

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**Construção de Curva de Peso Gestacional em uma Coorte de Gestantes
Brasileiras Eutróficas usando Modelos Aditivos Generalizados de
Localização, Escala e Forma**

Ana Rita de Assumpção Mazzini

Orientador: Prof. Dra. Suzi Alves Camey

Porto Alegre, 10 de março de 2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**Construção de Curva de Peso Gestacional em uma Coorte de Gestantes
Brasileiras Eutróficas usando Modelos Aditivos Generalizados de
Localização, Escala e Forma**

Ana Rita de Assumpção Mazzini

Orientadora: Profa. Dra. Suzi Alves Camey

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.
2015

CIP - Catalogação na Publicação

Mazzini, Ana Rita de Assumpção
Construção de Curva de Peso Gestacional em uma
Coorte de Gestantes Brasileiras Eutróficas usando
Modelos Aditivos Generalizados de Localização, Escala
e Forma / Ana Rita de Assumpção Mazzini. -- 2015.
159 f.

Orientadora: Suzi Alves Camey.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Modelos Aditivos Generalizados de Localização,
Escala e Forma. 2. Curva de Peso Gestacional. 3.
Curva de Crescimento. I. Camey, Suzi Alves, orient.
II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Professores externos ao PPG

Professores do PPG

Profa. Dra. Vanessa Leotti Torman, UFRGS

Profa. Dra. Luciana Bertoldi Nucci, PUC/Campinas-SP

Profa. Dra. Ângela de Azevedo Jacob Reichelt, HCPA

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer.”

Mahatma Gandhi

Dedico este trabalho aos meus maiores tesouros, minhas filhas Júlia e Laura; sem elas, nada teria sentido. Ao meu marido, Roberto, por estar sempre ao meu lado. Aos meus pais, Ivone e Gilberto, pelo apoio incondicional. E à minha querida Lolô, grande amiga e “segunda mãe”.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas do Departamento de Matemática e Estatística da Universidade Federal de Pelotas, por terem concedido meu afastamento durante todo o período do curso.

À minha orientadora, professora Suzi Alves Camey, excelente profissional, por ter aceitado me orientar e pelo acompanhamento e o tempo dedicados, que foram fundamentais para a realização do trabalho.

A toda equipe do EBDG (Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional), em nome da professora Maria Inês Schmidt, por autorizar a utilização dos dados no estudo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A todos os professores do PPG em Epidemiologia, pelo convívio e os ensinamentos transmitidos.

Ao professor Amauri Almeida Machado, grande incentivador da minha saída para o doutorado.

Aos professores Clause Piana, Edilberto Treptow, Fabyano Fonseca e Silva, João Riboldi e Lisiane Selau, pelo apoio, incentivo, ensinamentos e amizade ao longo do curso.

Aos professores ÁlvaroVigo e Cora Araújo, pelas valiosas contribuições por ocasião de sua participação na banca de qualificação.

Às queridas colegas e companheiras de curso Ana Luíza Sant'Anna Alves e Tatiani Secretti, que tornaram a jornada mais prazerosa.

Às minhas companheiras fiéis Luciana e Cristiane, que cuidaram das minhas filhas com todo carinho quando eu estive ausente, meu muito obrigada.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	11
1 APRESENTAÇÃO	13
2 INTRODUÇÃO.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 CURVAS DE CRESCIMENTO.....	17
3.1.1 Curvas de crescimento humano: evolução histórica	18
3.2 DIRETRIZES DA OMS PARA CONSTRUÇÃO DE CURVAS DE CRESCIMENTO	27
3.2.1 Delineamentos	30
3.2.2 Medidas resumo das curvas: percentis e escores-z.....	32
3.2.3 Modelos estatísticos para construção de curvas de crescimento	34
3.3 GAMLSS – MODELOS ADITIVOS GENERALIZADOS PARA POSIÇÃO, ESCALA E FORMA	38
3.3.1 GAMLSS: o modelo estatístico.....	38
3.3.2 Seleção do Modelo.....	40
3.3.3 A função gamlss() do pacote gamlss do R.....	42
3.3.4 Distribuições	47
3.3.5 Termos Aditivos	49
3.3.6 Diagnóstico	52
3.3.7 Percentis.....	57
3.4 CURVAS DE GANHO DE PESO GESTACIONAL	61
3.5 GANHO DE PESO GESTACIONAL E DESFECHOS ADVERSOS PARA A MÃE E PARA O BEBÊ	68
3.5.1 Ganho de Peso Gestacional Insuficiente	73
3.5.1.1 Fator de risco para baixo peso ao nascer	73
3.5.1.2 Fator de risco para recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG)	74
3.5.1.3 Fator de risco para prematuridade	76
3.5.1.4 Fator de proteção para outros desfechos.....	76
3.5.2 Ganho de Peso Gestacional Excessivo.....	77
3.5.2.1 Fator de risco para recém-nascido grande para idade gestacional (GIG).....	78
3.5.2.2 Fator de risco para macrosomia	79
3.5.2.3 Fator de risco para distúrbios hipertensivos	80
3.5.2.4 Fator de proteção para outros desfechos.....	81
4 OBJETIVOS	83
4.1 OBJETIVO GERAL.....	83

4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	83
5	REFERÊNCIAS	84
6	ARTIGO 1 – UMA APLICAÇÃO DO MÉTODO GAMLSS NA CONSTRUÇÃO DE CURVA DE PESO GESTACIONAL UTILIZANDO UMA COORTE DE GESTANTES EUTRÓFICAS BRASILEIRAS	93
7	ARTIGO 2 – AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE PREDITIVA DE UMA CURVA DE PESO GESTACIONAL GERADA PELO MÉTODO GAMLSS PARA PREVER ALGUNS DESFECHOS ADVERSOS DE GESTAÇÃO EM UMA COORTE DE GESTANTES EUTRÓFICAS BRASILEIRAS	127
8	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	145
	ANEXO A – PROJETO DE PESQUISA.....	147
	ANEXO B – TERMO DE COMPROMISSO	159

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACF	Função de Autocorrelação
AIC	Critério de Informação de Akaike
BCCG	<i>Box Cox Cole and Green</i>
BCPE	<i>Box Cox Power Exponential</i>
BCT	<i>Box Cox t</i>
BPN	Baixo Peso ao Nascer
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DF	Grau de liberdade efetivo
EBDG	Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional
EM	Método de Algoritmo Local
FDA	Função de Distribuição Acumulada
FTPE	Polinômios Fracionários Transformação Exponencial
GAIC	Critério de Informação de Akaike Generalizado
GAMLSS	<i>Generalized Additive Models for Location Scale and Shape</i>
GD	Desvio Global
GIG	Recém-Nascido Grande para Idade Gestacional
GPG	Ganho de Peso Gestacional
GVC	Método de Validação Cruzada Local Generalizado
HLM	<i>Hierarchical Linear Models</i>
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
JPR	<i>Joint Predicted Risk</i>
JSU	Distribuição <i>Johnson</i>
LGC	<i>Latent Growth Curve</i>
LMS – L	Transformação de Potência; M: Mediana; S: Coeficiente de Variação
MEN	<i>Modulus Exponential Normal</i>
ML	Método de Máxima Verossimilhança
MLI	<i>Metropolitan Life Insurance</i>
ML-1	Método ML Modificado
NHCS	<i>National Center for Health Statistics</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACF	Função de Autocorrelação Parcial
PIG	Recém-Nascido Pequeno para Idade Gestacional
Q-Q plot	Gráfico Quantil-Quantil
RC	Razão de Chance
RR	Risco Relativo
SBC	Critério de Informação de Schwarz
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

Introdução: O monitoramento do ganho de peso gestacional é de extrema importância nos cuidados pré-natais, pois pode evitar diversos desfechos desfavoráveis tanto para mãe quanto para o bebê. A maioria dos países utiliza algum tipo de referência para o acompanhamento do peso gestacional. Essas referências, muitas vezes, são baseadas em suas próprias populações ou em populações de outros países. Considerando-se que características populacionais variam de acordo com etnia, localização geográfica, hábitos alimentares, medidas antropométricas e condições socioeconômicas, dentre outros fatores, as recomendações baseadas em populações específicas são preferíveis para monitorar o peso gestacional. Várias metodologias são utilizadas para a construção de referências de peso gestacional. A OMS (Organização Mundial da Saúde) recomenda utilizar estudos longitudinais, a partir de populações selecionadas com baixa prevalência de complicações maternas e fetais. No Brasil, as referências utilizadas para peso gestacional são baseadas em duas populações internacionais; essas populações não utilizaram estudos longitudinais para gerar as referências, o que faz com que o Brasil necessite desenvolver sua própria abordagem para o monitoramento do peso gestacional. **Objetivo:** Construir uma curva de peso gestacional a partir de uma coorte de gestantes brasileiras, utilizando a metodologia estatística recomendada pela OMS para a construção das curvas padrão de crescimento infantil. **Método:** Dados do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), estudo multicêntrico que reuniu gestantes de seis capitais brasileiras (Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador, Manaus e Fortaleza), foram utilizados para a construção da curva. Foram selecionadas 2.103 gestantes eutróficas, de acordo com IOM (*Institute of Medicine*) (2009), com bons desfechos gestacionais, ou seja, foram excluídas gestantes com diabetes mellitus gestacional, com distúrbios hipertensivos, com gestações múltiplas e com partos prematuros (<37 semanas de gestação); excluíram-se também casos de gestantes com recém-nascidos de baixo peso ao nascer (BPN) ou com recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), bem como casos de macrossomia. Dentre essas gestantes eutróficas, foram sorteadas 918, que irão fazer parte da validação da curva. Para a construção da curva, ficaram 1.179 gestantes eutróficas com bons desfechos gestacionais. Para o ajuste, foi utilizado o método GAMLSS (Modelos Aditivos Generalizados de Localização, Escala e Forma) do *software* R, que estimou os percentis 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 e 97. Após algumas exclusões, a segunda etapa do trabalho utilizou as 918 sorteadas (gestantes eutróficas com bons desfechos) e mais 901 gestantes eutróficas que tinham pelo menos um dos desfechos gestacionais indesejáveis descritos acima (com exceção de gestações múltiplas e diabetes mellitus), totalizando 1.817 gestantes para o grupo de validação. Com os percentis estimados pela curva de peso gestacional, foram definidos pontos de corte que determinaram os fatores de risco para os desfechos de interesse. A influência dos fatores de risco sobre os desfechos foi medida através do risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos, com 95% de confiança, estimados através de regressão de Poisson com variância robusta. Os riscos relativos e seus respectivos intervalos de 95% de confiança foram estimados para a exposição em algum momento da gestação e para a exposição em algum momento dentro de cada trimestre. Os percentis foram avaliados sem ajustar para nenhum possível fator de confusão. **Resultados:** Após testados vários modelos GAMLSS, o que melhor ajustou os dados foi o que utilizou a família de distribuição BCPE (Box Cox de Potência Exponencial), com suavizador p_b (B-splines), utilizando dois parâmetros μ e σ . O percentil 25 estimado foi capaz de prever baixo peso ao nascer, prematuridade e PIG; já o percentil 75 pôde ser utilizado como preditor de distúrbios hipertensivos, macrossomia e GIG. **Conclusão:** o modelo obtido para a construção da curva de peso gestacional indicou que a relação entre

peso gestacional e idade gestacional não é linear. A flexibilidade da metodologia estatística utilizada no estudo é suficiente para que possa ser aplicada utilizando-se o Índice de Massa corporal (IMC) em vez de peso gestacional. Essa metodologia também apresenta uma série de vantagens no que diz respeito às suas opções de modelagem. As curvas de percentis ajustadas foram eficientes em prever desfechos gestacionais adversos. A metodologia aplicada nesta tese pode ser replicada para todas as categorias de IMC pré-gestacional.

Palavras-chave: Curva de Peso gestacional; Peso gestacional; Método GAMLSS; Gravidez.

ABSTRACT

Introduction: Monitoring gestational weight gain is extremely important in prenatal care, as it can avoid a series of unfavorable outcomes both for the mother and for the baby. Most countries use some kind of reference to follow up gestational weight. These references are often based in their own populations or in populations from other countries. Considering that population characteristics vary according to ethnics, geographical location, eating habits, anthropometric measures and socio-economic conditions, among other factors, recommendations based on specific populations are preferable to measure gestational weight. Several methodologies are used in the construction of references of gestational weight. WHO (World Health Organization) recommends using longitudinal studies based on selected populations with low prevalence of maternal and fetal complications. In Brazil the references used for gestational weight are based in two international populations which did not use longitudinal studies to generate the references, which brings to Brazil the need to develop its own approach to monitor gestational weight.

Purpose: Build a gestational weight curve based on a Brazilian pregnant women cohort using the statistical methodology recommended by WHO to build standard curves of child growth.

Method: Data from the Brazilian Gestational Diabetes Study, multicentric study which gathered women from six Brazilian capital cities (Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador, Manaus and Fortaleza), was used to build the curve. 2,103 eutrophic pregnant women were selected, according to the IOM (Institute of Medicine) (2009), with good gestational outcomes, that is, there was an exclusion of pregnant women with: gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders, multiple pregnancies, preterm deliveries (less than 37 weeks), newborns with low birth weight (LBW), large for gestational age newborns (LGA), small for gestational age newborns (SGA), and macrosomia. From these eutrophic pregnant women, 918 were drawn, who will be part of the validation curve. To build the curve 1,179 eutrophic pregnant women with good gestational outcomes remained. The method GAMLSS (Generalized Additive Models of Location, Scale and Shape) from the *software* R was used for adjustment, which estimated the percentiles 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 and 97. After some exclusions, the second stage of the work used the 918 drawn eutrophic pregnant women with good outcomes and other 901 eutrophic pregnant women who had at least one unwanted gestational outcomes described above (except for multiple pregnancies and diabetes mellitus), in a total of 1.817 pregnant women for the validation group. With the percentiles estimated by the gestational weight curve, cutoff points were defined which determined the risk factors for the interest outcomes. The influence of risk factors on the outcomes was measured through the relative risk (RR) and its respective intervals with 95% confidence, estimated by Poisson regression with strong variance. The relative risks and their respective intervals of 95% confidence for exhibition at some point during pregnancy and for exhibition at some moment in each trimester. The percentiles were assessed with no adjustment for any possible confounding factor.

Results: After testing several GAMLSS methods, the one which best adjusted the data was the one which used the distribution family BCPE (Box Cox of Exponential Power), with ρ b smoothing (B-splines), using two parameters μ and σ . The percentil 25 estimated was able to predict low birth weight, prematurity and SGA, whereas the percentil 75 can be used as a predictor of hypertensive disorders, macrosomia and LGA.

Conclusion: the model obtained for the gestational weight curve construction indicated that the relationship between gestational weight and gestational age is not linear. The flexibility of the statistical methodology used in the study is sufficient to be applied using BMI instead of gestational weight. This methodology also presents a series of advantages concerning its modeling options. The adjusted percentile curves were efficient to predict adverse gestational

outcomes. The methodology applied in this thesis can be replicated for all pre gestational BMI categories.

Keywords: Gestational weight curve; Gestational weight; GAMLSS Method; Pregnancy.

1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Construção de Curva de Peso Gestacional em uma Coorte de Gestantes Brasileiras Eutróficas usando Modelos Aditivos Generalizados para Localização, Escala e Forma”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 10 de março de 2015. O trabalho é constituído de três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos;
2. Artigos; e
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, são apresentados nos anexos.

2 INTRODUÇÃO

O monitoramento do ganho de peso é um componente fundamental para os cuidados pré-natais. A quantidade de ganho de peso recomendada na gestação é controversa. Historicamente, os obstetras costumavam restringir o ganho de peso a apenas um valor, independentemente de raça, etnia, ou peso pré-gestacional. Nos anos 1970, foi seguida uma abordagem mais flexível, ampliando a recomendação para um intervalo de ganho de peso em vez de um único valor. Em 1990, o *Institute of Medicine* (IOM), por meio de um grupo de *experts*, publicou diretrizes com base nos efeitos do ganho de peso no tamanho do feto (Aviram, Hod, Yogev, 2011). Essas recomendações foram baseadas no IMC pré-gestacional, sendo as mães divididas em quatro categorias de IMC pré-gestacional (baixo peso, eutróficas, sobrepeso e obesas). Para cada categoria de IMC pré-gestacional, um intervalo de ganho de peso foi eleito. As recomendações do IOM (Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, 1990) foram revisadas em 2009 e, hoje em dia, são muito utilizadas e preferidas por pesquisadores de várias partes do mundo.

Atualmente no Brasil, o acompanhamento é feito utilizando-se a curva de Atalah Samur et al. (1997). A curva de Atalah (Atalah Samur et al., 1997) é um método de avaliação antropométrica de gestantes, baseado no Índice de Massa Corporal (IMC) por idade gestacional, entre as semanas 12 e 42 de gestação, construída por projeções teóricas baseadas em dados populacionais prospectivos no Chile. Enquanto a programação do ganho de peso semanal e total é feita mediante as recomendações do IOM (2009) (Rasmussen e Yaktine, 2009), de acordo com o IMC pré-gestacional. Dessa forma, as recomendações de ganho de peso gestacional utilizadas atualmente para mulheres brasileiras associam duas metodologias distintas, que consideram diferentes indicadores, com origem em duas populações internacionais de gestantes e, por isso, geram muitas controvérsias (Drehmer, 2010).

Em 2009, Gilberto Kac et al. (2009) realizaram um estudo para avaliar a capacidade da curva de Atalah Samur et al. (1997) de prever desfechos adversos na gestação, tais como: baixo peso ao nascer, recém-nascido PIG (Pequeno para idade Gestacional), recém-nascido GIG (Grande para idade gestacional) e macrossomia. Utilizaram para esse estudo uma coorte de gestantes brasileiras do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG). Concluíram que a curva de Atalah Samur et al. (1997) não é capaz de prever os desfechos adversos e sugeriram a necessidade de desenvolver uma nova abordagem para o monitoramento nutricional de gestantes (Kac et al., 2009).

Na literatura se encontram muitos trabalhos com propostas de acompanhamento de ganho de peso gestacional para diferentes populações (Rosso, 1985; Theron e Thompson, 1990; Atalah Samur et al., 1997; Carmichael, Abrams e Selvin, 1997; Wong, Tang, Lau e Wong, 2000; Mardones e Rosso, 2005; Cedergren, 2007; Beyerlein, Schiessl, Lack e Kries, 2009; Calvo et al., 2009; Candel e Cucarella, 2009; Guelinckx, Beckers, Vansant e Devlieger, 2010). A OMS recomenda utilizar estudos longitudinais a partir de populações selecionadas, com baixa prevalência de complicações maternas e fetais (Borghi et al., 2006). Daí a importância de distinguir curvas de crescimento padrão e curvas de referência. Uma curva de referência mostra como uma determinada população está crescendo, e uma curva padrão informa como essa população deve crescer (Cole, 2012). Em 2006, a OMS publicou as novas curvas padrão de crescimento infantil, baseadas em um estudo multicêntrico longitudinal misto. Essas curvas foram construídas a partir de uma metodologia estatística bastante flexível, denominada Modelos Aditivos Generalizados de Localização, Escala e Forma (GAMLSS – do inglês *Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape*). Tal método permite escolher a distribuição dos dados, estimar quatro ou mais parâmetros para o modelo, escolher métodos de suavização. Também permite ajustar vários modelos diferentes,

utilizando termos aditivos, que depois podem ser comparados, a fim de selecionar aquele que melhor se ajusta aos dados.

Este trabalho objetivou construir uma curva de crescimento para o peso gestacional baseada no método estatístico de ajuste das curvas padrão de crescimento infantil recomendado pela OMS (Borghi et al., 2006), utilizando uma coorte de gestantes eutróficas brasileiras com bons desfechos. Também, buscou-se verificar a capacidade dessa curva em prever alguns desfechos gestacionais, tais como baixo peso ao nascer, recém-nascido PIG, recém-nascido GIG, parto prematuro, macrossomia e distúrbios hipertensivos.

Na sequência deste trabalho tem-se a revisão de literatura, que procurou contemplar os seguintes aspectos: um breve histórico da evolução dos métodos das curvas de crescimento no contexto de crescimento infantil; as diretrizes da OMS para a construção das curvas padrão de crescimento infantil; o método dos modelos aditivos generalizados para localização, escala e forma no ambiente do *software* R; uma revisão dos métodos de curvas de peso gestacional em diferentes países e de que modo os desfechos gestacionais envolvidos no estudo são impactados tanto pelo ganho de peso gestacional excessivo como pelo ganho de peso gestacional insuficiente. A seguir foram apresentados dois artigos, o artigo 1, cujo principal objetivo foi, a partir de uma coorte de gestantes brasileiras construir uma curva de peso gestacional utilizando o método estatístico GAMLSS e o artigo 2, que teve por objetivo verificar se a curva construída no artigo 1 foi capaz de prever alguns desfechos adversos de gestação.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CURVAS DE CRESCIMENTO

Uma curva de crescimento é um modelo empírico de evolução de uma quantidade ao longo do tempo. De acordo com Fitzhugh Jr (1976), o termo “curva de crescimento” normalmente evoca a imagem de uma curva sigmoide, que descreve uma sequência de medidas de tamanho ao longo do tempo de vida. Essas medidas de tamanho podem ser peso corporal, altura e circunferência da cabeça, entre outras. A terminologia mais geral seria curva tamanho/idade. As curvas de crescimento refletem as inter-relações da vida entre o impulso individual inerente a crescer e amadurecer em todas as partes do corpo e o ambiente em que esses impulsos são expressos. O desenvolvimento da teoria e de técnicas de ajuste de curvas de crescimento pode ser traçado ao longo do tempo e em todas as disciplinas científicas (Fitzhugh, 1976). Em particular, a teoria e a metodologia do ajuste de curvas de crescimento se devem aos matemáticos, aos demógrafos e aos economistas (Fitzhugh, 1976); porém, outras áreas de pesquisa, tais como Zootecnia (Brown, Brown e Butts, 1972; Brown, Fitzhugh e Cartwright, 1976), Agronomia (Hunt, 1982), Microbiologia (Zwietering, Jongenburger, Rombouts e Riet, 1990) e vários ramos da Medicina, como a Pediatria (Onis et al., 2007), Obstetrícia (Atalah Samur et al., 1997) e a Oncologia (Dethlefsen, Prewitt e Mendelsohn, 1968), vêm utilizando a metodologia das curvas de crescimento. A área da estatística apresenta uma extensa literatura sobre o assunto; são exemplo as obras como “Modelos não Lineares para Dados de Medidas Repetidas” (Davidian e Giltinan, 1995); “Modelos Lineares Generalizados Univariados e Multivariados” (Kim e Timm, 2006); “Modelos Lineares Multivariados” (Kollo e Rosen, 2006); “Curva de Crescimento” (Kshirsagar e Smith, 1995); “Modelos de Curvas de Crescimento e Diagnóstico Estatístico” (Pan e Fang, 2012); “Regressão Não Linear” (Seber e Wild, 2003); “Análise Multivariada Aplicada”(Timm, 2002); e “Modelos Lineares e Não Lineares para Análise de Medidas Repetidas” (Vonesh e

Chinchilli, 1996).

Burchinal, Nelson e Poe (2006) fornecem uma visão geral de cinco abordagens analíticas para estimar curvas de crescimento para desfechos contínuos: Análise de Variação de Medidas Repetidas Univariadas e Multivariadas, Modelos Lineares Hierárquicos (*Hierarchical Linear Models* - HLM), Modelos de Curva de Crescimento Latente (*Latent Growth Curve* - LGC) e Métodos de Modelo Misto de Crescimento. As autoras afirmam a existência de uma ampla variedade de métodos de curva de crescimento e a possibilidade de implementação desses métodos com os *softwares* hoje utilizados. Segundo elas, a seleção dos métodos mais apropriados depende, no entanto, de muitos fatores. Burchinal, Nelson e Poe (2006) explicam que, dentre os aspectos que diferenciam as várias abordagens, está o fato de permitir diferenças individuais no intercepto ou na inclinação e, correspondentemente, demandar uma especificação a priori da forma das trajetórias longitudinais. As abordagens também diferem quanto à presença de dados faltantes e medidas repetidas de preditores, juntamente com medidas repetidas do desfecho desenvolvimental.

3.1.1 Curvas de crescimento humano: evolução histórica

James Mourilyan Tanner (1920-2012) foi um grande estudioso do crescimento humano, e a partir dele se encontram várias obras sobre o assunto. Dentre essas, destaca-se, no que se refere à evolução histórica das curvas de crescimento humano, a que abrange de Buffon (1777) até Franz Boas (1941) (Tanner, 1979). As informações relatadas a seguir foram extraídas dessa obra.

Em 1777, foi publicado o primeiro estudo de todos os tempos sobre crescimento, realizado pelo Conde Philibert Guéneau de Montbeillard (1720-1788), a mando de Georges Louis Leclerc, Conde de Buffon (1707-1788). Esse estudo, que plotou a altura de seu filho a cada seis meses, desde o nascimento até os 18 anos de idade (Figura 1), foi bem reconhecido pelos cientistas no século XIX. O crescimento do filho de Montbeillard é a ilustração mais

conhecida da auxologia¹ humana.

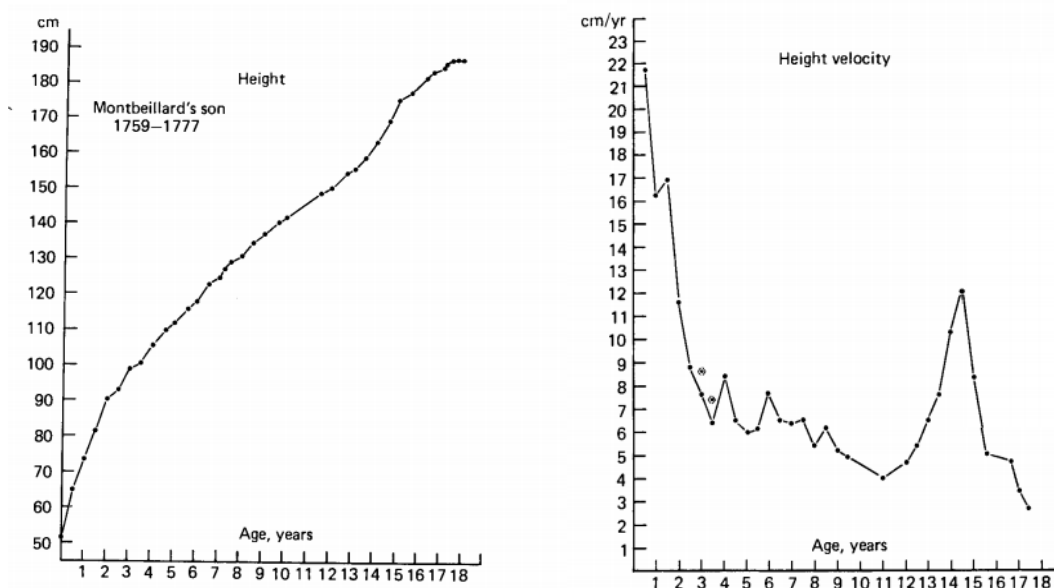


Figura 1: Estatura e velocidade de estatura do filho de Montbeillard.
Fonte: Tanner,1979 (p.518 e 519).

Segundo Tanner (1979), nada foi dito sobre a forma como as medidas foram tomadas, exceto que tudo foi feito pelo próprio Montbeillard, com seu filho descalço.

Existe uma segunda fonte de crescimento longitudinal individual no século XVIII, embora tenha permanecido desconhecida até 1970, quando Hartmann reproduziu os registros da escola militar da Karlschule, de Freiburg, Alemanha. Cerca de um terço desses registros eram da nobreza, e dois terços, de burgueses. Hartmann traçou curvas de velocidade para 60 nobres e 60 burgueses. A maioria tinha de 10 a 12 medições e mostrava surtos bastante típicos de crescimento na adolescência. As idades da coleta dos dados variaram de 7 anos (período em que os alunos poderiam ingressar na escola) até aproximadamente 21 anos. Todos os alunos eram medidos, em intervalos regulares, duas vezes e, em alguns momentos, três vezes por ano. Esse período de coleta durou de 1772 até a época das epidemias de 1782-1784, quando a frequência das medições diminuiu. Entre nobreza e burguesia, foi observada uma

¹ Ramo da Medicina que estuda o crescimento humano.

diferença de altura, apesar da semelhança de ambiente e nutrição da escola. Tais registros fornecem um arquivo único de dados longitudinais da altura de meninos no final do século XVIII, medidas essas aproximadamente contemporâneas às afamadas medidas do filho de Montbeillard. Nos registros de alunos da escola militar Karlschule constavam pessoas famosas como Friedrich Schiller, que ali se graduou em Medicina, em 1780. Sua série de medidas foi reproduzida por Hartmann (1970) e plotada nos padrões britânicos de Tanner e Whitehouse (Tanner, Whitehouse e Takaishi, 1966a), conforme se observa na Figura 2.

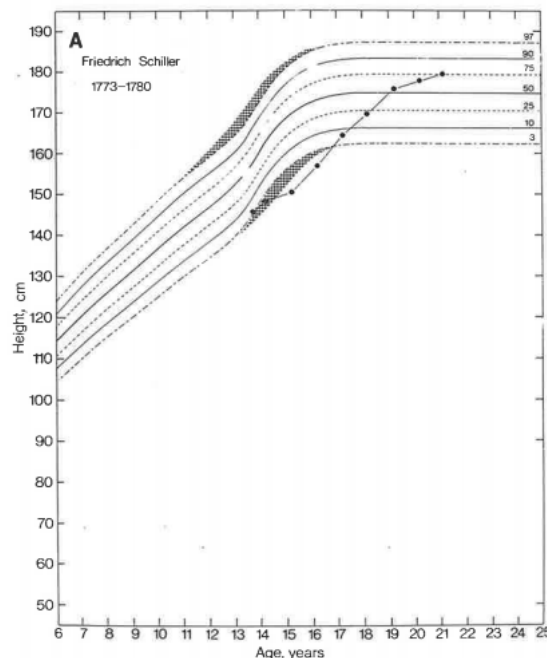


Figura 2: Curva de Crescimento de Friedrich Schiller, enquanto estudante em Karlschule (1773-1780). Plotada nos padrões britânicos de Tanner e Whitehouse (1966). (Por Hartmann, 1970).

Fonte: Tanner, 1979, p.522.

Além da curva do filho de Montbeillard e dos alunos da escola militar Karlschule, há outra fonte de registros de crescimento no século XVIII, considerada importante por descrever a forma de coletar as observações referentes à altura dos indivíduos. Isso foi observado na fonte de registros de crescimento obtida por Johann Wolfgang Von Goethe (1749-1832), o famoso escritor alemão, que, a convite de Karl August, duque de Saxe-Weimar-Eisenach,

morou de 1775 a 1786 em Weimar, onde trabalhou em diversos setores da administração da cidade, inclusive como sargento de recrutamento de soldados. Um esboço feito por Goethe do modo como se recrutava naqueles anos do final do século XVIII foi considerado tecnicamente revelador, na medida em que mostrava uma abordagem de medição bastante moderna. A forma como os recrutas eram medidos assemelhava-se à de Whitehouse, nos anos de 1960-1970 (Tanner, Whitehouse e Takaishi, 1966a): a cabeça era mantida corretamente, e um bloco perfeitamente alinhado deslizava pela parede. Consta, ainda, no registro que os sapatos foram removidos (Figura 3).



Figura 3. Desenho de Goethe da medição de recrutas em Weimar, 1779. Reproduzido de Braford (1962). Original no Museu Goethe, Weimar.

Fonte: Tanner, 1979.

Tanner (1979) refere também Adolphe Quetelet (1796-1874), que realizou o primeiro estudo transversal de todos os tempos, em larga escala, com crianças. Sua série original, coletada em 1830-1831, abrangeu não apenas o comprimento de 50 recém-nascidos do sexo masculino e 50 recém-nascidos do sexo feminino do Hospital da Criança Abandonada de Bruxelas (*Foundling Hospital in Brussels*), mas também as medidas de comprimento obtidas nas escolas de ensino médio de Bruxelas e no Hospital de Órfãos, envolvendo moradores de pensões e vias públicas e relacionando pessoas de diferentes classes. Com esses dados, Quetelet foi capaz de construir uma tabela abrangendo índice de crescimento do nascimento

aos 20 anos, para meninos e meninas (Tanner, 1979; Quetelet, 1994). O número total de crianças medidas para a construção das tabelas não foi registrado.

Após fazer a distinção de altura entre sexos, Quetelet achou interessante fazer uma distinção entre indivíduos moradores de zonas urbanas e zonas rurais, no que diz respeito a crescimento humano. Para tanto, foram utilizados dados de três distritos da Bélgica: Bruxelas, Nivelles e Louvain, e a amostra foi coletada durante cinco anos (1823-1827) para cada distrito e foi dividida em moradores urbanos e rurais, totalizando 3.500 moradores da zona urbana e 6.000 da zona rural. Por esses números, o pesquisador concluiu que os habitantes da zona urbana eram mais altos que os da zona rural; no entanto, surgiu-lhe a dúvida quanto a se o crescimento cessaria aos 19 anos, pois, caso não cessasse, os moradores da zona rural poderiam atingir o crescimento total mais tarde que os da zona urbana.

Em 1830, Quetelet examinou os registros do governo de Bruxelas referentes ao ano de 1815. Esses dados foram divididos em três séries, cada uma composta por trezentos indivíduos, com 19, 25 e 30 anos de idade, tendo sido registrada sua altura média. Observando essas séries, o estudioso concluiu que o crescimento dos indivíduos não terminava aos 19 e aos 25 anos. Com isso, ele complementou sua tabela de idade e altura para os homens de Bruxelas até os 30 anos de idade e ajustou uma curva para a série de médias dos dados coletados em Bruxelas. No cabeçalho da tabela de Quetelet constam idade (desde o nascimento até os 30 anos), altura observada, altura calculada (através de sua equação) e a diferença entre essas medidas (Quetelet, 1994).

Essa teria sido a primeira vez que uma expressão matemática foi utilizada para expressar dados de crescimento. Sua equação é a seguinte:

$$y + \frac{y}{1000(T-y)} = ax + \frac{t+x}{1+\frac{4}{3}x};$$

onde y corresponde à estatura, em metros; t e T são duas constantes que indicam a estatura média de uma criança ao nascer e ao final do desenvolvimento; e seus valores para amostra do

sexo masculino de Bruxelas foram 0,5 e 1,684 metros, respectivamente. O coeficiente a representa o crescimento médio anual entre 04 e 16 anos e era calculado para cada localidade. Para a amostra do sexo masculino de Bruxelas, seu valor foi 0,0545 metros.

Uma das principais contribuições de Quetelet foi a fórmula do IMC, que, em 1832, propôs um índice combinando peso e altura, denominado índice de Quetelet. Mais tarde, em 1972, Ancel Keys (1904-2004) passou a denominá-lo Índice de Massa Corporal (IMC), muito utilizado até hoje (Eknoyan, 2008).

Tanner (1979) também menciona Franz Boas (1858-1942), cujo primeiro trabalho relacionado a crescimento humano surgiu em 1892, e o último, em 1941. Em maio de 1891, Boas iniciou o primeiro estudo longitudinal de longo prazo em crianças em idade escolar em Worcester, enfatizando a importância do acompanhamento dos indivíduos ao longo do tempo. As medidas tomadas foram altura, peso, altura sentado, comprimento de antebraço, largura da mão e largura e comprimento da cabeça; o estudo, no entanto, não foi adiante, pois pouco mais de um ano após seu início, Boas pediu demissão da Universidade de Clark (Worcester), onde trabalhava.

Além de iniciar o que era para ter sido o primeiro estudo longitudinal de crescimento substancial, Boas produziu as primeiras normas nacionais para altura e peso de crianças norte-americanas. Um total de 90.000 crianças entre 5 e 18 anos, de localidades como Boston, Milwaukee, Worcester, St. Louis, Oakland e Toronto, tiveram seus dados coletados. O pesquisador agrupou os resultados dessas seis cidades para produzir os padrões compostos para a América do Norte (Tanner, 1979).

Em 1894, Boas escreveu um artigo de caráter expositivo que descrevia correlações entre duas medidas antropométricas, ao que pareceu ser a primeira correlação calculada para dados de crescimento.

Dos posteriores estudos longitudinais famosos, apenas o Estudo de Crescimento de

Harvard (1922-1934), o da Estação de Iowa e o da Escola Merrill-Palmer continuaram existindo. Outro importante nome relacionado aos estudos de crescimento é D'Arcy Thompson (1860-1948), autor de *Growth and Form*, obra da Renascença repleta de todo tipo de considerações e escrita com clareza e elegância, cujo segundo capítulo, intitulado “A taxa de crescimento”, é o que mais interessa a quem estuda crescimento. Thompson foi quem enfatizou a natureza contínua do processo de velocidade, e suas citações deram origem à curva de velocidade. Embora não tenha dado contribuições explícitas aos fatos do crescimento humano, o autor, assim como Boas, elevou o nível intelectual dos estudos de crescimento humano e ampliou as perspectivas de todos que nele trabalham. A partir de Boas e Thompson, entra-se diretamente no contexto moderno do estudo de crescimento.

Inúmeras foram as tentativas de construção de curvas de crescimento voltadas para uso internacional; o Quadro 1 mostra as principais curvas de crescimento geradas nos séculos XX e XXI.

Quadro 1. Histórico Curvas de Crescimento – Séculos XX e XXI (continua)

Nome da Curva	Ano	País	Metodologia utilizada	População estudada	Inovação/Relevância	Limitações
Curva de Iowa (Meredith, 1949)	1917-1970	Estados Unidos	Estudo Longitudinal	Crianças brancas de origem europeia, vivendo em condições acima da média dos padrões nutricionais, habitacionais e de cuidados da saúde.	Primeiro estudo longitudinal a ser utilizado para avaliação individual. Percentis 01,10,30,70,90 e 99 para peso e altura..	Deixaram de ser utilizados, por terem sido obtidos a partir de uma pequena e pouco representativa amostra da população de crianças norte-americanas.
Estudo de Crescimento de Harvard (Dearborn, Rothney e Shuttleworth, 1938)	1922-1934	Estados Unidos	Estudos Transversais	Crianças e jovens caucasianos de zero a 36 meses e de dois a 18 anos norte-americanas, de Boston.	Utilizada por muitos anos como padrão internacional. Peso/Idade; Estatura/Idade; Peso/Estatura.	Principal crítica à amostra é não ser nacionalmente representativa.
Marques & Marcondes (Marcondes, 1982; Marques, Marcondes, Berquó, Prandi e Yunes, 1982)	1968-1969: crianças de zero a 12 anos (1.533 crianças). 1978-1979: adolescentes de 10 a 20 anos (3.082 indivíduos).	Brasil	Estudo Transversal	Meninos e meninas de zero a 239 meses de idade pertencentes à classe socioeconômica IV (alta) do Município de Santo André - SP.	Curva Brasileira. Percentis 05, 25, 50, 90 e 95 para peso e altura.	Deixou de ser utilizada no Brasil, por não ter validação externa e não ser representativa da população brasileira.
Curva de Tanner, Whitehouse, Takahishi (Tanner, Whitehouse e Takahishi, 1966a; b)	I- Nascimento aos cinco anos e meio: 80 crianças, publicada em 1966. II- Cinco anos e meio a 15 anos e meio (1.000 meninos e 1.000 meninas de cada idade).	Inglaterra	Estudo Longitudinal Misto	I-Crianças da área Central da cidade de Londres. II- Crianças e escolas de Londres sorteadas.	Utilizada como padrão internacional. Percentis 03,10,25,50,75,90 e 97 para peso e altura. Velocidade de crescimento.	Não era representativa da população mundial.
NCHS (1977)	I-Dados coletados do <i>Fels Research Institute</i> – crianças de zero a 03 anos. II- Dados coletados NCHS (<i>National Center for Health Statistics</i>) – crianças de 03 a 18 anos..	Estados Unidos	I-Longitudinal II-Transversal	I-Crianças de classe média, saudáveis e brancas. II-Amostra de todas as crianças americanas, incluindo as não brancas e crianças de baixo nível socioeconômico.	Utilizada internacionalmente por muitos anos. Peso/Idade Altura/Idade Peso/Altura	Limitação os dados Fels, por não representarem adequadamente crianças alimentadas no peito e com fórmulas combinadas. Tamanho da amostra oscilou nas diferentes idades. Limitada capacidade para avaliar o tamanho do crescimento nos extremos, além dos percentis 05 e 95.

