 13 semanas de gestação, tornando a cefalometria prática rotineira para avaliação da maturidade e crescimento fetal.

A utilização da cabeça fetal como referência para avaliação do crescimento tinha uma grande desvantagem, uma vez que suas alterações na cronologia da RCIU tendem a ocorrer tardiamente na gestação. Em 191, Horace Thompson descreveu a medida da circunferência torácica, introduzindo o conceito de estimativa de peso fetal, a partir da associação desta com o DBP, demonstrando precisão de até 300 gramas em 66% dos casos.

Acreditando que a medida da circunferência torácica apresentava problemas intrínsecos, uma vez que o tórax apresenta formato de cone, e não havia nenhum marcador para identificação do plano para realização da medida, Campbell e Wilkin descreveram, em 1975, a medida da circunferência abdominal, que se mostrou mais confiável e tornou-se medida padrão desde então (WOO, 2001).

Em 1977, Warsof et al. (1977) publicaram um dos artigos mais importantes para a biometria fetal, no qual apresentaram fórmulas para estimativa de peso fetal baseados na associação da circunferência abdominal e do DBP, com erro padrão de aproximadamente 106 gramas por quilograma. A partir deste estudo, diversos autores se basearam na busca por um modelo matemático para estimar o peso fetal baseado em vários parâmetros (WOO, 2001).

Muitos autores buscaram desenvolver tabelas de referência para os mais variados parâmetros, porém, a grande maioria tendo vantagens em situações específicas em que distúrbios morfológicos estavam em questão. Poucas medidas permaneceram como padrão na estimativa de peso fetal: o DBP, a circunferência cefálica (CC), a circunferência abdominal (CA) e o comprimento do fêmur (CF). O último foi incorporado às equações de estimativa de peso fetal em 1984, por Hadlock et al (1984), que demonstraram melhor acurácia e redução de 15-25% do erro aleatório quando três ou mais parâmetros eram utilizados, quando comparados ao uso de DBP e CA somente.

2.2 PESO FETAL ESTIMADO E PESO AO NASCIMENTO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, baixo peso ao nascer (BPN) identifica o recém-nascido (RN) com peso menor que 2500g, baseado em observações epidemiológicas de que o risco de óbito neste grupo é cerca de 20 vezes maior que em RN com peso adequado (KRAMER, 1987). Estima-se que 18 milhões dos recém-nascidos no mundo possuem BPN, correspondendo a 14% do total; no Brasil, correspondem a 7% dos nascimentos. O BPN é resultado de prematuridade, RCIU ou ambos. Estima-se que 28% dos óbitos neonatais resultam de prematuridade, enquanto 1-2% resultam diretamente da RCIU (LAWN, COUSENS, ZUPAN, 2005). Além disso, a RCIU está associada com doenças crônicas na fase adulta, como hipertensão crônica, diabetes melitus tipo II e doenças cardiovasculares (UNICEF, 2004), bem como retardo do neurodesenvolvimento, quando comparados com indivíduos com peso adequado para a idade gestacional (AIG) ao nascimento (LEITNER et al, 2000).

A RCIU é caracterizada como a incapacidade de um feto atingir seu potencial biológico de crescimento, em decorrência de uma função placentária inadequada, fatores fetais (anomalias cromossômicas, síndromes genéticas, infecções intrauterina etc) e fatores maternos (doenças maternas, distúrbios nutricionais, uso de drogas etc) (NARDOZZA et al, 2017). Além do aumento da morbidade e mortalidade pós-natal, esta condição está associada a aumento de risco para óbito fetal (OF). Estudo de base populacional realizado na Inglaterra (GARDOSI et al., 2013) evidenciou a RCIU como o principal fator de risco para OF, principalmente quando este fator não era identificado no período pré-natal, uma vez que sua detecção resulta em redução deste risco, embora não para os mesmos níveis de fetos sem restrição de crescimento. Desta forma, mesmo na ausência de possibilidades terapêuticas no ambiente intra-uterino, a identificação dos fetos sob risco de RCIU permite a interrupção da gestação no momento adequado, resultando em melhor desfecho perinatal.

Quando se utiliza a classificação em BPN como forma de identificar fetos com RCIU, não são levados em consideração aqueles recém nascidos a termo, expostos a restrição de crescimento, porém com peso acima de 2.500g. Katz et al. (2013) mostraram que, na América Latina, 4% dos recém-nascidos foram considerados PIG, ou seja, sob risco de RCIU, porém, sem ter BPN. Além disso, não é capaz de diferenciar os fetos que, além de prematuros, são pequenos para idade gestacional (KATZ et al., 2013), nem permite o diagnóstico no período pré-natal, não sendo determinante para a definição do momento da interrupção da gestação. Assim, a definição de RCIU não é tarefa fácil. Frequentemente, RCIU e fetos PIG são utilizados como sinônimos, e sua distinção ainda é desafiadora e controversa. Normalmente são identificados por estimativas de peso fetal ou circunferência abdominal abaixo de determinado percentil de curvas de referência populacionais, normalmente 10º, 5º ou 3º (SOOTHILL, BOBROW, HOLMES 1999). Historicamente, o 10º percentil foi definido como ponto de corte para definir PIG na década de 1960, pela demonstração de que recém-nascidos com peso abaixo deste percentil apresentavam morbidade e mortalidade aumentada (BATTAGLIA, LUBCHENCO, 1967), e a partir de 1995 passou a ser recomendado pela OMS (OMS, 1995). No entanto, a classificação em PIG inclui os fetos pequenos constitucionais, bem como aqueles com crescimento restrito devido a fatores maternos e ambientais, como desnutrição e insuficiência placentária, infecções, pré-eclâmpsia, por exemplo (LEE et al., 2013). Uma pequena proporção

dos fetos FIG também sofreram RCIU, e grande parte dos fetos com RCIU são também FIG.

A classificação dos fetos em FIG, na maioria das vezes definidos como aqueles com peso estimado abaixo do 10º percentil, serve como forma de rastreio para identificação de fetos sob risco de RCIU. Lindqvist e Molin (2005) demonstraram que os fetos FIG possuem risco de desfechos adversos graves 4 vezes maior quando comparados aos AIG, e que quando eram identificados durante o pré-natal houve redução das taxas de desfechos desfavoráveis em relação aos fetos FIG não identificados. Katz et al. (2013) demonstraram que recém-nascidos FIG apresentavam maior risco de mortalidade neonatal precoce, tardia e pós-natal, e a associação disso com prematuridade resulta em riscos relativos ainda maiores. Estudo realizado pelo grupo de Barcelona (FIGUERAS et al., 2008) demonstrou que recém-nascidos FIG, com Doppler da artéria umbilical normal, apresentavam aumento das taxas de admissão em unidades de terapia intensiva e morbidade neonatal, bem como pior neurodesenvolvimento nas áreas de solução de problemas e relacionamento pessoal-social aos 24 meses de vida. Estes dados reforçam a importância da elaboração de protocolos específicos para acompanhamento destes casos, visando diferenciar o feto com crescimento patológico do constitucionalmente pequeno (SOOTHILL, BOBROW, HOLMES, 1999).

O estudo PORTO (UNTERSCHIEDER et al., 2013) avaliou de forma prospectiva fetos com peso estimado abaixo do 10º percentil, no qual 28% foram admitidos em unidade de terapia intensiva e 5,2% apresentaram desfecho perinatal adverso, identificando que é um grupo de risco para tal, no entanto, somente aqueles com peso estimado abaixo do 3º percentil ou com alterações Dopplerfluxométricas na artéria umbilical apresentaram aumento de risco estatisticamente significantes. Assim, enfatizou-se a importância da associação de parâmetros funcionais aos parâmetros biométricos no diagnóstico de RCIU, corroborando a concepção de que os fetos FIG com Dopplerfluxometria normal na artéria umbilical representam o extremo inferior da normalidade (SOOTHILL, AJAYI, CAMPBELL, 1993; SOOTHILL, BOBROW, HOLMES, 1999; LAUSMAN et al., 2013) portanto, seu acompanhamento deve ser diferente. Baseados nisso, foi proposta uma definição consensual para o diagnóstico de RCIU em que ambos fatores biométricos (PFE e CA) e funcionais (Dopplerfluxometria) são levados em consideração (GORDIJN, et al., 2016), porém,

os autores reforçam que a definição proposta não é um modelo para predição de desfechos adversos, e que deve ser comparada às definições tradicionais de FIG em estudos prospectivos.

2.3 CURVAS DE REFERÊNCIA

Diversos autores publicaram curvas de referência para o peso fetal estimado e peso ao nascimento, porém, os valores são discrepantes. Goldenberg et al (1989) revisaram a literatura e identificaram diferenças no 10º percentil de mais de 500 gramas para determinadas idades gestacionais, comparando curvas baseadas em peso ao nascimento. Buscando identificar as causas para tamanhas diferenças, sugerem que fatores relacionados a população utilizada para a criação das referências, tais como raça, localização geográfica, gênero e paridade materna podem estar associados. Porém, a metodologia utilizada na escolha da população, determinação da idade gestacional e critérios de exclusão parecem ser ainda mais importantes (GOLDENBERG et al, 1989).

Além da falha na escolha da população e metodologia, a utilização de curvas pós-natais para a avaliação do crescimento intrauterino parece não ser adequada para os fetos pré-termo, uma vez que recém-nascidos prematuros podem ou não ter apresentado crescimento adequado no período pré-natal, resultando em médias menores para cada idade gestacional e ampla variabilidade ao redor da média (WEINER et al., 1985).

Em 1991, Hadlock, Harrist e Martinez-Poyer (1991) desenvolveram uma curva de peso fetal estimado em que 392 pacientes de classe média, predominantemente brancas, com idade gestacional conhecida e confirmada por ultrassonografia foram avaliadas uma única vez. Os autores recomendaram que a curva gerada poderia ser utilizada em populações diferentes, uma vez que não identificaram diferenças no crescimento entre diferentes populações antes do termo (HADLOCK et al., 1990).

Gardosi et al. (1992) desenvolveram curvas de crescimento customizadas, nas quais idade gestacional, gênero fetal e características maternas como peso no início do pré-natal, altura, grupo étnico e paridade são levados em consideração para gerar uma curva própria para determinada gestação. Demonstraram que quando

esses fatores não são considerados, até um quarto dos fetos PIG são falso-positivos. Da mesma forma, há maior proporção de casos falso-negativos.

Chiossi et al. (2017) realizaram revisão sistemática e meta-análise comparando curvas de crescimento fetal customizadas com populacionais e sua efetividade em identificar fetos sob risco de desfecho neonatal adverso. Fetos identificados como PIG, tanto por curvas customizadas como populacionais, apresentaram risco aumentado de óbito fetal intrauterino, neonatal e perinatal, bem como admissão em unidades de terapia intensiva, quando comparados a fetos não PIG. Embora as estimativas pontuais de *odds ratio* tenham sido menores para os fetos classificados pelas curvas populacionais, intervalos de confiança sobrepostos e ausência de comparações diretas não permitiram concluir sobre a superioridade de um método ou outro.

Enquanto não se chega a conclusão sobre o método ideal, diversas curvas têm sido utilizadas em diferentes regiões, e estudos mostram diferenças étnicas associadas ao crescimento fetal e peso ao nascimento. Estudo realizado na Bélgica (JACQUEMYN, SYS, VERDONK, 2000) demonstrou que há diferenças no peso fetal estimado entre belgas, marroquinos e turcos, bem como em outros parâmetros biométricos (circunferência cefálica, abdominal e comprimento do fêmur). Da mesma forma, Madan et al. (2002) demonstraram que indianos e asiáticos (exceto chineses) são mais frequentemente PIG do que recém-nascidos brancos. Romano-zelekha et al. (2005) construíram uma curva de crescimento baseado em uma população israelense e concluíram que seu uso poderia ser mais adequado que a curva de Hadlock para aquela população, uma vez que em determinadas idades gestacionais os valores da curva de Hadlock estavam fora dos intervalos de confiança de 95%, para os 3º e 97º percentis, quando comparados a curva proposta pelos autores. Shiono et al. (2015) concluíram que as diferenças atribuídas a etnia persistem mesmo após a eliminação dos fatores de confusão. Shiono et al. (2015), bem como Chung et al. (2003), identificaram diferenças no peso ao nascimento entre diferentes grupos étnicos, que não puderam ser explicadas apenas por fatores nutricionais e sócio-econômicos.

