ANA LUCIA DA SILVA CASTRO

Influência da poluição no padrão de crescimento fetal: um estudo de coorte de gestantes do município de São Paulo

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientadora: Profa. Dra. Rossana
Pulcineli Vieira Francisco

SÃO PAULO

2019

ANA LUCIA DA SILVA CASTRO

Influência da poluição no padrão de crescimento fetal: um estudo de coorte de gestantes do município de São Paulo

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientadora: Profa. Dra. Rossana
Pulcineli Vieira Francisco

SÃO PAULO

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Ana Lucia da Silva
Influência da poluição no padrão de crescimento
fetal : um estudo de coorte de gestantes do
município de São Paulo / Ana Lucia da Silva Castro. --
- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Gestantes 2.Peso fetal
3.Ultrassonografia 4.Poluição do ar 5.Ozônio 6.Dióxido
de nitrogênio

USP/FM/DBD-185/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus queridos pais, Mauro e Neide, pela dedicação de uma vida inteira, ensinamento, amor, carinho e incentivo para realizar meus sonhos.

Aos meus irmãos, Luiz e Iara, pelo incentivo e disponibilidade em ajudar sempre.

À minha sobrinha, Maria Helena, pela alegria, doçura e inocência.

Ao meu marido, Gabriel, pelo companheirismo, incentivo e paciência durante todo o doutorado.

Ao meu amado filho, Artur, que mudou o meu mundo e a razão do meu viver.

À Prof^a Dr^a Rossana Pulcinelli Vieira Francisco, minha orientadora, que acreditou em meu trabalho. Obrigada pelos ensinamentos, pela atenção, pela dedicação, pelo carinho e pelo respeito.

Ao Prof Dr Marcelo Zugaib, pela oportunidade de desenvolver este projeto na Clínica de Obstetrícia do Instituto Central do Hospital das Clínicas.

À Dr^a Sílvia Regina Dias Medici Saldiva, minha “coorientadora” obrigada pela oportunidade de participar do projeto PROCRIAR, pela amizade, ensinamento e carinho.

Ao Prof^o Dr Mario Henrique Burlacchini de Carvalho, pela disponibilidade de participar da banca de qualificação, pelos comentários e pelas sugestões.

Ao Dr Silvío Martinelli, pela disponibilidade de participar da banca de qualificação, pelos comentários, pela ajuda e pelas sugestões fundamentais para a elaboração da tese.

A Dra Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade, que desde o início colaborou com o projeto PROCRIAR, ajudando na organização e realização das ultrassonografias das gestantes no Hospital das Clínicas. Obrigada pela contribuição na banca de qualificação.

Ao Prof^o Dr Paulo Hilário Nascimento Saldiva pelo ensinamento sobre poluição e disponibilização do Laboratório de Poluição

Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para confecções dos Amostradores.

À Luciana Duzolina Manfre Passos e à Camila Marcia Villegas Cintra, pelo preparo e realização dos amostradores passivos e durante a coleta de dados.

À Mariana Azevedo Carvalho e à Karen Hettfleisch, pela dedicação durante todo o projeto, realização das ultrassonografias e parceria na análise dos dados.

Aos funcionários e a equipe de enfermagem do ambulatório da Clínica de Obstetrícia, pela colaboração e disposição em ajudar o projeto.

A todas as estagiárias de nutrição, principalmente, à Andreia Cardoso de Santana e Ana Gabriela Cepêda Gouveia, pela amizade, colaboração, risadas

À Lucinda Cristina Pereira pela ajuda no período de finalização do doutorado.

À Aghata Rodrigues pelos ensinamentos estatísticos e ajuda nas análises.

Aos funcionários das Unidades Básicas de Saúde, às coordenadoras de campo e aos agentes comunitários de saúde que participaram e colaboração com o projeto.

Às gestantes, pela disponibilidade e interesse em participar do projeto. Muito obrigada.

À queria amiga Caroline Aya Komorita pelo companheirismo, amizade, carinho e revisão da tese.

À amiga Adélia Conceição de Oliveira pelo carinho e amizade.

Às amigas Aíone, Vanessa, Natália, Bruna, Camila e Ana Paula pelo incentivo e colaboração.

Às amigas Carina, Cíntia, Giovana e Luciene por tornarem meu dia mais leve e feliz.