Quadro 1 – Histórico Curvas de Crescimento – século XX e XXI (conclusão)

Nome da Curva	Ano	País	Metodologia utilizada	População estudada	Inovação/Relevância	Limitações
CDC/2000 (Kuczmarski Rj et al., 2002)	1963-1994: Dados provenientes de cinco estudos transversais abrangendo as idades de 02 meses a 19 anos.	Estados Unidos	Estudos Transversais	Amostra de todas as crianças americanas, incluindo as não brancas e crianças de baixo nível socioeconômico.	Utilizada como padrão internacional. Utilização do IMC para idade. Peso/Idade Altura/Idade Peso/Altura IMC/Idade	Não incluía crianças com baixo peso e não necessariamente alimentadas com leite materno, e também a população-base continuava a ser a dos EUA.
OMS/ 2006 (crianças entre zero e 05 anos). OMS./2007 (crianças maiores de 05 anos). (de Onis, 2006; Leone, 2013)	1994: início dos trabalhos. 2003: final dos trabalhos.	Estudo Multicêntrico	Estudo Longitudinal Misto	Amostra multicêntrica de crianças, envolvendo as seis principais regiões geográficas do mundo. Participaram do estudo crianças vivendo em ambientes saudáveis, com nível socioeconômico suficiente para permitir o padrão de crescimento otimizado e com aleitamento materno preconizado pela OMS.	Utilizada em vários países como padrão de crescimento. Representação mundial Metodologia Estatística utilizada para construção das curvas de percentis. Utilização de padrões de crescimento. Perímetro Cefálico/Idade Altura/Idade Peso/Idade	Por enquanto, considerada uma boa recomendação para países que não apresentam referências ou padrões de crescimento próprios.

3.2 DIRETRIZES DA OMS PARA CONSTRUÇÃO DE CURVAS DE CRESCIMENTO

Em estudos de crescimento, como salientam vários autores (de Ortis e Yìph, 1996; Soares, 2003; Zeferino, Barros Filho, Bettiol e Barbieri, 2003; Guerra, 2006; Buuren, 2007; Victora, Araújo, e de Onis, 2010; Cole, 2012; Ferreira, 2013; Leone, 2013), é de grande importância distinguir entre padrões e referências de crescimento.

De acordo com Cole (2012), uma referência de crescimento é um resumo estatístico de antropometria em um grupo referencial de indivíduos, normalmente apresentado como uma distribuição de frequências em diferentes idades. O grupo referencial é inúmeras vezes representativo de alguma região geográfica em um período de tempo em especial. O resumo estatístico envolve média e desvio padrão, ou mediana e percentis selecionados (dependendo do tipo de distribuição), usualmente condicionados a idade e sexo. Referências de crescimento descrevem como as crianças crescem e podem ser aplicadas a outras crianças para estabelecer se suas medidas são típicas do grupo de referência, ou não.

Referências são consideradas mais descritivas ao documentarem de que modo cresce uma determinada população (tida como de referência). O uso de referências de crescimento permite comparar populações distintas, em que as distribuições das crianças conforme sexo e idade são diversas (Victora, Araújo, e de Onis, 2010). Referências de crescimento são úteis tanto em âmbito individual quanto populacional. Em âmbito populacional, elas podem ajudar a estimar prevalência, determinar casos de doenças, identificar grupos de risco, monitorar tendências e calcular os efeitos de intervenções. Em âmbito individual, são ferramentas indispensáveis para controlar, diagnosticar, monitorar e prever doenças relacionadas a crescimento (Buuren, 2007).

Stef van Buuren (2007), pesquisador holandês, enfatiza também que, além das aplicações relativas à saúde, referências de crescimento são necessárias em delineamentos ergonômicos, para gerar diretrizes ou orientações de segurança, para estabelecer relações

apropriadas entre tamanho de roupa e população cliente, bem como para determinar requisitos de construção, dentre outros.

Um padrão de crescimento é essencialmente o mesmo que uma referência de crescimento, exceto quando a amostra de referência subjacente é selecionada em termos de saúde, por exemplo, mostra como as crianças devem crescer, em vez de como elas crescem (Cole, 2012). Um padrão indicaria uma trajetória recomendável ou prescritiva de crescimento ideal que todas as crianças deveriam almejar (Victora, Araújo, e de Onis, 2010). Um padrão de crescimento estabelece a variação considerada normal, ideal ou saudável. Padrões agregam a noção de uma norma ou alvo desejável, envolvendo, assim, um julgamento de valor. A distinção entre padrões (normativos) e referências (descritivas) é, por vezes, imprecisa, porque padrões são frequentemente derivados de referências, mas a distinção conceitual é importante (Buuren, 2007).

Michelle Lampl (2012) salienta que a prática clínica requer padrões. Responder à questão que indaga se uma criança está crescendo de modo normal, ou não, pressupõe comparar a criança a um padrão. As crianças, individualmente, sabem como estão crescendo em relação a outras, pois estão sempre juntas no cotidiano. Indivíduos relativamente mais altos, mais baixos, mais magros ou mais gordos são, com frequência, lembrados de seu tamanho. A avaliação quantitativa desses pressupostos é o objetivo de uma curva de crescimento: essa ferramenta possibilita uma resposta à pergunta que busca estabelecer se uma criança é realmente “baixa”, “alta”, “gorda” ou “magra” e ajuda a informar o processo de tomada de decisão a respeito de quando o tamanho da criança deve causar preocupação e motivar intervenção. As curvas de crescimento não avaliam o processo de crescimento, mas preveem informação sobre o crescimento alcançado até a data, conforme representado pelo tamanho da criança.

A recomendação da OMS é que sejam escolhidas referências que possam ser, na

medida do possível, verdadeiros padrões (World Health Organization, 1995). Buuren (2007) exemplifica a situação da amamentação. Uma das principais críticas que levaram à construção das novas curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS/2006, OMS/2007) está relacionada à amamentação. As referências internacionais NCHS/WHO (1977) e CDC/2000 não apresentavam em sua amostra crianças exclusivamente amamentadas no peito até os seis meses de idade, sendo, dessa forma, consideradas inadequadas para o acompanhamento do seu crescimento. Alguns trabalhos evidenciaram que o crescimento de crianças com exclusiva amamentação é diferente do crescimento das alimentadas com leites formulados (Dewey, Heinig, Nommsen, Peerson e Lönnerdal, 1992; Onis e Onyango, 2003), motivando, assim, o desenvolvimento de referências separadas para crianças exclusivamente amamentadas.

Muitas vezes não está claro qual referência pode ser utilizada como padrão. Nesse caso, Buuren (2007) usou um exemplo em que uma referência pode não ser um bom padrão. Com o aumento de produtos industrializados e áreas urbanizadas nos países, houve também um incremento significativo na prevalência de obesidade no mundo ocidental entre as décadas de 1980 e 1990 (Fredriks, van Buuren, Wit e Verloove-Vanhorick, 2000). Como exemplo disso, têm-se as referências de curvas de percentis holandesas para IMC, geradas a partir de uma amostra representativa da população nacional com idades entre zero e 20 anos, obtidas a partir de um estudo transversal em 1980 (Cole, Freeman e Preece, 1998). Nesse período, a epidemia da obesidade ainda não era evidente.

O referido estudo, quando comparado a um outro, realizado também na Holanda, porém em 1997 (Fredriks, van Buuren, Wit e Verloove-Vanhorick, 2000), mostrou que, na população nacionalmente representativa de 1997, houve um aumento na porcentagem de crianças com sobrepeso. As referências holandesas para IMC em 1997 descrevem precisamente o crescimento esperado na população de 1997. Entretanto, já que um aumento

do IMC traz riscos adicionais para a saúde, as referências de 1997 não deveriam ser usadas como padrão ideal; uma alternativa melhor seria basear os padrões de IMC em referências de populações que existiram antes da epidemia de obesidade (Buuren, 2007).

As escolhas no delineamento do estudo afetam a habilidade para construir referências apropriadas (Buuren, 2007).

3.2.1 Delineamentos

Os principais delineamentos ou tipos de estudos utilizados para a construção de curvas de referência são os estudos transversais e os estudos longitudinais. Um terceiro tipo de estudo, denominado longitudinal misto, mais complexo, utiliza dados transversais e longitudinais.

Os estudos transversais são bastante utilizados, por serem mais baratos e mais rápidos. Nesses, cada indivíduo é medido uma única vez, embora as mesmas medidas sejam feitas em outras idades, em indivíduos distintos da mesma população (país, região ou cidade). Após essa coleta, elabora-se a distribuição dos valores médios e de dispersão (Zeferino, Barros Filho, Bettiol e Barbieri, 2003; Buuren, 2007). Em idades em que o índice de crescimento varia muito, tais como a primeira infância e a puberdade, seria mais adequado fazer-se um acompanhamento do crescimento individual ao longo do tempo, o que não é possível por meio de estudos transversais (Buuren, 2007).

Um estudo longitudinal é aquele em que os mesmos sujeitos são medidos em duas ou mais ocasiões, como, por exemplo, desde o nascimento até a idade adulta. Em função do modo como as medidas são tomadas, esse tipo de estudo permite elaborar curvas de velocidade de crescimento, que são a melhor forma de perceber se um sujeito está crescendo adequadamente, ou não (Zeferino, Barros Filho, Bettiol e Barbieri, 2003). Essa informação pode ser utilizada para se construírem referências longitudinais que retratem a variabilidade de crescimento entre sujeitos ao longo do tempo (Buuren, 2007).

Os estudos longitudinais requerem um longo tempo de acompanhamento, demandando, assim, maiores custos do que os estudos transversais. Em função do longo tempo de acompanhamento, podem ocorrer tendências seculares importantes, e as referências obtidas a partir desses estudos são passíveis de ficar desatualizadas até o momento de sua publicação (Buuren, 2007). Além da questão financeira, um outro inconveniente dos estudos longitudinais é que eles são suscetíveis a um elevado número de perdas e abandonos ao longo do acompanhamento, podendo trazer consequências negativas sobre os resultados finais, cuja magnitude nem sempre pode ser avaliada (Leone, 2013). Múltiplas medidas por indivíduo, além de aumentarem a precisão das referências de crescimento, permitem a construção de referências longitudinais (Buuren, 2007). Para a avaliação clínica, curvas construídas a partir de estudos longitudinais são mais apropriadas, pois resultam em curvas de crescimento mais homogêneas, em função de uma dispersão menos ampla de valores ao redor das medidas de tendência central (média e mediana) bem como avaliam melhor a velocidade de crescimento (Leone, 2013).

Um delineamento longitudinal misto resulta de uma mistura entre um delineamento transversal e um delineamento longitudinal. Em um delineamento misto, indivíduos são medidos mais de uma vez, mas não ao longo de toda a variação de idade. Esse tipo de estudo combina vantagens dos delineamentos longitudinais e transversais, podendo, no entanto, apresentar menos precisão que estudos exclusivamente longitudinais ou transversais, além de frequentemente serem mais difíceis de analisar (Buuren, 2007).

As atuais curvas de crescimento infantil, recomendadas para serem tomadas como padrão de referência internacional pela OMS (OMS/2006 e OMS/2007), utilizaram na sua construção estudos longitudinais mistos. Esses estudos foram realizados com uma primeira parte longitudinal, quando foram acompanhadas crianças de zero a 24 meses de vida, realizando-se mensurações com intervalos próximos, adequados a intensidade e à evolução do

crescimento nessa idade. Uma segunda parte transversal, também foi realizada, com grupos de idade distribuídos em intervalos de três meses, entre 18 e 60 meses de idade (Victora, Araújo, e de Onis, 2010; Leone, 2013).

3.2.2 Medidas resumo das curvas: percentis e escores-z.

Uma referência de crescimento apresentada em um gráfico de curva de crescimento é um resumo estatístico de antropometria da amostra de referência. As estatísticas de resumo, tais como média, desvio padrão, escores-z e percentis da distribuição, são utilizadas para esse propósito (Cole, 2012).

A classificação em percentis determina a posição relativa do indivíduo em uma população. Os percentis, em um conjunto de dados ordenados, dividem a população em 100 partes iguais, ou seja, indicam o percentual de indivíduos abaixo de determinado valor, permitindo, dessa forma, verificar o quão típica é a medida daquele indivíduo. A classificação dos valores observados ou estimados em escores-z indica se o resultado está acima ou abaixo da média (ou mediana) e também revela a distância que separa esse ponto da média. O afastamento da média é medido em desvios padrão acima ou abaixo desta; portanto, quanto mais afastado da média em escores-z for um valor antropométrico observado, menor será a probabilidade de ser um valor esperado para um indivíduo daquela população. Seu risco é mais difícil de ser intuitivamente percebido do que quando se utiliza a classificação em percentis (Leone, 2013).

Para resumir a distribuição de antropometria em uma tabela, é necessário apresentar um subconjunto de percentis disponíveis. Cole (1994) propõe que existem essencialmente três linhas de pensamento sobre a escolha dos percentis, convenientemente chamadas europeia, norte-americana e da OMS. O único consenso entre essas três linhas é o fato de que os percentis devem ser simétricos acima e abaixo da curva mediana (quingüagésimo percentil). Na Europa, são usados o terceiro, o décimo e o vigésimo quinto percentis abaixo da mediana;

e o septuagésimo quinto, o nonagésimo e o nonagésimo sétimo acima da mediana (Tanner, Whitehouse e Takaishi, 1966a). Na América do Norte, a tabela do NCHS (Hamill, Drizd, Johnson, Reed e Roche, 1977) utiliza os percentis quinto (abaixo da mediana) e nonagésimo quinto (acima da mediana), em vez de terceiro e nonagésimo sétimo. As curvas CDC/ 2000 adicionaram aos seus extremos, além do quinto e do nonagésimo quinto percentis, o terceiro e o nonagésimo sétimo percentis, trabalhando, assim, com nove percentis (Kuczmarski Rj et al., 2002). Já as referências internacionais da OMS (de Onis, 2006) não utilizam percentis. Em vez disso, utilizam escores-z, que podem ser convertidos para percentis se a variável antropométrica apresenta distribuição normal. As curvas da OMS estão estabelecidas nos escores de desvio padrão -3, -2 e -1 abaixo da mediana (cujo escore é zero) e escores de desvio padrão +1, +2 e +3 acima da mediana, correspondendo aos percentis de uma distribuição normal 0,14; 2,3; 16; 84; 97,7; e 99,86, respectivamente.

A classificação em percentis, intuitivamente, dá a ideia de risco, pois, quanto mais próximo dos extremos da distribuição estiver o valor observado de um determinado indivíduo, maior a sua chance de não ser um valor típico da população de referência (Leone, 2013).

Cole (2012) ressalta a importância do modo de calcular os percentis selecionados para a medida antropométrica. De modo simples, isso é feito dividindo-se os dados em faixas etárias e, então, contando-se e distribuindo-se os dados em cada faixa etária, para obter os percentis. Alternativamente, se os dados forem normalmente distribuídos, os percentis podem ser calculados a partir da média e do desvio padrão. No entanto, ao final do século XX, vários novos métodos surgiram, sendo difícil determinar qual método utilizar. A OMS, como parte de seu desenvolvimento de padrão de crescimento, fez uma revisão de todos os métodos disponíveis para construir percentis de crescimento (Borghini et al., 2006), e uma de suas recomendações foi o método dos modelos aditivos generalizados para localização, escala e forma (GAMLSS)(Rigby e Stasinopoulos, 2005), que será descrito posteriormente.

3.2.3 Modelos estatísticos para construção de curvas de crescimento

Quando começaram os estudos de planejamento para a criação dos novos padrões de crescimento da criança, em 1994, a OMS, em colaboração com diversas instituições de pesquisa em âmbito mundial, convocou um grupo de estatísticos especialistas em crescimento infantil, não apenas para rever os métodos disponíveis e desenvolver uma estratégia no sentido de avaliar seus pontos fortes e fracos, mas também para discutir questões metodológicas que poderiam ser enfrentadas no processo de construção das novas curvas de crescimento. O grupo consultivo reviu trinta métodos disponíveis (Borghini et al., 2006).

Para isso, seguiram um cuidadoso processo metodológico que envolveu uma detalhada análise dos métodos existentes, incluindo os tipos de distribuições e técnicas de suavização (Rigby e Stasinopoulos, 2005), com o objetivo de identificar a melhor abordagem possível e a seleção de um *software* que permitisse testes comparativos dos métodos e gerasse as curvas reais (de Onis, 2006).

Cinco distribuições foram identificadas por testes detalhados (Borghini et al., 2006) e são a seguir enumeradas:

- a) Box Cox de Potência Exponencial (BCPE) (Rigby e Stasinopoulos, 2004);
- b) Box Cox t (BCT) (Rigby e Stasinopoulos, 2006);
- c) Box Cox Normal (BCCG) (Cole e Green, 1992);
- d) Johnson SU (JSU) (Johnson, 1949);
- e) Modulus - Exponencial - Normal (MEN) (Royston e Wright, 1998).

A comparação ocorreu por faixa etária, sem considerar o componente de suavização. A distribuição Box Cox de Potência Exponencial, com quatro parâmetros – μ (mediana), σ (coeficiente de variação), ν (transformação de potência Box Cox) e τ (curtose) – foi selecionada para a construção das curvas. A distribuição BCPE é flexível porque oferece a possibilidade de ajustar a curtose, proporcionando a estrutura necessária para testar se o ajuste

do quarto momento da distribuição melhora a estimativa dos percentis extremos (de Onis, 2006).

O grupo consultivo recomendou duas técnicas de suavização para comparação: *splines* cúbicos e polinômios fracionários. O pacote GAMLSS do *software* R foi utilizado para as duas técnicas. A técnica de suavização por *splines* cúbicos ofereceu maior flexibilidade do que a técnica de polinômios fracionários (Borghetti et al., 2006).

Após alguns testes, foram recomendados para construção das curvas de crescimento da OMS os seguintes métodos:

- a) Método FTPE (polinômios fracionários transformação exponencial), com distribuição:
 - Modulus- Exponencial-Normal (MEN) (Royston e Wright, 1998);
- b) Método dos Modelos Aditivos Generalizados para Localização, Escala e Forma (GAMLSS), com distribuições:
 - Box Cox t (BCT)(Rigby e Stasinopoulos, 2006);
 - Box Cox Potência Exponencial (BCPE)(Rigby e Stasinopoulos, 2004); e
 - com técnica de suavização de *splines* cúbicos naturais.
- c) Método que se propõe a usar a família Johnson de distribuições (Johnson, 1949).
- d) Método LMS (*L*-Transformação de potência; *M*-mediana; *S*-coeficiente de variação), também foi selecionado por ser considerado importante, uma vez que tem sido usado com sucesso em muitos casos (54-57).

Ao final, a distribuição BCPE com curvas de suavização por *splines* cúbicos foi selecionada para a construção das curvas de crescimento. O método GAMLSS (Rigby e Stasinopoulos, 2005), que utiliza essa distribuição, inclui uma ampla metodologia, que oferece uma estrutura geral para construção das curvas de crescimento. O GAMLSS permite modelar a média (ou mediana) da variável de crescimento em questão e outros parâmetros que

determinam escala e forma. Vários tipos de distribuições podem ser assumidos para cada variável de crescimento, a partir de distribuições normais, assimétrica e/ou curtóticas. Vários tipos de suavização podem ser usados na geração das curvas, incluindo *splines* cúbicos, *lowess* (suavizador ponderado de regressão de mínimos quadrados), polinômios de potência e polinômios fracionários. O pacote GAMLSS do *software* R foi utilizado para construir os padrões de crescimento infantil da OMS. Os principais testes e ferramentas de diagnósticos selecionados estão disponíveis nesse pacote (de Onis, 2006).

Van Buuren e Fredriks (2001) citaram várias ferramentas de diagnósticos utilizadas para comparar e avaliar a qualidade do ajuste dos métodos recomendados, dentre elas,

- a) *Inspeção visual das formas das curvas de percentis*: a experiência dos pesquisadores permite reconhecer a adequação de um determinado conjunto de curvas de referência através de características sutis no formato destas;
- b) *Percentis traçados nos pontos de dados individuais*: é útil para inspecionar valores extremos, detectar lacunas nos dados e importantes desvios no modelo, mas, devido à sua limitada resolução, não é indicado para auxiliar na escolha dos diferentes modelos;
- c) *Percentis empíricos e ajustados traçados no mesmo gráfico*: percentis empíricos são calculados para cada grupo e traçados junto com as curvas ajustadas;
- d) *Contagens observadas e esperadas*: a comparação de frequências observadas e frequências esperadas dentro dos grupos de idade no percentil definido utiliza um método conhecido como *grid test* (Royston e Wright, 2000). As frequências observadas e esperadas entre, abaixo e acima das curvas de percentis dentro de cada grupo de idade são comparadas, usando-se a estatística χ^2 de Pearson;

- e) *Testes Estatísticos aplicados à distribuição de escore-z*: nos modelos em que uma distribuição normal é pressuposta, o escore-z deve ser normalmente distribuído em todas as idades. Os autores Royston e Wright (2000) desenvolveram uma série de testes condicionados a idade que resumem o quanto o escore-z se desvia da média, da variância, da assimetria e da curtose da distribuição normal. Os testes estatísticos podem ser úteis para assinalar que há um problema, mas é possível que, por vezes, não tenham a capacidade de mostrar em qual idade esse problema ocorre;
- f) *Gráfico Quantil-Quantil para escores-z (Q-Q plot)*: esses gráficos podem ser utilizados quando exista uma suposição de que as medidas seguem uma distribuição conhecida. O visual mostra os quantis da distribuição teórica (eixo horizontal) em relação aos quantis da distribuição empírica (eixo vertical). Gráficos *Q-Q plot* globais, ao longo de toda a variação de idade não são informativos; portanto, devem ser divididos de acordo com a idade;
- g) *Worm Plots*: os *worm plots* consistem em uma coleção de *Q-Q plots*, retirada a tendência, e cada um dos quais se aplica a um dos sucessivos grupos de idade. O eixo vertical do *worm plot* retrata, para cada observação, a diferença entre sua localização nas distribuições teóricas e empíricas. Cada marcação dos pontos de dados forma uma sequência semelhante a uma espécie de verme (*worm*); daí a origem do nome. A forma do *worm* indica como os dados diferem da distribuição subjacente assumida. Um *worm* plano indica que os dados seguem a distribuição assumida naquela faixa etária.

A aplicação das últimas quatro abordagens requer pressupostos de distribuição, enquanto as três primeiras, não.

3.3 GAMLSS – MODELOS ADITIVOS GENERALIZADOS PARA POSIÇÃO, ESCALA E FORMA

Devido a um aumento da exigência de análises estatísticas de modelos mais complexos e potencialmente mais realistas, Rigby e Stasinopoulos (2005) desenvolveram um modelo de regressão bastante geral, em que as partes sistemáticas e aleatórias do modelo são altamente flexíveis e o algoritmo é de ajuste suficientemente rápido para permitir a exploração de conjuntos de dados grandes e complexos. O modelo aditivo generalizado para localização escala e forma (GAMLSS) não é restrito à pressuposição da família exponencial para variável resposta y , o que é usual nos modelos lineares generalizados (GLM) e nos modelos mistos generalizados (GLMM). Em GAMLSS esta pressuposição é substituída por uma família de distribuição mais geral, incluindo distribuições assimétricas e/ou curtóticas. Nessa nova abordagem, a parte sistemática do modelo é expandida, com o objetivo de permitir que não apenas a medida de localização (média ou mediana), mas todos os parâmetros de distribuição de y sejam modelados como paramétricos e/ou funções aditivas não paramétricas (suaves) de variáveis explicativas e/ou termos de efeitos aleatórios. A estimação por máxima verossimilhança penalizada é usada para o ajuste dos modelos (Rigby e Stasinopoulos, 2005).

O GAMLSS é um pacote do *software* estatístico R (Institute for Statistics and Mathematics, 2015), de livre acesso e disponibilizado gratuitamente para a comunidade científica no endereço eletrônico <http://www.gamlss.com> (GAMLSS, 2015).

3.3.1 GAMLSS: o modelo estatístico

O modelo GAMLSS assume observações independentes $y_j, j = 1, 2, \dots, n$, condicional em θ^i , com função densidade de probabilidade $f(y_j|\theta^i)$, onde $\theta^i = (\theta_{i1}, \theta_{i2}, \dots, \theta_{ip})$ é um vetor de p parâmetros, cada um deles relacionado com variáveis explicativas. Na maioria das vezes, são necessários no máximo $p = 4$ parâmetros. No R, esses são denotados como

$\mu_i, \sigma_i, \nu_i, \tau_i$. Os dois primeiros parâmetros μ_i e σ_i são caracterizados como parâmetros de localização e escala, enquanto os outros dois, quando existirem, são caracterizados como parâmetros de forma, embora o modelo possa ser aplicado de forma mais geral para qualquer parâmetro de distribuição da população (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008).

Seja $y^T = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ o vetor de observações da variável resposta de comprimento n . Para $k = 1, 2, \dots, p$, $g_k(\cdot)$ uma função de ligação monótona conhecida que relaciona os k parâmetros θ_k com as variáveis explicativas e os efeitos aleatórios através de um modelo aditivo semiparamétrico dado por (Rigby e Stasinopoulos, 2005):

$$g_k(\theta_k) = \eta_k = \mathbf{X}_k \beta_k + \sum_{j=1}^{J_k} \mathbf{Z}_{jk} \gamma_{jk} \quad (1)$$

onde

θ_k e η_k são vetores de comprimento n , por exemplo, $\theta_k^T = (\theta_{1k}, \theta_{2k}, \dots, \theta_{nk})$;

$\beta_k^T = (\beta_{1k}, \beta_{2k}, \dots, \beta_{J_k k})$ é um vetor de parâmetros de comprimento J_k ;

\mathbf{X}_k é uma matriz de delineamento conhecida de ordem $n \times J_k$;

\mathbf{Z}_{jk} é uma matriz de delineamento fixa conhecida de ordem $n \times q_{jk}$;

γ_{jk} é uma variável aleatória q_{jk} dimensional.

O modelo (1) é chamado modelo GAMLSS, cujos detalhes são relatados no artigo de Rigby e Stasinopoulos (2005). A seguir será descrito o modelo da maneira que será utilizado nos artigos a serem apresentados posteriormente.

O interesse deste trabalho é construir curvas de percentis de peso ao longo da gestação. Nesse contexto, y_j é o peso de uma determinada mulher em uma idade gestacional específica. Será considerada apenas a covariável idade gestacional. Na abordagem, o interesse será em, no máximo, quatro parâmetros, ou seja, $p = 4$ (um parâmetro de localização, um de escala e os outros dois de forma); assim, o modelo será escrito da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} g_1(\mu) &= \mu = \beta_0^1 + \beta_1^1 h_i(x) \\ g_2(\sigma) &= \log(\sigma) = \beta_0^2 + \beta_1^2 h_i(x) \end{aligned} \quad (2)$$

$$g_3(v) = v = \beta_0^3 + \beta_1^3 h_i(x)$$

$$g_4(\tau) = \log(\tau) = \beta_0^4 + \beta_1^4 h_i(x)$$

onde

β_0^i é o valor do parâmetro no início da gravidez, $i = 1,2,3$ e 4. Se $\beta_1^i = 0$, passa a ser o valor do parâmetro durante toda a gestação;

β_1^i é o coeficiente que mede a influência da idade gestacional no parâmetro $i = 1,2,3$ e 4;

$h_i(x)$ é a função identidade ou de suavização para idade gestacional (x) , $i = 1,2,3$ e 4;

x é o vetor das idades gestacionais de comprimento n ;

$n = \sum_{j=1}^N n_j$, é o total de observações;

N corresponde ao número total de mulheres e

n_j é o número de observações para cada mulher.

No modelo (1), também é permitida a introdução do efeito aleatório (Rigby e Stasinopoulos, 2005), o que seria interessante em função da correlação existente entre os diversos pesos de uma mesma gestante. Em outras palavras isto seria como tratar um estudo longitudinal como transversal. Neste momento isso não foi possível, devido a esse recurso, ainda, não ter sido implementado no pacote GAMLSS do *software* R.

3.3.2 Seleção do Modelo

De acordo com Rigby e Stasinopoulos (2005), a seleção do modelo GAMLSS é feita da seguinte maneira:

Seja $\mathcal{M} = \{\mathcal{D}, \mathcal{G}, \mathcal{T}, \lambda\}$ a representação do modelo GAMLSS,

onde

\mathcal{D} - especifica a distribuição da variável resposta;

\mathcal{G} - especifica o conjunto das funções de ligação (g_1, \dots, g_p) para os parâmetros $(\theta_1, \dots, \theta_p)$;

\mathcal{T} - especifica o conjunto de termos preditores (t_1, \dots, t_p) para preditores (η_1, \dots, η_p) ; e

λ - especifica o conjunto de hiperparâmetros (graus de liberdade utilizados para suavização ou parâmetros não lineares, como, por exemplo, um parâmetro de potência utilizado para transformação de variáveis).

O processo de construção de um modelo GAMLSS em um determinado conjunto de dados consiste em comparar vários modelos concorrentes diferentes com o objetivo de experimentar diferentes combinações dos componentes $\mathcal{M} = \{\mathcal{D}, \mathcal{G}, \mathcal{T}, \lambda\}$.

Para modelos GAMLSS paramétricos, tais como $g_k(\theta_k) = \eta_k = X_k\beta_k$, a avaliação pode ser feita pelo desvio global dado por $GD = -2l(\hat{\theta})$, onde $l(\hat{\theta}) = \sum_{i=1}^n l(\hat{\theta}^i)$ é a função de log-verossimilhança. Dois modelos GAMLSS paramétricos aninhados \mathcal{M}_0 e \mathcal{M}_1 , com desvio global ajustado GD_0 e GD_1 e graus de liberdade do erro df_{e0} e df_{e1} , respectivamente, podem ser comparados usando-se a estatística de teste $\Lambda = GD_0 - GD_1$ (razão de verossimilhança generalizada), que tem uma distribuição de χ^2 assintótica sob \mathcal{M}_0 , com graus de liberdade $d = df_{e0} - df_{e1}$. Para cada modelo \mathcal{M} , os graus de liberdade são definidos por $df_e = n - \sum_{k=1}^p df_{\theta_k}$, onde df_{θ_k} são os graus de liberdade usados no modelo preditor para o parâmetro θ_k , para $k = 1, \dots, p$.

Para comparar modelos GAMLSS não aninhados (incluindo modelos com termos de suavização), o critério de informação de Akaike generalizado pode ser utilizado. Isso é obtido adicionando-se ao desvio global ajustado uma penalidade fixa para cada grau de liberdade efetivo utilizado no modelo, ou seja, $GAIC = GD + df$, onde df -total de graus de liberdade efetivo usados no modelo; e GD -desvio global.

O modelo que apresentar menor valor de $GAIC$ é, então, selecionado. Os critérios de informação de Akaike AIC e Schwarz Bayesiano SBC são casos especiais do critério de Akaike Generalizado; o que muda é o valor da penalização aplicada, onde $GD + 2$ e $GD + \log(n)$, respectivamente (Rigby e Stasinopoulos, 2005).

3.3.3 A função `gamlss()` do pacote `gamlss` do R

As informações apresentadas nesta sessão foram retiradas do manual GAMLSS (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008). A principal função do pacote GAMLSS é a função `gamlss()`. Essa função ajusta o modelo aditivo generalizado para localização, escala e forma e conseqüentemente cria um objeto `gamlss` em R. É importante salientar que todos os comandos em R diferenciam letras maiúsculas e letras minúsculas. As funções usadas para o ajuste de um modelo são as seguintes:

- a) `gamlss()`: para ajustar e criar um objeto `gamlss`;
- b) `refit()`: para ajustar novamente um objeto `gamlss` (iterações contínuas), se não houver convergência; e
- c) `histDist()`: esta função ajusta constantes para os parâmetros de uma família de distribuição GAMLSS e traça simultaneamente um histograma e a distribuição ajustada.

As funções que extraem informação do modelo ajustado (objeto) são as seguintes:

- a) `AIC()` ou `GAIC()`: para extrair o critério de informação de Akaike generalizado, a partir de um objeto do modelo `gamlss` ajustado;
- b) `coef()`: para extrair os coeficientes lineares de um modelo ou objeto `gamlss` ajustado;
- c) `deviance()`: para extrair o desvio global do objeto do modelo `gamlss`;
- d) `extractAIC()`: para extrair o critério de informação de Akaike generalizado, a partir de um objeto `gamlss` ajustado; também extrai os graus de liberdade utilizados para o ajuste;
- e) `fitted()`: para extrair valores ajustados de um objeto `gamlss` ajustado;
- f) `formula()`: para extrair a fórmula do modelo;
- g) `logLik()`: para extrair a log verossimilhança;

- h) `lpred()`: para extrair valores ajustados, preditor linear ou termos especificados (com seus respectivos erros padrões aproximados) para parâmetros de distribuição;
- i) `model.frame()`: para extrair a estrutura do modelo do parâmetro de distribuição especificado;
- j) `model.matrix()`: para extrair o desenho da matriz do parâmetro de distribuição especificado;
- k) `predict()`: para previsão a partir de novos valores, ou seja de observações que não estejam no banco de dados;
- l) `print()`: para imprimir um objeto `gamlss`;
- m) `residuals()`: para extrair os resíduos de quantis normalizados de um objeto `gamlss` ajustado;
- n) `summary()`: para resumir o ajuste de um objeto `gamlss`;
- o) `terms()`: para extrair termos de um objeto `gamlss`; e
- p) `vcov()`: para extrair a matriz de variância e covariância das estimativas beta.

As funções que podem ser utilizadas para selecionar um modelo são listadas abaixo:

- a) `addterm()`: para adicionar um único termo, daqueles fornecidos, a um objeto `gamlss` ajustado;
- b) `dropterm()`: para ajustar todos os modelos que diferem do modelo `gamlss` ajustado atual, deixando um único termo;
- c) `find.hyper()`: para encontrar os hiperparâmetros;
- d) `gamlss.scope()`: para definir o âmbito `stepGAIC()`;
- e) `stepGAIC()`: para selecionar termos explanatórios usando GAIC; e
- f) `VGD()`: para selecionar um modelo, usando a validação de um conjunto de dados (em que parte dos dados são usados para o ajuste, e o restante, para validação do modelo).

Existem ainda funções para diagnóstico e estimação de centis, que serão vistas mais adiante.

A função `gamlss()` apresenta os seguintes argumentos:

- a) `formula` - uma fórmula de modelo (incluindo a variável resposta Y), para o parâmetro μ (obrigatório), como exemplo $Y \sim X$ (onde X é a variável explicativa);
- b) `sigma.formula` - fórmula do modelo para o parâmetro σ , por exemplo, $\sim X$;
- c) `nu.formula` - fórmula do modelo para o parâmetro ν , por exemplo, $\sim X$;
- d) `tau.formula` - fórmula do modelo para o parâmetro τ , por exemplo, $\sim X$;
- e) `family` - um objeto `gamlss.family` que define a distribuição da variável resposta;
- f) `data` - estrutura de dados que contém as variáveis;
- g) `weights` - um vetor de ponderações;
- h) `contrasts` - lista de contrastes a serem utilizados em alguns ou em todos os fatores que aparecem como variáveis nos parâmetros da fórmula do modelo;
- i) `method` - os algoritmos para `gamlss`. São eles `RS()` (utilizado como padrão), `CG()` ou `mixed()`. Os três algoritmos citados são explicados em detalhes por Rigby e Stasinopoulos (2005);
- j) `start.from` - modelo `gamlss` ajustado, de onde são extraídos os valores iniciais para o modelo atual;
- k) `mu.start` - vetor ou escalar dos valores iniciais para o parâmetro de localização μ ;
- l) `sigma.start` - vetor ou escalar dos valores iniciais para o parâmetro de escala σ ;
- m) `nu.start` - vetor ou escalar dos valores iniciais para o parâmetro de forma ν ;
- n) `tau.start` - vetor ou escalar dos valores iniciais para o parâmetro de forma τ ;
- o) `mu.fix` - se o parâmetro μ deve ser mantido fixo no valor `mu.start` durante o ajuste;

- p) `sigma.fix` - se o parâmetro σ deve ser mantido fixo no valor de `sigma.start` durante o ajuste;
- q) `nu.fix` - se o parâmetro ν deve ser mantido fixo no valor de `nu.start` durante o ajuste;
- r) `tau.fix` - se o parâmetro τ deve ser mantido fixo no valor de `tau.start` durante o ajuste;
- s) `control` - controla os parâmetros do algoritmo de iterações externas; e
- t) `i.control` - define os parâmetros de controle das iterações internas do algoritmo `RS()`.

A função `gamlss()` aceita várias fórmulas da função de suavização. Essa função para de funcionar se houver observações perdidas no conjunto de dados.

Existem duas importantes funções que controlam as iterações externas (`gamlss.control`) e as iterações internas dos algoritmos (`glim.control`).

A função `gamlss.control()` apresenta os seguintes argumentos:

- a) `c.crit` - é o critério de convergência para o algoritmo;
- b) `n.cyc` - é o número máximo de ciclos do algoritmo;
- c) `mu.step` - é o comprimento do passo para o parâmetro μ ;
- d) `nu.step` - é o comprimento do passo para o parâmetro ν ;
- e) `tau.step` - é o comprimento do passo para o parâmetro τ ;
- f) `gd.tol` - nível de tolerância do desvio global, que permite o desvio global aumentar temporariamente; e
- g) `trace` - quando é desejável imprimir o desvio global, a cada iteração externa dos algoritmos `RS()` e `CG()`.

A função `glim.control()` apresenta os seguintes argumentos:

- a) `cc` – é o critério de convergência para o tipo Modelo Linear Generalizado (GLM- do inglês: *Generalized Linear Models*) de parte do algoritmo;
- b) `cyc` – é o número de ciclos de parte do algoritmo GLIM;
- c) `trace` – se for desejável imprimir em cada iteração parte do algoritmo GLIM como padrão *FALSE*;
- d) `bf.cyc` – número de ciclos do algoritmo *backfitting*;
- e) `bf.tol` – critério de convergência (nível de tolerância) para o algoritmo *backfitting*;
- f) `bf.trace` – se for desejável imprimir cada iteração do algoritmo *backfitting*, utilizar *TRUE*; se não, usar *FALSE* (padrão).

Um objeto ou modelo `gamlss` ajustado apresenta alguns componentes. Através da função `names()`, os componentes podem ser listados. São extraídos da seguinte forma: nome do objeto \$ nome do componente (por exemplo, `b$family`). Normalmente qualquer objeto `gamlss` apresenta os seguintes componentes:

- a) `family` – família de distribuição do objeto `gamlss`;
- b) `parameters` – nome dos parâmetros ajustados como uma lista de caracteres;
- c) `call` – a chamada da função `gamlss()`;
 - `y` – vetor da variável resposta;
- d) `control` – configurações de controle de ajuste;
- e) `weights` – vetor de ponderações;
- f) `G.deviance` – o valor do desvio global;
 - `N` – o comprimento da variável resposta;
- g) `noObs` – o número real de observações, se as ponderações são usadas no ajuste. Se não forem usadas, é igual a `N`;
- h) `rqrres` – função para calcular os quantis normalizados dos resíduos;

- i) `iter` – número de iterações externas, isto é, no processo de ajuste;
- j) `type` – tipo de distribuição da variável resposta;
- k) `method` – algoritmo usado para o ajuste;
- l) `contrasts` – contrastes utilizados no ajuste; será *NULL*, caso não tenham sido definidos na função `gamlss()`;
- m) `converged` – se o modelo convergiu, será *TRUE*;
- n) `residuals` – resíduos do modelo (também podem ser abreviados por `resid`);
- o) `df.fit` – graus de liberdade totais usados no modelo;
- p) `df.residuals` – graus de liberdade residuais para o modelo ajustado;
- q) `pen` – a soma das penalidades quadráticas para todos os parâmetros;
- r) `P.deviance` – desvio penalizado mais penalidades dos desvios globais;
- s) `aic` – critério de informação de Akaike; e
- t) `sbc` – critério de informação Bayesiano (isto é, critério bayesiano de Schwartz).