Mikolajczyk et al. (2011), buscando otimizar o diagnóstico de distúrbios de crescimento, propuseram curvas de referência genéricas ajustáveis, baseadas no peso médio ao nascimento às 40 semanas de gestação em determinada população,

visando minimizar as diferenças atribuíveis à etnia. Demonstraram melhor habilidade em prever eventos perinatais adversos quando comparadas a referências não customizadas, semelhante ao uso de curvas individualizadas, como a proposta por Gardosi (1992). Este modelo foi testado por Ding et al. (2013), que concluíram que houve melhora na identificação de distúrbios de crescimento para a população do estudo.

Embora muitos autores defendam a importância da etnia associada aos padrões de crescimento fetal, outros acreditam que a influência é mínima (aproximadamente 3%), e que condições ambientais, sócio-econômicas, estado de saúde e nutrição respondem pelas maiores diferenças (UAUY et al., 2013). Baseado nisso, o Intergrowth 21st Project (VILLAR et al., 2013) buscou criar curvas de crescimento padrão, multi-étnicas, para o crescimento fetal e neonatal, visando descrever como o crescimento deve ocorrer em condições ideais. Seu desenho prospectivo permitiria uma avaliação de como o crescimento deve ocorrer, diferenciando-a das curvas de referência transversais, que permitem apenas a comparação dos parâmetros biométricos em determinada idade gestacional, não permitindo identificar desvios no potencial de crescimento normal individual.

Estudos posteriores aplicaram as curvas do Intergrowth 21st, encontrando resultados divergentes. Kozuki et al. (2015) compararam o peso ao nascimento desta curva (componente pós-natal) com referências utilizadas nos Estados Unidos, identificando uma redução de mais de um quarto na classificação dos recém-nascidos em PIG, sem alterações nas taxas de óbito neonatal. Cheng et al. (2016) compararam os parâmetros biométricos fetais do Intergrowth 21st com as referências chinesas, e concluíram que a adoção das curvas multinacionais resultaria em sobrediagnóstico de fetos como pequenos. Por outro lado, Bellussi et al (2017), utilizando a circunferência abdominal abaixo do 10^o percentil como critério diagnóstico para PIG, não identificaram diferenças significativas em relação a curva local, concluindo que ambas são intercambiáveis.

Recentemente, o Intergrowth 21st publicou curvas de peso fetal estimado (STIRNEMANN et al., 2017), ainda não avaliadas em outros estudos comparativos. Quando comparadas com curvas de peso ao nascimento do mesmo grupo, apresentaram boa correlação no termo da gestação, enquanto discrepâncias significativas foram identificadas em idades gestacionais precoces, possivelmente em

decorrência da super-representação de fetos pequenos, e em menor escala, fetos grandes para a idade gestacional (STIRNEMANN et al., 2017).

Com metodologia semelhante, a Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou estudo multinacional, visando a criação de curvas de crescimento fetal para uso internacional, criadas a partir de gestações únicas de baixo risco, sem fatores sociais e ambientais desfavoráveis ao crescimento fetal, incluindo populações de 10 países diferentes (KISERUD et al., 2017). Identificaram diferenças significativas no peso fetal estimado e peso ao nascimento entre os países, além da influência de outros fatores fetais e maternos nos padrões de crescimento. Assim, defendem o princípio de que o crescimento fetal reflete um processo adaptativo, dependente de fatores sociais, étnicos, ambientais e geográficos, e que variações no crescimento fetal entre as populações devem ser consideradas. Deste modo, concluem que as curvas geradas, podem ser utilizadas internacionalmente, porém, seu desempenho deve ser avaliado, e se necessário, ajustes para fatores maternos e fetais devem ser feitos para melhor aplicação clínica das mesmas.

2.4 HIV E PESO AO NASCIMENTO

Estima-se que a incidência de gestantes portadoras de HIV no Brasil seja de 12 mil casos novos ao ano, sendo suas principais consequências na gestação o risco de transmissão vertical e os potenciais efeitos gestacionais adversos. Dados do Ministério da Saúde demonstram que as ações voltadas para prevenção da transmissão vertical tem resultado em taxas semelhantes a de países desenvolvidos, chegando a 1,56% no ano de 2004 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Dados do Boletim epidemiológico HIV/AIDS de Curitiba mostram que em crianças de menos de 5 anos, a incidência caiu de 14 casos em 2000 para 0 casos em 2013 (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA, 2014), demonstrando de forma indireta a redução da transmissão vertical.

Apesar dos avanços na redução das taxas de transmissão vertical, gestantes portadoras de HIV estão sob risco de efeitos gestacionais adversos. Diversos estudos analisaram a associação de infecção materna pelo HIV e desfechos obstétricos. Brocklehurst e French (1998) realizaram meta-análise que demonstrou aumento do

risco de abortamento, óbito intra-uterino, mortalidade perinatal, RCIU, parto prematuro e BPN.

O aumento das taxas de fetos PIG em portadoras de HIV foi demonstrado por diversos autores (HABIB et al., 2008; NDIRANGU et al., 2012; JAO et al. 2012; DOS REIS et al., 2015; KREITCHMANN et al., 2015), tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos. No Brasil, estudo realizado em uma cidade portuária identificou 17,6% fetos PIG entre pacientes portadoras de HIV e 15% em casos AIDS (DOS REIS, 2015).

Wedi et al. (2016) realizaram meta-análise e revisão sistemática visando identificar a associação de infecção materna pelo HIV e desfechos perinatais, em pacientes virgens de tratamento. Demonstraram associação com parto pré-termo, BPN, PIG e OF, mesmo após correção para fatores de confusão. No entanto, os mecanismos pelos quais a infecção pelo HIV resulta nesses desfechos são desconhecidos. Entre as hipóteses, consideram que podem resultar de infecção intrauterina do feto, ou ainda de um possível efeito da infecção sobre o crescimento e função placentária. Ackerman e Kwiek (2013) apresentaram a hipótese de que a infecção de macrófagos (e possivelmente linfócitos) decíduais, antes ou no início da gestação, poderia criar um ambiente intrauterino desfavorável para uma adequada implantação placentária, podendo explicar alguns desfechos perinatais adversos. Por outro lado, alguns autores defendem que estes desfechos podem ser consequência do estado geral de saúde resultante da imunossupressão e susceptibilidade a infecções, bem como de características sócio-comportamentais dessas pacientes, e não diretamente da infecção pelo vírus (Coley et al, 2001). Um exemplo é a associação da infecção pelo HIV com o tabagismo: Mdodo et al (2015) estimaram que a prevalência de tabagismo em mulheres HIV positivas é o dobro da população geral nos Estados Unidos. Ambos se mostraram fatores de risco independentes para nascimento de recém-nascidos PIG, com potencialização deste risco quando associados, conforme demonstrado por ALIYU et al (2013).

É controversa a associação da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) durante a gestação e recém-nascidos PIG. Embora alguns estudos tenham demonstrado aumento da incidência de recém-nascidos PIG em relação a pacientes que usaram apenas uma ou duas drogas (TOWNSEND et al, 2007; CHEN et al, 2012), outros não identificaram esta associação (BRIAND, et al. 2009; PHIRI, et al. 2015)

Conclui-se que a infecção pelo HIV, direta ou indiretamente, é importante fator de risco para fetos PIG, embora a justificativa para tal fato ainda não seja bem compreendida.

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado estudo observacional, transversal e retrospectivo, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas-Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) em 30 de março de 2016, sob o parecer número 1.470.703.

O estudo foi realizado em duas fases: elaboração de uma curva de peso fetal estimado em uma população local, com posterior comparação de seu desempenho com duas curvas de outros autores, estabelecidas em outras populações.

3.1 POPULAÇÃO

Para elaboração da curva de referência de peso fetal estimado, foram selecionadas pacientes que realizaram exame ultrassonográfico de rotina em uma clínica particular, em Curitiba-PR, com idades gestacionais de 14 a 41 semanas, no período de março de 2011 a março de 2015, realizados por dez médicos especialistas em medicina fetal. Os aparelhos de ultrassom utilizados foram os modelos Voluson 730, GE, e Voluson S6, GE.

Os critérios de inclusão foram gestantes de baixo risco, com gestação única e idade gestacional confiável, definida pela data da última menstruação (DUM), quando a diferença entre ela e a ultrassonografia de primeiro trimestre era menor que 5 dias, ou pela medida do comprimento crânio-nadegas (CCN), por meio de exame realizado até 13 semanas e 6 dias.

Foram excluídas pacientes com gestações múltiplas, fetos com malformações congênitas ou anomalias cromossômicas, óbitos fetais e gestantes com doenças associadas a distúrbios de crescimento fetais (hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia, diabetes melitos prévio ou gestacional, doenças renais crônicas, tabagismo e trombofilias).

A partir de uma base de dados de 8.447 exames, realizados por 2.211 pacientes, no período de 14 a 41 semanas, foram feitas duas considerações: a primeira em relação a utilização de apenas um exame por gestante para a construção da curva de referência; a segunda relacionada a homogeneidade em relação ao número de exames selecionados.

Para isso, recorreu-se a uma técnica da pesquisa operacional: a Programação Linear Inteira, um processo de resolução de um problema que é modelado utilizando-se uma função, denominada função objetivo, e algumas restrições, determinadas a partir de equações e inequações, denominadas de restrições.

O problema abordado fez uso de uma função objetivo que buscou a minimização do somatório da razão e a diferença do número de exames disponíveis e do número de exames selecionados pelo número de exames escolhidos. Simbolicamente, podemos definir da seguinte forma:

$ED = \text{Exames disponíveis}$

$S(j) = \text{total de exames selecionados para a semana } j$

$n = \text{Número total de gestantes}$

$s = \text{Número de semanas}$

$$\text{função objetivo} = \text{minimizar} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^s \frac{ED - S(j)}{ED}$$

As primeiras restrições referem-se à exigência de que somente um exame será escolhido por gestante. Com a utilização das notações acima e a definição da variável X , tem-se a equação:

$$X(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{se o exame da gestante } i \text{ foi utilizado na semana } j \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$\sum_{i=1}^n X(i, j) = 1, \forall j$$

Um segundo grupo de restrições serve para que se calcule o total de exames escolhidos para cada semana. Em símbolos, tem-se:

$$S(j) = \sum_{i=1}^n X(i, j), \forall j$$

Duas outras restrições foram adicionadas para limitar o resultado da função objetivo dentro de um intervalo. O intervalo foi definido para que a razão definida pela função objetivo estivesse dentro de uma margem de factibilidade do problema. Em símbolos tem-se:

$$\frac{ED - S(j)}{ED} \leq 0,74, \forall j$$

$$\frac{ED - S(j)}{ED} \geq 0,6, \forall j$$

O problema foi resolvido com o aplicativo computacional LINGO 13 (LINDO systems, INC.), usando uma interface com o aplicativo Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA), para extração de dados e devolução de resultados.