*“Não podemos acrescentar dias à nossa vida, mas podemos
acrescentar vida aos nossos dias.”*

Cora Coralina

Normalização Adotada

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

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

LISTA DE SIGLAS, SIMBÓLOS E ABREVIACÕES	xiv
LISTA DE FIGURAS	xviii
LISTA DE TABELAS	xx
RESUMO.....	xxiii
ABSTRACT	xxvi
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVO.....	6
REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 Micronutrientes antioxidantes na gestação	9
3.2 Poluição	11
3.3 Crescimento fetal	15
CASUÍSTICA E MÉTODO.....	18
4.1 Seleção das pacientes	20
4.1.1 Critérios de Inclusão	20
4.1.2 Critérios de Exclusão	21
4.1.3 Tamanho Amostral.....	21
4.2 Desenho do estudo	22
4.3 Monitoramento da exposição do ar	24
4.4 Exames ultrassonográficos	28
4.5 Avaliação antropométrica.....	28
4.6 Dados dietéticos.....	30
4.7 Percentis de peso fetal.....	31
4.8 Análise estatística dos resultados	32
RESULTADOS	35
5.1 Análise descritiva	38
5.2 Análise da regressão multinomial	45
DISCUSSÃO	50
CONCLUSÃO.....	60
ANEXOS	62
ANEXO 8.1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE PESQUISA	63
ANEXO 8.2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
ANEXO 8.3: QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO.....	66
ANEXO 8.4: INQUÉRITO DOMICILIAR.....	69

ANEXO 8.5: SAÚDE DA GESTANTE	72
ANEXO 8.6: RECORDATÓRIO 24H.....	77
REFERÊNCIAS.....	78

LISTA DE SIGLAS, SIMBÓLOS E ABREVIACÕES

ACS	Agente Comunitário de Saúde
API	Amostradores Passivos Individuais
BPN	Baixo Peso Nascimento
CA	Circunferência Abdominal
CC	Circunferência Cefálica
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CF	Comprimento do fêmur
cm	centímetros
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CO	Monóxido de Carbono
CO ₂	Dióxido de Carbônico
COV	Compostos Orgânicos Voláteis
CU	Comprimento do Úmero
DBP	Diâmetro biparietal
DP	Desvio Padrão
ed	edição
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
g	Gramas
h	Hora
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de Confiança
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
INAIRA	Instituto Nacional de Análise Integrada de Risco Ambiental
IOM	Institute of Medicine
Kg	Quilogramas
Kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
Log	Logaritmo

Max	Máximo
mg	Miligrama
Min	Mínimo
mm	Milímetros
MP	Material Particulado
MP ₁₀	Material Particulado com tamanho menor que 10 µm
MP _{2,5}	Material Particulado com tamanho menor que 2,5 µm
MP _{ultrafino}	Material Particulado com tamanho ultrafino
N	Número de casos
NDRS	Nutrition Data System for Research
NO ₂	Dióxido de Nitrogênio
NO _x	Óxidos de Nitrogênio
O ₃	Ozônio
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Nível Descritivo de Probabilidade
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
Ppm	Partes por milhão
R24h	Recordatório 24 horas
RCF	Restrição de Crescimento Fetal
RCIU	Restrição de Crescimento Intrauterino
RN	Recém Nascido
SM	Salário Mínimo
SO ₂	Dióxido de Enxofre
SO _x	Óxidos de Enxofre
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSP	Total de Partículas Suspensas
UBS	Unidade Básica de Saúde
USDA	United States Department of Agriculture
USG	Ultrassonografia
USP	Universidade de São Paulo
Vit	Vitamina
%	Porcento
µg/m ³	Microgramas por metro cúbico