Os demais componentes se referem a parâmetros do modelo e podem ser vistos com mais detalhes no manual `gamlss` (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008).

3.3.4 Distribuições

Segundo Rigby e Stasinopoulos (2005), a função de probabilidade ou densidade (dependendo do tipo de variável) $f(y|\theta)$ no modelo (1) é em geral deixada sem nenhuma forma de distribuição condicional explícita para variável aleatória y . A restrição que o pacote GAMLSS, implementado no *software* R, faz é que a função $f(y|\theta)$ e sua primeira derivada em relação a cada um dos parâmetros de θ seja calculável. São preferidas derivadas explícitas pela velocidade computacional. O artigo de Rigby e Stasinopoulos (2005) apresenta uma tabela que mostra uma variedade de distribuições discretas e contínuas de um, dois, três e quatro parâmetros, implementadas no pacote GAMLSS. Além das distribuições claramente

apresentadas na tabela, que podem ser escolhidas para utilização, mais algumas podem ser incluídas para utilização (Rigby e Stasinopoulos, 2005).

A notação utilizada é a seguinte:

$$y \sim \mathcal{D}\{g_1(\theta_1) = t_1, g_2(\theta_2) = t_2, \dots, g_p(\theta_p) = t_p\}$$

\mathcal{D} - é a distribuição da variável resposta y ;

$\theta_1, \dots, \theta_p$ - são os parâmetros de \mathcal{D} ;

g_1, \dots, g_p - são funções de ligação; e

t_1, \dots, t_p - são as fórmulas do modelo para as variáveis explicativas e/ou efeitos aleatórios nos preditores (η_1, \dots, η_p) , respectivamente.

Resíduos de quantis podem ser facilmente obtidos, desde que a função de distribuição acumulada (*FDA*) possa ser calculada, que a estimativa de percentil seja conseguida facilmente e, também, que o inverso da função de distribuição acumulada (*FDA*) possa ser calculado. Isso é aplicado a distribuições contínuas, que se transformam em distribuições padrão simples; ao passo que a função de distribuição acumulada e sua inversa para distribuições discretas podem ser calculadas numericamente, quando necessário.

Algumas distribuições específicas recomendadas para construção das curvas da OMS (Borghetti et al., 2006) são a distribuição *Box Cox Normal*, a *Box Cox t*, *Box Cox de Potência Exponencial* e a família Johnson de distribuições:

- a) *Distribuição Box Cox Normal*: a distribuição *Box Cox Normal*, de Cole e Green (Cole e Green, 1992), é uma distribuição contínua, que ajusta para três parâmetros: posição, escala e um parâmetro de forma (ou seja, não ajusta para curtose). Essa distribuição é adequada para dados assimétricos positivos ou negativos e denotada no pacote GAMLSS como $BCCG(\mu, \sigma, \nu)$;

- b) *Distribuição Box Cox t*: é uma distribuição contínua, que ajusta para quatro parâmetros: posição, escala e dois parâmetros de forma, definida por Rigby e Stasinopoulos (2006). É denotada no pacote GAMLSS como BCT (μ, σ, ν, τ) ;
- c) *Distribuição Box Cox Potência Exponencial*: é uma distribuição contínua, que ajusta para quatro parâmetros: posição, escala e dois parâmetros de forma, definida por Rigby e Stasinopoulos (2004) e denotada no pacote GAMLSS como BCPE (μ, σ, ν, τ) ; e
- d) *Distribuição Johnson*: Distribuição contínua. Apresenta duas parametrizações, a primeira parametrização, denotada por JSU_O (μ, σ, ν, τ) ; e a segunda, denotada por JSU (μ, σ, ν, τ) , ambas da parametrização original da *distribuição Johnson* e definidas por Johnson (1949). O parâmetro $\nu > 0$ indica assimetria positiva, e $\nu < 0$, assimetria negativa. O parâmetro τ indica curtose. Essa distribuição é apropriada para dados leptocúrticos ($\tau > 3$).

3.3.5 Termos Aditivos

Em GAMLSS, os componentes aditivos $Z_{jk}\gamma_{jk}$ do modelo (1) permitem modelar os parâmetros da distribuição como funções lineares, não lineares e não paramétricas (suavização) da variável explicativa e como termos de efeitos aleatórios. Diferentes termos aditivos podem ser incluídos no pacote GAMLSS, implementado em R.

De acordo com o manual (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008), alguns desses termos são *splines* cúbicos (função `cs()`), variando coeficientes (função `vc()`), *splines* penalizados (função `ps()`), *loess* (função `lo()`), polinômios fracionários (função `fp()`), efeitos aleatórios (funções `random()` e `ra()`) e coeficiente aleatório (função `rc()`), ainda em implementação:

- a) *Splines* Cúbicos: a função *splines* cúbicos é baseada na função `smooth.spline` do *software* R e pode ser usada para suavização univariada.
- b) A função `cs()` no pacote GAMLSS apresenta os seguintes argumentos:
- c) `x` – é o vetor univariado da variável explicativa;
- d) `df` – número de graus de liberdade efetivos desejado. Os valores de *df*, devem ser maiores que zero, onde zero implica em ajuste linear;
- e) `spar` – parâmetro de suavização, normalmente no padrão o intervalo para `spar` é -1,5:2;
- f) `c.spar` – especifica os limites mínimos e máximos para o parâmetro de suavização. No padrão, os limites são -1,5 a 2,0. Essa é uma opção para ser usada quando os graus de liberdade da saída do objeto `gamlss` ajustado são diferentes da entrada na opção *df*. Isso é causado pelo fato de os limites predefinidos do parâmetro de suavização serem demasiadamente estreitos para se obterem os graus de liberdade necessários. Para conjuntos de dados muito grandes, como, por exemplo, 1.000 observações, o limite superior pode ser aumentado; por exemplo: “`c.spar=c(-1.5, 2.5)`”. Essa opção deve ser usada quando se recebe o aviso; e
- g) *Splines* penalizados: existem várias funções operacionais usando penalização *B-splines*. São elas: `pb()`, `cy()`, `pvc()` e `ps()`. A função `cy()` ajusta um ciclo de regressões *B-splines* penalizadas. A função `pvc()` se ajusta variando coeficientes do modelo; em geral é mais flexível do que a função `vc()` (mais antiga), baseada em *splines* cúbicos. A função `pb()` é mais eficiente e rápida quando comparada à função original de suavização `ps()`, permitindo estimar os parâmetros de suavização, utilizando-se diferentes métodos locais. Os diferentes métodos são “ML”, “ML-1”, “EM”, “GAIC” e “GVC”. A função `pb()`, por padrão, estima *lambda* (parâmetro

de suavização), automaticamente usando um método local; a função $ps()$, por sua vez, toma por padrão três graus de liberdade para suavização em x .

- h) Os métodos locais utilizados pela função $pb()$ são: a) “ML” – máxima verossimilhança local; b) “GAIC” – critério de informação de Akaike generalizado; c) “GVC” – validação cruzada local generalizada; d) “EM” – algoritmo local (bastante lento); e e) uma versão modificada de ML, “ML-1”, que produz resultados idênticos ao método “EM”, porém de forma mais rápida. Há ocasiões em que os métodos locais automáticos não funcionam; isso ocorre, por exemplo, quando o intervalo de valores da variável resposta for muito grande (Stasinopoulos, Rigby, Voudouris e Akantziliotou, 2014).

Os argumentos que essas funções utilizam são listados abaixo:

`x` – o preditor univariado;

`df` – número de graus de liberdade efetivo desejado, que, para função $pb()$, é *NULL*;

`lambda` – parâmetro de suavização, que, para função $pb()$, é *NULL*;

`control` – definição dos parâmetros de controle;

`by` – um fator para o ajuste de diferentes curvas de suavização para cada nível do fator ou de uma variável explicativa contínua, caso em que os coeficientes da variável mudam suavemente de acordo com a variável x ;

`inter` – número de pontos de quebra (nós) no eixo x ;

`degree` – o grau do polinômio por partes;

`order` – diferença exigida no vetor de coeficientes;

`start` – valor inicial *lambda*, se forem utilizados métodos locais;

`quantiles` – se *TRUE*, os valores de quantis x são usados para determinar os nós;

`ts` – se *TRUE*, assume que é um fator sazonal;

`method` – método utilizado nas iterações de desempenho (locais). Os métodos disponíveis são “ML”, “ML-1”, “EM”, “GAIC” e “GVC”;

`k` – a penalidade usada em “GAIC” e “GVC”; e

`ps.intervals` – o número de pontos de quebra (nós) no eixo x.

Tratou-se de forma mais específica dos termos aditivos utilizados no trabalho, ou seja, *splines* cúbicos `cs()` e função `pb(x)`. Esses termos aditivos especificados e os demais termos aditivos implementados no pacote GAMLSS podem ser vistos com detalhes em Rigby e Stasinopoulos (2005).

3.3.6 Diagnóstico

O pacote GAMLSS do *software* R, utilizado para construir os padrões de crescimento infantil da OMS, apresenta as seguintes ferramentas de diagnóstico implementadas (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008):

1ª Função `Plot()`: esta função gera quatro gráficos para verificação dos resíduos. Os quatro gráficos são os seguintes:

- a) Resíduos contra valores ajustados;
- b) Resíduos contra um índice ou uma variável ‘X’ especificada;
- c) Estimativa dos resíduos de densidade de Kernel; e
- d) *Q-Q plot* normal dos resíduos.

Essa função também apresenta um sumário de medidas resumo da distribuição dos resíduos, em que informa a média, a variância, o coeficiente de assimetria e o coeficiente de curtose, permitindo verificar o pressuposto da normalidade dos resíduos. Dessa forma, se um modelo se ajustar bem aos dados, seus resíduos verdadeiros deverão apresentar distribuição aproximadamente normal padrão, ou seja,

média próxima de zero, variância próxima de um, coeficiente de assimetria próximo de zero e coeficiente de curtose próximo de três, mesmo quando a distribuição do modelo não é normal (Paiva, Freire e Cecatti, 2010). Os argumentos da função `plot.gamlss()` são (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008):

- a) `x` – ajustada para um objeto `gamlss`;
- b) `xvar` – uma variável explicativa a ser traçada contra os resíduos. Por padrão, é representada pelo índice 1:N, em que N é o número total de observações;
- c) `parameters` – esta opção pode ser usada para alterar os parâmetros do padrão no gráfico. Mais informações sobre este argumento podem ser obtidas no manual `gamlss` (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008);
- d) `ts` – deve ser definido como *TRUE*, se forem necessários os gráficos dos resíduos ACF (função de autocorrelação) e PACF (função de autocorrelação parcial). Os resíduos ACF e PACF, então, substituem os dois primeiros dos quatro gráficos listados acima; e
- e) `summaries` – definido como *FALSE*, se não são necessárias estatísticas de resumo dos resíduos. Por padrão, a função `plot.gamlss()` produz algumas estatísticas de resumo para os resíduos (quantis normalizados randomizados).

2ª Função `wp()`: o principal objetivo dos resíduos *worm plots* introduzidos por van Buuren e Fredriks (2001) é identificar intervalos da variável explicativa, em que o modelo não se ajusta adequadamente aos dados. Essa função, fornece *worm plots* únicos ou múltiplos para o modelo ajustado. Quando as observações caem na região de aceitação do *worm plot*, ou seja, entre as duas curvas elípticas, o modelo parece estar bem ajustado. Nessa implementação, os parâmetros dos polinômios cúbicos ajustados para os resíduos podem ser obtidos e utilizados como forma de controle da região em

que o modelo não se ajusta adequadamente. Uma tabela de coeficientes é gerada, apresentando em cada coluna os seguintes coeficientes: constante ($\hat{\beta}_0$), linear ($\hat{\beta}_1$), quadrático ($\hat{\beta}_2$) e cúbico ($\hat{\beta}_3$). Van Buuren e Fredriks (2001) classificam os valores absolutos de $\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$, $\hat{\beta}_2$ e $\hat{\beta}_3$ que excedam os limites de 0,10, 0,10, 0,05 e 0,03, respectivamente, como desajustados, indicando diferença entre os modelos residuais teóricos e empíricos da média, do coeficiente de variação, da assimetria e da curtose, respectivamente (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008). Van Buuren e Fredriks (2001) salientam que, aumentando-se o número de grupos da variável independente X – que podem, por exemplo, representar as idades gestacionais em curvas de crescimento de gestantes –, resulta em *worm plots* mais detalhados; porém, menos estáveis. Como uma orientação aproximada, são necessários pelo menos 200 a 300 pontos por grupo para uma imagem razoavelmente estável. De acordo com a experiência dos autores, utilizando-se nove grupos para variável independente X, importantes desvios de normalidade podem não aparecer; porém, a visualização de 25 ou mais grupos de *worm plots* pode tornar-se confusa, e o número de pontos por gráfico pode se tornar muito baixo. Uma boa recomendação, segundo os autores, seriam 16 grupos para a variável independente X. Os argumentos da função `wp()` são os seguintes:

- a) `object` – um objeto `gamlss` ajustado;
- b) `xvar` – a variável explicativa contra a qual os gráficos serão traçados;
- c) `xcut.points` – os pontos de corte do eixo x, por exemplo, `c(20,30)`. Se `xcut.points=NULL`, então o argumento `n.inter` é ativado;
- d) `overlap` – quando a sobreposição dos intervalos `xvar`, o valor padrão é `overlap=0`, para intervalos não sobrepostos;
- e) `xlim.all` – para um único *worm plot*, este é o limite para a variável x, e o

- padrão é `xlim.all=4`;
- f) `xlim.worm` – para múltiplos *worm plots*, é o limite da variável x, e o padrão é `xlim.worm=3.5`;
- g) `show.given` – mostra os intervalos da variável x em cima do gráfico, e o padrão é `show.given=TRUE`;
- h) `line` – para traçar a linha do polinômio cúbico em cada gráfico, e o padrão é `line=TRUE`;
- i) `ylim.all` – para um único *worm plot* é o limite da variável y, e o padrão é `ylim.all=12*sqrt(1/length(fitted(object)))`;
- j) `ylim.worm` – para múltiplos *worm plots*, este é o limite da variável y, e o padrão é
- k) `ylim.worm=12*sqrt(n.inter/length(fitted(object)))`;
- l) `cex` – parâmetro de *plotagem*; padrão `cex=1`; e
- m) `pch` – parâmetro de *plotagem*; padrão `pch=21`.

3ª Função `Q.stats()`: o objetivo desta função é calcular as estatísticas *Q*, que são úteis para testar a normalidade dos resíduos dentro de um intervalo da variável independente *X*, como, por exemplo, a idade gestacional na estimativa de percentis para curvas de ganho de peso gestacional (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008).

As estatísticas *Q* são descritas por Royston e Wright (2000), conforme apresentado a seguir: se o modelo estiver correto, os escores-z são normalmente distribuídos independentemente de *X* (por exemplo, idade gestacional). Os grupos da variável independente *X* são divididos em grupos de tamanhos aproximadamente iguais. Chamados “*Q-testes*”, eles são calculados como sensíveis à dependência da

variável X , nos primeiros quatro momentos, e à não normalidade dos escores- z , se z é um vetor de escores- z obtidos após o ajuste do modelo. Partindo-se os elementos de z em G , grupos contíguos de tamanho n_1, \dots, n_G , têm-se os cálculos das estatísticas - Q_j :

a) Supondo que as médias do grupo z são $\bar{z}_1, \dots, \bar{z}_G$. A estatística $Q_1 = \sum_{g=1}^G n_g \bar{z}_g^2$, a qual tem distribuição de χ^2 com $G - 1$ graus de liberdade.

b) Supondo que os desvios padrões de z são d_1, \dots, d_g . A estatística $Q_2 = \sum_{g=1}^G \left\{ d_g^{1/3} - \left(1 - \frac{2}{9(n_g-1)} \right) \right\}^2 / \frac{2}{9(n_g-1)}$ tem uma distribuição aproximadamente de χ^2 com $G - 1$ graus de liberdade.

c) Sejam u_1, \dots, u_G , desvios normais equivalentes ao teste D'Agostino, Belanger e D'agostino (1990) para assimetria zero em cada grupo. Cada u_g tem distribuição normal padrão com média zero e desvio padrão 1, e u_g^2 tem distribuição de χ^2 com um grau de liberdade. A estatística $Q_3 = \sum_{g=1}^G u_g^2$, que tem distribuição de χ^2 , com G graus de liberdade.

d) De forma análoga à estatística Q_3 , tem-se a estatística Q_4 , que também tem uma distribuição de χ^2 com G graus de liberdade.

As estatísticas Q_1, Q_2, Q_3 ou Q_4 significativas indicam possíveis inadequações nos modelos para os parâmetros μ, σ, ν e τ , respectivamente, que podem ser superados pelo aumento dos graus de liberdade do modelo para o parâmetro específico. A estatística $Z_{gj} (g = 1, \dots, G)$, quando ao quadrado, fornece a contribuição do grupo da variável independente X , chamado grupo g para estatística Q_j ; portanto, ajuda a identificar quais grupos da variável estão fazendo com que a estatística Q_j seja significativa, ou em que grupos da variável X o modelo não é aceitável. De acordo com o manual GAMLSS (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008), são sugeridos como valores guias de $|Z_{gj}|$ superiores a 2, considerados como indicativos de

imperfeições significativas do modelo. Os argumentos da função `Q.stats()` são os seguintes:

- a) `obj` – um objeto `gamlss` ou algum outro vetor de resíduos;
- b) `xvar` – a variável explanatória contra as quais as estatísticas Q serão calculadas;
- c) `xcut.points` – mesma definição da função `wp()`;
- d) `n.inter` – número de intervalos em que a variável explanatória x será dividida;
- e) `zvals` – se *TRUE* a matriz de saída que contém as estatísticas Z individuais, ao invés das estatísticas Q ;
- f) `save` – se for de interesse salvar ou não as estatísticas Q (ou Z), o padrão é *TRUE*. Nesse caso, as funções produzem uma matriz que dá as estatísticas Q (ou Z) individuais e Q 's agregados.

Existe uma outra função de diagnóstico, chamada `rqres.plot()`, que cria diferentes percepções dos resíduos quantílicos normalizados randomizados. Essa função é adequada quando a distribuição da variável resposta é discreta. Devido ao fato de as variáveis resposta de natureza discreta não serem interesse do presente trabalho, optou-se por não descrever a função. Mais detalhes desta podem ser obtidos no manual GAMLSS (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008).

3.3.7 Percentis

As funções de percentis são usadas em um caso especial do modelo GAMLSS, em que apenas uma variável explicativa é usada. O ajuste dos percentis do pacote GAMLSS do *software R* apresenta as seguintes funções (Stasinopoulos, Rigby e Akantziliotou, 2008):

1ª Função `fittedPlot()`: esta função traça valores ajustados para todos os

parâmetros de um modelo `gamlss` contra uma variável explicativa. Também pode ser utilizada para comparar o ajuste de mais de um modelo. Os argumentos da função `fittedPlot()` são os seguintes:

- a) `object` – um objeto de um modelo `gamlss` ajustado (com apenas uma variável explicativa X);
- b) `...` – opcionalmente mais objetos de um modelo `gamlss` ajustado;
- c) `x` – única variável explicativa ou independente x ;
- d) `color` – se as linhas do gráfico ajustado são mostradas com cores, '`color = TRUE`' (padrão) ou não '`color=FALSE`';
- e) `line.type` – o rótulo da variável x .

2ª Função `centiles()`: traça curvas de percentis para famílias de distribuições em GAMLSS. A função também apresenta os percentuais da amostra que estão abaixo de cada curva de percentil. Os argumentos da função `centiles()` são os seguintes:

- a) `obj` – um objeto `gamlss` ajustado;
- b) `xvar` – única variável explicativa, para a qual os percentis devem ser calculados para o modelo ajustado;
- c) `cent` – um vetor com os valores dos percentis, para os quais o modelo das curvas de percentis ajustadas devem ser avaliadas; por exemplo, se o interesse for nos percentis 5 e 95, utiliza-se `cent=(5,95)`;
- d) `legend` – se uma legenda é necessária dentro do gráfico ou não, o padrão é `TRUE`. Essa legenda identifica as diferentes curvas de percentis ajustadas;
- e) `ylab` – o rótulo da variável y ;
- f) `xlab` – o rótulo da variável x ;
- g) `xleg` – posição da legenda no eixo x ;

- h) `yleg` – posição da legenda no eixo *y*;
- i) `xlim` – os limites do eixo *x*;
- j) `ylim` – os limites do eixo *y*;
- k) `save` – se desejar salvar os percentuais da amostra, ou não, o padrão é *FALSE*. Nesse caso, os percentuais da amostra são impressos, mas não são salvos;
- l) `plot` – para traçar os percentis. Esta opção é útil para a função `‘centiles.split()’`;
- m) `...` – para argumentos extras;

3ª Função `centiles.com()`: esta função compara curvas de percentis para mais de um objeto `gamLSS`. Está baseada na função `centiles()`. Tal função também tabula os percentuais da amostra que estão abaixo de cada curva de percentil gerada. A função `centiles.com()` apresenta alguns argumentos em comum com a função `centiles()`; são eles: `obj`, `...`, `xvar`, `cent`, `ylab`, `xlab`, `xleg`, `yleg`, `xlim`, `ylim`; outros argumentos, ou que apresentam um padrão diferente da função `centiles()`, são os seguintes:

- a) `no.data` – se os dados devem ser traçados, ou não, no padrão `no.data=FALSE`; portanto, traça os dados; caso não seja de interesse traçar os dados, coloca-se `no.data=TRUE`. Este argumento é utilizado para excluir os dados do gráfico;
- b) `color` – se os percentis ajustados são mostrados com cores; então, `color=TRUE` (padrão); caso contrário, `color=FALSE`;
- c) `plot` – para traçar as curvas de percentis, o padrão é `plot=TRUE`; caso contrário, não traça as curvas, ou seja, `plot=FALSE`;

4ª Função `centiles.pred()`: cria curvas preditivas de percentis para novos valores de x , dado um modelo GAMLSS ajustado. A função apresenta três opções: a) para novos valores de x e, dados os percentuais dos percentis, calcula uma matriz contendo novos valores de y para os percentis; b) para novos valores de x e valores normais padrão de percentis, calcula uma matriz contendo os valores de percentis para y ; c) para novos valores de x e novos valores de y , calcula os escores- z . A função `centiles.pred()` apresenta alguns argumentos em comum com a função `centiles()`; são eles `obj`, `cent`, `legend`, ...; outros argumentos, ou que apresentam um padrão diferente das funções anteriores, são os seguintes:

- a) `type` – obtém os valores dos percentis dados na opção `cent`;
`type=standard-centiles` obtém os padrões de percentis dados em `dev`;
`type=z-scores` obtém os escores- z para y e novos valores de x ;
- b) `xname` – o nome da variável explicativa original (deve ser o mesmo do modelo original ajustado);
- c) `xvalues` – os novos valores para variável explicativa em que a previsão será realizada;
- d) `power` – se uma transformação de potência é necessária;
- e) `yval` – os valores da variável resposta para um dado x necessários para o cálculo dos escores- z ;
- f) `dev` – um vetor com elementos dos desvios padrão normalizados (ou valores z) para os quais as curvas de percentis são avaliadas na opção `type=standard-centiles`; e
- g) `plot` – para traçar os percentis ou percentis padrão, o padrão é `plot=FALSE`.

5ª Função `centiles.split()`: traça curvas de percentis para intervalos separados da variável explicativa x . É semelhante à função `centiles()`, mas os intervalos da variável independente X são divididos e definidos em `xcut.points` em r faixas separadas. A função também tabula os percentuais da amostra abaixo de cada curva de percentil para cada faixa r da variável x . A função `centiles.split()` apresenta alguns argumentos iguais aos da função `centiles()`; são eles: `obj`, `xvar`, `cent`, `legend`, `ylab`, `xlab`, `plot`, ..., os quais foram descritos anteriormente. A função ainda apresenta outros argumentos, tais como:

- a) `xcut.points` - os pontos de corte do eixo x , por exemplo `c(20,30)`. Se `xcut.points=NULL`, então o argumento `n.inter` é ativado;
- b) `n.inter` - se `xcut.points=NULL` este argumento dá o número de intervalos em que a variável x será dividida, sendo o valor padrão 04;
- c) `overlap` - quantidade de sobreposição nos intervalos `xvar`. O valor padrão é `overlap=0` para intervalos não sobrepostos; e
- d) `save` - se deseja salvar os percentuais da amostra, ou não, com o padrão `TRUE`. Nesse caso, a função produz uma matriz que dá os percentuais da amostra em cada intervalo.

3.4 CURVAS DE GANHO DE PESO GESTACIONAL

O monitoramento do ganho de peso materno é um componente fundamental para os cuidados pré-natais. Tanto o ganho de peso gestacional excessivo quanto o baixo ganho de peso gestacional podem trazer desfechos desfavoráveis para a mãe e para o bebê. Podem ser considerados como desfechos desfavoráveis para a mãe os seguintes fatores: distúrbios hipertensivos, diabetes gestacional, parto prematuro (menos de 37 semanas de gestação) (Kac,

Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009). Como desfechos adversos para o bebê são considerados: baixo peso ao nascer, recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG), recém-nascido grande para idade gestacional (GIG) e macrossomia. As categorias de peso ao nascer acima mencionadas transportam ao aumento de risco de mortalidade e morbidade durante o primeiro ano de vida. Portanto, um ganho de peso adequado durante a gestação representa um importante objetivo no cuidado pré-natal, devido à sua influência no crescimento fetal e na saúde materna. Assim, provedores de cuidados na área da saúde devem ter acesso a instrumentos de fácil utilização para estabelecerem objetivos de ganho de peso desejáveis para cada mãe individualmente e para monitorar o ganho de peso durante o curso da gravidez (Mardones e Rosso, 2005).

Na prática clínica, há muitos anos são utilizadas curvas de ganho de peso gestacional, mas o consenso sobre o ganho de peso gestacional ideal ainda é controverso e muitos dos instrumentos disponíveis em utilização atualmente são questionados (Abrams, Altman e Pickett, 2000).

Vários gráficos e tabelas que estabelecem objetivos de ganho de peso e monitoram mudanças de peso estão disponíveis (Rasmussen e Yaktine, 2009). De acordo com a revisão feita por Michele Drehmer (2010), pode-se seguir a seguinte linha temporal dos instrumentos usados até hoje no Brasil para avaliar o ganho de peso gestacional:

- a) 1961 – O Instituto de Nutrição da América Central e do Panamá (INCAP) propôs estimativas de ganho de peso gestacional: insuficiente, normal e excessivo, de acordo com altura materna e idade gestacional. Limitação: não levava em conta o estado nutricional pré-gestacional na avaliação, ou seja, aceitava o mesmo padrão de aumento de peso gravídico em mulheres obesas ou com desnutrição pré-gestacional;
- b) 1977 – Arnaldo Augusto Franco de Siqueira e colaboradores, modificaram o modelo do INCAP pelo estabelecimento de “linhas de base”, que levavam em conta a relação

- peso/altura e sua variação normal, controlados para valores iniciais de sobrepeso e baixo peso materno. Este modelo conceitual, com pontos de corte estabelecidos por convenção, sem passar por um estudo de validade interna, foi empregado em vários serviços de saúde do país;
- c) 1985 – Rosso, propôs um estudo multicêntrico (Brasil, Chile e Estados Unidos), a fim de validar um modelo gráfico de diversas linhas de adequação do peso gestacional. Sua curva foi recomendada pelo Ministério da Saúde brasileiro, tendo sido utilizada por muitos anos pelos serviços de saúde do Brasil, até que evidências apontaram que o instrumento superestimava a desnutrição;
- d) 1990 – *O Institute of Medicine (IOM)*, órgão americano, elaborou, a partir de inúmeras evidências, recomendações para o ganho de peso na gestação. Essas recomendações são diferenciadas segundo o estado nutricional pré-gestacional. As faixas de recomendação de ganho de peso estão associadas a menores prevalências de baixo peso ao nascer, macrossomia e recém-nascidos pequenos ou grandes para idade gestacional. As recomendações do IOM são internacionalmente utilizadas e validadas em estudos epidemiológicos. Embora as recomendações de ganho de peso variem entre países, parece haver uma tendência dos pesquisadores a utilizar as recomendações propostas pelo IOM;
- e) 1990 – O Centro Latino-Americano de Perinatologia propôs um modelo de avaliação nutricional da gestante utilizando o aumento de peso a partir da décima segunda semana de gestação através de quatro curvas correspondentes aos percentis 10, 25, 50 e 90. Esse modelo foi incorporado ao Manual Técnico de Assistência Pré-Natal do Ministério da Saúde brasileiro e era chamado “Método Fescina”, sendo utilizado no período de 2000 a 2004. Esse método não considerava o estado nutricional pré-gestacional;

- f) 1997 – Atalah Samur et al. (1997) propuseram um novo método de avaliação antropométrica de gestantes baseado no IMC por idade gestacional entre as semanas 12 e 42 de gestação, construindo projeções teóricas e baseando-se em dados populacionais prospectivos no Chile. Surgiu como uma alternativa à curva de Rosso; e
- g) A partir de 2004 – O Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) publicou as normas para classificação do ganho de peso gestacional de grávidas brasileiras mediante a combinação entre o modelo proposto por Atalah (1997) e as recomendações propostas pelo IOM (1990 e 1992).

Atualmente, o acompanhamento é feito utilizando-se a curva de Atalah Samur (1997), enquanto a programação do ganho de peso semanal e total é feita mediante as recomendações do IOM, de acordo com o IMC pré-gestacional (Fagundes e Coitinho, 2004). A medida é de muita utilidade na prática clínica, pois permite quantificar em quilogramas o ganho de peso ideal para gestante e, assim, propiciar orientações nutricionais adequadas (Drehmer, 2010). Por associar duas metodologias distintas que consideram diferentes indicadores, com origem em duas populações internacionais de mulheres grávidas, as recomendações do Ministério da Saúde geram muitas controvérsias (Drehmer, 2010).

Em 2009, Kac et al. (2009) realizaram um estudo para avaliar a capacidade da curva de Atalah Samur et al. (1997) de prever desfechos adversos na gestação como baixo peso ao nascer, FIG, GIG e macrossomia. Para isso, utilizaram gestantes de um estudo de coorte prospectivo conduzido em seis capitais brasileiras (EBDG – Estudo de Diabetes Gestacional) (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009). Nesse estudo, eles concluíram que a curva de Atalah Samur et al. (1997) não é capaz de prever os desfechos adversos, tais como: BPN, FIG e GIG, sugerindo a necessidade de desenvolver uma nova abordagem para o monitoramento nutricional de gestantes (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009).

Na literatura, encontram-se muitos trabalhos com propostas de acompanhamento de

ganho de peso gestacional para diferentes populações. Alguns trabalhos foram feitos com base em estudos teóricos sobre o quanto uma mulher saudável deveria ganhar de peso durante a gestação (Rosso, 1985; Atalah Samur, Castillo L., Castro Santoro, e Aldea P., 1997; Mardones e Rosso, 2005), mas a OMS recomenda utilizar estudos longitudinais a partir de populações selecionadas com baixa prevalência de complicações maternas e fetais, com medidas antropométricas antes e durante o período gestacional (Borghgi et al., 2006; Calvo et al., 2009). Seguindo essas recomendações, temos estudos cujas curvas foram construídas a partir de percentis populacionais (Theron e Thompson, 1990; Carmichael, Abrams, e Selvin, 1997; Wong, Tang, Lau, e Wong, 2000; Calvo et al., 2009), as quais só devem ser utilizadas em outras populações após serem validadas.

Outras abordagens para elaboração de curvas de ganho de peso gestacional também foram utilizadas. Exemplos dessas abordagens são detalhados a seguir.

Marie I. Cedergren (2007), utilizando uma coorte com 298.648 mulheres suecas, no período de 1994-2004, estimou razões de chances para desfechos adversos maternos e perinatais para diferentes ganhos de peso materno. As razões de chances estimadas foram ajustadas para idade materna e paridade (por serem considerados potenciais fatores de confusão), e os intervalos de 95% das razões de chances foram estimados para cada categoria de IMC pré-gestacional (baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade), segundo as quais as mulheres do estudo foram agrupadas, conforme as recomendações do IOM (1990). Esse estudo permitiu estabelecer faixas de ganho de peso ideal por IMC materno, com base na relação entre ganho de peso materno e desfechos indesejáveis tanto para mãe quanto para o bebê. A maioria das mulheres da população em estudo era europeia e de origem branca (mais de 95%), de modo que o ganho de peso ideal não pode ser aplicado a outros grupos.

Candel e Cucarella (2009) realizaram um estudo de julho de 2005 a junho de 2008, em seis Centros de Atenção Primária de Saúde, pertencentes ao Departamento 11 (atualmente

chamado Ribera), integrado à Agência Valenciana de Saúde (Espanha). Um dos objetivos foi construir uma curva de ganho de peso na gestação. Para isso, estratificaram os valores de IMC por semana gestacional e obtiveram um total de 1.581 medições de IMC por idade gestacional (IG), as quais, categorizadas pelos percentis (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95), mostram o incremento de IMC de acordo com a idade gestacional, desde a semana 5 até a semana 39 de gestação. Os percentis em cada semana gestacional foram calculados por regressão linear. Os valores de cada percentil de IMC correspondem à variável dependente, e as semanas gestacionais correspondem à variável independente. O uso da curva IMC/IG construída a partir da amostra de gestantes que não eram fumantes, não apresentaram diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos na gestação, pode servir de orientação no acompanhamento da gestação, sempre que os incrementos de IMC forem calculados.

O trabalho de Beyerlein et al. (2009) teve por objetivo definir intervalos ideais para ganho de peso gestacional em relação ao risco de recém-nascidos PIG ou GIG. Foi utilizada uma amostra de bebês de 177.079 mulheres grávidas de apenas um bebê, nascidos no tempo correto (não prematuros) na Bavária, no período de 2004-2006. Foi estimado, através de regressão logística com ajustes para potenciais fatores de confusão, o “risco predito conjunto” – *Joint predicted risk* (JPR). O risco de um desfecho adverso de peso ao nascer foi avaliado como a soma dos riscos preditos de nascimentos PIG e GIG para cada valor inspecionado de ganho de peso gestacional (GPG). A priori pode ser esperado um risco predito conjunto (JPR) de aproximadamente 20% para a ocorrência de ambos os desfechos, recém-nascidos PIG e GIG, porque os dois desfechos foram definidos com 10% inferior e 10% superior dos pesos de nascimento observados na população de referência. Portanto, a faixa de ganho de peso “ideal” foi identificada por um JPR máximo de 20%. Os resultados foram comparados com as recomendações do IOM (2009). As estimativas das faixas de ganho de peso gestacional ideal que foram definidas por $JPR \leq 20\%$ mostraram-se substancialmente maiores que as

recomendadas pelo IOM (2009) (Rasmussen e Yaktine, 2009).

Em 2009, Guelinckx et al. (2010) propuseram gráficos de referência para ganho de peso durante a gestação para diferentes categorias de IMC (baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade), modelando a evolução do ganho de peso gestacional por meio de modelos mistos lineares. Concluíram que os gráficos de referência de categorias de IMC específicas de cada população representam o ganho de peso ideal, por apontarem para as características particulares de tais populações, sendo, assim, mais informativos em relação ao ganho de peso médio, geralmente utilizado. Embora os resultados provenientes da modelagem mista linear tenham sido eficientes, muitas vezes a linearidade assumida do ganho de peso ao longo do tempo não é observada, sendo necessária a utilização de modelos não lineares para capturar comportamentos específicos das curvas consideradas (Spyrides, Struchiner, Barbosa, e Kac, 2008).

Elvira Beatriz Calvo et al. (2009) propuseram curvas de percentis de peso corporal e IMC por idade gestacional para mulheres grávidas, e essas curvas foram estimadas por meio do método chamado LMS. Esse método pressupõe que os dados podem ser normalizados através do uso de transformação de potência (λ), que aumenta uma cauda da distribuição e diminui a outra, removendo a assimetria. A potência ideal para obter normalidade é calculada para cada grupo de idade gestacional e resumida por três curvas suaves, denominadas curva L (λ - transformação de potência), curva M (tendência central) e curva S (coeficiente de variação). Essas três curvas, L, M e S, contêm informações suficientes para estabelecer qualquer curva de percentil e dão origem ao nome do método (Cole, 1988; Tj, 1990).

O método utilizado por Calvo et al. (2009) tem se mostrado bastante eficiente na geração de curvas de percentis para dados longitudinais. O pacote GAMLSS implementado no *software* R é uma evolução do método LMS, na medida em que permite modelar um quarto parâmetro, o da curtose. Esse método gerou as atuais curvas de crescimento infantil da

OMS (de Onis, 2006) e pode ser utilizado para gerar curvas de crescimento gestacional.

3.5 GANHO DE PESO GESTACIONAL E DESFECHOS ADVERSOS PARA A MÃE E PARA O BEBÊ

O ganho de peso gestacional é uma das causas que contribui de forma significativa para complicações na gravidez e, conseqüentemente, para o nascimento da criança. Por tal razão, tanto o ganho de peso gestacional insuficiente quanto o excessivo merecem a devida atenção por parte dos provedores de cuidados pré-natais.

Melhorar as expectativas de saúde da mãe durante a gestação e prevenir o risco potencial para desenvolver complicações mais tarde na vida deveriam ser o foco dos cuidados pré-natais, na medida em que isso poderia reduzir os custos com os cuidados de saúde, principalmente aqueles que incluem hospitalização (Aviram, Hod e Yogev, 2011). A gravidez é um fato único, um evento no qual o médico tem pelo menos dois pacientes: a mãe e o bebê. Em vista disso, deve ser levado em conta o equilíbrio necessário entre o ganho de peso da gestante, imprescindível para otimizar o tamanho do bebê, sem que, no entanto, se coloque em risco a saúde da mãe, o que é considerado essencial e ao mesmo tempo desafiador a curto e a longo prazo (Siega-Riz et al., 2009). Portanto, o ganho de peso gestacional deve refletir um balanço entre o desfecho ideal para o feto e para a mãe (Artal, Lockwood e Brown, 2010).

Embora existam outras abordagens para recomendações de ganho de peso gestacional, existe uma preferência dos pesquisadores de vários países por adotar as recomendações do *Institute of Medicine* (IOM) para a avaliação nutricional das gestantes, constantes em estudos que medem a associação entre ganho de peso gestacional e desfechos obstétricos (Siega-Riz et al., 2009). O primeiro relatório do IOM, publicado em 1990, recomenda o uso do IMC para classificar o peso pré-gestacional materno. As quatro categorias de IMC utilizadas nesse relatório foram selecionadas para serem coerentes com 90%, 120% e 135% dos padrões ideais para peso e altura do *Metropolitan Life Insurance Company* (MLI), o padrão mais utilizado

nos Estados Unidos, na época em que o relatório foi escrito. Desde então, a OMS desenvolveu o *National Heart Lung and Blood Institute*, tendo adotado o uso de novas categorias de IMC. As categorias de IMC da OMS são baseadas em diferentes considerações e, como resultado, são definidas diferentemente da forma em que foram definidas as categorias constantes no relatório do IOM (1990) (Rasmussen e Yaktine, 2009).

As atuais recomendações de ganho de peso do IOM, revisadas em 2009, diferem das de 1990 de duas maneiras: a primeira diz respeito aos pontos de corte para as categorias de IMC pré-gestacional, que ao invés de derivadas das tabelas do *Metropolitan Life Insurance* (MLI) passam a utilizar as categorias da OMS (Tabela 1); a segunda se refere ao fato de que as diretrizes atuais incluem uma variação de ganho de peso recomendado para mulheres obesas (Rasmussen e Yaktine, 2009) (tabela 2).

Tabela 1- Comparação das categorias de IMC pré-gestacional do *Metropolitan Life Insurance* (MLI) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), usadas pelo IOM.