Foi gerada uma amostra de 2.211 exames de ultrassom, um de cada gestante e com distribuição adequada entre as 28 semanas de gestação consideradas (14 a 41^a), conforme apresentado na TABELA 1. Calculou-se a razão mostrada na função objetivo para cada semana. Após a obtenção da solução, foi calculado o desvio padrão para as 28 semanas, que foi igual a 0,173. Este resultado, reflete uma pequena variabilidade em relação a quantidade de exames escolhidos para cada semana. Vale ressaltar que o modelo foi resolvido com um método exato, garantindo que o resultado encontrado é o melhor entre todos os possíveis resultados.

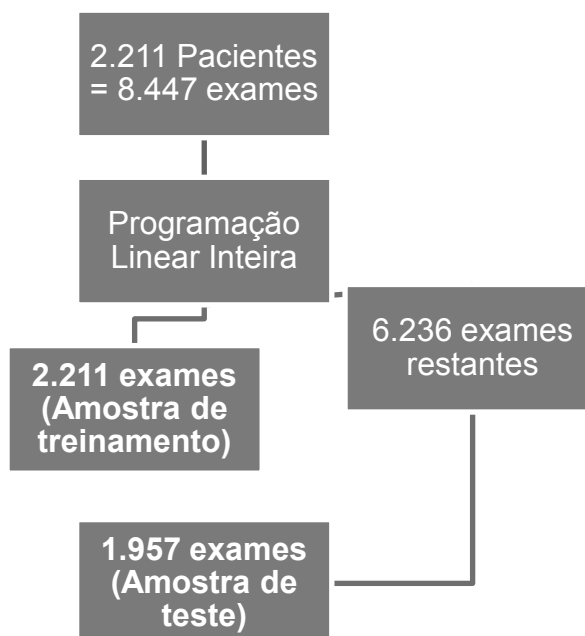
TABELA 1 - FREQUÊNCIAS DE CASOS INCLUÍDOS POR SEMANA DE GESTAÇÃO

Semanas de gestação	Total de exames de US	Exames usados no ajuste do modelo proposto
14 a 14,9	128	46
15 a 15,9	226	58
16 a 16,9	295	76
17 a 17,9	323	82
18 a 18,9	260	67
19 a 19,9	153	40
20 a 20,9	215	56
21 a 21,9	417	106
22 a 22,9	659	166
23 a 23,9	396	102
24 a 24,9	149	38
25 a 25,9	125	49
26 a 26,9	190	49
27 a 27,9	291	74
28 a 28,9	385	97
29 a 29,9	310	80
30 a 30,9	300	78
31 a 31,9	373	96
32 a 32,9	388	97
33 a 33,9	357	91
34 a 34,9	432	111
35 a 35,9	476	120
36 a 36,9	584	148
37 a 37,9	565	141
38 a 38,9	334	86
39 a 39,9	91	35
40 a 40,9	20	17
41 a 41,9	5	5
Total	8.447	2.211

FONTE: O autor (2018).

Uma nova execução do modelo foi efetuada com os 6.236 exames restantes. Esta nova execução usou o mesmo método de extração e gerou uma segunda amostra com 1.957 exames (FIGURA 1). A primeira amostra foi usada para ajuste da curva (amostra de treinamento) e a segunda foi usada para a validação da curva (amostra de teste).

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA – PROGRAMAÇÃO LINEAR INTEIRA



FONTE: O autor (2018).

Para a comparação do desempenho da curva desenvolvida neste estudo, foram incluídas mulheres com gestações únicas, com idade gestacional confiável, portadoras de HIV/AIDS, que realizaram pré-natal no ambulatório do HC-UFPR, durante o período de fevereiro de 2011 a novembro de 2015, que realizaram ultrassonografia de rotina no terceiro trimestre da gestação, e que tiveram o parto na maternidade do HC-UFPR. Foi realizada revisão dos prontuários, com coleta de dados referentes a histórico obstétrico, parâmetros biométricos em ultrassonografia de terceiro trimestre, idade gestacional e peso ao nascimento. O peso fetal estimado teve como referência a fórmula de Hadlock: $\text{Log}_{10}(\text{peso}) = 1.3596 - 0.00386 \cdot \text{CA} \cdot \text{CF} + 0.0064 \cdot \text{CC} + 0.00061 \cdot \text{BPD} \cdot \text{CA} + 0.0424 \cdot \text{CA} + 0.174 \cdot \text{CF}$. Foram comparados o modelo proposto com as curvas de Hadlock (HADLOCK, HARRIST, MARTINEZ-POYER, 1991), por ser a mais utilizada em nosso meio, e Intergrowth 21st (STIRNEMANN et al., 2017), resultado de grande estudo multicêntrico que visou a criação de curvas prescritivas, ou seja, de como os fetos devem crescer em condições ideais.

3.2 ELABORAÇÃO DO MODELO

Para elaboração das curvas de peso fetal estimado, relacionando o peso do feto (em gramas), e a idade gestacional (em semanas e dias), foi utilizado o roteiro apresentado por Altman e Chitty (1994), no qual, entre as várias recomendações, indica-se que o desenvolvimento de percentis de referência deve ser feito por estudos transversais, ou seja, com uma observação por feto. A seleção dos dados para compor a amostra foi realizada pela técnica de Programação linear Inteira, conforme descrito previamente.

Na avaliação da qualidade do modelo foi considerado o coeficiente de determinação e a análise dos resíduos referentes ao modelo ajustado. O modelo foi estimado com base no conjunto de dados de treinamento e validado no conjunto de dados de teste, composto por fetos não incluídos na seleção efetuada para o conjunto de treinamento.

Para a avaliação da associação entre semana (sem) de gestação e peso fetal estimado por ultrassom, foram considerados os tempos de gestação e pesos observados nos 2.211 casos. A estimação do modelo considerou o tempo de gestação, em semanas, como a variável explicativa e o logaritmo neperiano do peso do feto, medido por ultrassom, como variável resposta. O melhor ajuste obtido foi com modelo quadrático, dado por:

$$(\widehat{\ln \text{ peso}}) = 0,6034575 + 0,3320483.\text{sem.} - 0,003589055.\text{sem}^2$$

O peso estimado de cada feto, em função do tempo de gestação fica dado por:

$$\text{peso estimado} = e^{(0,6034575 + 0,3320483.\text{sem.} - 0,003589055.\text{sem}^2)}$$

O desvio padrão do peso foi modelado em função do tempo de gestação, de acordo com Altman e Chitty (1994). Para esta estimação foram considerados os valores absolutos dos resíduos obtidos com o modelo acima apresentado. A melhor relação obtida para estimação do desvio padrão foi quadrática. Abaixo é apresentado o modelo para estimação do desvio padrão do peso do feto em função do tempo gestacional.

$$\widehat{dp} = \frac{\sqrt{\pi}}{2} (0,099235 - 0,002235.\text{sem.} + 0,000046.\text{sem}^2)$$

Desta forma os escores, para cada caso ficam calculados pela expressão abaixo:

$$score = \frac{(\ln peso - \widehat{\ln peso})}{\widehat{dp}}$$

3.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS

Para avaliar a associação entre cada dois métodos de estimação do percentil de peso intra-uterino, foram estimados coeficientes de correlação de Pearson. Considerando-se as classificações de PIG (percentil < 10), AIG (percentil de 10 a 90) e GIG (percentil > 90), os métodos foram comparados quanto ao nível de concordância, pela apresentação de coeficientes de Kappa, com intervalos de confiança de 95%. Para a análise da qualidade dos métodos (modelo proposto, Hadlock e Intergrowth 21st), a curva de referência do Intergrowth para peso ao nascimento foi utilizada como padrão ouro. Em seguida, a partir da classificação em PIG, AIG ou GIG, foram estimados índices de qualidade para cada método. Por fim, para determinação de pontos de corte para os percentis de peso dos métodos avaliados, foram ajustadas curvas ROC, sendo o melhor ponto de corte aquele com maior produto de sensibilidade por especificidade.

Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Strata/SE v.14.1 (StatacorpLP, USA).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Para a elaboração da curva de peso fetal estimado, foram consideradas 2,211 pacientes, das quais 91,5% eram brancas, 6,5% pardas, 0,56% negras e 1,87% amarelas.

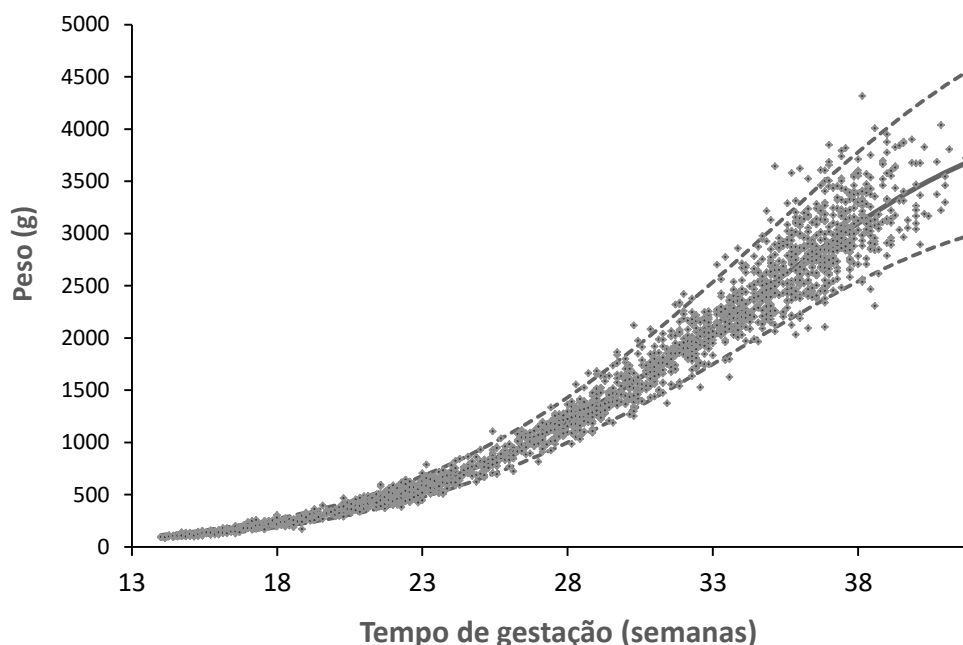
O melhor ajuste foi um modelo quadrático, dado por:

$$\text{peso estimado} = e^{(0,6034575+0,3320483.\text{sem.}-0,003589055.\text{sem}^2)}$$

O coeficiente de determinação do modelo foi $R^2=99,11\%$, indicando que 99,11% das variações de peso do feto são explicados pelo modelo.

No gráfico abaixo são apresentados os resultados obtidos no estudo, referentes aos pesos e tempos de gestação dos casos da amostra. Também é apresentada a curva ajustada relacionando peso e tempo de gestação, com o intervalo de 95% de confiança para as observações individuais.

GRÁFICO 1 - CURVA DE PESO FETAL ESTIMADO *VERSUS* TEMPO DE GESTAÇÃO PARA AS OBSERVAÇÕES INDIVIDUAIS.



FONTE: O autor (2018).

Na TABELA 2, apresentamos os valores de peso, por semana, para cada percentil (3º, 5º, 10º, 50º, 90º, 95º e 97º).

TABELA 2 - TABELA DE REFERÊNCIA PARA PESO FETAL ESTIMADO.