< Menor
> Maior

FIGURA 1 DINÂMICA DO PROJETO PROCRIAR	23
FIGURA 2 LOGO DO PROJETO PROCRIAR.....	24
FIGURA 3 FOTO DO AMOSTRADOR PASSIVO INDIVIDUAL E DA FIXAÇÃO NA CINTURA .	26
FIGURA 4 INSTRUÇÕES PARA O USO DO AMOSTRADOR PASSIVO INDIVIDUAL	27
FIGURA 5 FLUXOGRAMA DE PACIENTES DO ESTUDO	37
FIGURA 6 PERCENTUAL DE RN SEGUNDO SEXO NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO. PROCRIAR – SÃO PAULO, 2015	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: ESTRUTURA DO ÍNDICE DE QUALIDADE DO AR	13
TABELA 2: QUALIDADE DO AR E EFEITOS À SAÚDE	13
TABELA 3: GANHO DE PESO RECOMENDADO DE ACORDO COM O IMC MATERNO PRÉ- GESTACIONAL	29
TABELA 4: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO, PROCRIAR – SÃO PAULO, 2015	38
TABELA 5: CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DAS VARIÁVEIS MATERNAS NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO. PROCRIAR – SÃO PAULO, 2015	39
TABELA 6: CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS MATERNAS NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO. PROCRIAR – SÃO PAULO, 2015.....	40
TABELA 7: ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-GRAVÍDICO NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO. PROCRIAR – SÃO PAULO, 2015	41
TABELA 8: GANHO DE PESO TOTAL NA GESTAÇÃO NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO. PROCRIAR – SÃO PAULO, 2015	42
TABELA 9: CONSUMO DE ANTIOXIDANTES POR TRIMESTRE GESTACIONAL NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE	

ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO. PROCRIAR – SÃO PAULO,2015	43
TABELA 10: POLUENTES NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS, SEGUNDO O COMPORTAMENTO DO PESO FETAL, DE ACORDO COM CURVA PERSONALIZADA, AO LONGO DA GESTAÇÃO. PROCRIAR- SÃO PAULO,2015	45
TABELA 11: AJUSTE DO MODELO PREDITOR DE RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL	47
TABELA 12: MODELO PREDITOR FINAL DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL	49
TABELA 11: AJUSTE DO MODELO PREDITOR DE RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL	47
TABELA 12: MODELO PREDITOR FINAL DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL	49

Castro ALS. *Influência da poluição no padrão de crescimento fetal*: um estudo de coorte de gestantes do município de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A poluição do ar é associada a alterações no crescimento fetal, especialmente à restrição de crescimento fetal. Porém, não há estudos que tenham avaliado a exposição individual ao NO₂ e O₃ em relação ao padrão de crescimento fetal esperado de acordo com a curva personalizada de crescimento fetal. **Objetivo:** Avaliar a influência da poluição, nutrientes antioxidantes e fatores socioeconômicos no padrão de crescimento fetal. **Métodos:** Estudo prospectivo com 301 gestantes entre março de 2011 e dezembro de 2013, incluídas no projeto PROCRIAR, provenientes de quatro Unidades Básicas de Saúde da zona oeste da cidade de São Paulo. Os critérios de inclusão foram: gestação única, idade gestacional inferior a 14 semanas no momento da primeira ultrassonografia, ausência de doenças maternas preexistentes, concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de abortamento, morte fetal, malformação fetal, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, mudança de endereço para fora da área de recrutamento, desistência da participação, não comparecimento aos exames ultrassonográficos subsequentes, Amostradores Passivos Individuais (API) sem condições adequadas para análise e impossibilidade de definir o padrão de crescimento fetal (mudança nas faixas de classificação do crescimento fetal em todas as medidas ultrassonográficas e de peso no nascimento). Os poluentes (NO₂ e O₃) foram avaliados através de amostradores passivos individuais que as gestantes carregavam na semana anterior a avaliação ultrassonográfica, em cada trimestre gestacional. O peso fetal foi estimado através do diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur e o crescimento fetal foi avaliado através da curva de peso fetal personalizada e posteriormente os fetos foram classificados de acordo com o padrão de crescimento fetal em estável, diminuído ou aumentado. Foram avaliadas a influência dos fatores socioeconômicos, nutricionais e da poluição nos trimestres gestacional. **Resultados:** Escolaridade com menos de oito anos de estudo e a maior exposição do O₃ no segundo e

terceiro trimestre foram associados à diminuição do padrão de crescimento fetal ($p=0,003$, $p=0,044$ e $p=0,007$, respectivamente). Não observamos relação entre os níveis de NO_2 e mudanças no padrão de crescimento fetal. Em relação aos nutrientes antioxidantes não foi encontrada relação com o padrão de crescimento fetal. **Conclusão:** Níveis mais elevados O_3 no segundo e terceiro trimestre e escolaridade com menos de 8 anos de estudo associam-se à diminuição no padrão crescimento fetal.