Categorias	MLI (usadas período 1990-2009)	OMS (usadas a partir de 2009)
Baixo Peso	<19,8 kg/m ²	<18,5kg/m ²
Peso Normal (eutróficas)	19,8-26 kg/m ²	18,5-24,9 kg/m ²
Sobrepeso	26,1-29 kg/m ²	25,0-29,9 kg/m ²
Obesidade Classe I	>29 kg/m ²	30-34,9 kg/m ²
Obesidade Classe II	---	35-39,9 kg/m ²
Obesidade Classe III	---	≥40 kg/m ²

Fonte: IOM,2009 (Rasmussen e Yaktine, 2009).

Tabela 2- Comparação das recomendações do IOM (1990 e 2009) para ganho de peso gestacional, por categoria de IMC pré-gestacional.

Categoria de IMC Pré- gestacional⁽¹⁾	Intervalo de ganho de peso total (Kg) (1990-2009)	Intervalo de ganho de peso total (Kg) (a partir de 2009)
Baixo Peso	12,5-18	12,5-18
Peso Normal	11,5-16	11,5-16
Sobrepeso	7,0-11,5	7,0-11,5
Obesidade (Classes I, II e III)	7,0	5-9

Fonte: IOM, 2009 (Rasmussen e Yaktine, 2009).

(1) Classificação baseada nas tabelas do MLI no período de 1990-2009 e nos pontos de corte da OMS, a partir de 2009 (ver tabela 1).

De acordo com a Tabela 2, pode-se classificar o ganho de peso como Insuficiente (se abaixo do intervalo recomendado), Adequado (se dentro do intervalo recomendado) e Excessivo (se acima do intervalo recomendado).

Diversos estudos avaliam desfechos gestacionais indesejáveis e ganhos de peso insuficientes ou excessivos em relação a um padrão de referência. Nas subseções a seguir, serão descritos alguns desses estudos, divididos entre aqueles que avaliaram o impacto do ganho de peso insuficiente e os que avaliaram o do ganho de peso excessivo. O

Quadro 2 resume os estudos avaliados.

Quadro 2– Resumo dos artigos utilizados para comparação dos desfechos do estudo com ganho de peso insuficiente, excessivo ou ambos.

Ano Publicação	Autores	Desfechos	Ganho de Peso (excessivo/insuficiente)	Etnia/Cor da pele	N (período de coleta)	Delineamento
2011	Park et al. (2011)	-PIG; -GIG;	Ambos	48,3% brancas, não hispânicas; 18,5% pretas não hispânicas.	570.672 (2004-2007)	Transversal
2012	Liu et al. (2012)	-Distúrbios Hipertensivos; -Macrossomia; -GIG; -BPN; -PIG;	Ambos	99,43% Han.	292.568 (1993-2005)	Coorte Prospectivo
2013	Chung et al. (2013)	-Distúrbios Hipertensivos; -PIG; -GIG;	Ambos	94,05% europeias.	1.950 (2004-2011)	Coorte Prospectivo Multicêntrico
2013	da Fonseca et al. (2013)	-BPN	Insuficiente	53,1% pele branca.	712 (setembro a dezembro de 2011)	Transversal
2013	Gaillard et al. (2013)	-Distúrbios Hipertensivos; -Diabetes Gestacional; -Prematuridade; -PIG; -GIG;	Excessivo	57,8% holandesas ou europeias.	6.959 (2001-2005)	Coorte Prospectivo de base populacional
2013	Drehmer et al. (2013)	-Prematuridade; -PIG; -GIG;	Ambos	Predominaram mulheres com a cor da pele branca ou parda.	2.444 (1991-1995)	Coorte Prospectivo Multicêntrico
2013	Johnson et al. (2013)	-Distúrbios Hipertensivos; -Prematuridade; -PIG; -GIG	Ambos	43,4% caucasianas; 27,8% hispânicas.	8.293 8.291 (2003-2008)	Análise secundária a partir de um estudo Multicêntrico
2014	Padilha et al. (Padilha et al., 2015)	-Distúrbios Hipertensivos; -Diabetes Gestacional -Prematuridade; -BPN; -PIG; -GIG	Ambos	Brasileiras	827 (1999-2008)	Transversal
2014	Alberico et al. (2014)	-Macrossomia	Ambos	Italianas	14.109 (18 meses)	Coorte Prospectivo Multicêntrico
2014	Radhakrishnan et al. (2014)	-Prematuridade; -Distúrbios Hipertensivos; -BPN; -PIG; -GIG	Insuficiente	Indianas	1.462 (2010-2011)	Transversal
2014	Godoy et al. (2014)	-GIG	Excessivo	49,5% Caucasianas; 49,4% pele preta ou marrom.	1.052 (2011-2013)	Coorte de base populacional

Nas próximas sessões, serão discutidos os resultados dos trabalhos citados acima, com relação ao ganho de peso gestacional insuficiente e ganho de peso gestacional excessivo.

3.5.1 Ganho de Peso Gestacional Insuficiente

O ganho de peso gestacional insuficiente está relacionado com alguns desfechos obstétricos indesejáveis, tais como: baixo peso ao nascer, recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG) e prematuridade (Park et al., 2011; Liu, Dai, Dai e Li, 2012; Chung et al., 2013; Drehmer, Duncan, Kac e Schmidt, 2013; Johnson et al., 2013; Alberico et al., 2014; Fonseca et al., 2014; Radhakrishnan, Kolar e Nirmalan, 2014; Padilha et al., 2015). O Quadro 2 apresenta alguns trabalhos que relacionam o ganho de peso gestacional insuficiente com esses desfechos obstétricos.

A maioria dos estudos observados definiu os desfechos como segue: baixo peso ao nascer define um peso ao nascer inferior a 2.500 gramas (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009); recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) define aquele cujo peso é inferior ao 10º percentil (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009); e prematuridade, o parto inferior a 37 semanas de gestação (Drehmer, Duncan, Kac e Schmidt, 2013). Quando houver alguma definição diferente da que foi descrita será detalhada.

3.5.1.1 Fator de risco para baixo peso ao nascer

Salvatore Alberico et al. (2014) verificaram que o ganho de peso gestacional insuficiente foi significativamente relacionado com baixo peso ao nascer (RC: 2,0; IC95%: 1,6-2,8), ao nascer.

Em estudo realizado em Jundiaí – SP, Márcia da Fonseca et al.(2014), observaram que gestantes que tiveram ganho de peso insuficiente apresentaram risco de terem recém-nascidos com baixo peso ao nascer (RC: 2,85; IC95%: 1,51-5,38).

No estudo com mulheres grávidas chinesas (Liu, Dai, Dai e Li, 2012), o ganho de peso gestacional foi classificado de duas maneiras diferentes. Uma delas seguiu as recomendações do IOM (2009), e a outra categorizou o ganho de peso gestacional em quatro grupos: ganho

de peso baixo (<10kg), médio (10-15kg), alto (16-19kg) e muito alto (>20kg). O ganho de peso gestacional classificado como baixo (<10kg) apresentou risco para baixo peso ao nascer (RC: 1,6; IC95%: 1,5-1,8). Quando o ganho de peso gestacional foi classificado como insuficiente de acordo com as recomendações do IOM (2009), comportou-se de forma semelhante à categorização anterior, apresentando risco para o desfecho de baixo peso ao nascer (RC: 1,7; IC95%: 1,5-1,8).

Em seu trabalho, Radhakrishnan, Kolar e Nirmalan (2014) observaram que bebês nascidos de mães com ganho de peso abaixo do ideal tiveram médias de peso ao nascer significativamente mais baixas ($p < 0,001$) e estavam mais propensos a terem baixo peso ao nascer (menos de 1,5kg), embora essa associação não tenha sido estatisticamente significativa (RC: 3,00; IC95%: 0,59-15,01).

Patrícia de Carvalho Padilha et al. (2015) observaram que o ganho de peso insuficiente segundo as diretrizes do IOM (2009) foi fortemente associado ao baixo peso ao nascer (RC: 3,76; IC95%: 1,53-9,21).

3.5.1.2 Fator de risco para recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG)

No estudo de Sohyun Park et al. (2011), as mulheres foram divididas em dez faixas de IMC pré-gestacional, sendo que três faixas correspondem às mulheres eutróficas de acordo com o IOM (2009). Nesse mesmo estudo, o ganho de peso gestacional foi classificado segundo dois critérios: três, dois e um intervalos acima das recomendações do IOM (2009); e três, dois e um intervalos abaixo das recomendações do IOM (2009), sendo cada intervalo de 5 quilos. A menor e a maior razão de chance ajustada e seus respectivos intervalos de 95% de confiança, para mulheres com ganho de peso insuficiente em relação às com ganho de peso adequado para o desfecho PIG nesses três grupos, foram as seguintes: (RC: 1,41; IC95%: 1,33-1,50) e (RC: 2,41; IC95%: 1,99-2,92), respectivamente.

No estudo SCOPE (Chung et al., 2013), foram observadas razões de chance para a categoria de ganho de peso gestacional insuficiente, tanto não ajustada para fatores de confusão, como ajustada para fatores de confusão. Nas duas situações, o ganho de peso insuficiente foi fator de risco para PIG (RC: 1,85; IC95%: 1,13-3,03) e (RC: 1,79; IC95%: 1,06-3,00), respectivamente.

Segundo o estudo de Liu et al. (2012) para a caracterização de ganho de peso gestacional, de acordo com as recomendações do IOM (2009), quando o ganho de peso foi insuficiente, apresentou risco para PIG (RC: 1,6; IC95%: 1,5-1,6). O mesmo ocorreu com a outra caracterização de ganho de peso gestacional; quando o ganho de peso gestacional foi baixo (<10kg), apresentou risco para PIG (RC: 1,5; IC95%: 1,4-1,5).

Drehmer et al. (2013), em seu trabalho com o objetivo de investigar a associação entre o ganho de peso semanal durante o segundo e terceiro trimestres, de acordo com as recomendações do IOM (2009), e os desfechos maternos e fetais, verificaram que o ganho de peso total insuficiente foi associado a maiores riscos de nascimentos PIG (RR: 1,60; IC95%: 1,19-2,15). No segundo trimestre, também foi observado, para ganho de peso insuficiente, maior risco de nascimentos PIG (RR: 1,72; IC95%: 1,26-2,33). Nenhuma associação foi encontrada com ganho de peso insuficiente no terceiro trimestre.

No trabalho de Julie Johnson et al. (2013) foram realizadas duas análises, uma levando em consideração o IMC pré-gravidez autorrelatado e outra levando em consideração o peso a partir da primeira visita do estudo. Na segunda análise, mulheres que estavam com peso normal e que obtiveram ganho de peso insuficiente estavam mais propensas a terem um recém-nascido PIG (RC: 1,9; IC95%: 1,4-2,6).

Padilha et al. (2015) observaram que o ganho de peso insuficiente de acordo com as diretrizes do IOM (2009) também foi fator de risco para PIG (RC: 5,77; IC95%: 2,10-15,8).

3.5.1.3 Fator de risco para prematuridade

Drehmer et al. (2013) verificaram que o ganho de peso total insuficiente foi associado a maiores riscos de nascimentos prematuros (RR: 1,45; IC95%: 1,00-2,11).

Em seu trabalho, Johnson et al. (2013), quando realizada a análise a partir do peso pré-gestacional autorrelatado, observaram que mulheres com IMC pré-gravidez normal que tiveram ganho de peso insuficiente de acordo com o recomendado pelo IOM (2009) apresentaram maior risco de nascimento prematuro espontâneo (RC: 2,0; IC95%: 1,3-3,2).

Radhakrishnan, Kolar e Nirmalan (2014) observaram que os partos prematuros foram mais comuns em mulheres com ganho de peso insuficiente (RC: 3,58; IC95%: 1,75-7,32).

3.5.1.4 Fator de proteção para outros desfechos

No estudo de Park et al. (2011), mulheres que correspondem à categoria das eutróficas de acordo com IOM (2009), quando ganharam peso insuficiente segundo as diretrizes do IOM (2009), apresentaram proteção para recém-nascidos GIG, sendo a menor e a maior razão de chance ajustada do intervalo (RC: 0,40; IC95%: 0,34-0,48) e (RC: 0,64; IC95%: 0,59-0,69), respectivamente.

No trabalho de Liu et al. (2012), foi observado que o ganho de peso insuficiente, para os desfechos de macrosomia e GIG na classificação baixo ganho de peso (<10kg), era um fator de proteção: RC: 0,6; IC95%: 0,5-0,6 e RC: 0,7; IC95%: 0,6-0,7, respectivamente. Para distúrbios hipertensivos, o baixo ganho de peso gestacional (<10kg) também se mostrou fator de proteção (RC: 0,7; IC95%: 0,7-0,8). No mesmo trabalho, utilizando a caracterização de ganho de peso gestacional de acordo com o IOM (2009), o ganho de peso gestacional insuficiente comportou-se de forma semelhante à outra classificação de ganho de peso gestacional utilizada no trabalho. Ou seja, também apresentou fator de proteção para os desfechos macrosomia e GIG (RC: 0,6; IC95%: 0,5-0,6 e RC: 0,6; IC95%: 0,6-0,6,

respectivamente). Para o desfecho distúrbios hipertensivos, também foi observado fator de proteção (RC: 0,7; IC95%: 0,7-0,8).

Johnson et al. (2013), na análise que utiliza o peso pré-gestacional autorrelatado, observaram que mulheres com IMC pré-gravidez normal que tiveram ganho de peso insuficiente de acordo com IOM(2009) apresentaram chance reduzida de darem à luz um recém-nascido GIG (RC: 0,5; IC95%: 0,3-0,8). Quando considerado o peso registrado na primeira visita do estudo, as mulheres que estavam com peso normal e obtiveram ganho de peso insuficiente estavam menos propensas a desenvolver hipertensão gestacional (RC: 0,6; IC95%: 0,4-0,9).

Alberico et al. (2014) observaram, através da razão de chance ajustada, que o ganho de peso gestacional materno abaixo do recomendado não foi significativamente associado a uma redução de macrossomia (RC: 0,8; IC95%: 0,3-1,8).

3.5.2 Ganho de Peso Gestacional Excessivo

Estudos que observaram ganho de peso gestacional excessivo relacionaram essa característica com a ocorrência de desfechos maternos e fetais indesejáveis, sendo alguns deles: macrossomia, recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG) e distúrbios hipertensivos (Park et al., 2011; Liu, Dai, Dai e Li, 2012; Drehmer, Duncan, Kac e Schmidt, 2013; Gaillard et al., 2013; Johnson et al., 2013; Alberico et al., 2014; Godoy, Nascimento, Kasawara, Hatsue Oushiro e Surita, 2014; Padilha et al., 2015). Um único trabalho (Drehmer, Duncan, Kac e Schmidt, 2013) observaram que, quando o ganho de peso foi excessivo no terceiro trimestre, havia um maior risco de nascimentos prematuros (RR: 1,70; IC95%: 1,08-2,70).

Recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) são definidos como aqueles cujo peso é superior ao 90º percentil (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009). São

considerados distúrbios hipertensivos maternos pré-eclâmpsia, eclâmpsia e hipertensão gestacional (Drehmer, Duncan, Kac e Schmidt, 2013).

A definição de macrossomia, conforme revisão sistemática de Rossi, Mullin e Prefumo (2013), apresenta variações. Alguns autores definem como macrossômicos os recém-nascidos com peso superior a 4.000 gramas, ao passo que outros autores sugerem aumentar o limiar para 4.500 ou 5.000 gramas, independentemente da idade gestacional.

3.5.2.1 Fator de risco para recém-nascido grande para idade gestacional (GIG)

Park et al. (2011) observaram que mulheres pertencentes à categoria das eutróficas, de acordo com IOM (2009), e que tiveram ganho de peso excessivo de acordo com essas diretrizes apresentaram recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG). A menor e a maior razão de chance ajustada e seus respectivos intervalos de 95% de confiança para recém-nascidos GIG foi de (RC:1,59; IC95%: 1,50-1,69) e (RC: 5,27; IC95%: 4,40-6,30), respectivamente.

No estudo de Liu et al. (2012), o ganho de peso gestacional apresentou risco para GIG nas categorias alto (16-19kg) e muito alto (≥ 20 kg), conforme podem ser observados através de suas razões de chance ajustadas (RC: 1,6; IC95%: 1,5-1,7) ; (RC: 2,6; IC95%: 2,5-2,8), respectivamente. Na caracterização de ganho de peso gestacional, de acordo com IOM (2009) no que se refere ao ganho de peso excessivo, também foi observado risco para GIG, conforme sua razão de chance (RC: 1,9; IC95%: 1,8-1,9).

No estudo de Gaillard et al. (2013), em comparação com o ganho de peso insuficiente ou com o ganho de peso adequado, o ganho de peso gestacional excessivo foi associado a um maior risco de GIG (RC: 2,17; IC95%: 1,72-2,74).

No trabalho realizado com estudo SCOPE (Chung et al., 2013), a categoria de ganho de peso gestacional excessivo, apresentou fator de risco para GIG. Isto foi observado tanto através da razão de chance não ajustada para fatores de confusão, quanto através da razão de

chance ajustada para fatores de confusão (RC: 3,92; IC95%: 2,21-6,97); (RC: 4,45; IC95%: 2,49-7,99), respectivamente.

No trabalho de Drehmer et al. (2013), realizado com 2.244 mulheres brasileiras, verificou-se que o ganho de peso total excessivo foi relacionado com maior risco de GIG (RR: 2,12; IC95%: 1,55-2,89). Mulheres com ganho de peso excessivo no segundo trimestre também apresentaram maior risco de GIG (RR: 1,64; IC95%: 1,16-2,31).

Johnson et al. (2013), em sua análise que utiliza IMC pré-gestacional autorrelatado, após o ajuste para algumas variáveis, verificaram que mulheres com IMC pré-gestacional normal que ganharam peso excessivo de acordo com as diretrizes do IOM (2009) apresentaram maior risco de terem recém-nascidos GIG (RC: 1,7; IC95%: 1,3-2,3).

No estudo transversal de Padilha et al. (2015), realizado com 827 mulheres do Rio de Janeiro, não houve associação de ganho de peso excessivo com GIG, tanto não ajustando como ajustando para fatores de confusão (RC: 0,93; IC95%: 0,48-1,82) e (RC: 0,95; IC95%: 0,48-1,86), respectivamente.

No estudo de base populacional realizado com mulheres no pós-parto na cidade de Campinas, analisando a associação entre ganho de peso excessivo e recém-nascido GIG, foi observado risco para esse desfecho (RC: 2,83; IC95%: 1,19-6,76) (Godoy, Nascimento, Kasawara, Hatsue Oushiro e Surita, 2014).

3.5.2.2 Fator de risco para macrosomia

No estudo de Liu et al. (2012), realizado com mulheres grávidas chinesas, verificou-se que o ganho de peso gestacional nas categorias alto (16-19kg) e muito alto (≥ 20 kg) apresentaram maior chance de macrosomia, conforme suas razões de chance (RC: 1,7; IC95%: 1,6-1,8); (RC: 3,0; IC95%: 2,8-3,1), respectivamente. Quando o ganho de peso gestacional foi classificado segundo as recomendações do IOM (2009), no que se refere a

ganho de peso excessivo, também foi observado risco para macrosomia, conforme sua razão de chance (RC: 2,0; IC95%: 1,9-2,1).

No trabalho de Alberico et al. (2014), realizado com 14.109 mulheres italianas, e comparando mulheres cujo ganho de peso durante a gravidez tinha sido excessivo, conforme o IOM (2009) com mulheres cujo ganho de peso tinha sido adequado, foi encontrada uma associação entre esse quadro e a macrosomia (RC:1,9; IC95%: 1,6-2,2).

3.5.2.3 Fator de risco para distúrbios hipertensivos

Liu et al. (2012) verificaram que o excesso de ganho de peso gestacional apresentou risco para distúrbios hipertensivos nas categorias de ganho de peso alto (16-19kg) e muito alto (≥ 20 kg) (RC: 2,2; IC95%: 1,9-2,6) e (RC: 2,9; IC95%: 1,6-5,3), respectivamente. Quando o ganho de peso gestacional foi caracterizado conforme as recomendações do IOM (2009), o ganho de peso excessivo apresentou risco para distúrbios hipertensivos, (RC: 1,6; IC95%: 1,5-1,8).

Jonhson et al. (2013), em sua análise utilizando IMC pré-gestacional autorrelatado, verificaram que mulheres com IMC pré-gestacional normal que ganharam peso excessivo de acordo com as diretrizes do IOM (2009) apresentaram maior risco de desenvolverem hipertensão gestacional (RC: 1,5; IC95%: 1,2-1,8) e pré-eclâmpsia (RC: 2,5; IC95%: 1,6-3,9). Em sua análise, utilizando mulheres com peso registrado na primeira visita do estudo, as mulheres que tinham IMC pré-gestacional normal e ganharam peso excessivo, de acordo com o recomendado pelas diretrizes do IOM (2009), não apresentaram mais risco significativo de desenvolverem hipertensão gestacional (RC: 1,2; IC95%: 0,9-1,4).

No estudo de Gaillard et al. (2013), comparando mulheres que ganharam peso insuficiente ou adequado durante a gestação de acordo com IOM (2009), o ganho de peso gestacional excessivo foi associado a um maior risco de hipertensão gestacional (RC: 2,07; IC95%: 1,43-2,99).

3.5.2.4 Fator de proteção para outros desfechos

No estudo de Park et al. (2011), mulheres eutróficas, que ganharam peso excessivo, de acordo com as recomendações do IOM (2009), apresentaram proteção para recém-nascidos FIG. A menor e a maior razão de chance ajustada foram (RC: 0,39; IC95%: 0,34-0,44) e (RC: 0,68; IC95%: 0,64-0,73), respectivamente.

No estudo com mulheres grávidas chinesas, Liu et al. (2012) observaram que o ganho de peso gestacional alto (16-19kg) e o muito alto (≥ 20 kg) foram protetores para o recém-nascido de baixo peso ao nascer, conforme razão de chance ajustada (RC: 0,6; IC95%: 0,5-0,7); (RC: 0,4; IC95%: 0,3-0,6), respectivamente. Nessa mesma caracterização de ganho de peso gestacional, no que se refere a ganho alto (16-19kg) e muito alto (≥ 20 kg), ocorreu o mesmo para o desfecho de recém-nascidos FIG (RC: 0,6; IC95%: 0,6-0,7); (RC: 0,4; IC95%: 0,4-0,5), respectivamente. No mesmo trabalho, na categorização de ganho de peso gestacional de acordo com as recomendações do IOM (2009), também foi observada proteção para os desfechos BPN e FIG, quando o ganho de peso gestacional foi excessivo (RC: 0,6; IC95%: 0,5-0,7) e (RC: 0,6; IC95%: 0,6-0,6), respectivamente.

No trabalho que utilizou dados do estudo SCOPE (Chung et al., 2013), para categoria de ganho de peso gestacional excessivo, foi observado fator de proteção para FIG (RC: 0,67; IC95%: 0,46-0,99).

No trabalho de Drehmer et al. (2013), foi observado que o ganho de peso total excessivo era fator de proteção para nascimentos FIG (RR: 0,53; IC95%: 0,35-0,81).

Johnson et al. (2013), em sua análise que utilizou o peso pré-gravidez autorrelatado, após o ajuste para algumas variáveis, observaram que mulheres com IMC pré-gravidez normal que tiveram ganho de peso excessivo de acordo com as recomendações do IOM (2009) estavam menos propensas a terem recém-nascido FIG (RC: 0,6; IC95%: 0,5-0,7).

Segundo o estudo de Gaillard et al. (2013), comparando mulheres que ganharam peso insuficiente ou adequado durante a gestação, o ganho de peso gestacional excessivo foi associado com baixo risco de parto prematuro (RC: 0,67; IC95%: 0,46-0,98) e recém-nascidos FIG (RC: 0,34; IC95%: 0,26-0,46).

No estudo transversal de Padilha et al. (2015), realizado com 827 mulheres do Rio de Janeiro, o ganho de peso excessivo não foi fator protetor para os desfechos de baixo peso ao nascer, observando razão de chance não ajustada e ajustada para fatores de confusão (RC: 0,99; IC95%: 0,33-2,33) e (RC: 1,09; IC95%: 0,36-3,33), respectivamente. O mesmo foi observado para recém-nascidos FIG, sendo as razões de chance não ajustada e ajustada para fatores de confusão iguais a 1,33 (IC95%: 0,40-4,42) e 1,32 (IC95%: 0,40-4,41), respectivamente.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Gerar, para mulheres eutróficas, curvas padrão de ganho de peso gestacional, capazes de prever alguns desfechos adversos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Selecionar o melhor modelo para gerar curvas de peso gestacional; e
- b) Verificar a capacidade preditiva das curvas geradas.

5 REFERÊNCIAS

- Abrams B, Altman SL, Pickett KE. Pregnancy weight gain: still controversial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000 May 1;71(5):1233s – 1241s.
- Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan 15;14(1):23.
- Altunay C, Kondolot M, Poyrazoğlu S, Öztürk A, Mazıcıoğlu MM, Kurtoğlu S. Weight and height percentiles for 0-84-month-old children in Kayseri-A central Anatolian city in Turkey. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2011;3(4):184.
- Artal R, Lockwood CJ, Brown HL. Weight Gain Recommendations in Pregnancy and the Obesity Epidemic: *Obstet. Gynecol.* 2010 Jan;115(1):152–5.
- Atalah Samur E, Castillo L. C, Castro Santoro R, Aldea P. A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Méd Chile.* 1997 Dec;125(12):1429–36.
- Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: Implications for pregnancy outcome and long-term risks—a link to maternal nutrition. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2011 Nov;115, Supplement 1:S6–10.
- Barros DC de, Saunders C, Leal M do C. Avaliação nutricional antropométrica de gestantes brasileiras: uma revisão sistemática: [revisão]. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2008 Dec;8(4):363–76.
- Beyerlein A, Schiessl B, Lack N, Kries R von. Optimal gestational weight gain ranges for the avoidance of adverse birth weight outcomes: a novel approach. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009 Dec 1;90(6):1552–8.
- Borghi E, De Onis M, Garza C, Van den Broeck J, Frongillo EA, Grummer-Strawn L, et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Stat. Med.* 2006;25(2):247–65.
- Brown JE, Brown CJ, Butts WT. A Discussion of the Genetic Aspects of Weight, Mature Weight and Rate of Maturing in Hereford and Angus Cattle. *J. Anim. Sci.* 1972 Apr 1;34(4):525–37.
- Brown JE, Fitzhugh HA, Cartwright TC. A Comparison of Nonlinear Models for Describing Weight-Age Relationships in Cattle. *J. Anim. Sci.* 1976 Apr 1;42(4):810–8.
- Burchinal MR, Nelson L, Poe M. Iv. Growth Curve Analysis: An Introduction to Various Methods for Analyzing Longitudinal Data. *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* 2006 Dezembro;71(3):65–87.
- Buuren SV. Growth references. *Growth Disord.* 2nd ed. Londres: Hodder Arnold; 2007. p. 165–81.

- Buuren S van, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Stat. Med.* 2001;20(8):1259–77.
- Calvo EB, López LB, Balmaceda YDV, Poy MS, González C, Quintana L, et al. Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009;22(1):36–42.
- Candel RV, Cucarella EH. Curva de ganancia ponderal de la gestante de bajo riesgo y su relación con el peso del recién nacido. *Matronas Profesión.* 2009;(4):6–13.
- Carmichael S, Abrams B, Selvin S. The pattern of maternal weight gain in women with good pregnancy outcomes. *Am. J. Public Health.* 1997 Dezembro;87(12):1984–8.
- Cedergren MI. Optimal Gestational Weight Gain for Body Mass Index Categories: *Obstet. Gynecol.* 2007 Oct;110(4):759–64.
- Chung JGY, Taylor RS, Thompson JMD, Anderson NH, Dekker GA, Kenny LC, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013 Abril;167(2):149–53.
- Cole TJ. Fitting Smoothed Centile Curves to Reference Data. *J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc.* 1988 Jan 1;151(3):385–418.
- Cole TJ. Do growth chart centiles need a face lift? *BMJ.* 1994;308(6929):641.
- Cole TJ. The development of growth references and growth charts. *Ann. Hum. Biol.* 2012 Jul 11;39(5):382–94.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat. Med.* 1998 Fevereiro;17(4):407–29.
- Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat. Med.* 1992;11(10):1305–19.
- Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. *Nutrition During Pregnancy: Part I: Weight Gain, Part II: Nutrient Supplements* [Internet]. Washington: National Academy Press; 1990 [cited 2015 Feb 4]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/1451/nutrition-during-pregnancy-part-i-weight-gain-part-ii-nutrient>
- D’agostino RB, Belanger A, D’agostino RB. A Suggestion for Using Powerful and Informative Tests of Normality. *Am. Stat.* 1990 Nov 1;44(4):316–21.
- Davidian M, Giltinan DM. *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data.* CRC Press; 1995.

- Dearborn WF, Rothney JWM, Shuttleworth FK. Data on the Growth of Public School Children. *Am. J. Med. Sci.* 1938;196(5):739.
- Dethlefsen LA, Prewitt JMS, Mendelsohn ML. Analysis of Tumor Growth Curves. *J. Natl. Cancer Inst.* 1968 Feb 1;40(2):389–405.
- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lönnerdal B. Growth of breast-fed and formula-fed infants from 0 to 18 months: the DARLING Study. *Pediatrics.* 1992;89(6):1035–41.
- Drehmer M. Ganho de peso gestacional, desfechos adversos da gravidez e retenção de peso pós-parto. 2010 [cited 2015 Jan 9]; Available from: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/26934>
- Drehmer M, Duncan BB, Kac G, Schmidt MI. Association of Second and Third Trimester Weight Gain in Pregnancy with Maternal and Fetal Outcomes. *PLoS ONE.* 2013 Jan 30;8(1):e54704.
- Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 Jan 1;23(1):47–51.
- Fagundes AA, Coitinho D. Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Sér. Normas E Manuais Téc. [Internet]. 2004 [cited 2015 Jan 15]; Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=444737&indexSearch=ID>
- Ferreira AA. Avaliação do crescimento de crianças: a trajetória das curvas de crescimento. *DEMETRA Aliment. Nutr. Saúde.* 2013;7(3):191–202.
- Fitzhugh HA. Analysis of Growth Curves and Strategies for Altering Their Shape. *J. Anim. Sci.* 1976 Apr 1;42(4):1036–51.
- Fonseca MRCC da, Laurenti R, Marin CR, Traldi MC, Fonseca MRCC da, Laurenti R, et al. Gestational weight gain and birth weight of the newborn: a cross-sectional study in Jundiaí, São Paulo, Brazil. *Ciênc. Amp Saúde Coletiva.* 2014 May;19(5):1401–7.
- Fredriks AM, van Buuren S, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. Body index measurements in 1996–7 compared with 1980. *Arch. Dis. Child.* 2000;82(2):107–12.
- Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, Jaddoe VWV. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity.* 2013;21(5):1046–55.
- GAMLSS. Generalized additive models for location, scale and shape: statistical modelling at its best [Internet]. GAMLSS. 2015 [cited 2014 Dec 20]. Available from: <http://www.gamlss.org/>

- Godoy AC, Nascimento SL, Kasawara KT, Hatsue Oushiro N, Surita FG. A Population-Based Study on Gestational Weight Gain according to Body Mass Index in the Southeast of Brazil. *Physiol. J.* 2014 May 25;2014:e956960.
- Guelinckx I, Beckers K, Vansant G, Devlieger R. Construction of weight gain charts in a low-risk obstetric Belgian population. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010;69(1):57–61.
- Guerra A. As novas curvas da OMS para a avaliação do crescimento do lactente e da criança. *Acta Pediatr Port.* 2006;37:109–12.
- Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF. NCHS growth curves for children birth-18 years [Internet]. DTIC Document; 1977. Available from: <http://oai.dtic.mil/oai/oai?verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA433981>
- Hunt R. Plant growth curves. The functional approach to plant growth analysis. 1982.
- Institute for Statistics and Mathematics. The R Project for Statistical Computing [Internet]. R. 2015 [cited 2014 Dec 20]. Available from: <http://www.r-project.org/>
- Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Hauth JC, Spong CY, et al. Pregnancy Outcomes With Weight Gain Above or Below the 2009 Institute of Medicine Guidelines. *Obstet. Gynecol.* 2013 May;121(5):969–75.
- Johnson NL. Systems of frequency curves generated by methods of translation. *Biometrika.* 1949;149–76.
- Kac G, Nucci LB, Spyrides MHC, Duncan BB, Schmidt MI. Evaluation of the ability of a Latin-American gestational weight curve to predict adverse pregnancy outcomes. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009 Setembro;106(3):223–6.
- Kandraju H, Agrawal S, Geetha K, Sujatha L, Subramanian S, Murki S. Gestational age-specific centile charts for anthropometry at birth for South Indian infants. *Indian Pediatr.* 2012;49(3):199–202.
- Kelly A, Kevany J, de Onis M, Shah PM. A WHO collaborative study of maternal anthropometry and pregnancy outcomes. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996 Jun;53(3):219–33.
- Kim K, Timm N. Univariate and Multivariate General Linear Models: Theory and Applications with SAS, Second Edition. CRC Press; 2006.
- Kollo T, Rosen D von. Advanced Multivariate Statistics with Matrices. Springer; 2006.
- Kshirsagar A, Smith W. Growth Curves. CRC Press; 1995.
- Kuczumarski Rj, Ogden Cl, Guo Ss, Grummer-Strawn Lm, Flegal Km, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat.* 11. 2002 May;(246):1–190.

- Lamp L. Limitation of Growth Chart Curves in Terms of Individual Growth Biology. *Handb. Growth Growth Monit. Health Dis.* [Internet]. Springer; 2012 [cited 2014 Aug 12]. p. 3013–27. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-1795-9_181
- Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Body fat percentile curves for US children and adolescents. *Am. J. Prev. Med.* 2011;41(4):S87–92.
- Leone C. Curvas de Crescimento. *Jorn. Científicas NISAN - Núcleo Interdepartamental Segur. Aliment. E Nutr.* 2008;2009. Baueri, SP: Manole Ltda; 2013. p. 290.
- Liu Y, Dai W, Dai X, Li Z. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy: a 13-year study of 292,568 cases in China. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012 Oct 1;286(4):905–11.
- Marcondes E. Normas para o Diagnóstico e a Classificação dos Distúrbios do Crescimento e da Nutrição - Última Versão. *Pediatria (S.Paulo)*. 1982;4:307–26.
- Mardones F, Rosso P. A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Matern. Child. Nutr.* 2005;1(2):77–90.
- Marques RM, Marcondes E, Berquó E, Prandi R, Yunes J. Crescimento e Desenvolvimento Pubertário em Crianças e Adolescentes Brasileiros: II Altura e Peso. Editora Brasileira de Ciências; 1982.
- Meredith HV. A “Physical Growth Record” for Use in Elementary and High Schools. *Am. J. Public Health Nations Health.* 1949 Jul;39(7):878–85.
- National Center for Health Statistics. NCHS Growth Curves for Children 0-18 Years, United States. 1977 Nov;
- Nucci LB, Duncan BB, Mengue SS, Branchtein L, Schmidt MI, Fleck ET. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 2001 Dec;17(6):1367–74.
- De Onis M. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. 2006 [cited 2014 Jul 12]; Available from: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=XF2006410216>
- Onis M de, Onyango AW. The Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the growth of breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2003;92(4):413–9.
- Onis M de, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ.* 2007 Sep;85(9):660–7.

- Oppermann MLR, Duncan BB, Mengue SS, Ramos JGL, Serruya SJ, Schmidt MI. Distribuição da altura uterina ao longo da gestação em uma coorte brasileira: comparação com a curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia. *Rev. Bras. Ginecol. E Obstetrícia*. 2006;28(9):513–22.
- De Ortis M, Yip R. The WHO growth chart: historical considerations and current scientific issues. 1996 [cited 2014 Aug 12]; Available from: http://www.who.int/entity/childgrowth/publications/WHO_growth_charts.pdf
- Padilha P de C, Barros DC, Campos ABF, Ayeta AC, Queiróz JA, Saunders C. Performance of an anthropometric assessment method as a predictor of low birthweight and being small for gestational age. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2015;28(3):292–9.
- Paiva CSM, Freire DMC, Cecatti JG. Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma (GAMLSS) na Modelagem de Curvas de Referência. *Rev. Bras. Ciênc. Saúde*. 2010 Apr 30;12(3):289–310.
- Pan J-X, Fang K-T. *Growth Curve Models and Statistical Diagnostics*. Springer Science & Business; 2012.
- Park S, Sappenfield WM, Bish C, Salihu H, Goodman D, Bensyl DM. Assessment of the Institute of Medicine Recommendations for Weight Gain During Pregnancy: Florida, 2004–2007. *Matern. Child Health J*. 2011 Apr 1;15(3):289–301.
- Quetelet L-A-J. *A Treatise on Man and the Development of His Faculties*. *Obes. Res*. 1994 Jan 1;2(1):72–85.
- Radhakrishnan U, Kolar G, Nirmalan PK. Cross-sectional study of gestational weight gain and perinatal outcomes in pregnant women at a tertiary care center in southern India. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2014;40(1):25–31.
- Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy:: Reexamining the Guidelines*. Washington: National Academies Press; 2009.
- Rigby RA, Stasinopoulos DM. Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the Box-Cox power exponential distribution. *Stat. Med*. 2004;23(19):3053–76.
- Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J. R. Stat. Soc. Ser. C Appl. Stat*. 2005;54(3):507–54.
- Rigby RA, Stasinopoulos DM. Using the Box-Cox t distribution in GAMLSS to model skewness and kurtosis. *Stat. Model*. 2006;6(3):209–29.

- Rossi AC, Mullin P, Prefumo F. Prevention, Management, and Outcomes of Macrosomia: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013 Oct;68(10):702–9.
- Rosso P. A new chart to monitor weight gain during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985 Mar 1;41(3):644–52.
- Royston P, Wright EM. A method for estimating age-specific reference intervals (“normal ranges”) based on fractional polynomials and exponential transformation. *J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc.* 1998;161(1):79–101.
- Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat. Med.* 2000;19(21):2943–62.
- SAS Institute Inc. SAS/ETS 9.2 User’s Guide [Internet]. 2008 [cited 2014 Aug 25]. Available from: <http://support.sas.com/documentation/cdl/en/etsug/60372/HTML/default/viewer.htm>
- Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti AC e, et al. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed With a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care.* 2001 Jul 1;24(7):1151–5.
- Seber GAF, Wild CJ. *Nonlinear Regression.* John Wiley & Sons; 2003.
- Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos M-K, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009 Outubro;201(4):339.e1–339.e14.
- Siqueira AAF de, Ciari Junior C, Mattos ILB, Buralli KO, Baptista Filho M, Schor N, et al. Aplicação de uma curva de ganho de peso para gestantes. 2012 Nov 5 [cited 2015 Jan 15]; Available from: <http://repositoriodigital.academica.mx/jspui/handle/987654321/113575>
- Soares NT. Um novo referencial antropométrico de crescimento: significados e implicações. *Rev Nutr.* 2003;16(1):93–104.
- Spyrides MHC, Struchiner CJ, Barbosa MTS, Kac G. Effect of predominant breastfeeding duration on infant growth: prospective study using nonlinear mixed effect models. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2008 Jun;84(3):237–43.
- Stasinopoulos M, Rigby B, Akantziliotou C. Instructions on how to use the gamlss package in R Second Edition [Internet]. 2008. Available from: <http://www.gamlss.org/wp-content/uploads/2013/01/gamlss-manual.pdf>
- Stasinopoulos M, Rigby B, Voudouris V, Akantziliotou C. Package “gamlss” [Internet]. 2014. Available from: <http://www.gamlss.org/>

- Tanner JM. A Concise History of Growth Studies from Buffon to Boas. In: Falkner F, Tanner JM, editors. Hum. Growth [Internet]. Springer US; 1979 [cited 2014 Jun 13]. p. 515–93. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-0817-1_17
- Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. Arch. Dis. Child. 1966 Oct;41(219):454–71.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. Arch. Dis. Child. 1966 Dec 1;41(220):613–35.
- Theron GB, Thompson ML. A centile chart for weight gain in pregnancy for the urban population of the Western Cape, South Africa. Int. J. Gynecol. Obstet. 1990 Outubro;33(2):127–33.
- Timm N. Applied Multivariate Analysis. Springer; 2002.
- Tj C. The LMS method for constructing normalized growth standards. Eur. J. Clin. Nutr. 1990 Jan;44(1):45–60.
- Victora CG, Araújo CL, de Onis M. Uma nova curva de crescimento para o século XXI. Rev Paul Pediatr. 2010;28(4):1–20.
- Vonsh E, Chinchilli VM. Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements. CRC Press; 1996.
- Wade A, Kurmanavicius J. Creating unbiased cross-sectional covariate-related reference ranges from serial correlated measurements. Biostatistics. 2009 Jan 1;10(1):147–54.
- Wong W, Tang NLS, Lau TK, Wong TW. A New Recommendation for Maternal Weight Gain in Chinese Women. J. Am. Diet. Assoc. 2000 Jul;100(7):791–6.
- World Health Organization. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee [Internet]. Geneva: WHO; 1995 [cited 2014 Aug 12]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>
- Zeferino A, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do crescimento. J. Pediatr. (Rio J.). 2003;79:S23–32.
- Zwietering MH, Jongenburger I, Rombouts FM, Riet K van 't. Modeling of the Bacterial Growth Curve. Appl. Environ. Microbiol. 1990 Jun 1;56(6):1875–81.
- Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 1994;844:1–100.