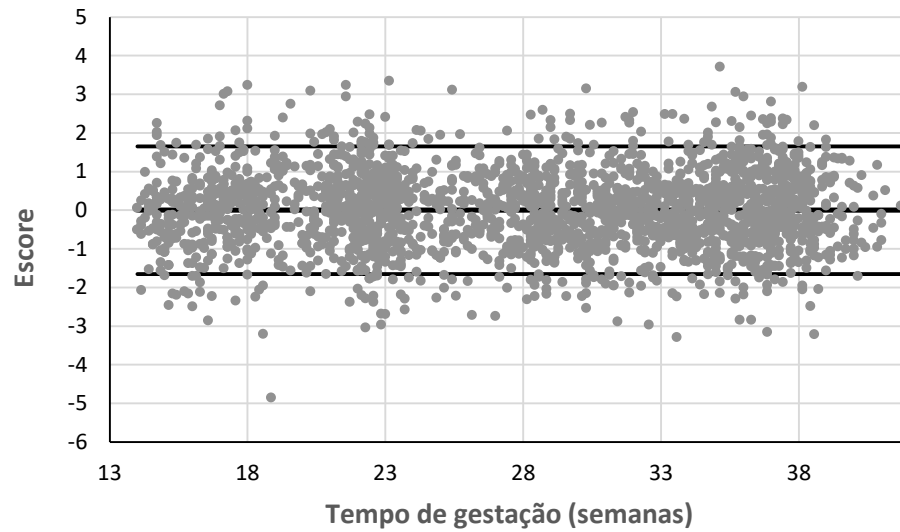
Semana	Percentil 3	Percentil 5	Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90	Percentil 95	Percentil 97
14	78,8	80,6	83,5	88,5	94,5	100,9	107,0	110,8	113,4
15	99,2	101,4	105,0	111,3	118,7	126,6	134,2	138,9	142,1
16	123,9	126,7	131,2	138,9	148,0	157,8	167,1	172,9	176,8
17	153,7	157,2	162,6	172,1	183,3	195,2	206,6	213,8	218,5
18	189,3	193,4	200,1	211,7	225,3	239,8	253,7	262,4	268,2
19	231,3	236,4	244,4	258,4	275,0	292,6	309,4	319,9	326,9
20	280,6	286,7	296,4	313,3	333,2	354,4	374,7	387,3	395,8
21	337,8	345,2	356,8	377,0	400,9	426,3	450,5	465,6	475,7
22	403,8	412,5	426,3	450,4	478,9	509,1	537,9	555,9	567,9
23	479,0	489,4	505,7	534,3	567,9	603,6	637,7	659,0	673,3
24	564,1	576,3	595,5	629,1	668,7	710,7	750,8	775,9	792,6
25	659,5	673,7	696,2	735,5	781,7	830,9	877,8	907,1	926,6
26	765,2	781,8	807,9	853,6	907,3	964,5	1.019,0	1.053,1	1.075,8
27	881,4	900,5	930,7	983,5	1.045,6	1.111,6	1.174,7	1.214,1	1.240,4
28	1.007,8	1.029,7	1.064,4	1.124,9	1.196,3	1.272,2	1.344,6	1.389,9	1.420,1
29	1.143,7	1.168,7	1.208,3	1.277,5	1.358,9	1.445,6	1.528,4	1.580,1	1.614,7
30	1.288,5	1.316,8	1.361,7	1.440,2	1.532,7	1.631,1	1.725,0	1.783,8	1.823,1
31	1.440,9	1.472,8	1.523,4	1.611,9	1.716,2	1.827,3	1.933,4	1.999,8	2.044,2
32	1.599,4	1.635,2	1.691,9	1.791,0	1.908,0	2.032,6	2.151,7	2.226,3	2.276,2
33	1.762,3	1.802,1	1.865,2	1.975,7	2.106,1	2.245,0	2.378,0	2.461,3	2.516,9
34	1.927,4	1.971,5	2.041,3	2.163,6	2.308,0	2.462,1	2.609,6	2.702,0	2.763,8
35	2.092,5	2.141,0	2.217,8	2.352,3	2.511,3	2.681,1	2.843,7	2.945,7	3.013,9
36	2.255,0	2.307,9	2.391,8	2.538,9	2.712,9	2.898,9	3.077,1	3.189,0	3.263,8
37	2.412,1	2.469,6	2.560,7	2.720,5	2.909,8	3.112,2	3.306,5	3.428,4	3.510,1
38	2.561,2	2.623,1	2.721,4	2.894,0	3.098,6	3.317,6	3.528,0	3.660,2	3.748,8
39	2.699,3	2.765,7	2.871,1	3.056,3	3.276,0	3.511,6	3.738,1	3.880,6	3.976,0
40	2.823,8	2.894,5	3.006,8	3.204,3	3.438,9	3.690,7	3.933,1	4.085,7	4.187,9
41	2.932,2	3.007,0	3.125,9	3.335,1	3.584,0	3.851,5	4.109,3	4.271,8	4.380,7

FONTE: O autor (2018).

No gráfico abaixo são apresentados os escores calculados de acordo com a expressão apresentada, juntamente com os valores da distribuição normal padronizada (-1,64; 1,64) os quais determinam o intervalo correspondente a 90% da área abaixo da curva desta distribuição. Para os dados do modelo foi observado que 89,5% dos scores estão dentro deste intervalo, indicando uma boa aderência do modelo.

No conjunto teste este percentual correspondeu a 89% indicando uma ótima reprodutibilidade do modelo quanto à estimação dos pesos em dados que não foram usados no ajuste.

GRÁFICO 2 - ESCORES CALCULADOS – IC 90%

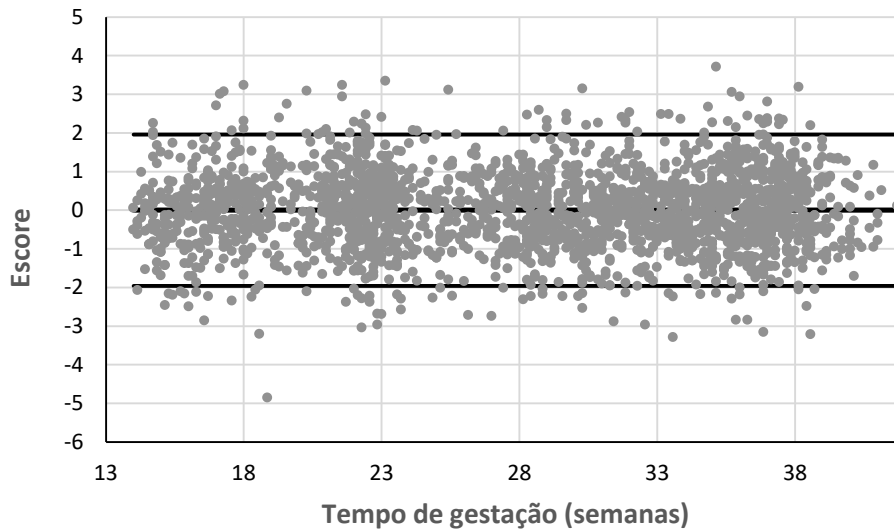


FONTE: O autor (2018).

No gráfico abaixo são apresentados os escores calculados de acordo com a expressão apresentada, juntamente com os valores da distribuição normal padronizada $(-1,96;1,96)$ os quais determinam o intervalo correspondente a 95% da área abaixo da curva desta distribuição. Para os dados do modelo foi observado que 94,1% dos scores estão dentro deste intervalo, indicando uma boa aderência do modelo.

No conjunto teste este percentual correspondeu a 94% indicando uma ótima reprodutibilidade do modelo quanto à estimação dos pesos em dados que não foram usados no ajuste.

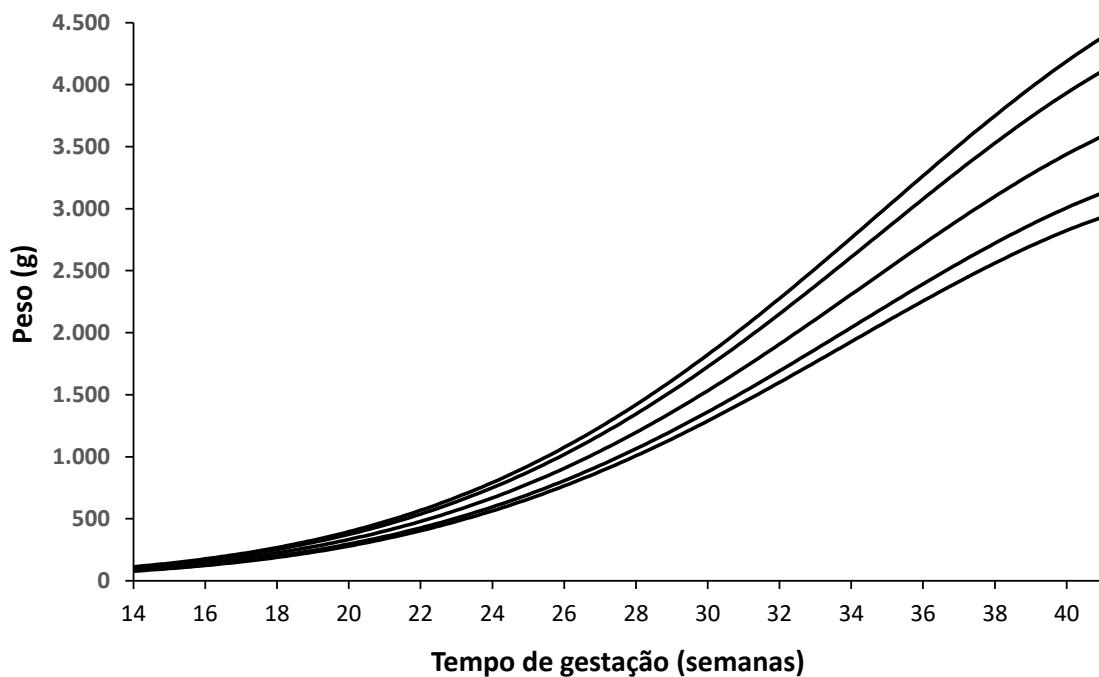
GRÁFICO 3 - ESCORES CALCULADOS – IC 95%



FONTE: O autor (2018).

O modelo proposto pode ser ilustrado pelo GRÁFICO 4 a seguir, que apresenta as curvas referentes aos 3º, 10º, 50º, 90º e 97º percentil, da 14ª a 41ª semanas de gestação.

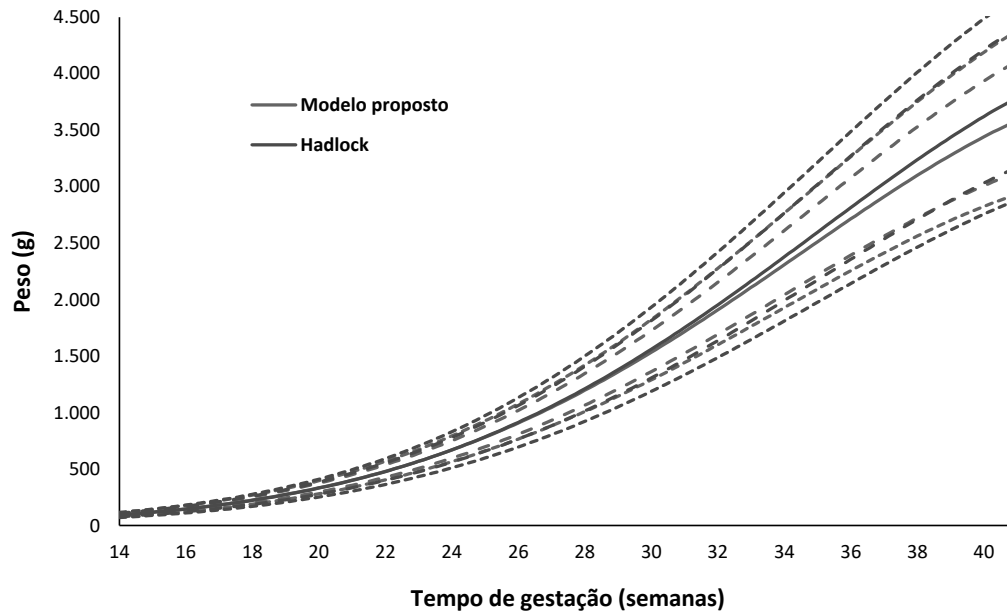
GRÁFICO 4 - MODELO PROPOSTO – CURVAS REFERENTES AOS PERCENTIS 3º, 10º, 50º, 90º E 97º.