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000 Jul 1;183(1):s1-22.

**6 ARTIGO 1 – UMA APLICAÇÃO DO MÉTODO GAMLSS NA
CONSTRUÇÃO DE CURVA DE PESO GESTACIONAL UTILIZANDO
UMA COORTE DE GESTANTES EUTRÓFICAS BRASILEIRAS**

Uma aplicação do método GAMLSS na construção de curva de peso gestacional
utilizando uma coorte de gestantes eutróficas brasileiras

*GAMLSS method application in the construction of the gestational weight curve in a
cohort of eutrophic Brazilian pregnant women*

Ana Rita de Assumpção Mazzini, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao Periódico: Cadernos de Saúde Pública

Resumo

Introdução: O controle do ganho de peso gestacional é um dos componentes dos cuidados pré-natais. Vários gráficos e tabelas que estabelecem objetivos de ganho de peso durante a gestação estão disponíveis. Porém muitos desses instrumentos em utilização atualmente são questionados.

Objetivo: O objetivo do estudo foi construir curvas padrão para ganho de peso gestacional a partir da metodologia estatística utilizada para a construção das curvas padrão de crescimento infantil da OMS (método GAMLSS).

Método: Para a construção da curva de peso gestacional, foram utilizados dados de 1.179 gestantes eutróficas que não apresentaram os seguintes desfechos adversos: diabetes mellitus gestacional, distúrbios hipertensivos durante a gestação, parto prematuro (<37 semanas de duração), bebês com baixo peso ao nascer, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, recém-nascidos grandes para a idade gestacional e macrosomia. As gestantes foram selecionadas do estudo de coorte denominado Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), cuja coleta foi realizada no período de 1991-1995, em seis capitais brasileiras (Rio de Janeiro, Porto Alegre, São Paulo, Fortaleza, Salvador e Manaus). Para o ajuste da curva, utilizou-se o pacote *gamlss* do *software* R. Foram testados vários modelos, e, selecionou-se aquele que melhor se ajustou aos dados, segundo o critério de informação de Akaike. Com base no modelo selecionado, foram estimados os percentis 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 e 97, para cada idade gestacional (da 7^a semana a 41^a semana gestacional).

Conclusão: Concluiu-se que a metodologia utilizada é bastante flexível e pode ser aplicada em coortes atuais de gestantes brasileiras. Isso possibilita gerar curvas tanto para peso, quanto para índice de massa corporal, o que permitirá a criação de novas recomendações de ganho de peso gestacional, específicas para a população brasileira.

Palavras-chave: Curva de peso gestacional; Método GAMLSS; Gravidez.

Abstract

Introduction: Gestational weight gain control is one of the components of prenatal care. Several graphs and tables which establish weight gain goals during pregnancy are available. However several of the instruments currently used are questioned in terms of their usage.

Purpose: The purpose of the study was construct standard curves for gestational weight gain based on the statistical methodology used for the construction of child growth

standard curves from the WHO (GAMLSS method).

Method: For the construction of the gestational weight curve, data from 1,179 eutrophic pregnant women who did not present the following adverse outcomes were used: gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders during pregnancy, premature delivery (<37 weeks), low birth weight babies, small for gestational age newborns, large for gestational age newborns and macrosomia. The pregnant women were chosen from a cohort study called Brazilian Gestational Diabetes Study, whose collection was carried out in the period between 1991-1995, in six Brazilian capital cities (Rio de Janeiro, Porto Alegre, São Paulo, Fortaleza, Salvador and Manaus). For the curve adjustment, *gamlss* package of R-*software* was used. Several models were tested, and the one which best adjusted to the data, according to Akaike's information criteria, was selected. Based on the selected model, the percentiles 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 and 97 were estimated for each gestational age (7th week - 41st gestational week).

Conclusion: It has been concluded that the methodology used is quite flexible and it can be applied to current cohorts of Brazilian pregnant women. This enables constructing curves both for weight as well as for body mass index, which will permit creating new gestational weight gain recommendations, specific for the Brazilian population.

Keywords: Gestational Weight Curve; GAMLSS method; Pregnancy.

Introdução

O monitoramento do ganho de peso gestacional é de extrema importância para os provedores de cuidados pré-natais,¹ e essa importância se deve ao fato de ele contribuir efetivamente para a prevenção de uma série de desfechos desfavoráveis para a mãe e o bebê.²⁻⁴ Esse monitoramento pode ser feito por meio tanto de recomendações de ganho de peso⁵ quanto de curvas de crescimento.⁶

Existem no mundo várias propostas para monitoramento do peso gestacional, que variam conforme localização geográfica da população, hábitos alimentares, valores antropométricos, condições socioeconômicas e metodologia estatística utilizada para a sua elaboração. Esses, dentre outros fatores, muitas vezes levam a recomendações ou curvas específicas da população em estudo.^{1,6-13}

Ao se interpretar uma curva de crescimento, deve-se saber se ela foi construída como uma curva de referência ou como uma curva padrão. As curvas de referência

informam de que modo uma determinada população cresce em um determinado local, enquanto uma curva padrão informa de que maneira essa população deveria crescer.^{2,14-}

¹⁸ A diferença na construção dessas curvas está na escolha da população que irá gerá-las. Para uma curva padrão, devem ser selecionados sujeitos com características ideais, ou seja, que não tenham enfrentado nenhum fator considerado adverso ao longo do período de crescimento. Uma curva de referência é construída de acordo com as características da população em estudo, mesmo que fatores adversos tenham ocorrido ao longo do período de crescimento.¹⁸

As principais recomendações de ganho de peso gestacional utilizadas atualmente foram feitas pelo *Institute of Medicine* (IOM), primeiramente em 1990, tendo sido revisadas em 2009. As recomendações do IOM foram elaboradas de acordo com o estado nutricional pré-gestacional e os pontos de corte do IMC pré-gestacional adotados em 1990 basearam-se nos dados do *Metropolitan Life Insurance Company*. Após o relatório de 1990, a OMS desenvolveu uma nova categorização para os valores de IMC para adultos, que tem sido amplamente utilizada, e foi adotada pelo e foi adotada pelo IOM.⁵

Uma curva de referência bastante utilizada, principalmente nos países da América Latina, é a chamada curva de Atalah,⁶ que fornece pontos de corte do IMC por idade gestacional entre as semanas 12 e 42 de gestação. Essa curva foi construída a partir de projeções teóricas baseadas em dados populacionais prospectivos de mulheres chilenas. Atualmente no Brasil, para o acompanhamento gestacional, as recomendações de ganho de peso gestacional são feitas utilizando-se a curva de Atalah e a programação do ganho de peso semanal e total é feita mediante a recomendação do IOM (2009), de acordo com o IMC pré-gestacional.¹⁹ Portanto, as recomendações de ganho de peso gestacional para as mulheres brasileiras têm sido feitas com base em duas populações internacionais de mulheres grávidas, o que tem gerado controvérsias.^{20,21}

Em 2006, a OMS publicou curvas padrão de crescimento infantil construídas com base nos dados de um estudo multicêntrico de base populacional.²² Após uma abrangente revisão de 30 métodos diferentes para a construção de curvas de crescimento, foi selecionado para a construção das curvas de crescimento infantil o método denominado Modelos Aditivos Generalizados de Escala e Forma, método GAMLSS.²³

O objetivo do estudo foi construir curvas padrão para ganho de peso gestacional a partir da metodologia estatística utilizada para a construção das curvas padrão de

crescimento infantil da OMS.²²

Método

Amostra

O EBDG é um estudo de coorte que arrolou, consecutivamente, 5.564 mulheres com 20 anos ou mais de idade e com gestações entre a vigésima e vigésima oitava semanas, sem diagnóstico de diabetes prévio à gestação, selecionadas em serviços de atendimento pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 1991 a 1995, em seis capitais brasileiras (Porto Alegre, Fortaleza, São Paulo, Salvador, Manaus e Rio de Janeiro). Os pesos pré-natais adicionais foram extraídos dos registros clínicos, para todas as mulheres que realizaram visitas clínicas nas idades gestacionais.²⁴ O protocolo de pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética de cada um dos centros envolvidos, e as mulheres arroladas consentiram em participar, após serem devidamente informadas a respeito do estudo. As participantes foram acompanhadas durante o parto e puerpério, sem interferência da equipe de estudo.²⁵

O IMC pré-gestacional foi calculado utilizando-se o peso pré-gestacional referido, e a altura foi aferida durante o arrolamento, em duplicata. O estado nutricional pré-gestacional foi classificado de acordo com os pontos de corte da OMS:⁵ baixo peso ($IMC < 18,5 \text{Kg/m}^2$), eutróficas ($18,5 \text{Kg/m}^2 \leq IMC < 25,0 \text{Kg/m}^2$), sobrepeso ($25,0 \text{Kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{Kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$).

O diabetes mellitus gestacional foi definido segundo os critérios da OMS,²⁶ efetuando-se um teste de ingestão oral de solução de glicose padronizado, entre a 24ª e 30ª semanas de gestação. Também foi definido o diagnóstico do diabetes gestacional para as mulheres cuja glicemia sanguínea foi maior ou igual a 140mg/dl, duas horas após a ingestão de solução com o equivalente a 75 gramas de glicose anidra. Os distúrbios hipertensivos englobam hipertensão crônica (antes da 20ª semana de gestação), associada, ou não, a pré-eclâmpsia, a eclâmpsia e a hipertensão gestacional, de acordo com a definição do *National High Blood Pressure Education Program*.²⁷ A idade gestacional no início do estudo foi definida por um critério hierárquico baseado em quatro parâmetros: ultrassonografia, estimativa da idade gestacional por exame físico no momento do parto, último período menstrual e altura uterina no momento da inscrição. Os dois últimos critérios (último período menstrual e altura uterina) precisavam ser compatíveis, ou seja, deveriam apresentar concordância de duas semanas.²⁴

O desfecho baixo peso ao nascer (BPN) foi definido como peso ao nascer menor que 2.500 gramas; o desfecho macrosomia foi considerado peso ao nascer maior ou igual a 4.000 gramas; e prematuridade, período de gestação inferior a 37 semanas. O desfecho recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG) foi definido como peso ao nascer menor que o percentil 10 da distribuição relativa à idade gestacional, e o desfecho recém nascido grande para idade gestacional (GIG) refere-se a peso ao nascer superior ao percentil 90 relativo a idade gestacional.²⁸

A partir do banco de mulheres gestantes do EBDG, foram selecionadas gestantes com um único critério de inclusão, ser eutrófica, e com os seguintes critérios de exclusão: gestação gemelar, ter desenvolvido diabetes mellitus durante a gestação, ter apresentado distúrbios hipertensivos, ter um período gestacional inferior a 37 semanas, e com recém-nascidos fora do peso normal, (recém-nascidos PIG, GIG, BPN ou com macrosomia). Esse grupo totalizou 2.103 gestantes eutróficas. Foram sorteadas 918 gestantes, que foram retiradas para constituir a amostra de validação da curva a ser gerada, cujos resultados serão apresentados em um trabalho posterior. Vale ressaltar que foram sorteadas 918 gestantes, por ser esse o mesmo número de mulheres eutróficas com, pelo menos, um dos critérios de exclusão citados anteriormente. Constituíram a amostra para o ajuste da curva padrão de peso gestacional 1.185 mulheres, sendo que, dessas, foram excluídas 6, por não apresentarem nenhum peso registrado ao longo das 35 semanas observadas (da 7^a até a 41^a semana de gestação). Portanto, a curva padrão de peso gestacional foi ajustada com 1.179 mulheres eutróficas (Figura 1).

Para a seleção das amostras, bem como para o sorteio das mulheres eutróficas e com bons desfechos gestacionais que irão participar da amostra de validação, foi utilizado o *software* estatístico SAS.²⁹

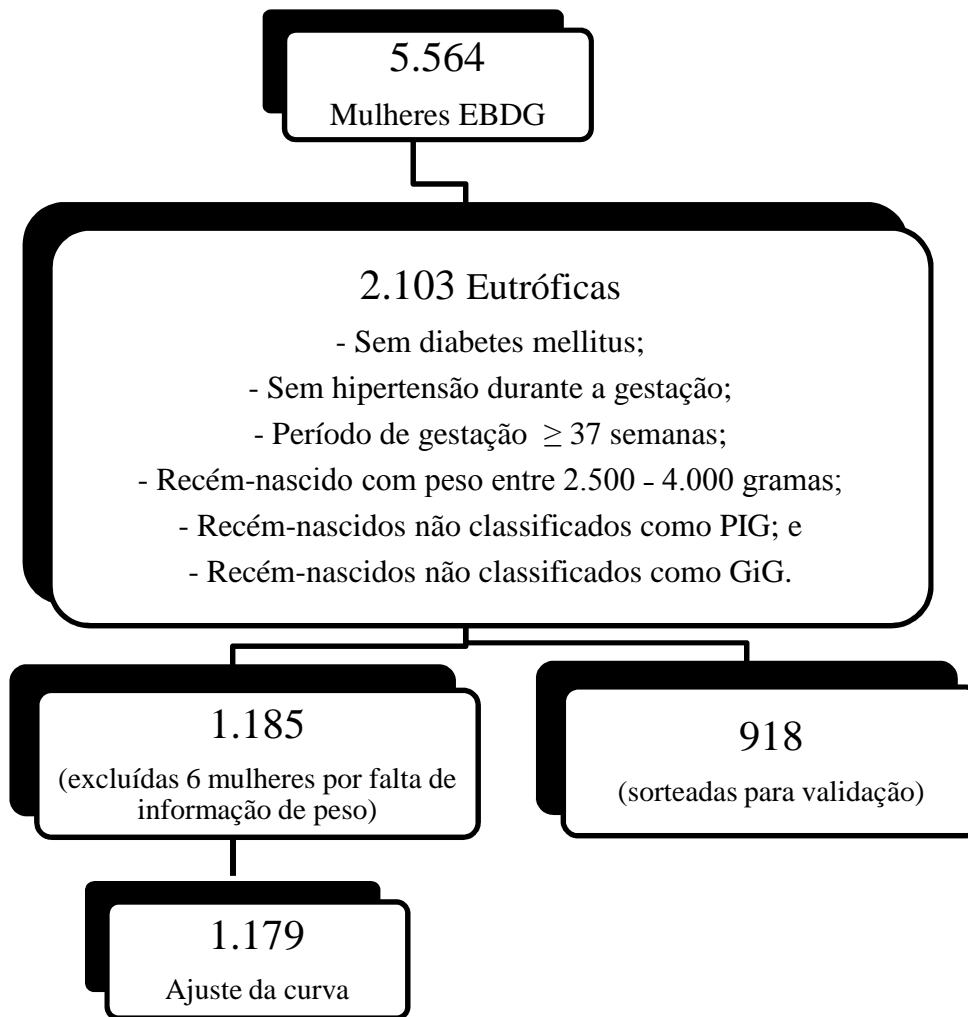


Figura 1 – Fluxograma das gestantes selecionadas para o estudo.

Análise Estatística

O modelo GAMLSS

O modelo GAMLSS assume $y^T = (y_1, y_2, \dots, y_n)$, vetor de observações da variável resposta, com observações independentes y_i , $i = 1, 2, \dots, n$, condicional em θ^i , com função densidade de probabilidade $f(y_i|\theta^i)$, onde $\theta^i = (\theta_{i1}, \theta_{i2}, \dots, \theta_{ip})$ é um vetor de p parâmetros, cada um dos quais podendo estar relacionado com variáveis explicativas. Para $k = 1, 2, \dots, p$, temos $g_k(\cdot)$ uma função de ligação monótona conhecida, que relaciona os p parâmetros com as variáveis explicativas e efeitos aleatórios, por meio de um modelo aditivo semiparamétrico, dado por³⁰:

$$g_k(\theta_k) = \eta_k = X_k \beta_k + \sum_{j=1}^{J_k} Z_{jk} \gamma_{jk} \quad (1)$$

onde

θ_k e η_k são vetores de comprimento n , por exemplo, $\theta_{k=1}^T = (\theta_{1k}, \theta_{2k}, \dots, \theta_{nk})$;

$\beta_k^T(\beta_{1k}, \beta_{2k}, \dots, \beta_{J'_{kk}})$ é um vetor de parâmetros de comprimento J'_k ;

\mathbf{X}_k é uma matriz de delineamento conhecida de ordem $n \times J'_k$;

\mathbf{Z}_{jk} é uma matriz de delineamento fixa conhecida de ordem $n \times q_{jk}$; e

γ_{jk} é uma variável aleatória q_{jk} dimensional.

Detalhes sobre o modelo estão descritos no artigo de Rigby e Stasinopoulos.³⁰ A seguir, será descrito um caso especial da equação 1, a ser utilizado no trabalho.

No contexto de curvas de percentis de peso ao longo da gestação, temos que y_i é o peso de uma determinada mulher em uma idade gestacional específica. Utilizou-se apenas uma covariável, a idade gestacional. Foram testados vários modelos, e o mais completo modelava quatro parâmetros, ou seja, $p = 4$ (um parâmetro de localização, um parâmetro de escala e outros dois de forma). Dessa maneira, o modelo utilizado pode ser descrito do seguinte modo:

$$\begin{aligned} g_1(\mu) &= \mu = \beta_0^1 + \beta_1^1 h_1(x) \\ g_2(\sigma) &= \log(\sigma) = \beta_0^2 + \beta_1^2 h_2(x) \quad (2) \\ g_3(\nu) &= \nu = \beta_0^3 + \beta_1^3 h_3(x) \\ g_4(\tau) &= \log(\tau) = \beta_0^4 + \beta_1^4 h_4(x) \end{aligned}$$

onde

β_0^k é o intercepto do parâmetro, $k = 1, 2, 3$ e 4 ;

β_1^k é o coeficiente que mede a influência da idade gestacional no parâmetro, $k = 1, 2, 3$ e 4 ;

$h_k(x)$ é a função identidade ou de suavização para idade gestacional (x), $k = 1, 2, 3$ e 4 ;

x é o vetor das idades gestacionais de comprimento n ;

$n = \sum_{j=1}^N n_j$ é o total de observações;

N corresponde ao número total de mulheres; e

n_j o número de observações para cada mulher.

Na maioria das vezes, são necessários no máximo quatro parâmetros ($p = 4$). Vamos denotar esses parâmetros como μ, σ, ν, τ . Os primeiros dois parâmetros μ e σ , são os de localização e escala, enquanto os outros dois são caracterizados como parâmetros de forma.

No modelo (1), também é permitida a introdução do efeito aleatório,³⁰ o que seria interessante. em função da correlação existente entre os diversos pesos de uma mesma gestante. Isso não foi possível, pois, até o momento, esse recurso não foi implementado no pacote *gamlss* do *software* R.

Seleção do modelo

Um modelo GAMLSS é caracterizado por $\mathcal{M} = \{\mathcal{D}, \mathcal{G}, \mathcal{T}, \lambda\}$, onde \mathcal{D} , especifica a distribuição da variável resposta; \mathcal{G} especifica o conjunto das funções de ligação (g_1, \dots, g_4) para os parâmetros ($\theta_1, \dots, \theta_4$); \mathcal{T} especifica o conjunto de termos preditores para os preditores (η_1, \dots, η_4); e λ especifica o conjunto de hiperparâmetros (graus de liberdade utilizados para suavização ou parâmetros não lineares).

Para selecionar o modelo de acordo com Rigby e Stasinopoulos,³⁰ é necessário comparar vários modelos concorrentes diferentes, com o objetivo de experimentar diferentes combinações dos componentes $\mathcal{M} = \{\mathcal{D}, \mathcal{G}, \mathcal{T}, \lambda\}$. Neste trabalho, foram comparadas as seguintes combinações de componentes:

$$\mathcal{D} = \{BCPE, BCT, BCCG\},$$

onde BCPE é a distribuição *Box Cox* de Potência Exponencial, BCT é a distribuição *Box Cox t*, e BCCG é a distribuição *Box Cox Normal*;

$$\mathcal{G} = \{(I, \log, I, \log), (I, \log, I, \log), (I, \log, I)\},$$

onde I é a função identidade e \log é a função logaritmo;

$$\mathcal{T} = \left\{ \begin{array}{l} \eta_1 = \beta_0^1 + \beta_1^1 X \text{ ou } \beta_0^1 + \beta_1^1 cs(x) \text{ ou } \beta_0^1 + \beta_1^1 pb(x), \\ \eta_2 = \log(\beta_0^2) \text{ ou } \log(\beta_0^2 + \beta_1^2 X) \text{ ou } \log(\beta_0^2 + \beta_1^2 cs(x)) + \log(\beta_0^2 + \beta_1^2 pb(x)), \\ \eta_3 = \beta_0^3 + \beta_1^3 X \text{ ou } \beta_0^3 + \beta_1^3 cs(x) \text{ ou } \beta_0^3 + \beta_1^3 pb(x), \\ \eta_4 = \log(\beta_0^4) \text{ ou } \log(\beta_0^4 + \beta_1^4 X) \text{ ou } \log(\beta_0^4 + \beta_1^4 cs(x)) \text{ ou } \log(\beta_0^4 + \beta_1^4 pb(x)), \end{array} \right\}$$

onde cs refere-se a *splines* cúbicos e pb a *B-splines*;

$$\lambda = \{\mu(gl) \text{ e } \sigma(gl); \mu(gl), \sigma(gl) \text{ e } \nu(gl); \mu(gl), \sigma(gl), \nu(gl) \text{ e } \tau(gl)\},$$

onde gl refere-se aos graus de liberdade testados na suavização. Os valores utilizados estão descritos no material suplementar.

Para comparar modelos GAMLSS não aninhados (inclui modelos com termos de suavização), o Critério de Akaike Generalizado (GAIC)³⁰ pode ser utilizado. O modelo que apresentar menor valor de GAIC é, então, selecionado.

Para ajustar a curva de peso gestacional padrão para mulheres eutróficas, foi utilizado o *software* estatístico R (www.r-project.org),³¹ com o pacote Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma (GAMLSS – *Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape*), de livre acesso e disponibilizado gratuitamente para a comunidade científica, no endereço eletrônico <http://www.gamlss.com>.³²

No pacote `gamlss`, na função `cs`, o valor dos graus de liberdade equivalentes são estimados arbitrariamente ou através da função `find.hyper`, utilizada no estudo.

Na saída do comando `find.hyper`, que estima os parâmetros, não se incluem a constante e o termo linear, dessa forma, dois graus de liberdade são adicionados a esses parâmetros estimados. A função `pb`, por padrão, estima *lambda* (parâmetro de suavização) automaticamente, usando um método “local”. No estudo, utilizaram-se os métodos Máxima Verossimilhança Local (ML) e Critério de Informação de Akaike Generalizado (GAIC).

O critério de escolha do melhor modelo baseou-se no critério de informação de Akaike (AIC). O modelo com menor AIC foi avaliado segundo as técnicas de diagnóstico a serem descritas a seguir.

Diagnóstico

O diagnóstico do modelo foi feito utilizando as ferramentas de diagnóstico disponíveis no pacote `gamlss` do *software* R.

Para a verificação dos resíduos, foram gerados, em um primeiro momento, quatro gráficos: resíduos contra valores ajustados; resíduos contra uma variável ‘X’ especificada (no caso, idade gestacional); estimativa dos resíduos de densidade de Kernel e *Q-Q plot* normal dos resíduos. Logo após, foram gerados os resíduos ACF (função de autocorrelação) e PACF (função de autocorrelação parcial). Os gráficos foram gerados por meio da função `plot`. Essa função também apresenta um resumo das medidas de distribuição dos resíduos, tais como média, variância, coeficiente de assimetria e coeficiente de curtose, permitindo verificar o pressuposto da normalidade dos resíduos. Dessa forma, se o modelo se ajustar bem aos dados, seus verdadeiros resíduos deverão apresentar distribuição aproximadamente normal padrão, ou seja, média próxima de zero, variância próxima de 1, coeficiente de assimetria próximo de zero, coeficiente de curtose próximo de 3 e coeficiente de correlação Filliben próximo de 1, mesmo quando a distribuição do modelo não é normal.

Para identificar os intervalos da variável explicativa (idade gestacional), a cujos dados o modelo não se ajusta adequadamente, foram construídos múltiplos *worm plot*'s.³³ Quando as observações caem na região de aceitação do *worm plot* (entre as curvas elípticas), o modelo parece estar bem ajustado. Buuren e Fredriks³³ classificam como desajustados os valores absolutos de $\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$, $\hat{\beta}_2$ e $\hat{\beta}_3$ que excedam os limites de 0,10; 0,10; 0,05 e 0,03, respectivamente, indicando diferença entre os modelos residuais teóricos e os empíricos da média, do desvio padrão, da assimetria e da curtose,

respectivamente ³⁴. De acordo com os autores, uma orientação aproximada é que tenham pelo menos 200-300 pontos por grupo, para uma imagem razoavelmente estável. No material suplementar, são apresentados os coeficientes $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2$ e $\hat{\beta}_3$ ajustados. Para gerar esses gráficos, foi utilizada a função `wp`.

Para testar a normalidade dos resíduos dentro de um intervalo da variável explicativa X (idade gestacional), na estimativa de percentis para curvas de peso gestacional, foram utilizadas as estatísticas Q .³⁵ O modelo estando correto, os escores-z são normalmente distribuídos, independentemente de X. Os grupos da variável independente X são divididos em grupos de tamanhos aproximadamente iguais, chamados “*Q-testes*”, que são calculados como sensíveis à dependência da variável X nos primeiros quatro momentos e à não normalidade dos escores-z – se z é um vetor de escores-z obtidos após o ajuste do modelo.

As estatísticas Q_1, Q_2, Q_3 ou Q_4 significativas indicam possíveis inadequações nos modelos para os parâmetros μ, σ, ν e τ , respectivamente. Em `gamlss`, valores $|Z_{gi}|$ superiores a 2, podem ser considerados como indicativos de imperfeições significativas do modelo.³⁴ As estatísticas Q são calculadas a partir da função `Q.stats`.

Após a avaliação do modelo selecionado por meio das técnicas de diagnóstico descritas acima, foi traçada a curva de percentis para o modelo.

Percentis

Na função `gamlss`, as funções de percentis podem ser utilizadas quando apenas uma variável explicativa é utilizada; nesse caso, a idade gestacional é a única variável explicativa do modelo. A curva de percentis para família de distribuição selecionada e os percentuais da amostra que estão abaixo de cada curva de percentil foram traçados (função `centiles`). A fim de gerar os pontos de corte dos pesos gestacionais para cada percentil selecionado em cada idade gestacional (x), foi utilizada a função `centiles.pred`, que permite definir quais os percentis de interesse no estudo, que, nesse caso, foram 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 e 97.

A sintaxe para realizar essa análise encontra-se no material suplementar.

Resultados

Conforme observa-se na tabela 1, as mulheres eutróficas que não apresentaram desfechos adversos na gestação, em sua maioria, eram brancas ou pardas, não fumantes,

e tinham 1º grau completo e baixo número de gestações (0-2).

Tabela 1 – Características das mulheres eutróficas, com desfechos gestacionais de interesse favoráveis, do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (n=1.179).

Características	Média(DP) ou N(%)
Idade (anos)	27,3(5,3)
Altura (cm)	155,5(6,1)
Peso (Kg)	59,4(7,5)
IMC (Kg/m²)	21,8(1,7)
Cor da Pele	
Branca	552(46,8)
Preta	140(11,9)
Parda	483(41,0)
Ind+Oriental	4(0,3)
Tabagismo	
Nunca fumou	679(57,6)
Ex-fumante	278(23,6)
Fumante	222(18,8)
Centros	
Porto Alegre	290(24,6)
Salvador	177(15,0)
Fortaleza	278(23,6)
Rio de Janeiro	87(7,4)
São Paulo	245(20,8)
Manaus	102(8,7)
Escolaridade*	
Não Estudou	18(1,5)
Ensino Fundamental Incompleto	474(40,2)
Ensino Fundamental Completo	154(13,1)
Ensino Médio Incompleto	112(9,5)
Ensino Médio Completo	310(26,3)
Nível Superior	109(9,2)
Número de gestações*	
0	346(29,3)
1	320(27,1)
2	226(19,2)
3	127(10,8)
4	60(5,1)
5	38(3,2)
6	33(2,8)
7	12(1,0)
8-15	15(1,3)

DP- Desvio Padrão.

*Duas mulheres não apresentaram informações sobre escolaridade e número de gestações (N=1.177).

Do conjunto de combinações dos componentes, $\mathcal{M} = \{\mathcal{D}, \mathcal{G}, \mathcal{T}, \lambda\}$, comparados neste trabalho (três famílias de distribuição e dois métodos de suavização, conforme descrito na metodologia), o modelo selecionado foi o que utilizou a família BCPE e o termo aditivo de suavização por *B-splines*, para os parâmetros μ e σ , ou seja,

$$g_1(\mu) = \mu = 49,09 + 0,42pb(IG; g.l. = 4,65)$$

$$g_2(\sigma) = \log(\sigma) = -2,10 + 0,000024pb(IG; g.l. = 2,02)$$

$$g_3(\nu) = \nu = 0,14$$

$$g_4(\tau) = \log(\tau) = 2,14$$

Os resultados para todos os modelos testados e a sintaxe da análise do modelo final estão apresentados no material suplementar.

Os gráficos de resíduos normalizados, (Figura 2-a), indicam uma boa qualidade de ajuste para o modelo selecionado. Os gráficos ACF e PACF dos resíduos indicam uma autocorrelação que é consequência da dependência entre as observações (várias medidas de uma mesma mulher) (Figura 2-b).

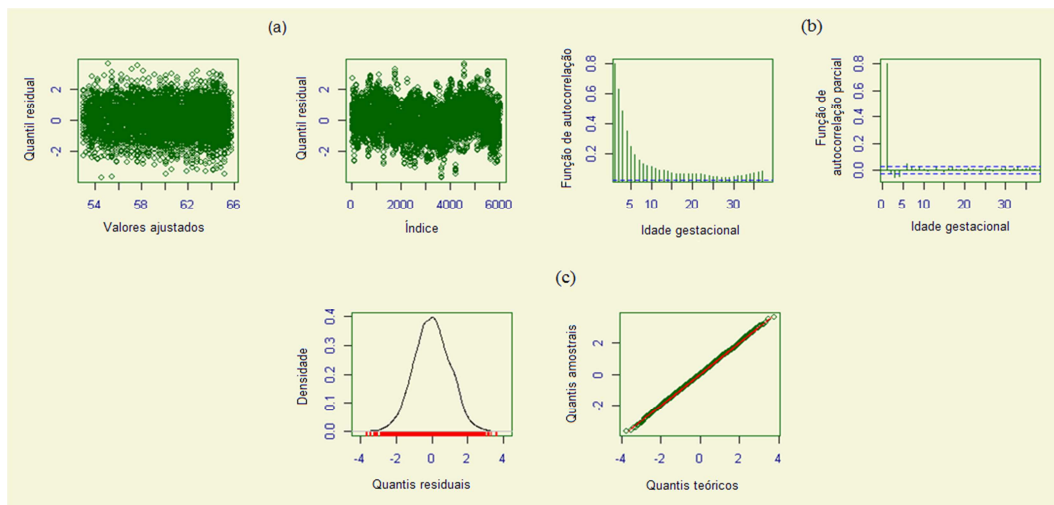


Figura 2 – (a) Gráficos de resíduos normalizados. (b) Gráficos dos resíduos ACF e PACF. (c) Gráficos de Kernel e *QQ-plot*.

Os valores das medidas de resumo da distribuição dos resíduos confirmam a boa qualidade de ajuste para o modelo selecionado, pois a média foi próxima de zero (-0,000065), a variância foi próxima de 1 (1,0002), o coeficiente de assimetria próximo de zero (0,000036), coeficiente de curtose próximo de 3 (3,02) e coeficiente de correlação de Filliben próximo de 1 (0,9998).

Outro gráfico que ilustra de forma mais clara o ajuste é o *worm plot*. Os 16 *worm plot's* que representam 16 faixas da IG mostram um bom ajuste para o modelo que utiliza a distribuição BCPE, pois quase todos os pontos estão situados dentro da região delimitada pelo intervalo de confiança de 95% (Figura 3).

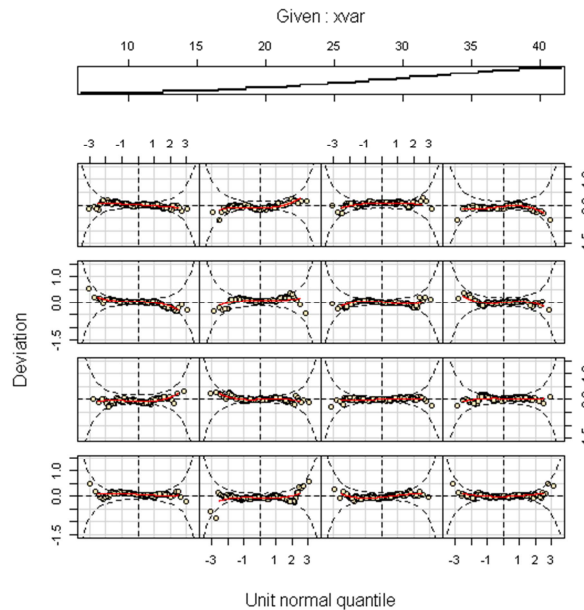


Figura 3 – *Worm plot's* do modelo ajustado com a distribuição BCPE em 16 faixas do intervalo da idade gestacional.

É interessante mostrar que os valores dos resíduos seguem distribuição normal ao longo de todo intervalo da idade gestacional (IG), por meio da estatística Q de Royston e Wright.³⁶ Conforme pode ser observado no material suplementar, os valores de Z para os quatro parâmetros, em nenhuma faixa de IG, apresentaram-se maiores que 2, indicando que o modelo com distribuição BCPE é adequado. Isso é confirmado pelo valor p , que não se apresenta significativo para os quatro parâmetros.

Outra forma de verificar a qualidade do ajustamento após o cálculo dos percentis de referência é observar o percentual de valores que ficaram abaixo dos percentis estimados pelo modelo. No modelo com distribuição BCPE, a frequência de casos abaixo do percentil 3 é 2,98%; abaixo do percentil 5 é 4,72%; abaixo do percentil 10 é 9,78%; abaixo do percentil 25 é 25,02%; abaixo do percentil 75 é 74,98%; abaixo do percentil 90 é 89,65%; abaixo do percentil 95 é 95,31%; e abaixo do percentil 97 é 97,19%.

Após verificar que o modelo teve um bom ajuste, foram geradas as curvas de percentis (Figura 4), bem como a tabela com os percentis 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 e 97 estimados (Tabela 3).

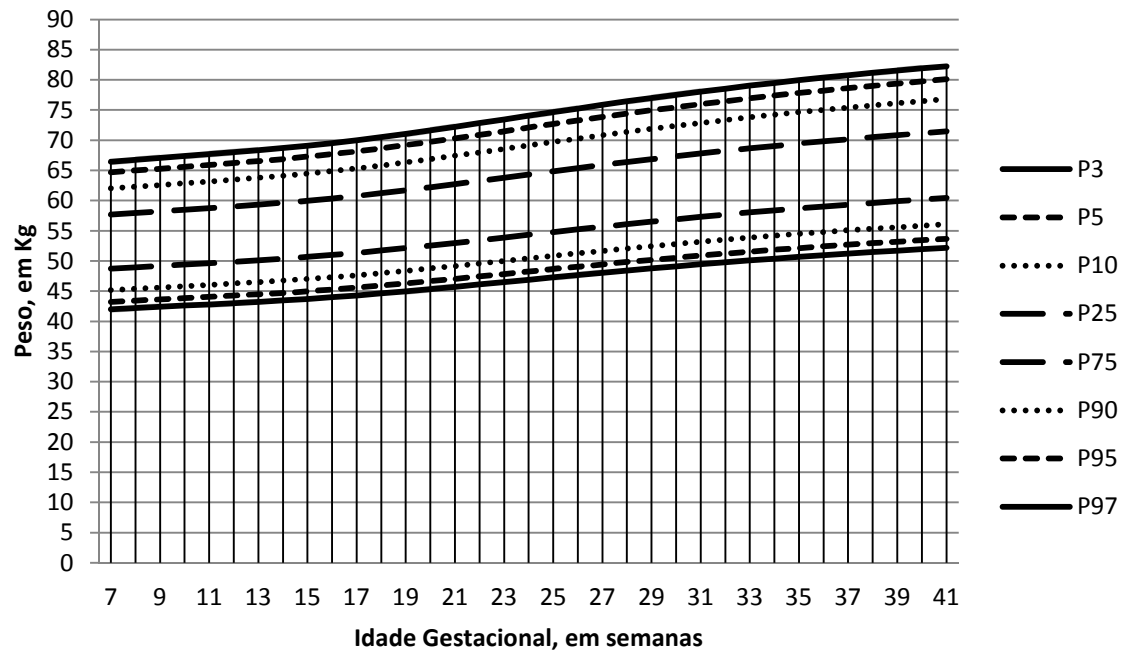


Figura 4 - Curvas de percentis, modelo utilizando distribuição BCPE para peso versus idade gestacional.

Tabela 3 – Número de pesagens e estimativas da média, do desvio padrão e percentis 3; 5; 10; 25; 75; 90; 95 e 97 do peso gestacional, por idade gestacional gerados a partir de 1.179 mulheres eutróficas.