FONTE: O autor (2018).

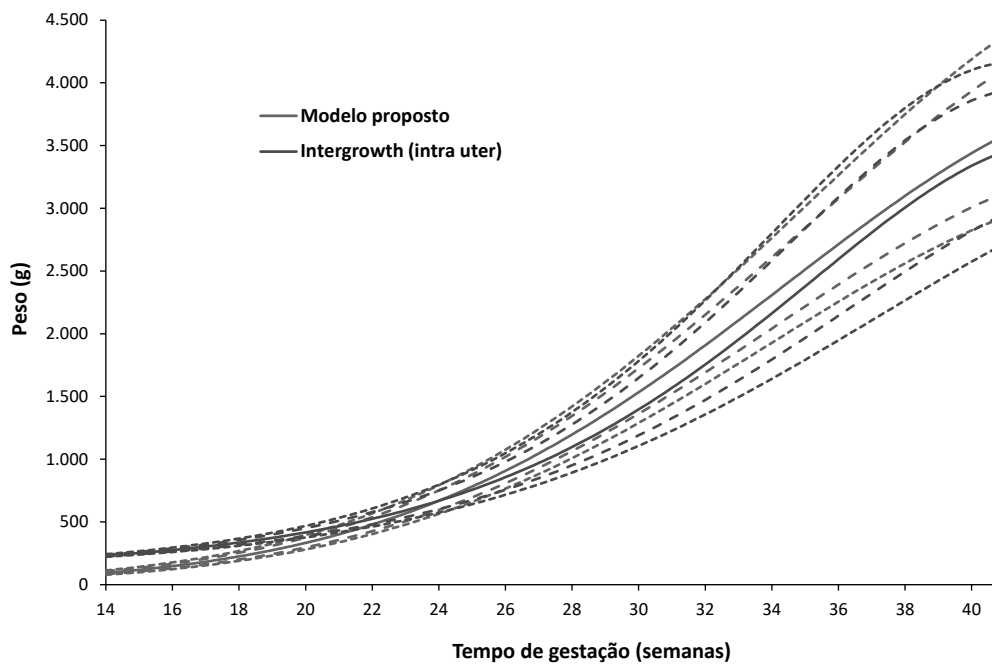
As curvas geradas foram comparadas graficamente com as curvas de Hadlock e Intergrowth 21st (intrauterino):

GRÁFICO 5 - COMPARATIVO MODELO PROPOSTO X HADLOCK – CURVAS REFERENTES AOS PERCENTIS 3°, 10°, 50°, 90° E 97°.



FONTE: O autor (2018).

GRÁFICO 6 - COMPARATIVO MODELO PROPOSTO X INTERGROWTH 21ST(INTRAUTERINO) – CURVAS REFERENTES AOS PERCENTIS 3°, 10°, 50°, 90° E 97°.



FONTE: O autor (2018).

O desempenho do modelo proposto, e sua comparação com as curvas de Hadlock e do Intergrowth 21st foi avaliada pela sua aplicação em um grupo composto por 212 gestantes, sendo que 19 delas apresentaram duas gestações no período do estudo, resultando em exames de 231 fetos. As características da população são apresentadas a seguir:

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Variável	N	Resultado (DP ou %)
Idade materna	231	28,3 ($\pm 6,2$)
Peso inicial (kg)	231	63 ($\pm 14,4$)
Peso final (kg)	231	74,5 ($\pm 14,8$)
Delta peso (kg)	231	11,2 ($\pm 5,4$)
Paridade	46	1 (19,9%)
	74	2 (32%)
	111	3 ou + (48%)
Idade gestacional ao nascimento	210	≥ 37 sem (90,9%)
	21	<37 sem (9,1%)
Sexo fetal	103	Masculino (44,6%)
	128	Feminino (55,4%)
Tabagismo	58	Sim (25,1%)
	173	Não (74,9%)
Etilismo	8	Sim (3,5%)
	223	Não (96,5%)
Drogadição	10	Sim (4,3%)
	221	Não (95,7%)
AIDS (CD₄<200 cels/mm ou doenças definidoras)	24	Sim (10,4%)
	207	Não (89,6%)

FONTE: O autor (2018).

O tempo médio entre a realização do exame e o parto foi de 29 dias, com mediana de 22 dias. Na tabela abaixo são apresentadas as frequências de casos de acordo com a semana em que foi realizado o exame:

TABELA 4 - FREQUÊNCIA DE REALIZAÇÃO DOS EXAMES POR SEMANA

Semanas de gestação	n	%
27,1 a 28	1	0,4
28,1 a 29	4	1,7
29,1 a 30	6	2,6
30,1 a 31	6	2,6
31,1 a 32	9	3,9
32,1 a 33	15	6,5
33,1 a 34	14	6,1
34,1 a 35	34	14,7
35,1 a 36	38	16,5
36,1 a 37	27	11,7
37,1 a 38	41	17,7
38,1 a 39	27	11,7
39,1 a 40	8	3,5
40,1 a 41	1	0,4
Total	231	100,0

FONTE: O autor (2018).

A partir da idade gestacional em cada ultrassonografia, os percentis de peso fetal estimado foram definidos utilizando-se as 3 curvas de referência: Hadlock, Intergrowth 21st e o modelo proposto.

Para cada dois métodos analisados, testou-se a hipótese de o coeficiente de correlação de Pearson entre os percentis fosse igual a zero (não há correlação entre os dois métodos), *versus* a hipótese alternativa de que o coeficiente de correlação é diferente de zero (há correlação entre os métodos). Identificou-se associação linear entre eles, com significância estatística, conforme demonstra a TABELA 5.

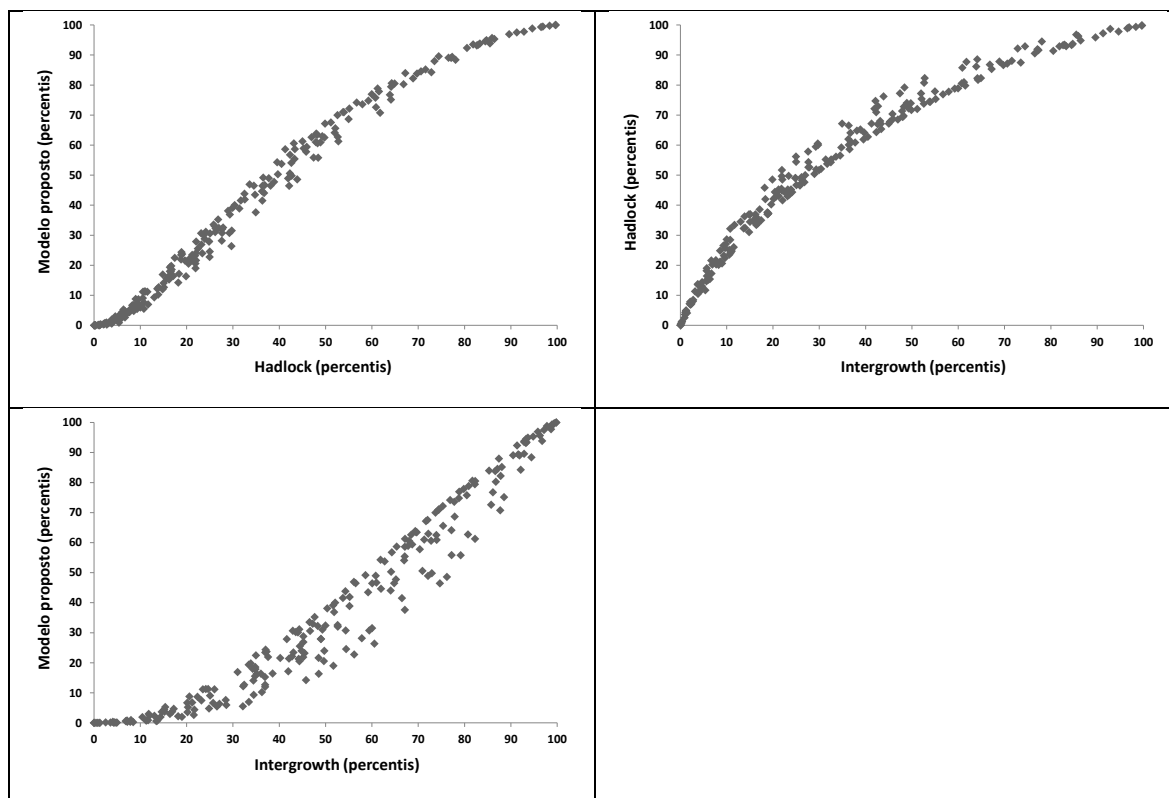
TABELA 5 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE CADA DOIS MÉTODOS

Métodos	n	Coeficiente de correlação de Pearson	Valor de p
Hadlock x Modelo proposto	231	0,99	<0,001
Hadlock x Intergrowth 21 st	231	0,96	<0,001
Modelo proposto x Intergrowth 21 st	231	0,96	<0,001

FONTE: O autor (2018).

Na figura a seguir, apresentamos os diagramas de dispersão dos métodos analisados:

GRÁFICO 7 - GRÁFICOS DE DISPERSÃO



FONTE: O autor (2018).

A partir dos percentis de peso estimados pelos três métodos, cada feto foi classificado como sendo PIG, AIG ou GIG. A concordância entre cada dois métodos foi avaliada pelo coeficiente de concordância de Kappa, conforme tabelas 6 a 8.

TABELA 6 - MODELO PROPOSTO *VERSUS* HADLOCK

Modelo proposto	Hadlock			Total
	PIG	AIG	GIG	
PIG	50 21,6%	6 2,6%		56
AIG		156 67,5%		156
GIG		11 4,8%	8 3,5%	19
Total	50	173	8	231

FONTE: O autor (2018).

Na comparação entre o modelo proposto com Hadlock, o percentual de casos concordantes foi de 92,6% (214), com intervalo de confiança 95% (IC95%): 89,3%-96%; enquanto 7,4% (17) foram discordantes, com IC 95% 4,0-10,7%. O coeficiente de Kappa foi de 0,83 (IC95% 0,75-0,91), indicando concordância muito boa.

TABELA 7 - MODELO PROPOSTO *VERSUS* INTERGROWTH 21ST

Modelo Proposto	Intergrowth 21 st			Total
	PIG	AIG	GIG	
PIG	19 8,2%	37 16,0%		56
AIG		150 64,9%	6 2,6%	156
GIG			19 8,2%	19
Total	19	187	25	231

FONTE: O autor (2018).

Na comparação entre o modelo proposto com Intergrowth 21st, o percentual de casos concordantes foi de 81,4% (188), com intervalo de confiança 95% (IC95%): 76,4%-86,4%; enquanto 18,6% (43) foram discordantes, com IC 95% 13,6-23,6%. O coeficiente de Kappa foi de 0,56 (IC95% 0,45-0,67), indicando concordância moderada entre os métodos.

TABELA 8 - HADLOCK *VERSUS* INTERGROWTH 21ST

Hadlock	Intergrowth 21 st			Total
	PIG	AIG	GIG	
PIG	19 8,2%	31 13,4%		50
AIG		156 67,5%	17 7,4%	173
GIG			8 3,5%	8
Total	19	187	25	231

FONTE: O autor (2018).

Na comparação entre Hadlock com Intergrowth 21st, o percentual de casos concordantes foi de 79,2% (183), com intervalo de confiança 95% (IC95%): 74,0%-84,5%; enquanto 20,8% (48) foram discordantes, com IC 95% 15,5-26%. O coeficiente de Kappa foi de 0,44 (IC95% 0,31-0,57), indicando concordância moderada entre os métodos.

A avaliação da qualidade dos três métodos de estimativa de peso fetal na predição de recém-nascidos diagnosticados como PIG ao nascimento (considerando-se os padrões de peso ao nascimento estabelecidos pelo Intergrowth 21st em seu componente neonatal) foi feita pela estimativa dos valores de sensibilidade,

especificidade e acurácia. Também foram calculados valores preditivos positivo e negativo.