IG	n	Média	Desvio padrão	P3	P5	P10	P25	P75	P90	P95	P97
7	27	52,03	0,1223	42,00	43,22	45,18	48,70	57,67	62,01	64,68	66,44
8	39	52,45	0,1222	42,20	43,42	45,39	48,93	57,94	62,30	64,98	66,75
9	65	52,87	0,1222	42,40	43,63	45,60	49,15	58,21	62,58	65,28	67,06
10	67	53,29	0,1222	42,60	43,83	45,82	49,39	58,48	62,87	65,58	67,37
11	81	53,71	0,1221	42,80	44,04	46,03	49,62	58,75	63,17	65,88	67,68
12	97	54,13	0,1221	43,01	44,25	46,26	49,86	59,03	63,47	66,20	68,00
13	95	54,55	0,1221	43,22	44,47	46,49	50,11	59,33	63,78	66,52	68,34
14	109	54,97	0,220	43,45	44,71	46,74	50,37	59,64	64,12	66,87	68,70
15	128	55,39	0,1220	43,71	44,97	47,01	50,67	59,98	64,49	67,26	69,09
16	140	55,81	0,1220	43,99	45,26	47,31	50,99	60,36	64,89	67,68	69,52
17	145	56,23	0,1220	44,29	45,57	47,63	51,34	60,77	65,33	68,14	70,00
18	149	56,65	0,1219	44,62	45,91	47,99	51,72	61,22	65,82	68,64	70,51
19	145	57,07	0,1219	44,97	46,27	48,37	52,12	61,70	66,33	69,18	71,06
20	172	57,49	0,1219	45,34	46,65	48,76	52,55	62,20	66,86	69,73	71,63
21	248	57,91	0,1218	45,72	47,04	49,17	52,99	62,72	67,42	70,31	72,22
22	205	58,33	0,1218	46,11	47,44	49,58	53,43	63,24	67,98	70,90	72,83
23	228	58,75	0,1218	46,50	47,84	50,00	53,89	63,77	68,55	71,49	73,44
24	223	59,17	0,1218	46,89	48,25	50,42	54,34	64,31	69,13	72,09	74,05
25	244	59,59	0,1217	47,28	48,65	50,84	54,79	64,84	69,70	72,68	74,66
26	293	60,01	0,1217	47,67	49,05	51,26	55,24	65,36	70,26	73,27	75,26
27	256	60,43	0,1217	48,05	49,43	51,66	55,67	65,88	70,81	73,84	75,85
28	224	60,85	0,1216	48,42	49,82	52,06	56,10	66,38	71,35	74,40	76,43
29	213	61,27	0,1216	48,78	50,18	52,45	56,51	66,87	71,87	74,95	76,98
30	233	61,69	0,1216	49,12	50,54	52,82	56,91	67,34	72,38	75,47	77,52
31	226	62,11	0,1215	49,46	50,89	53,18	57,30	67,79	72,86	75,98	78,04
32	251	62,53	0,1215	49,78	51,22	53,53	57,67	68,23	73,33	76,47	78,54
33	207	62,95	0,1215	50,09	51,54	53,86	58,03	68,65	73,78	76,94	79,03
34	215	63,37	0,1215	50,39	51,84	54,18	58,37	69,05	74,21	77,39	79,49
35	276	63,79	0,1214	50,68	52,14	54,48	58,70	69,44	74,63	77,82	79,93
36	279	64,21	0,1214	50,95	52,42	54,78	59,02	69,81	75,03	78,23	80,36
37	274	64,63	0,1214	51,21	52,69	55,06	59,32	70,17	75,41	78,63	80,76
38	211	65,05	0,1213	51,46	52,95	55,33	59,61	70,51	75,77	79,01	81,15
39	150	65,47	0,1213	51,71	53,20	55,59	59,89	70,83	76,12	79,38	81,53
40	75	65,89	0,1213	51,95	53,44	55,84	60,16	71,15	76,47	79,73	81,89
41	21	66,31	0,1213	52,18	53,68	56,10	60,43	71,47	76,81	80,09	82,25

Nota: Os valores de ν e τ não foram colocados na tabela acima, pois no modelo selecionado eles permaneceram constantes, ou seja $\nu=0,14$ e $\tau=2,14$.

Discussão

O modelo obtido indica que a relação entre o peso gestacional e a idade gestacional não é linear, pois o ganho de peso parece ser mais rápido após a 18ª semana e, após a 35ª, parece desacelerar. Portanto, o principal achado neste estudo foi ter conseguido gerar as curvas de percentis por meio do método GAMLSS, que permite flexibilidade ao formato da curva do peso gestacional. No modelo utilizado quatro parâmetros da distribuição foram estimados: a média (em função da idade gestacional), o desvio padrão (em função da idade gestacional) e dois parâmetros de forma (independentes da idade gestacional). Guelinckx⁹ ressalta que, embora exista um consenso geral de que o ganho de peso durante a gravidez segue um padrão não linear, há pouco consenso na literatura sobre o padrão exato.

Alguns trabalhos que geraram recomendações de ganho de peso gestacional por meio de curvas de percentis para populações específicas foram os de Theron e Thompson¹¹, de Wong et al.¹², de Guelinckx et al.⁹, de Candel e Cucarella¹⁰ e de Calvo et al.¹. As curvas de percentis para ganho de peso gestacional, para população urbana de Western Cape, África da Sul, estabelecidas por Theron e Thompson,¹¹ foram elaboradas utilizando procedimento de máxima verossimilhança, a partir da família Jonhson de distribuições, na qual as densidades foram ajustadas para cada semana gestacional, e os percentis de cada densidade ajustada foram utilizados para a construção dos gráficos de percentis.¹¹ O trabalho de Wong et al.¹² propôs recomendações para o ganho de peso materno baseado na distribuição normal, a partir dos quartis do ganho de peso total em mulheres chinesas que tiveram bons desfechos gestacionais. O peso recomendado fica entre os percentis 25 e 75.¹² Guelinckx et al.⁹ traçaram curvas de percentis para diferentes categorias de IMC, de acordo com as diretrizes do IOM, usando modelo misto linear baseado no ganho de peso total. Candel e Cucarella¹⁰ geraram curvas de percentis de IMC versus idade gestacional, por meio de regressão linear. Calvo et al.¹ geraram curvas de percentis para peso e IMC para mulheres argentinas utilizando o método LMS, que se diferencia do selecionado em nosso estudo, por utilizar a distribuição BCCG, de Cole e Green,³⁷ que ajusta para três parâmetros (mediana, coeficiente de variação e assimetria) de distribuição, em vez de quatro.

Dos trabalhos citados acima, os achados de Wong et al.¹² na curva para mulheres eutróficas, gerada de acordo com os padrões asiáticos, e os achados de Guelinckx et al.⁹ na curva para mulheres eutróficas, gerada segundo os critérios do IOM, concordam com nossos achados, que mostram uma aceleração de ganho de peso no segundo trimestre, a partir da 20ª semana de gestação.

Calvo et al.,¹ em sua curva traçada com as quatro categorias de IMC pré-gestacional, observaram menores taxas de ganho de peso durante as primeiras semanas de gestação, com um pico maior durante as semanas 20-24 e desacelerando no final da gravidez. A curva de IMC gerada por Candel e Cucarella¹⁰ observou um incremento de IMC segundo a idade gestacional, desde a semana 05 até a semana 39.

A flexibilidade na metodologia estatística utilizada no nosso estudo é suficiente para que possa ser aplicada utilizando o IMC, em vez do peso gestacional. O método proposto para a construção de curvas de peso gestacional recomendado pela OMS para a construção das curvas padrão de crescimento infantil²³ apresenta uma série de vantagens no que diz respeito às suas opções de modelagem. Nele podem ser testadas várias famílias de distribuições, utilização de termos de suavização diferentes e ajuste de mais de dois parâmetros de distribuição, dentre outros. Porém, esse método requer um bom estudo do pacote *gamlss* do *software R*.³¹

As principais limitações a serem consideradas no estudo foram as seguintes: (i) o banco de gestantes brasileiras é do período de 1991 a 1995, no qual, provavelmente, a epidemia da obesidade ainda não havia se estabelecido (de lá para cá, houve muitas mudanças nos hábitos alimentares dos brasileiros, o que provavelmente teria modificado os pontos de corte encontrados no presente estudo); (ii) a curva somente foi gerada para a categoria de IMC das eutróficas, devido ao pequeno tamanho da amostra de mulheres com bons desfechos que permaneceram nas demais categorias de IMC pré-gestacional; e (iii) não foi possível modelar a autocorrelação existente entre as medidas repetidas das gestantes. Embora o modelo GAMLSS permita modelar essa autocorrelação,^{30,38} tal modelagem ainda não foi implementada computacionalmente no pacote.

A grande contribuição do trabalho é que essa metodologia de construção de curvas de crescimento é bastante flexível e pode ser aplicada em coortes atuais de gestantes brasileiras, possibilitando gerar curvas para cada classe de IMC gestacional e permitindo, assim, que sejam criadas novas recomendações de ganho de peso gestacional especificamente para as gestantes brasileiras.

Referências

1. Calvo EB, López LB, Balmaceda YDV, Poy MS, González C, Quintana L, et al. Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(1):36–42.

2. Kelly A, Kevany J, de Onis M, Shah PM. A WHO collaborative study of maternal anthropometry and pregnancy outcomes. *Int J Gynecol Obstet.* 1996 Jun;53(3):219–33.
3. Kac G, Nucci LB, Spyrides MHC, Duncan BB, Schmidt MI. Evaluation of the ability of a Latin-American gestational weight curve to predict adverse pregnancy outcomes. *Int J Gynecol Obstet.* 2009 Setembro;106(3):223–6.
4. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: Implications for pregnancy outcome and long-term risks—a link to maternal nutrition. *Int J Gynecol Obstet.* 2011 Nov;115, Supplement 1:S6–10.
5. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy:: Reexamining the Guidelines.* Washington: National Academies Press; 2009. 868 p.
6. Atalah Samur E, Castillo L. C, Castro Santoro R, Aldea P. A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Méd Chile.* 1997 Dec;125(12):1429–36.
7. Rosso P. A new chart to monitor weight gain during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1985 Mar 1;41(3):644–52.
8. Mardones F, Rosso P. A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Matern Child Nutr.* 2005;1(2):77–90.
9. Guelinckx I, Beckers K, Vansant G, Devlieger R. Construction of weight gain charts in a low-risk obstetric Belgian population. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(1):57–61.
10. Candel RV, Cucarella EH. Curva de ganancia ponderal de la gestante de bajo riesgo y su relación con el peso del recién nacido. *Matronas Profesión.* 2009;(4):6–13.
11. Theron GB, Thompson ML. A centile chart for weight gain in pregnancy for the urban population of the Western Cape, South Africa. *Int J Gynecol Obstet.* 1990 Outubro;33(2):127–33.
12. Wong W, Tang NLS, Lau TK, Wong TW. A New Recommendation for Maternal Weight Gain in Chinese Women. *J Am Diet Assoc.* 2000 Jul;100(7):791–6.
13. Siqueira AAF de, Ciari Junior C, Mattos ILB, Buralli KO, Baptista Filho M, Schor N, et al. Aplicação de uma curva de ganho de peso para gestantes. 2012 Nov 5 [cited 2015 Jan 15]; Available from: <http://repositoriodigital.academica.mx/jspui/handle/987654321/113575>
14. Zeferino A, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do crescimento. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:S23–32.
15. Ferreira AA. Avaliação do crescimento de crianças: a trajetória das curvas de crescimento. *DEMETRA Aliment Nutr Saúde.* 2013;7(3):191–202.

16. Victora CG, Araújo CL, de Onis M. Uma nova curva de crescimento para o século XXI. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28(4):1–20.
17. Buuren SV. Growth references. *Growth Disorders.* 2nd ed. Londres: Hodder Arnold; 2007. p. 165–81.
18. Cole TJ. The development of growth references and growth charts. *Ann Hum Biol.* 2012 Jul 11;39(5):382–94.
19. Fagundes AA, Coitinho D. Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. *Sér Normas E Manuais Téc* [Internet]. 2004 [cited 2015 Jan 15]; Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=444737&indexSearch=ID>
20. Drehmer M. Ganho de peso gestacional, desfechos adversos da gravidez e retenção de peso pós-parto. 2010 [cited 2015 Jan 9]; Available from: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/26934>
21. Barros DC de, Saunders C, Leal M do C. Avaliação nutricional antropométrica de gestantes brasileiras: uma revisão sistemática: [revisão]. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2008 Dec;8(4):363–76.
22. De Onis M. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. 2006 [cited 2014 Jul 12]; Available from: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=XF2006410216>
23. Borghi E, De Onis M, Garza C, Van den Broeck J, Frongillo EA, Grummer-Strawn L, et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Stat Med.* 2006;25(2):247–65.
24. Nucci LB, Duncan BB, Mengue SS, Branchtein L, Schmidt MI, Fleck ET. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2001 Dec;17(6):1367–74.
25. Oppermann MLR, Duncan BB, Mengue SS, Ramos JGL, Serruya SJ, Schmidt MI. Distribuição da altura uterina ao longo da gestação em uma coorte brasileira: comparação com a curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia.* 2006;28(9):513–22.
26. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;844:1–100.
27. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul 1;183(1):s1–22.
28. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti AC e, et al. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed With a 2-h 75-g Oral Glucose

- Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*. 2001 Jul 1;24(7):1151–5.
29. SAS Institute Inc. SAS/ETS 9.2 User’s Guide [Internet]. 2008 [cited 2014 Aug 25]. Available from: <http://support.sas.com/documentation/cdl/en/etsug/60372/HTML/default/viewer.htm>
 30. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 2005;54(3):507–54.
 31. Institute for Statistics and Mathematics. The R Project for Statistical Computing [Internet]. R. 2015 [cited 2014 Dec 20]. Available from: <http://www.r-project.org/>
 32. GAMLSS. Generalized additive models for location, scale and shape: statistical modelling at its best [Internet]. GAMLSS. 2015 [cited 2014 Dec 20]. Available from: <http://www.gamlss.org/>
 33. Buuren S van, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Stat Med*. 2001;20(8):1259–77.
 34. Stasinopoulos M, Rigby B, Akantziliotou C. Instructions on how to use the gamlss package in R Second Edition [Internet]. 2008. Available from: <http://www.gamlss.org/wp-content/uploads/2013/01/gamlss-manual.pdf>
 35. Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat Med*. 2000;19(21):2943–62.
 36. Royston P, Wright EM. A method for estimating age-specific reference intervals (“normal ranges”) based on fractional polynomials and exponential transformation. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 1998;161(1):79–101.
 37. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992;11(10):1305–19.
 38. Wade A, Kurmanavicius J. Creating unbiased cross-sectional covariate-related reference ranges from serial correlated measurements. *Biostatistics*. 2009 Jan 1;10(1):147–54.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 1- Modelos testados utilizando a família BCPE.

	μ	σ	ν	τ	GL suavização				Tipo Suav.	GL Aj.	K*	AIC
					μ	σ	ν	τ				
β_0	49,12	-2,10	0,15	0,763	---	---	---	---	Sem	5	---	41.042,0
β_1	0,42	---	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,12	-2,09	0,15	0,763	---	---	---	---	Sem	6	---	41.043,9
β_1	0,42	-0,00034	---	---	---	---	---	---				
β_0	48,98	-2,09	-0,12	0,764	---	---	---	---	Sem	7	---	41.044,9
β_1	0,42	-0,00038	0,01	---	---	---	---	---				
β_0	48,98	-2,09	-0,13	0,714	---	---	---	---	Sem	8	---	41.046,6
β_1	0,42	-0,00035	0,01	0,002	---	---	---	---				
β_0	49,10	-2,10	0,14	0,762	4,66	3,63	---	---	cs	14	2,00	41.041,0
β_1	0,42	0,00018	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,10	-2,10	0,14	0,762	4,26	3,00	---	---	cs	13	3,00	41.039,7
β_1	0,42	-0,00019	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,10	-2,10	0,14	0,762	3,98	3,00	---	---	cs	13	4,00	41.039,3
β_1	0,42	-0,00019	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,11	-2,10	0,14	0,762	3,00	3,00	---	---	cs	12	Log (6011)	41.038,5
β_1	0,42	-0,00019	---	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,17	0,764	4,75	3,59	1,00	---	cs	16	2,00	41.042,5
β_1	0,43	-0,00022	0,012	---	---	---	---	---				
β_0	48,95	-2,10	-0,17	0,765	4,33	3,00	1,00	---	cs	15	3,00	41.041,2
β_1	0,43	-0,00022	0,010	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,17	0,765	4,04	3,00	1,00	---	cs	15	4,00	41.040,8
β_1	0,43	-0,00023	0,012	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,17	0,764	3,00	3,00	1,00	---	cs	14	log (6011)	41.040,0
β_1	0,43	-0,00024	0,012	---	---	---	---	---				
β_0	48,95	-2,10	-0,19	0,704	4,76	3,52	1,00	1,00	cs	18	2,00	41.045,4
β_1	0,43	-0,00019	0,012	0,002	---	---	---	---				
β_0	48,95	-2,10	-0,18	0,704	4,34	3,00	1,00	1,00	cs	17	3,00	41.044,2
β_1	0,43	0,00020	0,012	0,002	---	---	---	---				
β_0	48,95	-2,10	-0,18	0,704	4,05	3,00	1,00	1,00	cs	17	4,00	41.043,9
β_1	0,43	-0,00020	0,012	0,002	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,18	0,705	3,00	3,00	1,00	1,00	cs	16	log (6011)	41.043,0
β_1	0,43	-0,00021	0,012	0,002	---	---	---	---				
β_0	49,09	-2,10	0,14	0,761	4,65	2,02	---	---	pb	7	2,66	41.037,0
β_1	0,42	-0,00024	---	---	---	---	---	---	“ML”			
β_0	48,94	-2,10	-0,17	0,763	4,68	2,02	2,00	---	pb	10	2,69	41.037,6
β_1	0,43	-0,00028	0,012	---	---	---	---	---	“ML”			
β_0	48,94	-2,10	-0,18	0,699	4,70	2,02	2,00	2,00	pb	11	2,71	41.039,2
β_1	0,43	-0,00025	0,012	0,002	---	---	---	---	“ML”			
β_0	49,10	-2,10	0,14	0,762	4,60	3,77	---	---	pb	10	3,87	41.037,2
β_1	0,42	-0,00021	--	---	---	---	---	---	“GAIC”			
β_0	48,95	-2,10	-0,16	0,764	4,63	3,77	2,00	---	pb	11	3,89	41.037,9
β_1	0,43	-0,00025	0,012	---	---	---	---	---	“GAIC”			
β_0	48,95	-2,10	-0,17	0,704	4,64	3,76	2,00	2,00	pb	12	3,89	41.039,5
β_1	0,43	-0,00022	0,012	0,002	---	---	---	---	“GAIC”			

*Penalização utilizada para estimar os graus de liberdade para os parâmetros de suavização, na função splines cúbicos (cs), os quais foram estimados usando a função `find.hyper`. A função pb estima os parâmetros de suavização automaticamente, e portanto a penalização.

Tabela 2- Modelos testados utilizando a família BCCG.

	μ	σ	ν	GL suavização			Tipo Suav.	GL Aj.	K*	AIC
				μ	σ	ν				
β_0	49,11	-2,10	0,14	---	---	---	Sem	4	---	41.045,7
β_1	0,42	---	---							
β_0	49,10	-2,09	0,14	---	---	---	Sem	5	---	41.047,6
β_1	0,42	-0,00032	---							
β_0	49,00	-2,09	-0,11	---	---	---	Sem	6	---	41.048,8
β_1	0,42	-0,00035	0,010							
β_0	49,09	-2,10	0,13	4,67	3,55	---	cs	13	2,00	41.044,5
β_1	0,42	-0,00015	---							
β_0	49,09	-2,10	0,13	4,27	3,00	---	cs	12	3,00	41.043,2
β_1	0,42	-0,00016	---							
β_0	49,09	-2,10	0,13	4,00	3,00	---	cs	12	4,00	41.042,9
β_1	0,42	-0,00016	---							
β_0	49,09	-2,10	0,13	3,00	3,00	---	cs	11	log (6011)	41.042,0
β_1	0,42	-0,00016	---							
β_0	48,97	-2,10	0,16	4,74	3,51	1,00	cs	15	2,00	41.046,3
β_1	0,42	-0,00018	0,011							
β_0	48,97	-2,10	-0,16	4,33	3,00	1,00	cs	14	3,00	41.045,1
β_1	0,42	-0,00018	0,011							
β_0	48,97	-2,10	-0,16	4,05	3,00	1,00	cs	14	4,00	41.044,8
β_1	0,42	-0,00019	0,011							
β_0	48,98	-2,10	-0,16	3,00	3,00	1,00	cs	13	log (6011)	41.043,9
β_1	0,42	-0,00020	0,011							
β_0	49,09	-2,10	0,13	4,67	2,02	---	pb "ML"	8	2,68	41.040,4
β_1	0,42	-0,00020	---							
β_0	48,96	-2,10	-0,16	4,70	2,02	2,00	pb "ML"	9	2,71	41.041,2
β_1	0,42	-0,00024	0,011							
β_0	49,09	-2,10	0,13	4,61	4,46	---	pb "GAIC"	10	3,78	41.041,1
β_1	0,42	-0,00017	---							
β_0	48,97	-2,10	-0,15	4,63	4,46	2,00	pb "GAIC"	11	3,80	41.042,1
β_1	0,42	-0,00021	0,011							

*Penalização utilizada para estimar os graus de liberdade para os parâmetros de suavização, na função splines cúbicos (cs), os quais foram estimados usando a função `find.hyper`. A função pb estima os parâmetros de suavização automaticamente, e portanto a penalização.

Tabela 3- Modelos testados utilizando a família BCT.

	μ	σ	ν	τ	GL suavização				Tipo Suav.	GL Aj.	K*	AIC
					μ	σ	ν	τ				
β_0	49,11	-2,10	0,14	11,25	---	---	---	---	Sem	5	---	41.047,7
β_1	0,42	---	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,11	-2,10	0,14	11,25	---	---	---	---	Sem	6	---	41.049,6
β_1	0,42	-0,00032	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,00	-2,10	-0,11	12,00	---	---	---	---	Sem	7	---	41.050,8
β_1	0,42	-0,00035	0,010	---	---	---	---	---				
β_0	49,00	-2,10	-0,11	8,00	---	---	---	---	Sem	8	---	41.052,8
β_1	0,42	-0,00035	0,010	---	---	---	---	---				
β_0	49,08	-2,10	0,13	11,42	4,66	3,56	---	---	cs	14	2,00	41.046,5
β_1	0,42	-0,00015	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,08	-2,10	0,13	11,50	4,27	3,00	---	---	cs	13	3,00	41.045,2
β_1	0,42	-0,00016	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,08	-2,10	0,13	11,42	3,99	3,00	---	---	cs	13	4,00	41.044,9
β_1	0,42	-0,00016	---	---	---	---	---	---				
β_0	49,09	-2,10	0,13	11,32	3,00	3,00	---	---	cs	12	log (6011)	41.044,0
β_1	0,42	-0,00016	---	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,17	12,07	4,74	3,51	1,00	---	cs	16	2,00	41.048,3
β_1	0,43	-0,00018	0,011	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,16	12,00	4,33	3,00	1,00	---	cs	15	3,00	41.047,1
β_1	0,43	-0,00018	0,011	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,16	12,04	4,05	3,00	1,00	---	cs	15	4,00	41.046,8
β_1	0,42	-0,00019	0,011	---	---	---	---	---				
β_0	48,97	-2,10	-0,16	12,26	3,00	3,00	1,00	---	cs	14	log (6011)	41.045,9
β_1	0,42	-0,00020	0,011	---	---	---	---	---				
β_0	49,08	-2,10	0,13	19,05	4,67	2,02	---	---	pb "ML"	9	2,68	41.042,4
β_1	0,42	0,00020	---	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,16	11,54	4,70	2,02	2,00	---	pb "ML"	10	2,71	41.043,2
β_1	0,43	-0,00024	0,011	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,16	1,98	4,70	2,02	2,00	11,7	pb "ML"	20	-221,3	41.064,7
β_1	0,43	-0,00024	0,011	0,75	---	---	---	---				
β_0	49,08	-2,10	0,13	11,32	4,62	3,55	---	---	pb "GAIC"	10	3,80	41.042,6
β_1	0,42	-0,00018	---	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,16	12,65	4,64	3,54	2,00	---	pb "GAIC"	11	3,82	41.043,5
β_1	0,42	-0,00022	0,011	---	---	---	---	---				
β_0	48,96	-2,10	-0,15	17,51	4,64	4,04	2,00	2,00	pb "GAIC"	13	3,87	41.045,7
β_1	0,42	-0,00024	0,011	-0,09	---	---	---	---				

*Penalização utilizada para estimar os graus de liberdade para os parâmetros de suavização, na função splines cúbicos (cs), os quais foram estimados usando a função `find.hyper`. A função pb estima os parâmetros de suavização automaticamente e portanto a suavização.

Nota: (1) a função `find.hyper` não conseguiu estimar os graus de liberdade quando foram solicitados para os quatro parâmetros de suavização. Nestes casos os modelos não foram ajustados.

Tabela 4 - Coeficientes dos polinômios cúbicos ajustados, para 16 faixas de idade gestacional.

IG	$\hat{\beta}_0$ (constante)	$\hat{\beta}_1$ (linear)	$\hat{\beta}_2$ (quadrático)	$\hat{\beta}_3$ (cúbico)	Pontos por intervalo
7 --13	0,06907	-0,04017	-0,00073	0,00442	376
13 --17	-0,06438	-0,02037	0,00399	0,01266	472
17 ---19	-0,04102	0,06566	0,01962	-0,01048	294
19 --22	-0,01572	0,01105	0,01919	-0,00123	565
22 --23	-0,07685	-0,02158	0,02350	0,01311	205
23 --25	0,00002	0,02689	0,01009	-0,01407	451
25 --27	-0,00035	0,01713	0,00176	-0,00126	537
27 --28	0,03277	-0,01528	-0,00876	0,00631	256
28 --30	0,00810	-0,01369	-0,01127	-0,01384	437
30 --31	0,06457	0,00205	-0,00799	0,00807	233
31 --33	0,00057	-0,06531	-0,01431	0,01506	477
33 --34	-0,02819	0,04996	0,00896	-0,02132	207
34 --36	0,01611	-0,03585	-0,00437	0,00042	491
36 --37	-0,09643	-0,00657	0,02321	0,01568	279
37 --39	0,08978	0,00485	-0,01964	0,00366	485
39 -- 41	-0,04612	0,06087	-0,02791	-0,01520	246

Nota: |--: intervalo fechado a esquerda e aberto a direita, ou seja inclui o limite inferior do intervalo e exclui o limite superior do intervalo.

|--|: intervalo fechado a esquerda e a direita, inclui os limites inferior e superior do intervalo.

Os autores van Buuren e Fredriks³³ classificam os valores absolutos de $\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$, $\hat{\beta}_2$ e $\hat{\beta}_3$ que excedam os limites de 0,10; 0,10; 0,05 e 0,03 respectivamente, como desajustados, indicando diferença entre os modelos residuais teóricos e empíricos da média, coeficiente de variação, assimetria e curtose respectivamente. De acordo com os autores uma orientação aproximada, é que tenham pelo menos 200-300 pontos por grupo para uma imagem razoavelmente estável. Como pode ser observado acima os valores absolutos dos coeficientes polinomiais não estão excedendo os limites determinados e o número de pontos de cada intervalo da idade gestacional estão entre 200-300.

Tabela 5 - Valores da estatística Q de Royston e Wright (2000) para o modelo ajustado para variável peso gestacional em função da idade gestacional (IG) entre 07 e 41 semanas gestacionais.

IG (semanas)	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	N
7 --13	1,33	-0,74	-0,08	0,47	376
13 ---17	-1,31	0,58	0,20	1,62	472
17 ---19	-0,37	0,85	0,75	-0,73	294
19 ---22	0,08	0,28	1,09	0,11	565
22 ---23	-0,77	0,36	0,83	0,74	205
23 ---25	0,21	-0,41	0,51	-1,48	451
25 ---27	0,03	0,44	0,10	-0,10	537
27 ---28	0,38	0,08	-0,40	0,46	256
28 ---30	-0,05	-1,59	-0,56	-1,40	437
30 ---31	0,86	0,60	-0,29	0,81	233
31 ---33	-0,30	-0,62	-0,81	1,47	477
33 ---34	-0,28	-0,21	0,25	-1,39	207
34 ---36	0,26	-1,08	-0,28	0,11	491
36 ---37	-1,22	0,95	0,87	1,01	279
37 ---39	1,55	0,51	-1,05	0,47	485
39 ---41	-1,16	0,41	-0,94	-0,76	246
Total Q stats	10,62	7,99	6,84	14,91	6.011
GL Q stats	11,35	14,49	15	15	0
Valor p Q stats	0,51	0,91	0,96	0,46	0

Nota: |--: intervalo fechado a esquerda e aberto a direita, ou seja inclui o limite inferior do intervalo e exclui o limite superior do intervalo.

|---: intervalo fechado a esquerda e a direita, inclui os limites inferior e superior do intervalo.

Sintaxe do modelo de menor AIC para eutróficas, diagnóstico do modelo e estimação dos pontos de corte.

Modelo selecionado

```
m171bcpe<-gamlss(Y~pb(X),sigma.fo=~pb(X),data=imc2,family=BCPE,gd.tol=10)
summary(m171bcpe)
```

DIAGNÓSTICO DO MODELO FAMÍLIA BCPE

```
plot(m171bcpe)
plot(m171bcpe,ts=TRUE)
wp(m171bcpe,ylim.all=1.5)
wp16<-wp(m171bcpe,xvar=imc2$X,n.inter=16,ylim.worm=1.5)
wp16
qstats<-Q.stats(m171bcpe,xvar=imc2$X,n.inter=16)
qstats
```

ESTIMANDO OS PERCENTIS PARA O MODELO DE MELHOR AJUSTE DAS MULHERES EUTRÓFICAS COM BONS DESFECHOS GESTACIONAIS

```
newx<-seq(7,41,1)
mat<-
centiles.pred(m171bcpe,xname="X",xvalues=newx,cent=c(3,5,10,25,75,90,95,97))
mat
```

CRIANDO AS OITO VARIÁVEIS PARA OS PONTOS DE CORTE

```
valida2$P3=NA
```


valida2\$P5=NA
 valida2\$P10=NA
 valida2\$P25=NA
 valida2\$P75=NA
 valida2\$P90=NA
 valida2\$P95=NA
 valida2\$P97=NA
 head(valida2)

IDADE GESTACIONAL 7

valida2\$P3[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]<42.00,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]<43.22,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]<45.18,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]<48.70,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]>57.67,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]>62.01,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]>64.68,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==7]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==7]>66.44,1,0)

IDADE GESTACIONAL 8

valida2\$P3[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]<42.20,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]<43.42,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]<45.39,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]<48.93,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]>57.94,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]>62.30,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]>64.98,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==8]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==8]>66.75,1,0)

IDADE GESTACIONAL 9

valida2\$P3[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]<42.40,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]<43.63,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]<45.60,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]<49.15,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]>58.21,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]>62.58,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]>65.28,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==9]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==9]>67.06,1,0)

IDADE GESTACIONAL 10

valida2\$P3[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]<42.60,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]<43.83,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]<45.82,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]<49.39,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]>58.48,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]>62.87,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]>65.58,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==10]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==10]>67.37,1,0)

IDADE GESTACIONAL 11

valida2\$P3[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]<42.80,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]<44.04,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]<46.03,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]<49.62,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]>58.75,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]>63.17,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]>65.88,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==11]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==11]>67.68,1,0)

IDADE GESTACIONAL 12

valida2\$P3[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]<43.01,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]<44.25,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]<46.26,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]<49.86,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]>59.03,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]>63.47,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]>66.20,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==12]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==12]>68.00,1,0)

IDADE GESTACIONAL 13

valida2\$P3[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]<43.22,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]<44.47,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]<46.49,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]<50.11,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]>59.33,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]>63.78,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]>66.52,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==13]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==13]>68.34,1,0)

IDADE GESTACIONAL 14

valida2\$P3[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]<43.45,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]<44.71,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]<46.74,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]<50.37,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]>59.64,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]>64.12,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]>66.87,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==14]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==14]>68.70,1,0)

IDADE GESTACIONAL 15

valida2\$P3[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]<43.71,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]<44.97,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]<47.01,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]<50.67,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]>59.98,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]>64.49,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]>67.26,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==15]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==15]>69.09,1,0)

IDADE GESTACIONAL 16

valida2\$P3[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]<43.99,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]<45.26,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]<47.31,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]<50.99,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]>60.36,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]>64.89,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]>67.68,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==16]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==16]>69.52,1,0)

IDADE GESTACIONAL 17

valida2\$P3[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]<44.29,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]<45.57,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]<47.63,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]<51.34,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]>60.77,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]>65.33,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]>68.14,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==17]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==17]>70.00,1,0)

IDADE GESTACIONAL 18

valida2\$P3[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]<44.62,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]<45.91,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]<47.99,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]<51.72,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]>61.22,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]>65.82,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]>68.64,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==18]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==18]>70.51,1,0)

IDADE GESTACIONAL 19

valida2\$P3[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]<44.97,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]<46.27,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]<48.37,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]<52.12,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]>61.70,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]>66.33,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]>69.18,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==19]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==19]>71.06,1,0)

IDADE GESTACIONAL 20

valida2\$P3[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]<45.34,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]<46.65,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]<48.76,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]<52.55,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]>62.20,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]>66.86,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]>69.73,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==20]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==20]>71.63,1,0)

IDADE GESTACIONAL 21

valida2\$P3[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]<45.72,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]<47.04,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]<49.17,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]<52.99,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]>62.72,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]>67.42,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]>70.31,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==21]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==21]>72.22,1,0)

IDADE GESTACIONAL 22

valida2\$P3[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]<46.11,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]<47.44,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]<49.58,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]<53.43,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]>63.24,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]>67.98,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]>70.90,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==22]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==22]>72.83,1,0)

IDADE GESTACIONAL 23

valida2\$P3[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]<46.50,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]<47.84,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]<50.00,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]<53.89,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]>63.77,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]>68.55,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]>71.49,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==23]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==23]>73.44,1,0)

IDADE GESTACIONAL 24

valida2\$P3[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]<46.89,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]<48.25,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]<50.42,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]<54.34,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]>64.31,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]>69.13,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]>72.09,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==24]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==24]>74.05,1,0)

IDADE GESTACIONAL 25

valida2\$P3[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]<47.28,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]<48.65,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]<50.84,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]<54.79,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]>64.84,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]>69.70,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]>72.68,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==25]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==25]>74.66,1,0)

IDADE GESTACIONAL 26

valida2\$P3[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]<47.67,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]<49.05,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]<51.26,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]<55.24,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]>65.36,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]>70.26,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]>73.27,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==26]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==26]>75.26,1,0)

IDADE GESTACIONAL 27

valida2\$P3[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]<48.05,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]<49.43,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]<51.66,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]<55.67,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]>65.88,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]>70.81,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]>73.84,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==27]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==27]>75.85,1,0)

IDADE GESTACIONAL 28

valida2\$P3[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]<48.42,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]<49.82,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]<52.06,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]<56.10,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]>66.38,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]>71.35,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]>74.40,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==28]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==28]>76.43,1,0)

IDADE GESTACIONAL 29

valida2\$P3[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]<48.78,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]<50.18,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]<52.45,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]<56.51,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]>66.87,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]>71.87,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]>74.95,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==29]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==29]>76.98,1,0)

IDADE GESTACIONAL 30

valida2\$P3[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]<49.12,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]<50.54,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]<52.82,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]<56.91,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]>67.34,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]>72.38,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]>75.47,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==30]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==30]>77.52,1,0)

IDADE GESTACIONAL 31

valida2\$P3[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]<49.46,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]<50.89,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]<53.18,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]<57.30,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]>67.79,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]>72.86,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]>75.98,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==31]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==31]>78.04,1,0)

IDADE GESTACIONAL 32

valida2\$P3[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]<49.78,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]<51.22,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]<53.53,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]<57.67,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]>68.23,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]>73.33,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]>76.47,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==32]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==32]>78.54,1,0)

IDADE GESTACIONAL 33

valida2\$P3[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]<50.09,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]<51.54,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]<53.86,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]<58.03,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]>68.65,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]>73.78,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]>76.94,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==33]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==33]>79.03,1,0)

IDADE GESTACIONAL 34

valida2\$P3[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]<50.39,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]<51.84,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]<54.18,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]<58.37,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]>69.05,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]>74.21,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]>77.39,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==34]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==34]>79.49,1,0)

IDADE GESTACIONAL 35

valida2\$P3[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]<50.68,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]<52.14,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]<54.48,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]<58.70,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]>69.44,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]>74.63,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]>77.82,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==35]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==35]>79.93,1,0)

IDADE GESTACIONAL 36

valida2\$P3[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]<50.95,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]<52.42,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]<54.78,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]<59.02,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]>69.81,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]>75.03,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]>78.23,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==36]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==36]>80.36,1,0)

IDADE GESTACIONAL 37

valida2\$P3[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]<51.21,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]<52.69,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]<55.06,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]<59.32,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]>70.17,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]>75.41,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]>78.63,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==37]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==37]>80.76,1,0)

IDADE GESTACIONAL 38

valida2\$P3[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]<51.46,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]<52.95,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]<55.33,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]<59.61,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]>70.51,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]>75.77,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]>79.01,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==38]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==38]>81.15,1,0)

IDADE GESTACIONAL 39

valida2\$P3[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]<51.71,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]<53.20,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]<55.59,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]<59.89,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]>70.83,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]>76.12,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]>79.38,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==39]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==39]>81.53,1,0)

IDADE GESTACIONAL 40

valida2\$P3[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]<51.95,1,0)
 valida2\$P5[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]<53.44,1,0)
 valida2\$P10[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]<55.84,1,0)
 valida2\$P25[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]<60.16,1,0)
 valida2\$P75[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]>71.15,1,0)
 valida2\$P90[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]>76.47,1,0)
 valida2\$P95[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]>79.73,1,0)
 valida2\$P97[valida2\$X==40]=ifelse(valida2\$Y[valida2\$X==40]>81.89,1,0)

IDADE GESTACIONAL 41

```
valida2$P3[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]<52.18,1,0)
valida2$P5[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]<53.68,1,0)
valida2$P10[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]<56.10,1,0)
valida2$P25[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]<60.43,1,0)
valida2$P75[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]>71.47,1,0)
valida2$P90[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]>76.81,1,0)
valida2$P95[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]>80.09,1,0)
valida2$P97[valida2$X==41]=ifelse(valida2$Y[valida2$X==41]>82.25,1,0)
```

```
head(valida2)
```


**7 ARTIGO 2 – AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE PREDITIVA DE UMA
CURVA DE PESO GESTACIONAL GERADA PELO MÉTODO GAMLSS
PARA PREVER ALGUNS DESFECHOS ADVERSOS DE GESTAÇÃO EM
UMA COORTE DE GESTANTES EUTRÓFICAS BRASILEIRAS**

Avaliação da capacidade preditiva de uma curva de peso gestacional gerada pelo método GAMLSS para prever alguns desfechos adversos de gestação em uma coorte de gestantes eutróficas brasileiras.

Evaluation of the predictive capacity of a gestational weight curve resulting from the use of the GAMLSS method, to predict some adverse gestational outcomes in a cohort of eutrophic Brazilian pregnant women.

Ana Rita de Assumpção Mazzini, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao Periódico: Cadernos de Saúde Pública

Resumo

Introdução: Ganho de peso gestacional fora das recomendações é uma das principais causas de complicações na gravidez e, conseqüentemente, no nascimento da criança; daí a importância de monitorá-lo durante o período gestacional.

Objetivo: Verificar se os pontos de corte (percentis) definidos a partir do método GAMLSS, para uma coorte de gestantes brasileiras eutróficas com bons desfechos gestacionais, podem prever os seguintes desfechos: baixo peso ao nascer (BPN), recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG), recém-nascido grande para idade gestacional (GIG), prematuridade, macrosomia e distúrbios hipertensivos.

Método: Foi utilizada uma subamostra de 1.817 gestantes eutróficas brasileiras (901 com, pelo menos, um dos desfechos em estudo e 916 gestantes eutróficas sem esses desfechos), selecionadas a partir da coorte do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), estudo multicêntrico realizado em seis capitais brasileiras (Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Manaus, Fortaleza e Salvador). Foram considerados fatores de risco pesos abaixo dos percentis 03, 05, 10 e 25 e pesos acima dos percentis 75, 90, 95 e 97, em algum momento da gestação ou em um trimestre gestacional. A influência dos fatores de risco sobre os desfechos foi medida por meio do risco relativo e seus respectivos intervalos de 95% de confiança, estimados mediante a regressão de Poisson, com variância robusta. Os percentis foram avaliados sem ajustar para nenhum fator de confusão.

Resultado: Para os desfechos geralmente associados ao ganho de peso insuficiente, tais como BPN, PIG e prematuridade, o fato de estar abaixo do percentil 25 foi fator de risco, tanto ao longo da gestação (RR_{BPN} : 1,32; IC95%: 1,05-1,65; RR_{PIG} : 2,18; IC95%: 1,15-4,13; $RR_{Prematuridade}$: 1,22; IC95%: 1,04-1,43), quanto nos trimestres gestacionais, principalmente no segundo e terceiro trimestres. Para desfechos geralmente associados ao ganho de peso gestacional excessivo, como macrosomia e distúrbios hipertensivos, estar acima do percentil 75 foi fator de risco, tanto ao longo da gestação ($RR_{Macrossomia}$: 2,83; IC95%: 2,13-3,76; $RR_{Distúrbios\ Hipertensivos}$: 2,02; IC95%: 1,56-2,60), quanto nos trimestres gestacionais.

Conclusão: De modo geral, os pontos de corte traçados pelo método GAMLSS apresentaram boa capacidade preditiva e poderiam ser utilizados como recomendações de ganho de peso gestacional para mulheres brasileiras eutróficas. No entanto, como o estudo foi baseado numa coorte de gestantes da década de 1990, é indicado que os pontos de corte sejam recalculados em coortes atuais.

Palavras-chave: Ganho de peso gestacional; Gravidez; Cuidados pré-natais; Desfechos da Gravidez.

Abstract

Introduction: Gestational weight gain out of the recommendations is one of the main causes of complications in pregnancy and consequently in the birth of a child. Thus the importance of monitoring it during the gestational period.

Purpose: checking if the cutoff points (percentiles) defined from the GAMLSS method for a Brazilian eutrophic pregnant women cohort with good gestational outcomes can predict the following outcomes: low birth weight (LBW), small for gestational age newborn (SGA), large for gestational age newborn (LGA), prematurity, macrosomia

and hypertensive disorders.

Method: A sub-sample of 1,817 Brazilian eutrophic pregnant women was used (901 pregnant women with at least one of the outcomes studied and 916 eutrophic pregnant women without these outcomes) selected based on the EBDG cohort (Gestational Diabetes Brazilian Study), multicentric study carried out in six Brazilian capital cities (Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Manaus, Fortaleza and Salvador). Weights below the percentiles 03, 05, 10 and 25 and weights above the percentiles 75; 90; 95 and 97 in some pregnancy moment or gestational trimester were considered as risk factors. The influence of risk factors on the outcomes was measured through the relative risk and their respective intervals of 95% confidence, estimated through the Poisson regression with robust variance. The percentiles were assessed without adjustment for confounding factor.

Result: For outcomes usually associated to insufficient weight gain such as LBW, SGA and prematurity, being below the percentile 25 was a risk factor both along the pregnancy (RR_{LBW} : 1,32; CI95%: 1,05-1,65; RR_{SGA} : 2,18; CI95%: 1,15-4,13; $RR_{Prematurity}$: 1,22; CI95%: 1,04-1,43) as well as in the gestational trimesters, mainly the second and third trimesters. For outcomes associated to excessive weight gain such as macrosomia and hypertensive disorders, being above the percentile 75 was a risk factor both during the pregnancy ($RR_{Macrosomia}$: 2,83; CI95%: 2,13-3,76; $RR_{Hypertensive\ Disorders}$: 2,02; CI95%: 1,56-2,60) as well as in the gestational trimesters.

Conclusion: in general the cutoff points traced by the GAMLSS method presented a good predictive capacity and could be used as recommendations of gestational weight gain for eutrophic Brazilian women. However, as the study was based in a cohort of pregnant women from the 1990s it is indicated that the cutoff points are recalculated in current cohort.

Keywords: Gestational Weight Gain; Pregnancy; Prenatal Care; Pregnant Outcomes.

Introdução

O ganho de peso gestacional fora das recomendações contribui de modo significativo para complicações na gravidez, sendo, conseqüentemente, corresponsável direto pelas condições do nascimento da criança. Tanto o ganho de peso gestacional insuficiente como o excessivo merecem a devida atenção por parte dos provedores de cuidados pré-natal. Melhorando as expectativas de saúde da mãe durante a gestação, diminui o risco potencial para desenvolver complicações mais tarde na vida, sendo, então, possível reduzir os custos dos cuidados de saúde, principalmente os que incluem hospitalização.¹

O ganho de peso gestacional deve refletir um balanço entre o desfecho ideal para o feto e para a mãe, simultaneamente.² Diversos estudos avaliaram desfechos maternos e fetais adversos e ganho de peso gestacional insuficiente ou excessivo em relação a um padrão de referência.³⁻¹³

O grande desafio em estabelecer recomendações de ganho de peso ideal na gravidez para a população em geral é derivado, principalmente, da grande variabilidade de ganho de peso gestacional encontrada mesmo entre mulheres com idades, IMC, status socioeconômico, antecedentes étnicos e culturais, status de fumo e níveis de atividades físicas semelhantes.² Em função disso, as recomendações para ganho de peso gestacional ideal devem ser individualizadas e baseadas em julgamento clínico.²

Dentre as várias abordagens existentes para a recomendação de ganho de peso gestacional ideal, há uma preferência dos pesquisadores de vários países por utilizar as recomendações do *Institute of Medicine* (IOM), para avaliar o estado nutricional das gestantes em estudos que medem a associação entre ganho de peso gestacional e desfechos obstétricos.¹⁴ Segundo o IOM,¹⁵ ganho de peso adequado para mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional normal (eutróficas) é definido como 11,5-16kg, ganho de peso abaixo desse intervalo é considerado insuficiente, e ganho de peso acima do intervalo é visto como excessivo.¹⁵ As recomendações de ganho de peso gestacional para as mulheres brasileiras, atualmente, têm sido feitas a partir de duas populações internacionais de mulheres grávidas e são estabelecidas mediante a utilização de uma curva baseada em uma população de mulheres chilenas, chamada curva de Atalah,¹⁶ que tem sido adotada com frequência nos países de América Latina. Já a programação do ganho de peso semanal e total é feita segundo as recomendações do IOM,¹⁵ de acordo com o IMC pré-gestacional.¹⁷

Em 2006, um grupo de estudo multicêntrico da Organização Mundial da Saúde (OMS) avaliou 30 métodos para a construção das curvas padrão de crescimento infantil, e, dentre estes, acabou selecionando o método GAMLSS.¹⁸ Essa metodologia foi aplicada em uma coorte de gestantes eutróficas sem desfechos desfavoráveis, tais como BPN, PIG, GIG, prematuridade, macrossomia e distúrbios hipertensivos, para construir uma curva padrão de peso gestacional para mulheres brasileiras.¹⁹

O presente estudo teve por objetivo verificar se os pontos de corte (percentis) da curva de peso gestacional construída pelo método GAMLSS¹⁹ tiveram capacidade preditiva para avaliar os desfechos BPN (Baixo Peso ao Nascer), PIG (Pequeno para Idade Gestacional), GIG (Grande para Idade Gestacional), prematuridade, macrossomia e distúrbios hipertensivos. As análises para avaliar o impacto do peso gestacional foram realizadas ao longo da gestação e por trimestres gestacionais.

Método

Amostra

O EBDG (Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional) é um estudo de coorte que arrolou, consecutivamente, 5.564 mulheres, com 20 anos de idade ou mais, com gestações entre a vigésima e vigésima oitava semanas, sem diagnóstico de diabetes prévio à gestação, em serviços de atendimento pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 1991 a 1995, em seis capitais brasileiras (Porto Alegre, Fortaleza, São Paulo, Salvador, Manaus e Rio de Janeiro). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética de cada um dos centros envolvidos, e as mulheres arroladas consentiram em participar do estudo após serem devidamente informadas acerca dos detalhes. As participantes foram convidadas a realizar o teste de tolerância a glicose, tendo sido acompanhadas durante o parto e o puerpério, sem interferência da equipe de estudo.²⁰ Todos os dados adicionais sobre a gestação foram obtidos por meio da revisão dos prontuários, que, para muitas mulheres, não estavam disponíveis, em razão de suas visitas pré-natais e partos ocorrerem em outros serviços ou pelo fato de elas não terem comparecido com frequência a essas vistas. Os pesos pré-natais adicionais foram extraídos de registros clínicos, para as mulheres que haviam realizado visitas clínicas durante a gestação.²¹

O IMC pré-gestacional foi calculado utilizando-se o peso pré-gestacional autorrelatado e a altura aferida no arrolamento. As duas medidas (peso e altura) foram tomadas em duplicata, de acordo com o protocolo preestabelecido.²⁰ O estado nutricional pré-gestacional foi classificado de acordo com o IOM e baseado nos critérios da OMS,¹⁵ que apresentam os seguintes pontos de corte: mulheres com baixo peso ($IMC < 18,5 \text{Kg/m}^2$), mulheres com peso normal ($18,5 \text{Kg/m}^2 \leq IMC < 25,0 \text{Kg/m}^2$), mulheres com sobrepeso ($25,0 \text{Kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{Kg/m}^2$) e mulheres obesas ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$).

Diabetes mellitus gestacional foi definido segundo os critérios da OMS,²² efetuando-se um teste de ingestão oral de solução de glicose, padronizado entre a 24^a e a 30^a semana de gestação, e foi, igualmente, definido diagnóstico de diabetes gestacional para as mulheres cuja glicemia sanguínea foi maior ou igual a 140mg/dl, duas horas após a ingestão de solução com o equivalente a 75 gramas de glicose anidra.

Distúrbios hipertensivos englobam hipertensão crônica (antes da 20^a semana de gestação), associada, ou não, a pré-eclâmpsia, a eclâmpsia e a hipertensão gestacional, de acordo com a definição do *National High Blood Pressure Education Program*.²³ A idade gestacional no início do estudo foi definida por um critério hierárquico baseado

em quatro parâmetros: ultrassonografia, estimativa da idade gestacional por exame físico no momento do parto, último período menstrual e altura uterina no momento da inscrição. Estes dois últimos critérios (último período menstrual e altura uterina) precisavam ser compatíveis, ou seja, deviam apresentar concordância de duas semanas.²¹

O desfecho BPN foi definido como peso ao nascer menor que 2.500 gramas; macrossomia como peso ao nascer maior ou igual a 4.000 gramas; e prematuridade como período de gestação inferior a 37 semanas. O desfecho PIG foi definido como peso ao nascer menor que o percentil 10 em relação à idade gestacional e o desfecho GIG refere-se a peso ao nascer superior ao percentil 90 em relação à idade gestacional.²⁴

A partir do banco de mulheres gestantes do EBDG, foram extraídas duas amostras. A primeira amostra (n=1.179) foi utilizada para gerar a curva de peso gestacional que este trabalho pretende avaliar e inclui apenas gestantes eutróficas que tiveram feto único, que não desenvolveram diabetes mellitus durante a gestação, que não apresentaram distúrbios hipertensivos, que tiveram um período gestacional maior ou igual a 37 semanas gestacionais e que deram à luz a recém-nascidos com peso normal; ou seja, foram excluídos bebês PIG, GIG, com baixo peso ao nascer e macrossomia.¹⁹ A segunda amostra (n=1817) foi composta por gestantes eutróficas com desfechos maternos e fetais favoráveis (mesmos critérios da primeira amostra) ou com, pelo menos, um dos seguintes desfechos desfavoráveis: distúrbios hipertensivos, parto prematuro, recém-nascidos PIG ou GIG, com BPN e macrossomia (Figura 1). Como o número de visitas pré-natais de cada mulher não era constante, o número de observações por trimestre variou de 600 a 1.781 gestantes (Figura 1). No grupo de gestantes com pelo menos um desfecho desfavorável, havia apenas 12 com desfecho diabetes mellitus gestacional; portanto, não foi possível estimar o risco relativo para esse desfecho. Foram excluídas da amostra 10 dessas gestantes, por apresentarem apenas esse desfecho desfavorável; as outras duas permaneceram na amostra, por apresentarem, além de diabetes mellitus gestacional, algum dos demais desfechos desfavoráveis.

Para a seleção das amostras, bem como para o sorteio das mulheres eutróficas e com bons desfechos gestacionais que irão participar da amostra de validação, utilizou-se o *software* SAS, versão 9.2.²⁵

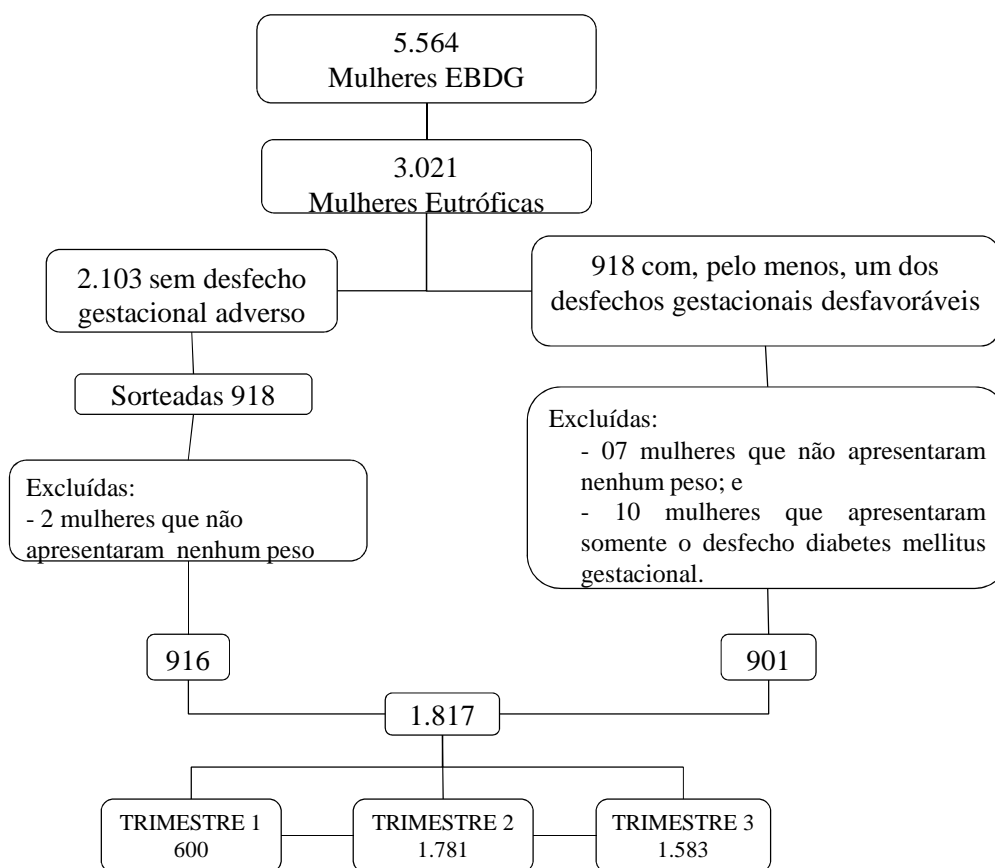


Figura 1 – Seleção das mulheres que participaram da amostra para validação da curva de peso gestacional.

Os percentis utilizados para gerar os pontos de corte foram: 3°, 5°, 10°, 25°, 75°, 90°, 95° e 97°, os mesmos utilizados para gerar as curvas de crescimento infantil do *Centers for Disease Control and Prevention*.²⁶ Os valores dos pontos de corte foram estimados no trabalho de Mazzini¹⁹.

Fatores de risco

Durante a gestação, foram considerados fatores de risco os casos de mulheres abaixo dos percentis 3; 5; 10 e 25 em pelo menos uma pesagem ou de mulheres acima dos percentis 75; 90; 95 e 97, em pelo menos uma das pesagens.

Por trimestre gestacional, foram considerados fatores de risco os casos de mulheres abaixo dos percentis 3; 5; 10 e 25, em algum dos três trimestres (primeiro, segundo e terceiro) e/ou de mulheres acima dos percentis 75, 90, 95 e 97, em quaisquer dos três trimestres .

Os trimestres de gestação foram estabelecidos de acordo com os trabalhos de Nucci²¹ e de Drehmer,⁷ utilizando o mesmo banco de dados: (i) primeiro trimestre

correspondendo aos pesos gestacionais observados desde a 7^a semana de gestação até a 13^a semana de gestação; (ii) segundo trimestre correspondendo aos pesos gestacionais observados entre a 14^a semana de gestação e a 27^a semana de gestação, inclusive; e (iii) terceiro trimestre correspondendo aos pesos gestacionais observados a partir da 28^a semana gestacional até a semana do parto.

Análise Estatística

A influência dos fatores de risco sobre os desfechos foi medida por meio do risco relativo (RR), e seus respectivos intervalos de 95% de confiança, que foram estimados utilizando a regressão de Poisson, com variância robusta, ao longo da gestação e em cada trimestre gestacional. Os percentis foram avaliados sem ajustar para nenhum possível fator de confusão.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* estatístico SPSS, versão 18.²⁷

Resultados

A tabela 1 apresenta algumas características das duas amostras de mulheres eutróficas (com e sem desfechos desfavoráveis). Com isso, observa-se que mulheres que não apresentaram nenhum desfecho desfavorável eram, em média, mais moças, haviam iniciado a gestação com menos peso e tinham tido menos gestações.

Tabela 1- Características das gestantes, de acordo com presença (n=901) ou ausência de desfechos desfavoráveis (n=916).

Características		Com Desfecho Adverso (n=901)	Sem Desfecho Adverso (n=916)
Idade (anos)	(Média,DP)	27,7(5,5)	26,8(4,9)
Altura (cm)	(Média,DP)	155,5(6,8)	155,5(6,4)
Peso (Kg)	(Média,DP)	60,1(8,3)	59,2(7,2)
IMC(Kg/m²)	(Média,DP)	21,8(1,8)	21,7(1,7)
Cor da Pele*	(n,%)		
Branca		404(44,8)	412(45,0)
Preta		130(14,4)	102(11,1)
Parda		364(40,4)	397(43,3)
Ind+Oriental		2(0,2)	5(0,5)
Tabagismo	(n,%)		
Nunca fumou		547(60,7)	537(58,6)
Ex-fumante		197(21,9)	208(22,7)
Fumante		157(17,4)	171(18,7)
Centros	(n,%)		
Porto Alegre		195(21,6)	172(18,8)
Salvador		156(17,3)	148(16,2)
Fortaleza		189(21,0)	231(25,2)
Rio de Janeiro		115(12,8)	61(6,7)
São Paulo		161(17,9)	208(22,7)
Manaus		85(9,4)	96(10,5)
Escolaridade*	(n,%)		
Não estudou		26(2,9)	14(1,5)
Ensino fundamental incompleto		370(41,1)	373(40,7)

Ensino fundamental completo		129(14,3)	107(11,7)
Ensino médio incompleto		84(9,3)	81(8,8)
Ensino médio completo		206(22,9)	238(26,0)
Superior		83(9,2)	102(11,1)
Número de Gestações*	(n,%)		
0		256(28,4)	285(31,1)
1		229(25,4)	260(28,4)
2		174(19,3)	186(20,3)
3		112(12,4)	94(10,3)
4		53(5,9)	40(4,4)
5		28(3,1)	21(2,3)
6		24(2,7)	8(0,9)
7		11(1,2)	9(1,0)
8-15		14(1,5)	10(1,1)

*Para a amostra de 901 mulheres, não apresentaram informação quanto às variáveis cor da pele e escolaridade, respectivamente, 01 mulher e 03 mulheres. Para a amostra de 916 mulheres, 01 mulher não apresentou informação de escolaridade e 03 mulheres não apresentaram informação sobre número de gestações.

O desfecho de maior ocorrência na amostra foi prematuridade 468 casos, seguido pelo desfecho baixo peso ao nascer 275 casos, distúrbios hipertensivos 208 casos, macrossomia 177 casos. Os desfechos recém nascido pequeno para idade gestacional e recém-nascido grande para idade gestacional tiveram baixo número de casos 37 cada um. Das 901 mulheres com pelo menos um dos desfechos adversos na amostra 261 apresentaram mais de um desfecho adverso e 640 apresentaram apenas um dos desfechos em estudo adverso.

Na tabela 2, observa-se que, nos percentis 3, 5, 10 e 25, existe um percentual de mulheres abaixo dos percentis, resultado superior ao que seria esperado, caso a amostra fosse de mulheres apenas com bons desfechos, ou seja, 3, 5, 10 e 25%, respectivamente. O mesmo ocorre nos percentis 75, 90, 95 e 97: o percentual de mulheres acima desses percentis é superior ao que seria esperado, ou seja, 25, 10, 5 e 3%, respectivamente.

Tabela 2 – Número de mulheres abaixo dos percentis 03, 05, 10 e 25 e acima dos percentis 75, 90, 95 e 97 (n=1.817).

Percentis	Mulheres Abaixo		Percentis	Mulheres Acima	
	N	%		n	%
03	88	4,8	75	618	34,0
05	141	7,8	90	292	16,1
10	261	14,4	95	168	9,2
25	550	30,3	97	109	6,0

Pode ser visto na tabela 3 que, para o desfecho BPN, estar abaixo dos percentis 5 e 25 foi fator de risco. Estar abaixo do percentil 25 foi fator de risco para o desfecho FIG. Para o desfecho prematuridade, estar abaixo de qualquer um dos percentis (3, 5, 10 e 25) foi fator de risco. Para o desfecho macrossomia, estar abaixo de qualquer um dos percentis (3, 5, 10 e 25) foi fator de proteção, enquanto, para o desfecho distúrbios hipertensivos, estar abaixo dos percentis 5, 10 e 25 foi fator de proteção.

Para os desfechos macrossomia e distúrbios hipertensivos, apresentados na tabela 3, estar acima de qualquer um dos percentis (75, 90, 95 e 97) foi fator de risco. Estar acima dos percentis 75, 90 e 95 foi fator de proteção para BPN, bem como estar acima de qualquer um dos percentis (75, 90, 95 e 97) foi fator de proteção para prematuridade.

Tabela 3 – Riscos Relativos (RR) dos percentis 3, 5, 10, 25, 75, 90, 95 e 97 em algum momento da gestação e seus respectivos intervalos de confiança, estimados para os desfechos de interesse (n=1.817).

Desfechos	P3	P5	P10	P25
BPN	1,46(0,96-2,21)	1,46(1,04-2,04)	1,23(0,92-1,64)	1,32(1,05-1,65)
PIG	2,38(0,86-6,57)	2,30(0,98-5,42)	1,92(0,92-4,01)	2,18(1,15-4,13)
Prematuridade	1,44(1,08-1,92)	1,49(1,18-1,87)	1,34(1,11-1,63)	1,22(1,04-1,43)
GIG	---*	0,68(0,17-2,80)	0,34(0,08-1,41)	0,45(0,19-1,06)
Macrossomia	0,11(0,02-0,79)	0,28(0,10-0,73)	0,28(0,14-0,57)	0,33(0,21-0,51)
Distúrbios Hipertensivos	0,48(0,21-1,15)	0,48(0,24-0,94)	0,33(0,18-0,60)	0,47(0,33-0,66)
Desfechos	P75	P90	P95	P97
BPN	0,59(0,45-0,77)	0,50(0,34-0,75)	0,53(0,32-0,88)	0,59(0,32-1,08)
PIG	0,54(0,25-1,16)	0,82(0,32-2,08)	0,87(0,27-2,79)	1,38(0,43-4,43)
Prematuridade	0,73(0,61-0,87)	0,68(0,53-0,88)	0,60(0,42-0,86)	0,59(0,38-0,92)
GIG	1,48(0,78-2,81)	1,22(0,54-2,75)	1,19(0,43-3,32)	0,90(0,22-3,67)
Macrossomia	2,83(2,13-3,76)	2,96(2,24-3,91)	3,65(2,73-4,89)	3,73(2,71-5,13)
Distúrbios Hipertensivos	2,02(1,56-2,60)	2,17(1,65-2,84)	2,12(1,55-2,92)	2,24(1,56-3,22)

*não estimou risco relativo, em razão de não apresentar mulheres com o desfecho neste percentil.

Observando-se os dados da tabela 4, estar, no primeiro trimestre, abaixo dos percentis 5, 10 e 25 foi fator de risco para prematuridade e, também nesse trimestre, estar abaixo do percentil 25 foi fator de proteção para o desfecho macrossomia. No segundo trimestre, estar abaixo dos percentis 5 e 25 foi fator de risco para BPN; estar abaixo dos percentis 3, 10 e 25 foi fator de risco para PIG; estar abaixo dos percentis 3, 5 e 10 foi fator de risco para prematuridade; estar abaixo dos percentis 5, 10 e 25 foi fator de proteção para macrossomia; e estar abaixo dos percentis 10 e 25 foi fator de proteção para distúrbios hipertensivos. No terceiro trimestre, o comportamento foi semelhante ao segundo trimestre, com pequenas diferenças para o desfecho BPN, no qual, estar abaixo dos percentis 5, 10 e 25 foi fator de risco; para o desfecho PIG, estar abaixo dos percentis 5 e 25 foi fator de risco; estar abaixo de qualquer um dos quatro percentis (3, 5, 10 e 25) foi fator de risco para prematuridade; estar abaixo dos percentis 5, 10 e 25 foi fator de proteção tanto para o desfecho macrossomia como para o desfecho distúrbios hipertensivos.

Tabela 4 – Riscos Relativos (RR) e seus respectivos intervalos de confiança, estimados para os desfechos versus percentis 03, 05, 10 e 25, nos três trimestres de gestação.

Desfechos	Primeiro trimestre			
	P3	P5	P10	P25
BPN	1,89(0,97-3,66)	1,16(0,58-2,35)	1,03(0,58-1,85)	1,05(0,68-1,62)
PIG	---	1,70(0,22-13,30)	2,10(0,44-9,89)	2,28(0,62-8,37)
Prematuridade	1,48(0,84-2,31)	1,54(1,04-2,26)	1,53(1,12-2,10)	1,50(1,16-1,95)
GIG	---	1,05(0,14-7,82)	0,56(0,08-4,25)	0,47(0,11-2,10)
Macrossomia	---	0,26(0,04-1,85)	0,29(0,07-1,16)	0,30(0,12-0,73)
Distúrbios Hipertensivos	1,58(0,52-4,75)	1,33(0,50-3,53)	1,13(0,50-2,57)	0,62(0,29-1,29)
Desfechos	Segundo trimestre			
	P3	P5	P10	P25
BPN	1,33(0,79-2,24)	1,53(1,05-2,23)	1,20(0,87-1,65)	1,35(1,07-1,70)
PIG	3,53(1,29-9,70)	2,02(0,73-5,59)	2,55(1,22-5,34)	2,53(1,32-4,82)
Prematuridade	1,63(1,19-2,22)	1,59(1,23-2,04)	1,36(1,10-1,68)	1,18(0,99-1,40)
GIG	---	0,45(0,06-3,24)	0,44(0,11-1,80)	0,44(0,17-1,13)
Macrossomia	0,16(0,02-1,14)	0,19(0,05-0,74)	0,23(0,09-0,54)	0,30(0,19-0,50)
Distúrbios Hipertensivos	0,42(0,14-1,29)	0,49(0,22-1,08)	0,44(0,24-0,79)	0,42(0,28-0,62)
Desfechos	Terceiro trimestre			
	P3	P5	P10	P25
BPN	1,49(0,90-2,47)	1,82(1,24-2,66)	1,46(1,06-2,01)	1,47(1,14-1,90)
PIG	2,22(0,70-7,09)	3,21(1,36-7,58)	2,07(0,95-4,51)	2,60(1,34-5,04)
Prematuridade	1,59(1,14-2,21)	1,51(1,13-2,01)	1,40(1,11-1,75)	1,27(1,05-1,53)
GIG	---	---	---	0,39(0,14-1,09)
Macrossomia	0,15(0,02-1,02)	0,19(0,05-0,76)	0,22(0,09-0,53)	0,27(0,16-0,46)
Distúrbios Hipertensivos	0,38(0,12-1,14)	0,41(0,17-0,98)	0,26(0,13-0,55)	0,44(0,30-0,65)

Na tabela 5, estar, no primeiro trimestre, acima de qualquer um dos percentis (75, 90, 95 e 97) foi fator de risco para macrossomia. Estar acima dos percentis 90, 95 e 97 foi fator de risco para distúrbios hipertensivos; ao contrário, do que ocorreu com o desfecho BPN, para o qual, estar acima do percentil 75 foi fator de proteção, semelhantemente ao desfecho prematuridade, em que, estar acima dos percentis 75 e 90 também foi fator de proteção. O desfecho macrossomia, no segundo e terceiro trimestres, apresentou os mesmos resultados do primeiro. Para o desfecho distúrbios hipertensivos, no segundo e terceiro trimestres, estar acima de qualquer um dos percentis (75, 90, 95 e 97) foi fator de risco. Para o desfecho BPN, estar, no segundo trimestre, acima dos percentis 75 e 90 foi fator de proteção; e, ainda nesse trimestre, ocorreu o mesmo quanto ao desfecho prematuridade, mas quando estava acima dos percentis 75 e 95. No terceiro trimestre, o desfecho BPN foi fator de proteção, quando acima dos percentis 75, 90 e 95; ocorreu o mesmo com o desfecho prematuridade, mas quando acima dos percentis 75 e 90.

Tabela 5 – Riscos Relativos (RR) e seus respectivos intervalos de confiança, estimados para os desfechos versus percentis 75, 90, 95 e 97, nos três trimestres de gestação.

Desfechos	Primeiro trimestre			
	P75	P90	P95	P97
BPN	0,49(0,29-0,85)	0,47(0,20-1,13)	0,72(0,28-1,84)	1,08(0,43-2,71)
PIG	0,75(0,16-3,59)	0,99(0,13-7,83)	---	---
Prematuridade	0,60(0,42-0,84)	0,56(0,32-0,97)	0,66(0,34-1,31)	0,56(0,23-1,39)
GIG	0,44(0,10-1,94)	0,61(0,08-4,60)	1,17(0,16-8,71)	1,77(0,24-13,00)
Macrossomia	2,54(1,53-4,22)	3,76(2,24-6,31)	3,99(2,24-7,08)	5,35(3,06-9,36)
Distúrbios Hipertensivos	1,60(0,90-2,85)	2,57(1,37-4,84)	2,80(1,35-5,84)	2,24(0,87-5,78)

	Segundo trimestre			
	P75	P90	P95	P97
BPN	0,59(0,45-0,78)	0,49(0,31-0,76)	0,62(0,36-1,05)	0,80(0,44-1,45)
PIG	0,66(0,30-1,45)	0,79(0,28-2,21)	0,71(0,17-2,91)	1,20(0,2-4,92)
Prematuridade	0,76(0,63-0,92)	0,79(0,61-1,02)	0,66(0,46-0,96)	0,69(0,44-1,10)
GIG	1,12(0,56-2,20)	0,56(0,17-1,80)	0,33(0,05-2,41)	---
Macrossomia	2,82(2,13-3,74)	2,89(2,16-3,86)	3,44(2,52-4,69)	4,06(2,92-5,66)
Distúrbios Hipertensivos	1,93(1,49-2,49)	2,17(1,63-2,88)	1,84(1,28-2,65)	1,75(1,10-2,77)
	Terceiro trimestre			
	P75	P90	P95	P97
BPN	0,42(0,29-0,61)	0,52(0,32-0,85)	0,46(0,23-0,90)	0,53(0,24-1,16)
PIG	0,53(0,22-1,28)	0,85(0,30-2,40)	1,13(0,35-3,64)	1,77(0,55-5,67)
Prematuridade	0,65(0,52-0,81)	0,66(0,48-0,91)	0,66(0,44-0,99)	0,72(0,44-1,16)
GIG	1,37(0,66-2,83)	1,23(0,48-3,17)	0,80(0,19-3,33)	0,61(0,08-4,42)
Macrossomia	3,24(2,42-4,35)	3,29(2,45-4,42)	4,05(2,99-5,50)	3,58(2,51-5,11)
Distúrbios Hipertensivos	2,31(1,77-3,01)	2,15(1,60-2,89)	2,23(1,58-3,15)	2,57(1,76-3,74)

Discussão

Os pontos de corte estabelecidos pelos percentis de peso gestacional de mulheres eutróficas com bom desfechos gestacionais parecem ser capazes de prever os desfechos de interesse no estudo. Os percentis 25 e 75 foram fator de risco para quase todos os desfechos de interesse, ou seja, estar abaixo do percentil 25 foi fator de risco para BPN, recém-nascido PIG e prematuridade; e estar acima do percentil 75 foi fator de risco para macrossomia e distúrbios hipertensivos. Para o desfecho GIG, que teve menor ocorrência na amostra, o resultado não foi estatisticamente significativo, apesar do risco relativo ser grande. Chama a atenção o fato de estar abaixo do percentil 25 ou acima do percentil 75 já serem fatores de risco, pois isso significa que 50% das mulheres apresentam risco aumentado para um dos desfechos de interesse. Como esses percentis, se apresentaram como fator de risco em nosso estudo, optou-se por discutir os achados de outros estudos, comparando-os com esses dois percentis.

Em função de não ter comparação com resultados de peso gestacional iremos comparar nossos achados de peso gestacional insuficiente e excessivo com ganho de peso insuficiente e excessivo de outros estudos. Isto baseia-se no fato de que uma mulher com ganho de peso insuficiente deve se encontrar nos percentis mais baixos de peso gestacional (3, 5, 10 e 25). Assim como a com ganho de peso excessivo devem ser aquelas que se encontram nos percentis mais altos de peso gestacional (75, 90, 95 e 97).

Discutindo as relações observadas entre peso insuficiente (abaixo do percentil 25) e desfechos associados a este nosso achado para o desfecho BPN constatou que estar abaixo do percentil 25 é fator de risco (RR: 1,3; IC95%: 1,1-1,7). Tal achado está na mesma direção com os dos seguintes autores: Salvatore Alberico et al.¹⁰ observaram ganho de peso gestacional insuficiente (de acordo com o IOM¹⁵) relacionado com BPN,

Liu et al.⁴ encontraram baixo ganho de peso (<10kg) e ganho de peso insuficiente (de acordo com IOM¹⁵) como fatores de risco; e Padilha et al.⁹ observaram o ganho de peso insuficiente (de acordo com IOM¹⁵) fortemente associado com BPN.

Nosso estudo também encontrou que peso insuficiente (abaixo do percentil 25) é fator de risco para PIG (RR: 2,2; IC95%: 1,2-4,1). Tal resultado está de acordo com os encontrados pelos seguintes pesquisadores: para Chung et.al.⁵, mulheres com ganho de peso insuficiente (de acordo com IOM¹⁵), em comparação com mulheres com ganho de peso normal, representaram fator de risco para PIG, observando tanto a razão de chances não ajustada para fatores de confusão, quanto a razão de chances ajustada para fatores de confusão; Liu et.al.⁴ encontraram baixo ganho de peso gestacional (<10kg) e ganho de peso insuficiente (de acordo com o IOM¹⁵) como fatores de risco; Drehmer et al.⁷ constataram estar o ganho de peso total insuficiente (de acordo com o IOM¹⁵) associado com maior risco de nascimentos PIG; para Johnson et al.⁸, o ganho de peso gestacional insuficiente (de acordo com o IOM¹⁵) foi fator de risco para recém-nascidos PIG; e, por último, Padilha et al.⁹ encontraram ganho de peso insuficiente (de acordo com as diretrizes do IOM¹⁵) associado com PIG.

Para o desfecho prematuridade, peso insuficiente (abaixo do percentil 25) foi fator de risco (RR:1,2; IC95%:1,0-1,4). Esses resultados coincidem com aqueles encontrados por outros pesquisadores, tais como Drehmer et al.,⁷ para quem o ganho de peso total insuficiente (de acordo com o IOM¹⁵) estava associado com maiores riscos de nascimentos prematuros; Johnson et al.,⁸ que observaram que mulheres com IMC pré-gestacional normal, com ganho de peso insuficiente (de acordo com o IOM¹⁵) apresentaram maior risco de nascimento prematuro espontâneo; e Radhakrishnan et al.,¹¹ que observaram ser fator de risco para partos prematuros o ganho de peso insuficiente (de acordo com o IOM¹⁵).

Em nossos achados, quando consideramos o peso excessivo (acima do percentil 75), também foram encontradas relações. Em nosso estudo, estar acima do percentil 75 foi fator de risco para o desfecho GIG, embora o intervalo de 95% de confiança não tenha sido significativo, provavelmente, devido à baixa ocorrência de mulheres com esse desfecho (RR:1,5; IC95%: 0,8-2,8). Na literatura, vários trabalhos encontraram o peso gestacional excessivo como fator de risco para nascimentos GIG: o trabalho de Liu et al.⁴ refere que ganho de peso gestacional foi fator de risco para GIG, nas categorias alto (16-19kg); e muito alto (\geq 20kg), e refere, também, que peso excessivo (de acordo com o IOM¹⁵) foi fator de risco para recém-nascidos GIG; o de Gaillard et al.⁶ associou

ganho de peso gestacional excessivo (de acordo com o IOM¹⁵) com maior risco de recém-nascidos GIG, quando comparado com ganho de peso insuficiente ou adequado; o de Chung et al.⁵ encontrou que o ganho de peso gestacional excessivo (de acordo com o IOM¹⁵) foi fator de risco para recém-nascidos GIG, tanto não ajustando para fatores de confusão, como ajustando; o de Drehmer et al.⁷ verificou que ganho de peso total excessivo (de acordo com o IOM¹⁵) estava associado com maior risco de recém-nascidos GIG; o de Johnson et al.⁸ constatou que, em mulheres com IMC pré-gestacional normal, o ganho de peso excessivo (de acordo com o IOM¹⁵) foi fator de risco para recém-nascidos GIG; e o de Godoy et al.¹² constatou que o ganho de peso excessivo (de acordo com o IOM¹⁵) foi fator de risco para recém-nascidos GIG.

O peso excessivo (acima do percentil 75), em nosso estudo, também foi fator de risco para macrossomia (RR:2,8; IC95%:2,1-3,8). Esses achados concordam com os de Liu et al.⁴, segundo os quais, categorias de ganho de peso alto (16-19kg); e muito alto (≥ 20 kg) foram fator de risco para macrossomia. No mesmo estudo, o ganho de peso gestacional excessivo (de acordo com o IOM, 2009) também foi fator de risco para macrossomia; no de Alberico et al.,¹⁰ o ganho de peso excessivo (de acordo com o IOM¹⁵), comparado com ganho de peso adequado, foi fator de risco para macrossomia; o peso excessivo (acima do percentil 75) também foi fator de risco para distúrbios hipertensivos. Esse achado concorda com os achados de Liu et al.,⁴ que verificaram que o ganho de peso gestacional alto (16-19kg) e muito alto (≥ 20 kg) foram fatores de risco para distúrbios hipertensivos; no mesmo trabalho, o ganho de peso excessivo (de acordo com IOM, 2009) também foi fator de risco para distúrbios hipertensivos; concorda, igualmente, com os achados de Johnson et al.,⁸ que encontraram que, em mulheres com IMC pré-gestacional normal, o ganho de peso excessivo (de acordo com o IOM¹⁵) foi fator de risco para desenvolver hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia; com os de Gaillard et al.⁶, que, quando compararam mulheres com ganho de peso insuficiente ou adequado durante a gestação (de acordo com as recomendações do IOM¹⁵), verificaram que o ganho de peso gestacional excessivo foi fator de risco para hipertensão gestacional.

Limitações do estudo

As principais limitações a serem consideradas no estudo são as seguintes: (i) a idade da coorte; (ii) o fato de a coorte só representar mulheres atendidas pelo SUS; (iii) o fato de não ter sido possível avaliar o desfecho diabetes mellitus gestacional; (iv) o

reduzido número de mulheres na amostra apresentando os desfechos FIG e GIG; e (v) as análises não terem sido ajustadas para possíveis fatores de confusão.

A primeira limitação está ligada ao fato de que a coorte é da década de noventa, período em que, provavelmente, os hábitos alimentares eram outros, e a dúvida é se, biologicamente, há diferenças entre o peso das mulheres de hoje e o das mulheres de vinte anos atrás. O que possivelmente acontece é que, talvez hoje, menos mulheres iniciem a gestação no grupo das eutróficas e o grupo das mulheres com sobrepeso e obesas seja maior, mas os percentis considerados como de risco podem permanecer os mesmos. A segunda limitação é representada pelo fato de que, ao utilizar uma coorte em que foram representadas apenas mulheres atendidas pelo SUS, as inferências a serem feitas a partir dela servem apenas para esse grupo de mulheres. As terceira e quarta limitações encontram-se no fato de que, embora se trate de uma coorte grande de mulheres eutróficas, o número de mulheres com os desfechos diabetes mellitus, FIG e GIG foi pequeno, ou seja, o número de gestante que apresentaram estes desfechos não foi suficiente para avaliar a capacidade preditiva dos percentis para eles. Dado a baixa ocorrência desses desfechos, podemos discutir se eles são importantes na categoria de mulheres eutróficas. Por último, a quinta limitação é configurada pelo fato de que as análises não foram ajustadas para possíveis fatores de confusão, pois o objetivo deste estudo foi verificar se a curva era capaz de prever os desfechos gestacionais sem considerar classe social, renda, escolaridade, dentre outros fatores que pudessem ter influência.