Considerando-se as classificações dos 231 casos, 42 casos foram classificados com PIG ao nascer, resultando em uma prevalência de 18,2%. A sensibilidade da ultrassonografia de terceiro trimestre em predizer estes casos foi de 61,9%, 57,1% e 33,3% para as curvas do método proposto, Hadlock e Intergrowth 21st, respectivamente. A especificidade foi de 84,1%, 86,2% e 97,4% respectivamente. Os resultados podem ser visualizados na tabela a seguir.

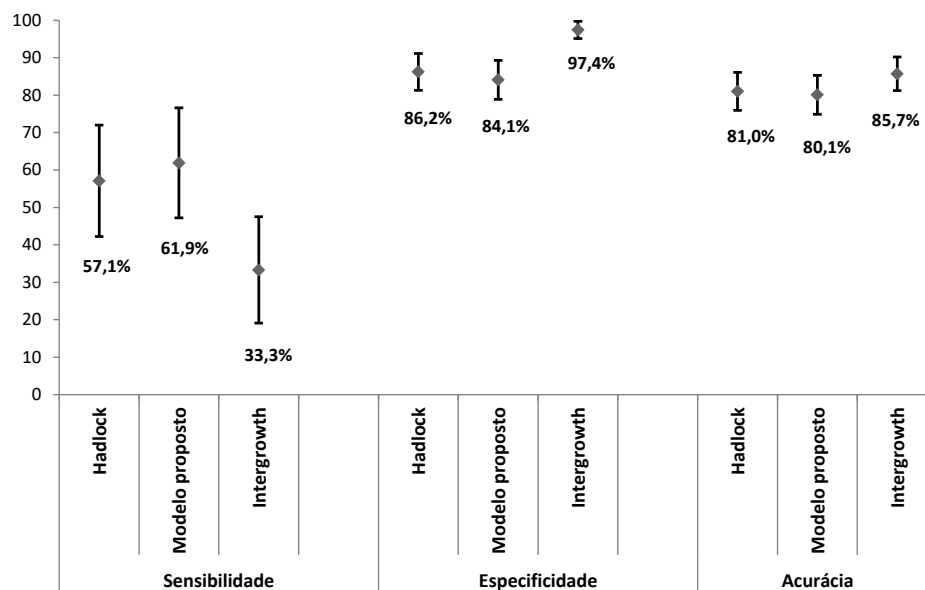
TABELA 9 - PERFORMANCE DOS MÉTODOS PROPOSTO, HADLOCK E INTERGROWTH 21ST

	Modelo proposto	Hadlock	Intergrowth 21st
Sensibilidade	61,9% (47,2% - 76,6%)	57,1% (42,2% - 72,1%)	33,3% (19,1% - 47,6%)
Especificidade	84,1% (78,9% - 89,3%)	86,2% (81,3% - 91,2%)	97,4% (95,1% - 99,6%)
Acurácia	80,1% (74,9% - 85,2%)	81,0% (75,9% - 86,0%)	85,7% (81,2% - 90,2%)
Probabilidade de falso +	15,9% (10,7% - 21,1%)	13,8% (8,8% - 18,7%)	2,6% (0,4% - 4,9%)
Probabilidade de falso -	38,1% (23,4% - 52,8%)	42,9% (27,9% - 57,8%)	66,7% (52,4% - 80,9%)
VPP*	46,4% (33,4% - 59,5%)	48,0% (34,2% - 61,8%)	73,7% (53,9% - 93,5%)
VPN*	90,9% (86,6% - 95,1%)	90,1% (85,7% - 94,4%)	86,8% (82,2% - 91,4%)

FONTE: O autor (2018).

No GRÁFICO 8, visualizamos os intervalos de confiança para sensibilidade, especificidade e acurácia das três curvas de referência.

GRÁFICO 8 - INTERVALOS DE CONFIANÇAS DAS MEDIDAS DE QUALIDADE



FONTE: O autor (2018).

Para cada um dos métodos, foi ajustada uma curva ROC para os percentis de peso intrauterino, considerando-se a classificação PIG pelo método Intergrowth neonatal como padrão-ouro, calculando-se a área abaixo da curva (AAC).

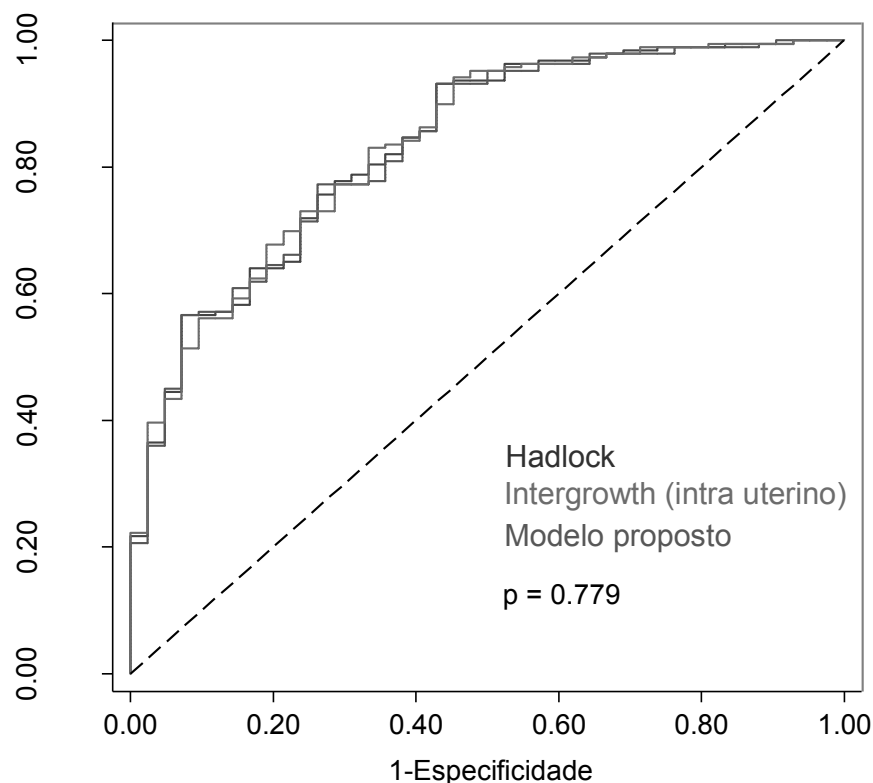
Testou-se a hipótese nula de que as áreas abaixo da curva são iguais nos três métodos. O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese nula ($p=0,779$). Os valores estimados das AAC são demonstrados na tabela e gráfico abaixo, junto a seus respectivos intervalos de confiança.

TABELA 10 - ÁREA ABAIXO DA CURVA DAS CURVAS DE PESO FETAL

Método	AAC	IC95%
Hadlock	0,834	0,768 – 0,901
Modelo proposto	0,832	0,766 – 0,899
Intergrowth 21 st	0,835	0,769 – 0,902

FONTE: O autor (2018).

GRÁFICO 9 - CURVAS ROC COMPARANDO OS TRÊS MODELOS



FONTE: O autor (2018).

Na tabela seguinte, apresentamos os pontos de corte para o percentil de cada método, indicados pelo ajuste das curvas ROC. Estes pontos contemplam o maior produto da sensibilidade por especificidade na predição de recém-nascidos PIG pela classificação de Intergrowth neonatal.

TABELA 11 - PONTOS DE CORTE (PERCENTIL) INDICADO PELAS CURVAS ROC

Método	Ponto de corte para o percentil de peso	Sensibilidade do ponto	Especificidade do ponto
Hadlock	17,3	73,8%	75,7%
Modelo proposto	17,0	73,8%	77,2%
Intergrowth 21 st	40,9	76,2%	73,0%

FONTE: O autor (2018).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A ultrassonografia obstétrica permitiu grandes avanços na compreensão dos distúrbios de crescimento fetal, que além de estarem associados a riscos perinatais, tem sido identificados como fatores de risco para doenças crônicas na vida adulta.

No entanto, a sua capacidade de detectar fetos PIG, e principalmente a capacidade de identificar entre estes aqueles com prejuízo real de seu potencial de crescimento e, conseqüentemente, sob risco de desfecho perinatal adverso ainda é limitada.

As curvas de referência utilizadas para classificação do peso fetal estimado apresentam valores discrepantes, e diversos fatores podem estar implicados nisso, desde etnia, condições sócio-econômicas e ambientais, bem como a metodologia para a construção das curvas.

Para a construção do modelo proposto neste estudo, optou-se pela exclusão de gestações sob risco de distúrbios de crescimento, de modo a incluir somente fetos normais, caracterizando uma curva de referência.

Seguindo a recomendação de Altman e Chitty (1994), cada feto foi incluído uma única vez, visto que a inclusão de múltiplas observações de um mesmo feto caracterizaria uma curva de crescimento, e neste caso, o tamanho efetivo da amostra tende a ser o número de fetos, e não o de observações. Embora os dados tenham sido coletados de forma retrospectiva, a utilização da técnica de Programação Linear Inteira permitiu a seleção de apenas uma observação de cada feto, com distribuição homogênea entre as semanas avaliadas. A utilização desta técnica permitiu também, a avaliação da reprodutibilidade do modelo em uma população que não foi incluída no estudo, tendo se demonstrado ótima nesta população. Outro ponto positivo da amostra selecionada é que todas as pacientes apresentavam ultrassonografia de primeiro trimestre para adequada determinação da idade gestacional.

Um ponto negativo referente ao desenho retrospectivo do estudo é que não permite assegurar que de fato não havia fatores que poderiam influenciar o crescimento fetal das pacientes selecionadas. Não houve também, padronização da coleta dos dados, nem cegamento das medidas na tela dos aparelhos de ultrassom para o examinador, fato que pode interferir nos valores obtidos. Além disso, as curvas podem ter sido influenciadas pelo fato de que uma proporção dos exames pode ter

sido solicitada por indicação clínica devido a suspeita de crescimento restrito. No entanto, acreditamos que a influência desse aspecto, se presente, deve ter sido mínima, uma vez que a super representação de fetos PIG e/ou com RCIU nesta amostra resultaria em menores valores dos percentis no limite inferior da curva, ao contrário do que se observou na comparação com outras referências, nas quais as curvas do modelo proposto se encontram próximas ou discretamente acima.

Comparando graficamente o modelo proposto com as curvas de Hadlock, observou-se que exceto pelo 3º e 10º percentil, as curvas propostas se encontram abaixo deste modelo, a semelhança de estudo realizado em outra população brasileira, na cidade de São Paulo (ARAÚJO JÚNIOR et al, 2014). Em comparação com a curva do Intergrowth 21st, observou-se que as curvas do modelo proposto encontra-se acima daquelas. Estas diferenças podem refletir as diferenças nas populações estudadas.

A população de gestantes portadoras de HIV/AIDS apresentou prevalência de recém-nascidos PIG de 18,2%, pouco maior que as estimativas apresentadas para a população geral (13%) na América Latina (LEE et al, 2013), bem como por Zambonato et al. (2004) para a cidade de Pelotas, Brasil (13,1%). Ressalta-se a associação da infecção pelo HIV com o tabagismo, fator de risco reconhecido para aumento de risco de recém-nascidos PIG (SOTO, E. BAHADO-SINGH, R. 2013): 25,1% das gestantes relataram fumar durante a gestação.