Conclusões

Para fazer recomendações sobre o peso durante a gestação, o ideal seria encontrar um ponto de corte para peso insuficiente que não fosse protetor para os desfechos associados a peso excessivo e um ponto de corte para peso excessivo que não fosse protetor para os desfechos associados a peso insuficiente, ou seja, achar, no que diz respeito a peso, o ponto de equilíbrio, no qual a mulher não deva ser tão gorda que passe a ser risco e tão magra que passe a ser risco.

Uma observação a ser feita é que mulheres que iniciaram a gestação com peso excessivo (acima do percentil 75) apresentaram maiores riscos relativos para macrossomia e distúrbios hipertensivos. Da mesma forma, mulheres que, no final da gestação, estavam com peso insuficiente (abaixo do percentil 25) tiveram maiores riscos

relativos a BPN, FIG e prematuridade.

De modo geral, os pontos de corte traçados pelo método GAMLSS apresentaram boa capacidade preditiva e poderiam ser utilizados como recomendações de ganho de peso gestacional para mulheres brasileiras eutróficas; porém, como o estudo foi baseado numa coorte de gestantes da década de 1990, é indicado que os pontos de corte sejam recalculados em coortes atuais. Nossos achados reforçam a importância de novas recomendações, indo ao encontro do trabalho de Gilberto. Kac et al.²⁸, no qual é mostrado que as atuais recomendações utilizadas no Brasil não são adequadas para a nossa população.

REFERÊNCIAS

1. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: Implications for pregnancy outcome and long-term risks—a link to maternal nutrition. *Int J Gynecol Obstet.* 2011 Nov;115, Supplement 1:S6–10.
2. Artal R, Lockwood CJ, Brown HL. Weight Gain Recommendations in Pregnancy and the Obesity Epidemic: *Obstet Gynecol.* 2010 Jan;115(1):152–5.
3. Park S, Sappenfield WM, Bish C, Salihu H, Goodman D, Bensyl DM. Assessment of the Institute of Medicine Recommendations for Weight Gain During Pregnancy: Florida, 2004–2007. *Matern Child Health J.* 2011 Apr 1;15(3):289–301.
4. Liu Y, Dai W, Dai X, Li Z. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy: a 13-year study of 292,568 cases in China. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Oct 1;286(4):905–11.
5. Chung JGY, Taylor RS, Thompson JMD, Anderson NH, Dekker GA, Kenny LC, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Abril;167(2):149–53.
6. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, Jaddoe VWV. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity.* 2013;21(5):1046–55.
7. Drehmer M, Duncan BB, Kac G, Schmidt MI. Association of Second and Third Trimester Weight Gain in Pregnancy with Maternal and Fetal Outcomes. *PLoS ONE.* 2013 Jan 30;8(1):e54704.
8. Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Hauth JC, Spong CY, et al. Pregnancy Outcomes With Weight Gain Above or Below the 2009 Institute of Medicine Guidelines. *Obstet Gynecol.* 2013 May;121(5):969–75.

9. Padilha P de C, Barros DC, Campos ABF, Ayeta AC, Queiróz JA, Saunders C. Performance of an anthropometric assessment method as a predictor of low birthweight and being small for gestational age. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(3):292–9.
10. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Jan 15;14(1):23.
11. Radhakrishnan U, Kolar G, Nirmalan PK. Cross-sectional study of gestational weight gain and perinatal outcomes in pregnant women at a tertiary care center in southern India. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):25–31.
12. Godoy AC, Nascimento SL, Kasawara KT, Hatsue Oushiro N, Surita FG. A Population-Based Study on Gestational Weight Gain according to Body Mass Index in the Southeast of Brazil. *Physiol J*. 2014 May 25;2014:e956960.
13. Fonseca MRCC da, Laurenti R, Marin CR, Traldi MC, Fonseca MRCC da, Laurenti R, et al. Gestational weight gain and birth weight of the newborn: a cross-sectional study in Jundiaí, São Paulo, Brazil. *Ciênc Amp Saúde Coletiva*. 2014 May;19(5):1401–7.
14. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos M-K, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Outubro;201(4):339.e1–339.e14.
15. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy:: Reexamining the Guidelines*. Washington: National Academies Press; 2009. 868 p.
16. Atalah Samur E, Castillo L. C, Castro Santoro R, Aldea P. A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Méd Chile*. 1997 Dec;125(12):1429–36.
17. Fagundes AA, Coitinho D. Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. *Sér Normas E Manuais Téc* [Internet]. 2004 [cited 2015 Jan 15]; Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=444737&indexSearch=ID>
18. Borghi E, De Onis M, Garza C, Van den Broeck J, Frongillo EA, Grummer-Strawn L, et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Stat Med*. 2006;25(2):247–65.
19. Mazzini AR de A, Camey SA. Construção de Curva de Peso Gestacional em uma Coorte de Gestantes Brasileiras Eutróficas usando Modelos Aditivos

- Generalizados de Localização, Escala e Forma. *Cad Saúde Pública*. :a ser submetido.
20. Oppermann MLR, Duncan BB, Mengue SS, Ramos JGL, Serruya SJ, Schmidt MI. Distribuição da altura uterina ao longo da gestação em uma coorte brasileira: comparação com a curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia*. 2006;28(9):513–22.
 21. Nucci LB, Duncan BB, Mengue SS, Branchtein L, Schmidt MI, Fleck ET. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2001 Dec;17(6):1367–74.
 22. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;844:1–100.
 23. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul 1;183(1):s1–22.
 24. Drehmer M. Ganho de peso gestacional, desfechos adversos da gravidez e retenção de peso pós-parto. 2010 [cited 2015 Jan 9]; Available from: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/26934>
 25. SAS Institute Inc. SAS/ETS 9.2 User's Guide [Internet]. 2008 [cited 2014 Aug 25]. Available from: <http://support.sas.com/documentation/cdl/en/etsug/60372/HTML/default/viewer.htm>
 26. Kuczmarski Rj, Ogden Cl, Guo Ss, Grummer-Strawn Lm, Flegal Km, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002 May;(246):1–190.
 27. IBM. IBM® SPSS® Statistics Base. 2004.
 28. Kac G, Nucci LB, Spyrides MHC, Duncan BB, Schmidt MI. Evaluation of the ability of a Latin-American gestational weight curve to predict adverse pregnancy outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2009 Setembro;106(3):223–6.

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo obtido indica que a relação entre o peso gestacional e a idade gestacionais não é linear, pois o ganho de peso gestacional se torna mais rápido após a décima oitava semana de gestação. O principal achado neste estudo foi conseguir gerar as curvas de percentis por meio do método GAMLSS que permite flexibilidade no formato da curva de peso gestacional. Observou-se que alguns dos percentis obtidos são capazes de prever a ocorrência de baixo peso ao nascer, prematuridade, GIG, distúrbios hipertensivos, macrosomia e PIG em mulheres eutróficas.

A flexibilidade na metodologia estatística utilizada é suficiente para que possa ser aplicada utilizando-se IMC, em vez de de peso gestacional. Essa metodologia oferece uma série de vantagens no que diz respeito às suas opções de modelagem: (i) a possibilidade de testar várias famílias de distribuições; (ii) a utilização de termos de suavização diferentes; e (iii) o ajuste de mais de dois parâmetros de distribuição, dentre outros. Porém, este método requer um bom estudo do pacote GAMLSS do *software* R.

As principais limitações a serem consideradas foram: (i) o banco de gestantes brasileiras é do período de 1991 a 1995, e é provável que o perfil alimentar das gestantes de hoje já tenha mudado; (ii) a curva foi gerada apenas para categoria de IMC das eutróficas, devido ao baixo tamanho de amostra de mulheres com bons desfechos que permaneceram nas demais categorias de IMC pré-gestacional; (iii) não conseguir modelar a autocorrelação existente entre as medidas repetidas das gestantes.

A grande contribuição do trabalho é o fato de que a metodologia estatística usada para a construção dessas curvas pode ser aplicada em coortes atuais de gestantes brasileiras. Isso possibilita que se gerem curvas para cada classe de IMC pré-gestacional, permitindo, dessa forma, que sejam criadas novas recomendações de peso

gestacional específicas, voltadas às gestantes brasileiras, no intuito de, assim minimizarem-se os desfechos gestacionais adversos para mãe e para o bebê.

Como trabalhos futuros, pode-se aplicar o GAMLSS em coortes atuais e gerar as curvas para mulheres magras, eutróficas, com sobrepeso e obesas. Também é possível verificar se curvas baseadas no IMC têm melhor capacidade preditiva do que as baseadas no peso. Além disso, pode-se comparar a capacidade preditiva dos percentis 25 e 75 com as recomendações do IOM e com a curva de Atalah.

ANEXO A – PROJETO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
DOUTORADO

EXAME GERAL DE QUALIFICAÇÃO -EGQ-

PROJETO DE PESQUISA

Curvas de ganho de peso gestacional, por categoria de IMC pré-gestacional, utilizando modelos não lineares em uma coorte de gestantes brasileiras.

Aluna: Ana Rita de Assumpção Mazzini
Orientadora: Prof. Dra. Suzi Camey

Porto Alegre, 15 de janeiro de 2013.

1 JUSTIFICATIVA

O monitoramento do ganho de peso materno é um componente fundamental para os cuidados pré-natais. Tanto o ganho de peso gestacional excessivo quanto o baixo ganho de peso gestacional podem trazer desfechos desfavoráveis para a mãe e para o bebê. Podem ser considerados os seguintes desfechos desfavoráveis: (i) para a mãe: distúrbios hipertensivos, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, parto prematuro (menos de 37 semanas de gestação) (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009), parto cesáreo e retenção de peso pós-parto (sendo que os dois últimos, normalmente, estão associados com ganho de peso excessivo da mãe) (Calvo et al., 2009); e (ii) para o bebê: baixo peso ao nascer, recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG), recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG) e macrosomia. As categorias de peso ao nascer, acima mencionadas, levam ao aumento do risco de mortalidade e de morbidade durante o primeiro ano de vida. Portanto, um ganho de peso adequado durante a gestação representa um importante objetivo no cuidado pré-natal, devido à sua influência no crescimento fetal e na saúde materna. Assim, provedores de cuidados na área de saúde devem ter acesso a instrumentos de fácil utilização, para estabelecerem objetivos de ganho de peso desejáveis para cada mãe individualmente e para monitorar o ganho de peso durante o curso da gravidez (Mardones e Rosso, 2005).

Na prática clínica, há muitos anos são utilizadas curvas de ganho de peso gestacional, mas o consenso sobre o ganho de peso gestacional ideal ainda é controverso, e muitos dos instrumentos disponíveis em utilização atualmente são questionados (Abrams, Altman e Pickett, 2000). Vários gráficos e tabelas que estabelecem objetivos de ganho de peso e monitoram mudanças de peso estão disponíveis (Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, 1990). De acordo com revisão feita por Drehmer (2010), pode-se seguir a linha temporal dos instrumentos até hoje usados no Brasil para avaliar o ganho de peso gestacional, detalhada a seguir:

- a) 1961 – O Instituto de Nutrição da América Central e do Panamá (INCAP) propôs estimativas de ganho de peso gestacional: insuficiente, normal e excessivo, de acordo com altura materna e idade gestacional. Limitação: não levava em conta o estado nutricional pré-gestacional na avaliação, ou seja, aceitava o mesmo padrão de aumento de peso gravídico em mulheres obesas ou com desnutrição pré-gestacional;
- b) 1977 – Siqueira modificou o modelo do INCAP mediante o estabelecimento de “linhas de base”, que levavam em conta a relação peso/altura e sua variação normal, controlados para valores iniciais de sobrepeso e baixo peso materno. Esse modelo conceitual, com pontos de corte estabelecidos por convenção, sem passar por um estudo de validade interna, foi empregado em vários serviços de saúde do País;
- c) 1985 – Rosso propôs um estudo multicêntrico (Brasil, Chile e Estados Unidos), a fim de validar um modelo gráfico de diversas linhas de adequação do peso gestacional. Sua curva foi recomendada pelo Ministério da Saúde e utilizada, por muitos anos, pelos serviços de saúde do Brasil, até o momento em que evidências apontaram que o instrumento superestimava a desnutrição;
- d) 1990 – O *Institute of Medicine* (IOM), órgão americano, elaborou recomendações para o ganho de peso na gestação, a partir de inúmeras evidências. Essas recomendações são diferenciadas segundo o estado nutricional pré-gestacional. As faixas de recomendação de ganho de peso estão

associadas a menores prevalências de baixo peso ao nascer, macrossomia e recém-nascidos pequenos ou grandes para a idade gestacional. As recomendações do IOM são internacionalmente mais utilizadas e validadas em estudos epidemiológicos. Embora as recomendações de ganho de peso variem entre países, parece haver uma tendência dos pesquisadores em utilizar as recomendações propostas pelo IOM;

- e) 1990 – O Centro Latino-Americano de Perinatologia propôs um modelo de avaliação nutricional da gestante, utilizando o aumento de peso a partir da décima segunda semana de gestação, por meio de quatro curvas correspondentes aos percentis 10, 25, 50 e 90. Esse modelo, incorporado ao Manual Técnico de Assistência Pré-Natal do Ministério da Saúde brasileiro, era chamado “Método Fescina”, tendo sido utilizado no período de 2000 a 2004. O método não levava em conta o estado nutricional pré-gestacional;
- f) 1997 – Atalah et al. (1997) propuseram um novo método de avaliação antropométrica de gestantes, baseado no Índice de Massa Corporal (IMC) por idade gestacional, entre as semanas 12 e 42 de gestação. O pesquisador concebeu esse método construindo projeções teóricas e baseado em dados populacionais prospectivos no Chile. O método surgiu como uma alternativa à curva de Rosso; e
- g) A partir de 2004 - O Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) publicou as normas para classificação do ganho de peso gestacional de grávidas brasileiras, mediante combinação entre o modelo proposto por Atalah et al. (1997) e as recomendações propostas pelo IOM (1990 e 1992).

A partir da linha temporal acima descrita, é possível afirmar que, atualmente, o acompanhamento é feito utilizando-se a curva de Atalah, enquanto a programação do ganho de peso semanal e total é feita por meio da recomendação do IOM, de acordo com o IMC pré-gestacional. A medida é de muita utilidade na prática clínica, pois permite quantificar em quilogramas o ganho de peso ideal para a gestante e, assim, propiciar orientações nutricionais adequadas (Drehmer, 2010). Por associar duas metodologias distintas, que consideram diferentes indicadores, com origem em duas populações internacionais de mulheres grávidas, as recomendações do Ministério da Saúde geram muitas controvérsias (Drehmer, 2010).

Em 2009, Kac et al. (2009) realizaram um estudo para avaliar a capacidade da curva de Atalah et al. (1997) de prever desfechos adversos na gestação, tais como baixo peso ao nascer, PIG, GIG e macrossomia. Para tanto, utilizaram gestantes de um estudo de coorte prospectivo, conduzido em seis capitais brasileiras (Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional – EBDG) (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009). Nesse trabalho, os pesquisadores concluíram que a curva de Atalah et al. (1997) não é capaz de prever os desfechos adversos, sugerindo a necessidade de desenvolver uma nova abordagem para o monitoramento nutricional de gestantes (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009).

Na literatura se encontram muitos trabalhos com propostas de acompanhamento de ganho de peso gestacional para diferentes populações. Alguns trabalhos foram feitos com base em estudos teóricos sobre o quanto uma mulher saudável deveria ganhar de peso durante a gestação (Rosso, 1985; Atalah, Castillo, Castro e Aldea, 1997; Mardones e Rosso, 2005), mas a Organização Mundial da Saúde (OMS) (Calvo et al., 2009) recomenda utilizar estudos longitudinais, a partir de populações selecionadas com baixa prevalência de complicações maternas e fetais, com medidas antropométricas feitas antes e durante

o período gestacional. Seguindo essas recomendações, temos estudos cujas curvas foram construídas a partir de percentis populacionais (Theron e Thompson, 1990; Carmichael, Abrams e Selvin, 1997; Wong, Tang, Lau e Wong, 2000), as quais só devem ser utilizadas em outras populações, após serem validadas.

Em um desses estudos, Cedergren (2007), utilizando uma coorte com 298.648 mulheres suecas, no período de 1994 a 2004, utilizou razões de chances para desfechos adversos maternos e perinatais, para diferentes ganhos de peso materno. Os ajustes das razões de chances foram feitos para idade materna e paridade (por serem considerados potenciais fatores de confusão), e os intervalos de 95% das razões de chances foram calculados para cada categoria de IMC pré-gestacional (baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade), de acordo com o IOM (1990). Esse estudo permitiu estabelecer faixas de ganho de peso ideal por IMC materno, com base na relação entre ganho de peso materno e desfechos indesejáveis tanto para a mãe quanto para o bebê. A grande maioria das mulheres da população em estudo era de europeias e de origem branca (mais de 95%), de modo que o ganho de peso ideal não pode ser aplicado a outros grupos.

Candel e Cucarella (2010) realizaram um estudo entre julho de 2005 e junho de 2008, em seis centros de atenção primária à Saúde, pertencentes ao Departamento 11 (atualmente chamado Ribera), integrado à Agência Valenciana de Saúde (Espanha). Um dos objetivos foi construir uma curva de ganho de peso na gestação. Para isso, estratificaram os valores de IMC por semana gestacional e obtiveram um total de 1.581 medições de IMC/IG (idade gestacional), que, categorizados pelos percentis (5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95), mostram o incremento de IMC, de acordo com a idade gestacional, desde a semana 05 até a semana 39 de gestação. Os percentis em cada semana gestacional foram calculados por regressão linear. Os valores de cada percentil de IMC correspondem à variável dependente, e as semanas gestacionais, à variável independente. O uso da curva IMC/IG construída a partir da amostra pode servir de orientação no acompanhamento da gestação, sempre que os incrementos de IMC forem calculados.

Andreas Beyerlein et al. (2009) utilizaram dados neonatais e maternos de 275.708 gestantes da Bavária, no período de 2004 a 2006. Inicialmente, foi realizada uma regressão linear com peso ao nascer como variável dependente e com ganho de peso gestacional como variável independente, ajustados para sexo da criança, paridade, idade gestacional, idade materna, IMC materno, fumo durante a gravidez, país de origem e estado civil da mãe. O passo seguinte incluiu os termos da interação bivariada entre ganho de peso gestacional e todas as covariáveis citadas acima, para identificar possíveis modificadores de efeito. Foram estimados modelos de regressão logística separadamente, para avaliar o risco de GIG e PIG. Todos os modelos logísticos foram estratificados por IMC materno e ajustados para os países de origem (confundidores em potencial), estado civil da mãe, fumo, paridade e idade materna. O ganho de peso gestacional foi explorado na faixa de -30 a 50 kg, nos modelos de previsão GIG e PIG com os coeficientes estimados de regressão logística, para obter os riscos preditos conjuntos – *Joint predicted risk* (JPR) de PIG e GIG como uma única função de ganho de peso gestacional. A faixa de ganho de peso chamado ideal foi identificada por um risco predito conjunto de 20% no máximo. Os resultados foram comparados com os novos critérios de recomendação do IOM para ganho de peso gestacional (Guidelines, Medicine e Council, 2009), e, de acordo com as interações observadas nos modelos de regressão linear e logística, foram estratificados por tabagismo e paridade. Nesse caso, o limite superior extremo de JPR teve de ser ajustado para 25%, porque mostrou ser o JPR mais baixo possível em

subgrupos específicos. O resultado da faixa de ganho de peso gestacional ideal foi comparado com a mediana, amplitude interquartílica e percentis 50 e 95 da distribuição de ganho de peso gestacional em cada subgrupo, representados por *boxplot*.

Calvo et al. (2009) propuseram curvas de percentis de peso corporal e IMC por idade gestacional para mulheres grávidas. Essas foram estimadas por intermédio do método LMS, que resume a distribuição da população, mediante três curvas que representam a mediana, o coeficiente de variação e a assimetria, expressos como uma transformação Box Cox, usados para ajustar as curvas suavizadas. De acordo com Cole (1988), as curvas são chamadas L (λ - transformação potência), M (μ - Mediana) e S (σ - Coeficiente de Variação), originando o nome do método.

Em 2009, Guelinckx et al. (2010) propuseram gráficos de referência para ganho de peso durante a gestação para diferentes categorias de IMC (baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade), modelando a evolução do ganho de peso gestacional por meio de modelos mistos lineares, que é a metodologia mais indicada quando se têm dados longitudinais. Os autores concluíram que os gráficos de referência de categorias de IMC específicas de cada população representam o ganho de peso ideal, por apontar para as características particulares de tais populações, sendo, assim, mais informativos em relação ao ganho de peso médio, geralmente utilizado. Embora os resultados provenientes da modelagem mista linear tenham sido eficientes, muitas vezes a linearidade assumida não é observada, sendo necessária a utilização de modelos não lineares para capturar comportamentos específicos das curvas consideradas (Spyrides, Struchiner, Barbosa e Kac, 2008).

Portanto, se o interesse é apontar para características específicas de vários grupos, como descrito por Guelinckx et al. (2010), e, além disso, buscar descrever comportamentos não lineares específicos, faz-se necessário utilizar modelos não lineares mistos, que, até então, não haviam sido relatados na literatura especializada. Desse modo, a utilização de tais modelos e comparações com demais modelos utilizados apresenta-se como uma inovação na área de curvas de peso de gestantes.

2 QUESTÃO DE PESQUISA

Encontrar o modelo estatístico que melhor descreva o ganho de peso gestacional para gestações sem complicações para a mãe e para o bebê e, a partir dele, tentar estabelecer os intervalos ótimos para prevenir desfechos adversos.

3 OBJETIVOS

3.1. GERAL

Caracterizar curvas de ganho de peso gestacional para mulheres com bons desfechos na gestação, utilizando metodologias estatísticas apropriadas para dados longitudinais considerando mulheres com diferentes classes de IMC pré-gravidez.

3.2. ESPECÍFICOS

- a) comparar a qualidade de ajuste para as curvas de ganho de peso gestacional obtidas por diferentes modelos estatísticos;
- b) comparar a capacidade preditiva dos diferentes modelos estatísticos para desfechos desfavoráveis na gestação.

4 METODOLOGIA

4.1. AMOSTRA

O Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) é um estudo de coorte que arrolou, consecutivamente, 5.564 mulheres com 20 anos ou mais de idade, com gestações entre a vigésima e a vigésima oitava semana, sem diagnóstico de diabetes prévio à gestação, em serviços de atendimento pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 1991 a 1995, em seis capitais brasileiras (Porto Alegre, Fortaleza, São Paulo, Salvador, Manaus e Rio de Janeiro). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética dos centros envolvidos, e as mulheres arroladas consentiram em participar do estudo, após serem devidamente informadas a respeito. As pacientes foram convidadas a realizar o teste de tolerância à glicose, com medidas de glicose em jejum e duas horas após a sobrecarga oral de 75 gramas de glicose anidra, entre as semanas 24 e 28 de gestação, e foram acompanhadas durante o parto e o puerpério, sem interferência da equipe de estudo (Oppermann et al., 2006).

Foram realizadas entrevistas com questionário estruturado para obter informações clínicas, bem como de escolaridade e tabagismo, aplicadas por entrevistadores treinados. As medidas de peso e altura foram tomadas em duplicata, conforme protocolo preestabelecido (Oppermann et al., 2006). A cor da pele foi atribuída subjetivamente (Nucci et al., 2001). Estado nutricional pré-gestacional será classificado em função do IMC, segundo critérios do IOM (Guidelines, Medicine, and Council, 2009): baixo peso ($IMC < 18,5 \text{Kg/m}^2$), normal ($18,5 \text{Kg/m}^2 \leq IMC < 25 \text{Kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \text{Kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{Kg/m}^2$), obesidade ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$).

O diabetes mellitus gestacional foi definido, de acordo com critério da OMS, como glicose plasmática em jejum de pelo menos 7mmol/l ou duas horas após a sobrecarga de 75 gramas de glicose de pelo menos $7,8 \text{mmol/l}$ (Nucci et al., 2001). Distúrbios hipertensivos foram classificados segundo o Programa Nacional de Educação da Pressão Alta (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009). Pré-eclâmpsia foi definida como hipertensão, quando detectada após a vigésima semana de gestação associada com proteinúria ou com crises convulsivas (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009). A idade gestacional, no início do estudo, foi definida por um critério hierárquico baseado em quatro parâmetros: ultrassonografia, estimativa da idade gestacional por exame físico no momento do parto, último período menstrual, e, ainda, altura uterina no momento da inscrição e sua compatibilidade (discrepância não superior a duas semanas) (Seligman et al., 2006).

Foram considerados PIG os recém-nascidos com peso inferior ao percentil 10 para idade da gestação, e GIG, aqueles com peso ao nascer acima do percentil 90, de acordo com a idade gestacional (Oppermann et al., 2006). O sexo do recém-nascido não foi considerado para estabelecer PIG e GIG, por faltar essa informação para alguns bebês. Baixo peso ao nascer (BPN) foi considerado como peso ao nascer menor do que 2.500 gramas, e macrossomia, como peso ao nascer maior do que 4.000 gramas (Kac, Nucci, Spyrides, Duncan e Schmidt, 2009).

A partir das 5.564 mulheres pertencentes ao EBDG, serão extraídas duas amostras. A primeira será para o ajuste das curvas, e dela participarão apenas gestantes de feto único e com desfechos favoráveis na gestação, tais como: gestantes que não desenvolveram diabetes mellitus durante a gestação, gestantes que não apresentaram distúrbios hipertensivos e gestantes que tiveram um período gestacional

maior ou igual a 37 semanas, bem como recém-nascidos de peso normal, ou seja, excluídos bebês FIG, GIG, com baixo peso ao nascer e com macrosomia. Também serão excluídas mulheres sem informação de IMC pré-gestacional e de peso do recém-nascido. Para a segunda amostra, que será extraída com o objetivo de validar as curvas ajustadas, serão utilizadas todas as demais gestantes, desde que apresentem o peso do recém nascido e o IMC pré-gestacional, e, ainda, uma parte das gestantes com as características mencionadas para a primeira amostra, ou seja, com desfechos favoráveis.

4.2. MODELOS ESTATÍSTICOS PARA CONSTRUÇÃO DAS CURVAS

Foram escolhidos dois modelos estatísticos diferentes para a construção das curvas. O melhor modelo será aquele que apresentar melhor ajuste e, posteriormente, melhor capacidade preditiva. Esses modelos são denominados mistos lineares e os mistos não lineares.

4.2.1. Modelos mistos lineares

Dados provenientes de estudos longitudinais se caracterizam pela sequência temporal de duas ou mais observações em cada indivíduo. Nos estudos de coorte, esses dados geralmente apresentam estrutura desbalanceada. O desbalanceamento é uma consequência natural do fato de as medidas obtidas em cada indivíduo serem observadas em tempos diferentes. Dados longitudinais apresentam estrutura hierárquica, uma vez que as medidas repetidas são aninhadas dentro do indivíduo (Fausto, Carneiro, Antunes, Pinto e Colosimo, 2008). Tal estrutura hierárquica faz com que possamos fazer a suposição de que as observações entre os indivíduos sejam independentes e que as aninhadas no indivíduo possuam a característica da dependência, com erros correlacionados. Essa suposição de erros correlacionados exige a modelagem da matriz de covariância dos dados. Um modelo estatístico que permite analisar dados longitudinais desbalanceados em estrutura hierárquica, incorporando a dependência e a estrutura de correlação dos erros, é o modelo misto linear (Fausto, Carneiro, Antunes, Pinto e Colosimo, 2008).

O uso de modelos de efeitos aleatórios é especialmente adequado para dados em que a variabilidade entre os indivíduos é maior do que a variabilidade dentro do indivíduo, como é o caso de curvas de crescimento (Fausto, Carneiro, Antunes, Pinto e Colosimo, 2008). Esse modelo assume que o padrão de crescimento ou de alteração na resposta individual tem a mesma forma funcional para todos os indivíduos, mas que eles podem apresentar comportamento longitudinal diferente. Isso faz com que cada indivíduo tenha a sua própria curva de crescimento especificada pelos coeficientes de regressão (Fausto, Carneiro, Antunes, Pinto, and Colosimo, 2008).

A forma geral do modelo misto linear é a seguinte:

$$y_{ij} = X'_{ij} \beta + Z'_{ij} \zeta_i + \varepsilon_{ij}; \quad i=1,2,\dots,m; \quad j=1,2,\dots,n_i \quad (a)$$

onde

y_{ij} é a resposta da i -ésima gestante no j -ésimo tempo;

X_{ij} é o vetor de dimensão p de covariáveis associadas aos efeitos fixos β ;

Z_{ij} é o vetor de dimensão q de covariáveis associadas aos efeitos aleatórios ζ_i ; e

ε_{ij} é o erro aleatório.

Assume-se que ζ_i tem distribuição normal com média zero e matriz de variância e covariância $D(\alpha)$, independente de \mathcal{E}_{ij} , que tem distribuição normal, com média zero e variância σ^2 . No modelo misto linear, os coeficientes (β) da regressão são denominados efeitos fixos, e o conjunto de variâncias e covariâncias (α), componentes de variância (Goldstein, Browne e Rasbash, 2002).

Cada medida individual difere da média total dos indivíduos em uma determinada quantidade, que é definida pelo erro aleatório. Esses erros são independentes e são utilizados para a determinação dos componentes de variância. A covariância é determinada pelos erros observados na estimativa da média intraindividual e apresenta a característica da dependência (Fausto, Carneiro, Antunes, Pinto e Colosimo, 2008)

4.2.2. Modelos mistos não lineares

De acordo com Pinheiro e Bates (2000), a primeira questão, e possivelmente a mais importante, sobre os modelos mistos não lineares é a seguinte: “por que se quer usá-los?” Essa mesma questão também se aplica aos modelos de regressão não lineares. Em geral, a resposta é assim sintetizada: interpretabilidade, parcimônia, validade e, também, a capacidade de inferir para além do intervalo de dados observados.

Os modelos não lineares são muitas vezes mecanicistas, ou seja, apropriados para se entender a resposta através de um sistema científico. Geralmente incorporam características conhecidas e teóricas dos dados, como assíntotas e monotonicidade, e, nesse caso, podem ser considerados semimecanicistas. Os parâmetros de um modelo não linear geralmente têm uma interpretação físico-natural. Normalmente, um modelo não linear usa menos parâmetros que o concorrente modelo linear, dando uma descrição mais parcimoniosa dos dados. Para variável resposta fora do intervalo observado dos dados, eles também fornecem previsões mais confiáveis do que os outros modelos oferecem (Pinheiro e Bates, 2000).

Para Gallant (2009), o método dos mínimos quadrados é utilizado na estimação dos parâmetros em modelos não lineares, da mesma maneira que em modelos lineares. Seja uma equação de regressão não linear

$$Y_t = f(X_t, \beta) + e_t$$

onde

f é uma função não linear de constantes conhecidas (X); e parâmetros desconhecidos β ; e_t é o erro aleatório e $t=1,2,\dots,n$.

Assumindo-se que $E(e_t) = 0$, $Var(e_t) = \sigma^2$ e $e_t \sim N(0, \sigma^2)$, esta função pode ser escrita na forma matricial $Y = f(\beta) + \mathcal{E}$ (Gallant, 2009),

onde

$$Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{bmatrix}; f(\beta) = \begin{bmatrix} f(X_1, \beta) \\ f(X_2, \beta) \\ \vdots \\ f(X_n, \beta) \end{bmatrix}; e = \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix}$$

O modelo não linear descrito anteriormente pode ser considerado como de efeito fixo. Podem-se estender os modelos não lineares para acomodar os efeitos aleatórios (Riboldi, 2007). Esses modelos podem ser considerados uma extensão dos modelos lineares de efeitos mistos, em que a esperança condicional da resposta dada aos efeitos aleatórios está autorizada a ser uma função não linear dos coeficientes, ou a funcionar como uma extensão dos modelos de regressão não lineares para dados independentes (Bates e Watts, 2008).

A aplicação mais comum dos modelos mistos não lineares é nas medidas repetidas, nos dados longitudinais. Os modelos mistos não lineares para medidas repetidas propostos por Lindstrom e Bates (1990) podem ser pensados como um modelo hierárquico, conforme apresentado

$$y_{ij} = f(\phi_{ij}, \nu_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad i=1,2,\dots,M; \quad j=1,2,\dots,n_i.$$

onde

M é o número de grupos;

n_i é o número de observações sobre o i -ésimo grupo;

f é um valor geral real da função diferenciável de um grupo específico do vetor de parâmetros ϕ_{ij} ;

ν_{ij} é o vetor de covariância; e

ε_{ij} é um termo de erros normalmente distribuídos dentro do grupo.

4.3. CAPACIDADE PREDITIVA DAS DIFERENTES CURVAS

Para a avaliação da capacidade preditiva das curvas ajustadas, será utilizada a metodologia proposta por Kac et al. (2009). Neste trabalho, cujo objetivo é determinar se a curva proposta por Atalah et al. (1997) prevê desfechos adversos na gravidez, foram geradas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) brutas e ajustadas para avaliar a precisão das mudanças de IMC em prever os desfechos adversos na gestação para cada categoria de IMC pré-gestacional, baseados em pontos de corte da OMS e na curva de Atalah.

Sensibilidade e especificidade serão calculadas por meio dos valores dos pontos de corte de IMC propostos pelas curvas ajustadas, e em conformidade com o IOM, para a classificação do status nutricional (Rasmussen e Yaktine, 2009). Esses valores serão calculados ao final de cada trimestre de gestação. As curvas ROC brutas e ajustadas serão geradas por regressão logística.

5 QUESTÕES ÉTICAS

O EBDG foi aprovado pelos comitês de ética dos respectivos centros em que o estudo foi realizado. No presente estudo, a autora assinará termo de compromisso para a utilização de dados secundários provenientes do banco de dados do EBDG, conforme modelo apresentado abaixo.

Termo de compromisso para utilização de dados

Título do Projeto: Curvas de ganho de peso gestacional, por categoria de IMC pré-gestacional, utilizando Modelos não lineares em uma Coorte de Gestantes Brasileiras.

A autora do presente projeto de pesquisa se compromete a manter o anonimato das pacientes existentes na base de dados do EBDG. Concorde, igualmente, que as informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, de maneira ética e responsável.

Porto Alegre, 15 de janeiro de 2013.

Ana Rita de Assumpção Mazzini

6 ORÇAMENTO

Por ser um trabalho de desenvolvimento metodológico, não serão necessários recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto.

7 CRONOGRAMA

Tarefa	Período	2013												2014											
		J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Finalização Projeto		x																							
Exame Geral de Qualificação		x																							
Finalização Créditos				x	x	x	x	x																	
Revisão de Literatura		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x													
Limpeza Banco de Dados			x	x																					
Seleção dos Modelos Estatísticos					x	x	x																		
Elaboração das rotinas computacionais para rodar as análises							x	x	x	x	x														
Escrever Artigo 1											x	x	x	x											
Escrever Artigo 2															x	x	x	x							
Encaminhamento da Tese ao PPG																		x							
Defesa da Tese																							x		

8 REFERÊNCIAS

- Abrams B, Altman SL, Pickett KE. Pregnancy weight gain: still controversial. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jan 5;71(5):1233s – 1241s.
- Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. [Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women]. *Rev Med Chil.* 1997 Dec;125(12):1429–36.
- Bates DM, Watts DG. References. *Nonlinear Regression Analysis and Its Applications* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2008 [cited 2013 Jan 11]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470316757.refs/summary>
- Beyerlein A, Schiessl B, Lack N, Kries R von. Optimal gestational weight gain ranges for the avoidance of adverse birth weight outcomes: a novel approach. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec 1;90(6):1552–8.
- Calvo EB, López LB, Balmaceda YDV, Poy MS, González C, Quintana L, et al. Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2009 Jan;22(1):36–42.
- Carmichael S, Abrams B, Selvin S. The pattern of maternal weight gain in women with good pregnancy outcomes. *American Journal of Public Health.* 1997 Dec;87(12):1984–8.
- Cedergren MI. Optimal Gestational Weight Gain for Body Mass Index Categories. *Obstetrics & Gynecology.* 2007 Oct;110(4):759–64.

- Cole TJ. Fitting Smoothed Centile Curves to Reference Data. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)*. 1988;151(3):385.
- Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. *Nutrition During Pregnancy: Part I: Weight Gain, Part II: Nutrient Supplements* [Internet]. Washington: National Academy Press; 1990 [cited 2015 Feb 4]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/1451/nutrition-during-pregnancy-part-i-weight-gain-part-ii-nutrient>
- Drehmer M. Ganho de peso gestacional, desfechos adversos da gravidez e retenção de peso pós parto [Internet] [Tese (Doutorado em Epidemiologia)]. [Porto Alegre]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/26934>
- Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM de F, Pinto JA, Colosimo EA. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados; Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set. *Cad. saúde pública*. 2008 Mar;24(3):513–24.
- Gallant AR. *Nonlinear Statistical Models*. John Wiley & Sons; 2009.
- Goldstein H, Browne W, Rasbash J. Multilevel modelling of medical data. *Statistics in Medicine*. 2002;21(21):3291–315.
- Guelinckx I, Beckers K, Vansant G, Devlieger R. Construction of weight gain charts in a low-risk obstetric Belgian population. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2010;69(1):57–61.
- Guidelines C to RIPW, Medicine I of, Council NR. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. National Academies Press; 2009.
- Kac G, Nucci LB, Spyrides MHC, Duncan BB, Schmidt MI. Evaluation of the ability of a Latin-American gestational weight curve to predict adverse pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Sep;106(3):223–6.
- Lindstrom MJ, Bates DM. *Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data*. *Biometrics*. 1990 Sep;46(3):673.
- Mardones F, Rosso P. A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Maternal & Child Nutrition*. 2005;1(2):77–90.
- Nucci LB, Schmidt MI, Duncan BB, Fuchs SC, Fleck ET, Britto MMS. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. *Revista de Saúde Pública*. 2001 Dec;35(6):502–7.
- Oppermann MLR, Duncan BB, Mengue SS, Ramos JGL, Serruya SJ, Schmidt MI. Distribuição da altura uterina ao longo da gestação em uma coorte brasileira: comparação com a curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia; Distribution of uterine height during pregnancy in a Brazilian cohort: comparison with the reference curve of the Centro Latino-Americano de Perinatologia. *Rev. bras. ginecol. obstet*. 2006 Sep;28(9):513–22.
- Pinheiro JC, Bates DM. *Mixed-effects Models in S and S-PLUS: With 172 Illustrations*. Springer; 2000.
- Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington: National Academies Press; 2009.
- Riboldi J. *Modelos Mistos Aplicados*. Santa Maria: RBRAS/SEAGRO; 2007.
- Rosso P. A new chart to monitor weight gain during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1985 Jan 3;41(3):644–52.

- Seligman LC, Duncan BB, Branchtein L, Gaio DSM, Mengue SS, Schmidt MI. Obesity and gestational weight gain: cesarean delivery and labor complications. *Revista de Saúde Pública*. 2006 Jun;40(3):457–65.
- Spyrides MHC, Struchiner CJ, Barbosa MTS, Kac G. Effect of predominant breastfeeding duration on infant growth: a prospective study using nonlinear mixed effect models. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Jun;84(3):237–43.
- Theron GB, Thompson ML. A centile chart for weight gain in pregnancy for the urban population of the Western Cape, South Africa. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1990 Oct;33(2):127–33.
- Vila-Candel R, Hevilla-Cucarella E. Curva de ganancia ponderal de la gestante de bajo riesgo y su relación con el peso del recién nacido. *Matronas profesión*. 2010;10(4):6–13.
- Wong W, Tang NL., Lau T., Wong T. A New Recommendation for Maternal Weight Gain in Chinese Women. *Journal of the American Dietetic Association*. 2000 Jul;100(7):791–6.