Quando foram aplicadas as 3 curvas em análise na população de gestantes portadoras de HIV/AIDS, verificou-se correlação linear estatisticamente significativa entre os 3 métodos. A avaliação da concordância entre eles na classificação do peso fetal estimado demonstrou que as curvas do modelo proposto e Hadlock apresentaram altos níveis de concordância, porém, quando comparadas com a curva do Intergrowth 21st, a concordância foi apenas moderada. A discordância entre o modelo proposto e a curva de Hadlock para a classificação PIG foi de apenas 2,6%, demonstrando boa correlação para este diagnóstico, enquanto que em relação a curva do Intergrowth 21st as diferenças foram de 16% e 13,4% respectivamente.

Optou-se por utilizar os padrões do Intergrowth 21st em seu componente neonatal como padrão-ouro para classificação de peso ao nascimento, uma vez que são as primeiras curvas internacionais prescritivas, ou seja, descrevem como deve ser o peso ao nascimento quando houve condições ideais para o crescimento, e não

apenas como habitualmente ocorre o crescimento. Estudo realizado por Kozuki et al. (2015) demonstrou que houve diminuição da prevalência de recém-nascidos PIG com a aplicação deste modelo, em comparação com referências locais norte-americanas, sem alterações do risco de mortalidade neonatal.

Os testes de qualidade demonstraram que o modelo proposto e a curva de Hadlock apresentaram performances muito semelhantes e, do ponto de vista clínico, são intercambiáveis na predição de recém nascidos PIG. As sensibilidades foram 61,9% e 57,1%, respectivamente, com intervalos de confiança sobrepostos, indicando não haver diferença estatística entre elas. Da mesma forma, as especificidades de 84,1% e 86,2%, e as acurácias, de 80,1% e 81% não foram estatisticamente significativas. Uma hipótese para as semelhanças entre os modelos é que, embora no Brasil quase metade da população se considere mestiça, 91,5% da população do estudo é branca, sendo essa a raça predominante, assim como a população descrita por Hadlock (1991).

Por outro lado, as curvas do Intergrowth 21st apresentaram valores discrepantes, com sensibilidade de 33,3% e acurácia de 85,7%, com tendência a significância estatística, por apresentarem discreta sobreposição dos intervalos de confianças, enquanto a especificidade de 97,4% foi estatisticamente diferente das apresentadas pelos outros métodos. O valores preditivos positivos foram de 46,4%, 48% e 73,7% para os modelos proposto, Hadlock e Intergrowth 21st, respectivamente, e os valores preditivos negativos de 90,9%, 90,1% e 86,8%. Essas diferenças possivelmente estão atreladas às diferenças entre as populações utilizadas para a construção das curvas, uma vez que no Intergrowth 21st foram agrupados dados de 8 países diferentes, diferentemente do modelo proposto e de Hadlock.

Em termos práticos, acreditamos que o modelo proposto e as curvas de Hadlock tiveram desempenho superior, se considerarmos sua aplicação como método para rastreamento de fetos PIG, uma vez que nesse caso, é desejável que o método tenha boa sensibilidade. Embora tenham maior sensibilidade, ainda estão aquém do desejável, visto que apresentaram alta probabilidade de resultados falso negativos (38,1% e 42,9% respectivamente). As curvas do Intergrowth 21st, apresentaram probabilidade de falso negativo de 66,7%, o que poderia resultar em falsa idéia de normalidade, e perda de possibilidade de intervenção no momento oportuno.

O tempo decorrido entre a realização do exame e o parto é outro fator que pode ter influenciado nos resultados, uma vez que o intervalo médio foi de 29 dias, com mediana de 22. Desta forma, é possível que fetos classificados como AIG pela estimativa de peso fetal e apresentaram RCIU de início tardio não tenham sido identificados pelos métodos utilizados, por exemplo.

O ajuste de curvas ROC para os três modelos demonstrou que não houve diferença estatística entre as AAC. Assim, foi possível determinar pontos de corte nos quais as sensibilidade e especificidade dos métodos foram semelhantes, sendo os percentil 17^o, 17,3^o e 40,9^o para o modelo proposto, Hadlock e Intergrowth 21st os pontos de melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade dos métodos, chegando a valores próximos de 70% para todos os métodos.

A utilização da ultrassonografia de terceiro trimestre de rotina é assunto discutível. Meta-análise realizada por Bricker et al. (2015) não demonstrou benefício maternos ou fetais com o exame rotineiro. O Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2014) recomenda somente a investigação de fetos sob alto risco para RCIU. Callec et al. (2015) concluíram que a baixa performance do rastreamento ultrassonográfico em populações de baixo risco não justifica seu uso rotineiro, visto que isso resultou em aumento das intervenções desnecessárias. No entanto, demonstraram baixas sensibilidade (29%) e VPP (30,8%) em comparação com o presente estudo. Por outro lado, Sovio et al. (2015) realizaram estudo prospectivo, comparando a ultrassonografia de rotina com ultrassonografia seletiva, em primigestas, identificando um aumento de quase três vezes na detecção de recém nascidos PIG (de 20% a 57%), comparável ao identificado para o modelo proposto e a curva de Hadlock neste estudo; porém, só houve aumento do risco de morbidade neonatal quando além de PIG a velocidade de crescimento da circunferência abdominal estava abaixo do 10^o percentil.

Cabe ressaltar que as análises realizadas no presente estudo se referem a classificação de PIG como os fetos com PFE <10^o percentil, e que não foi possível avaliar as implicações dos resultados obtidos em termos de desfecho perinatal, mas apenas a capacidade dos métodos de identificar um possível grupo de risco com necessidade de seguimento seriado, buscando diferenciar o feto pequeno constitucional daquele com RCIU.

A falta de padronização com relação à definição de RCIU limita a utilização de uma única medida (PFE) para seu diagnóstico. Estudos tem demonstrado que valores mais restritivos (3º percentil) (UNTERSCHIEDER et al, 2013) predizem desfecho neonatal adverso, no entanto, é consenso entre especialistas que a associação de PFE <10º percentil e parâmetros funcionais podem aumentar as taxas de detecção de fetos com RCIU (GORDIJN et al, 2016).

Desta forma, embora as curvas proposta e Hadlock tenham apresentado probabilidade de falso positivo de 15,9% e 13,8% respectivamente, acreditamos que as consequências de suas aplicações não seriam deletérias, exceto pelo aspecto psicológico, pelo aumento de consultas e exames de ultrassonografia, visto que não há indicação para procedimentos invasivos ou intervenção utilizando-se o 10º percentil como ponto de corte.

No entanto, é preocupante a probabilidade de falsos negativos apresentada pelas três curvas avaliadas, que variou de 38,1% para o modelo proposto, a 66,7% para o modelo do Intergrowth 21st, ou seja, grande parcela da população de fetos FIG, sob risco de restrição de seu potencial de crescimento, estaria falsamente assegurada de um crescimento fetal normal.

Diante dos resultados obtidos, em concordância com a literatura, conclui-se que o rastreo de fetos FIG ainda tem performance abaixo do desejado. Neste estudo, o modelo proposto se mostrou intercambiável na predição de recém-nascidos FIG, porém não foi superior ao modelo de Hadlock, que mais frequentemente é utilizado em nossa população. O modelo do Intergrowth 21st apresentou menor sensibilidade, porém, mais estudos são necessários para avaliar como isto se reflete em termos de desfechos perinatais adversos.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Concluimos que:

1. A curva de peso fetal estimado local apresentou sensibilidade de 61,9% (IC95% 47,2-76,6%) e especificidade de 84,1% (78,9-89,3%).
2. Comparativamente à curva de Hadlock, o modelo proposto apresentou sensibilidade pouco maior, e especificidade pouco menor, porém sem significância estatística. Houve tendência a diferença estatística significativa na sensibilidade destas curvas em relação ao modelo do Intergrowth 21st, que apresentou sensibilidade baixa, de 33,3%. A especificidade deste último modelo foi significativamente maior.
3. Não houve diferença estatística na acurácia dos três métodos.
4. O VPP das curvas proposta e de Hadlock foi menor que o das curvas do Intergrowth 21st, com tendência a significância estatística. O VPN dos três modelos foi semelhante, sem diferenças estatísticas significativas.

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN, W. 4th.; KWIEK, J.J. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women. **Journal of Nippon Medical School**. v.80, n.2, 90-94, 2013.
- ALIYU, M. H. et al. Cigarette smoking and fetal morbidity outcomes in a large cohort of HIV-Infected mothers. **Nicotine & Tobacco Research**. v.15, n.1, p.177-184, 2013.
- ALTMAN, D.G.; CHITTY, L.S. Charts of fetal size: 1. Methodology. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v.101, p.29-34, 1994.
- ARAUJO JUNIOR, E. et al. Reference charts of fetal biometric parameters in 31,476 Brazilian singleton pregnancies. **Journal of ultrasound in Medicine**. v.33, n.7, 1185-91, 2014.
- ARCANGELI, T. et al. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. **Ultrasound in obstetrics and Gynecology**. v.40, p.267-275, 2012.
- BATTAGLIA, F.C.; LUBCHENCO, L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. **The Journal of Pediatrics**. v.71, n.2, p.159-163, 1967.
- BELLUSSI, F. et al. Clinical validation of the INTERGROWTH-21st standards of fetal abdominal circumference for the prediction of small-for-gestational-age neonates in Italy. **Fetal diagnosis and Therapy**. p.1-6, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim AIDS 2014**. 2014.
- BRIAND, N. et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. **AIDS**. v. 23, p. 1235-1243, 2009.
- BRICKER, L.; MEDLEY, N.; PRATT, J.J. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) (Review). **Cochrane database of systematic reviews**. n.6, 2015.
- BROCKLEHURST, P.R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v.105, n.8, p.836-848, 1998.
- CALLEC, R. et al. Impact on obstetric outcome of third-trimester screening for small-for-gestational-age fetuses. **Ultrasound in obstetrics and Gynecology**. p.216-220, 2015.
- CAMPBELL, S. A short history of sonography in Obstetrics and Gynaecology. **Facts, views and vision in ObGyn**. v.5, n.3, 213-229, 2013.

CHEN, J.Y. et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Adverse Birth Outcomes Among HIV-Infected Women in Botswana. **The Journal of Infectious Diseases**. v.206, p.1695-1705, 2012.

CHENG, Y.K.Y. et al. Impact of replacing Chinese ethnicity-specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21st standard. **BJOG**. v.123, p. 48-55, 2016.

CHIOSSI, G. et al. Customizes vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. v.50, p.156-166, 2017.

CHUNG, J.H. et al. Ethnic differences in birth weight by gestational age: At least a partial explanation for the Hispanic epidemiologic paradox? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v.189, n.4, 1058-1062, 2003.

COLEY, J.L. et al. The association between maternal HIV-1 infection and pregnancy outcomes in Dar es Salaam, Tanzania. **BJOG**. v.108, n.11, p.1125-1133, 2001.

DING, G. et al. Application of a global reference for fetal-weight and birthweight percentiles in predicting infant mortality. **BJOG**. v.120, p.1613-1621, 2013.

DOS REIS, H.L.B. et al. Preterm birth and fetal growth restriction in HIV-infected Brazilian pregnant women. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v.57, n.2, p.111-120, 2015.

FIGUERAS, F. et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v.136, p. 34-38, 2008.

GARDOSI, J. et al. Customised antenatal growth charts. **The Lancet**. v. 339, p.283-287, 1992.

GARDOSI, J. et al. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: a population-based study. **BMJ**. v.346, f108, 2013.

GOLDENBERG, R.L. Intrauterine growth retardation: Standards for diagnosis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v.161, n.2, p. 271-277, 1989.

GORDJIN, S.J. et al. Consensus definition for placental fetal growth restriction: a Delphi procedure. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. v.48, n.3, p. 333-339, 2016.

HABIB, N.A. Maternal HIV status and pregnancy outcomes in northeastern Tanzania: a registry-based study. **BJOG**. v.115, p. 616-624, 2008.

HADLOCK, F. P. et al. Sonographic estimation of fetal weight. **Radiology**. v.150, p.535-540, 1984.

- HADLOCK, F.P. et al. Sonographic fetal growth standard. Are current data applicable to a racially mixed population? **Journal of Ultrasound in Medicine**. v. 9, p. 157-160, 1990.
- HADLOCK, F.P.; HARRIST, R.B.; MARTINEZ-POYER, J. In Utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. **Radiology**. v. 181, p. 129-133, 1991.
- IBGE. As características gerais da população, religião e pessoas com deficiência do Censo Demográfico 2010. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. p. 1-215, 2010.
- IOANNOU, C. et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. **BJOG**. n.119, p. 1425-1239, 2012.
- IPARDES. Caderno estatístico Município de Curitiba. **Instituto Paranaense de desenvolvimento econômico e social**. 2013.
- JACQUEMYN, Y., SYS, S.U., VERDONK, P. Fetal biometry in different ethnic groups. **Early Human Development**. v.57, n.1, p.1-13, 2000.
- JAO, J. et al. Small for gestational age birth outcomes in pregnant women with perinatally acquired HIV. **AIDS**. v.26, n.7, p.855-859, 2012.
- KATZ, J. et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational age infants in low-income and middle-income countries. **The Lancet**. v.6736, n.13, p.6-14, 2013
- KISERUD, T. et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. **PLOS medicine**. v.14.n.1:e1002220, p.1-36, 2017.
- KOZUKI, N. et al. Comparison of US birth weight references and the International Fetal and Newborn growth consortium for the 21st Century Standard. **JAMA Pediatrics**. v.169, n.7, e.151438, p.1-8, 2015.
- KRAMER, M.S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**. v.65, n.5, 663-737, 1987.
- KREITCHMANN, R. et al. Predictors of adverse pregnancy outcomes in HIV infected women in Latin America and the Caribbean: a Cohort Study. **BJOG**. v.121, n.12, p.1501-1508, 2014.
- LAUSMAN, A. et al. Intrauterine growth restriction: Screening, Diagnosis, and Management. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**. v.35, n.8, p.741-749, 2013.
- LAWN, J.E.; COUSENS, S.; ZUPAN, J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? **Lancet**. v.365, n.9462, p. 891-900, 2005.

- LEE, A.C.C. et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. **The Lancet**. v.1, p. 26-36, 2013.
- LEITNER, Y. et al. Six-Year follow-up of children with intrauterine growth retardation: Long-term, prospective study. **Journal of Child Neurology**. v.15, n.12, 781-86, 2000.
- MADAN, A. et al. Racial differences in birth weight of term infants in a northern California population. **Journal of Perinatology**. v.22, p.230-235, 2002.
- MASO, G. et al. The implications of diagnosis of small for gestational age fetuses using European and South Asian growth charts: An outcome-based comparative study. **The Scientific World Journal**. v. 2014, p.1-5, 2014.
- MDODO, R. et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States – Cross sectional surveys. **Annals of Internal Medicine**. v.162, n.5, p.335-344, 2015.
- MIKOLAJCZYK, R.T. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. **The Lancet**. v.377, p.1855-1861, 2011.
- NARDOZZA, L. M. M. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. **Archives in Gynecology and Obstetrics**. v.295, n.5, p1061-1077, 2017.
- NDIRANGU, J. et al. Maternal HIV infection associated with small-for-gestational age infants but not preterm births: evidence from rural South Africa. **Human Reproduction**. v.27, n.6, p.1846-1856, 2012.
- PHIRI, K. et al. Antiretroviral therapy use during pregnancy and the risk of small-for-gestational age birth in a Medicaid population. **Pediatric Infectious Diseases**. v.34, n.7, p. e169-175, 2015.
- ROMANO-ZELEKHA, O. et al. Should fetal weight growth curves be population specific? **Prenatal Diagnosis**. v.25, p.709-714, 2005.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. **Green-top guideline**. n.31, 2014.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA. Boletim epidemiológico HIV/AIDS. Curitiba, 2014.
- SHIONO, P.H. Birth weight among women of different ethnic groups. **JAMA**. v.255, n.1, p.48-52, 1986.
- SOOTHILL, P.W. et al. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery doppler studies. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v.100, n.8, p. 742-745, 1993.

SOOTHILL, P.W., BOBROW, C.S., HOLMES, R. Small for gestational age is not a diagnosis. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. v.13, p.225-228, 1999.

SOTO, E., BAHADO-SINGH, R. Fetal abnormal growth associated with substance abuse. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. v.56, n.1, p.142-153, 2013.

SOVIO, U. et al. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) Study: a prospective cohort study. **The Lancet**. v.6736, n.15, p.1-9, 2015.

STIRNEMANN, J. et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. v.49, p.478-486, 2017.

TOWNSEND, C. et al. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. **AIDS**. v. 21, p. 1019-1026, 2007.

UAUY, R. et al. Conceptual basis for prescriptive growth standards from conception to early childhood: present and future. **BJOG**. p.1-6, 2013.

UNTERSCHEIDER, J. et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. 208:290.e1-6, 2013.

VILLAR, J. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. **BJOG**. v.120 (suppl.2), p.9-26, 2013.

WARDLWA, T. et al. Low birthweight: Country, regional and global estimates. **UNICEF**. Nova Iorque, 2004.

WARSOFF, S.L. et al. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v.128, n.8, p.881-892, 1977.

WEDI, C.O.O. et al. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**. v.3, e33-48, 2016.

WEINER, C.P. et al. A hypothetical model suggesting suboptimal intrauterine growth in infants delivered preterm. **Obstetrics & Gynecology**. v.65, n.3, p.323-326, 1985.

WHO Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995

WOO, J. A short history of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Disponível em: <http://www.ob-ultrasound.net/history2.html>. Acesso em 15 de nov. de 2016.

ZAMBONATO, A.M. et al. Fatores de risco para nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional. **Revista de Saúde Pública**. v. 38, n.1, p.24-29, 2004.

ANEXO 1

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Elaboração de gráficos de referência ultrassonográfica para parâmetros biométricos fetais na cidade de Curitiba **Pesquisador:** Daniel Massamatsu Pianovski Kato **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 41937015.0.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:

1.470.703

Apresentação do Projeto:

Serão selecionadas pacientes com gestação única, que realizarem exame ultrassonográfico de rotina na Clínica FetalMed, em Curitiba-PR, entre as idades gestacionais de 14 a 40 semanas, determinadas a partir da data da última menstruação associada a medida do comprimento crânio-nádegas (CCN). Caso a idade gestacional seja discrepante em mais de 5 dias, será considerada aquela baseada na medida do CCN. As variáveis do estudo

serão: DBP, CC, CA, CF e PF, calculados da seguinte forma: DBP = medida no crânio em plano axial ao nível do tálamo e cavum do septo pelúcido, a partir da borda externa do parietal até a borda interna do parietal contra-lateral; $CC = 1,62 \times (DBP + \text{diâmetro occipitofrontal})$, sendo o diâmetro occipitofrontal obtido a partir do posicionamento dos calipers no meio do eco ósseo do osso frontal ao occipital; $CA = (\text{diâmetro anteroposterior} + \text{diâmetro transverso}) \times 1,57$, medidos em plano axial ao nível do estômago e bifurcação da veia portal nos ramos direito e esquerdo; CF = plano sagital, ao longo do maior eixo do osso, excluindo-se as epífises femorais; PF = calculado automaticamente pela fórmula disponível no aparelho, proposta por

Hadlock: \log_{10} peso fetal estimado = $1,335 - 0,0034 \times CA \times CF + 0,0316 \times DBP + 0,0457 \times CA + 0,11623 \times CF$. Após a realização da análise estatística, será realizada a curva de crescimento e os percentis baseados nesta população. Em seguida, serão coletados dados de exames ultrassonográficos já realizados no Hospital de Clínicas, entre 2010-2015. Serão incluídas nesta segunda coleta de dados: Fetos de mães diabéticas (risco de feto grande para idade gestacional) e fetos de mães com HIV (risco de restrição de crescimento intra-uterino). Os dados ecográficos serão colocados na curva usada atualmente (Hadlock) e na curva de população local, criada pelo estudo, visando identificar qual curva possui melhor acurácia no diagnóstico de distúrbios de crescimento fetal, tendo como padrão ouro para comparação o peso ao nascimento.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese original:

A utilização de tabelas de referência para parâmetros biométricos fetais baseadas em populações homogêneas pode resultar em sub ou superdiagnóstico de distúrbios de crescimento e morfológicos fetais.

***Baseados na hipótese proposta no projeto original, o propósito desta emenda é avaliar a acurácia de distúrbios de crescimento fetal em populações de alto risco, portanto, foram escolhidos dois grupos de gestantes que realizam pré-natal no Hospital de Clínicas-UFPR, portadoras de HIV/AIDS e portadoras de diabetes melitus. Busca-se avaliar se as tabelas baseadas na população local apresentam maior acurácia no diagnóstico destes distúrbios.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há, pois os exames foram realizados independentemente da realização do estudo e fazem parte da assistência pré-natal de rotina.

Benefícios:

A criação de tabelas para biometria fetal baseada em uma população específica permitirá o diagnóstico mais preciso de distúrbios de crescimento e morfológicos fetais (para esta população), uma vez que fatores étnicos, biológicos, geográficos, entre outros, podem estar associados a diferentes padrões de normalidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda pertinente considerando as ponderações científicas postuladas pelos autores:

(***Baseados na hipótese proposta no projeto original, o propósito desta emenda é avaliar a acurácia de distúrbios de crescimento fetal em populações de alto risco, portanto, foram escolhidos dois grupos de gestantes que realizam pré-natal no Hospital de Clínicas-UFPR, portadoras de HIV/AIDS e portadoras de diabetes melitus. Busca-se avaliar se as tabelas baseadas na população local apresentam maior acurácia no diagnóstico destes distúrbios).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda pertinente e de acordo com as normas éticas e acadêmicas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_648608_E1.pdf	24/01/2016 23:38:31		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_emenda.docx	24/01/2016 23:36:10	Daniel Massamatsu Pianovski Kato	Aceito
Outros	CONCORDANCIA_DAS_UNIDADES_E	24/01/2016	Daniel Massamatsu	Aceito

Página 03 de

Outros	SERVICOS_ENVOLVIDOS_EMENDA.p	23:35:54	Pianovski Kato	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	24/01/2016 23:33:14	Daniel Massamatsu Pianovski Kato	Aceito
Outros	QUALIFICAÇÃO DE TODOS OS PESQUISADORES E COLABORADORES.docx	19/02/2015 14:18:58		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto plataforma brasil.pdf	09/02/2015 19:55:15		Aceito
Outros	Dispensa de TCLE.pdf	09/02/2015 19:53:54		Aceito
Outros	Termo de Responsabilidade com a pesquisa.pdf	09/02/2015 19:53:38		Aceito
Outros	Termo de confidencialidade.pdf	09/02/2015 19:53:15		Aceito
Outros	Termo de compromisso para utilizacao de dados de arquivo.pdf	09/02/2015 19:52:22		Aceito
Outros	Declaracao instituicao coparticipante.pdf	09/02/2015 19:51:01		Aceito
Outros	declaracao de uso especifico do material e ou dados coletados.pdf	09/02/2015 19:50:52		Aceito
Outros	Declaracao de torna publicos os resultados.pdf	09/02/2015 19:50:42		Aceito
Outros	Declaracao de compromisso dos pesquisadores.pdf	09/02/2015 19:50:34		Aceito
Outros	Declara;ao do orientador do aluno.pdf	09/02/2015 19:50:27		Aceito

Outros	Concordancia das unidades e servi;os envolvidos.pdf	09/02/2015 19:50:19		Aceito
Outros	Carta de encaminhamento do pesquisador ao CEP.pdf	09/02/2015 19:50:07		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 30 de Março de 2016

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)