Descritores: Gestantes; Peso fetal; Ultrassonografia; Poluição do ar; Ozônio; Dióxido de nitrogênio.

Castro ALS. *The influence of air pollution on fetal growth pattern: a cohort study of pregnant women in the city of São Paulo* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Background: Air pollution is associated with changes in fetal growth, particularly fetal growth restriction. However, no studies have evaluated the association between individual exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and ozone (O₃) and the expected fetal growth pattern according to the individualized fetal growth curve. **Objectives:** The objective of the present study was to evaluate the effects of pollution, nutrition and socioeconomic factors on fetal growth. **Methods:** A prospective study with 301 pregnant women between March 2011 and December 2013, included in the PROCRIAR project, from 4 primary care centers of the western area of São Paulo. Inclusion criteria were single gestation, gestational age less than 14 weeks at the time of first ultrasound, absence of preexisting maternal diseases, and signing the Informed Consent Document. Exclusion criteria were a diagnosis of miscarriage, stillbirth, fetal malformation, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, change of address out of the recruiting area, withdrawal from participation, absent at subsequent ultrasound examinations, Personal Passive Samplers without adequate conditions for analysis and an inability to define the fetal growth pattern (change in the fetal growth classification bands in all ultrasound and birthweight measurements). The pollutants (NO₂ and O₃) were evaluated through personal passive samplers that the pregnant women carried in the previous week of the ultrasonographic evaluation, in each gestational trimester. Fetal weight was estimated through biparietal diameter, cephalic circumference, abdominal circumference and femur length, and fetal growth was assessed using the custom fetal weight curve and the fetuses were then classified according to the fetal growth pattern as stable, decreased or increased. The influence of socioeconomic, nutritional and pollution factors in the gestational trimesters were evaluated. **Results:** We evaluated 301 patients. Lower levels of education and higher O₃ concentrations in the second and third trimesters were associated with decreased fetal growth ($p=0,003$, $p=0,044$ e $p=0,007$, respectively). We did not observe a relationship between NO₂ levels

and changes in the fetal growth pattern. No correlation between the levels of antioxidant nutrients and fetal growth pattern was observed. **Conclusions:** Higher O₃ levels in the second and third trimesters and less than 8 years of education are associated with a decrease in the fetal growth pattern.

Descriptors: Pregnant women; Fetal weight; Ultrasonography; Air pollution: Ozone; Nitrogen dioxide.

1 INTRODUÇÃO

A gestação é uma fase de intensas mudanças na vida da mulher. As modificações relacionadas ao corpo, sua fisiologia e o metabolismo são as mais reconhecidas devido ao aumento do tecido materno (expansão do volume sanguíneo, do líquido extracelular, crescimento do útero, aumento do volume das mamas e aumento do tecido adiposo) e dos produtos da concepção (feto, líquido amniótico e placenta) ^{1,2}.

O primeiro trimestre é caracterizado por grandes transformações biológicas em função da intensa divisão celular que ocorre nesse período. A saúde do embrião vai depender da condição nutricional da gestante no período pré-gestacional, tanto em relação à sua reserva energética quanto à de vitaminas, minerais ^{3,4}.

Do mesmo modo, no primeiro trimestre da gestação, o crescimento fetal está sob o controle predominante de fatores genéticos, enquanto que, nos outros dois trimestres, fatores ambientais, ganho de peso materno, obesidade, fatores de crescimento e hormonais podem alterar o transporte de nutrientes da circulação materna para a circulação fetal e afetar o crescimento fetal ^{3,4}.

Sabe-se que a ingestão energética adequada e o adequado estado nutricional materno, antes e durante a gestação, têm grande impacto nas condições do concepto ao nascer, pois essa é uma fase de grandes exigências nutricionais em comparação ao período pré-gestacional, visando os ajustes fisiológicos no organismo materno e o desenvolvimento do feto².

A gestação está incluída na lista de fatores clássicos desencadeantes do sobrepeso/obesidade, além desta condição estar associada ao desenvolvimento de diabetes gestacional e/ou pré-eclâmpsia, com consequências adversas à saúde fetal e materna ^{5,6}. Por outro lado, o baixo peso materno, carências específicas de nutrientes durante a gestação, ganho de peso insuficiente durante a gestação (<4,5Kg), tabagismo materno, consumo de drogas e bebidas alcoólicas, idade materna avançada (acima de 35 anos) ou mães muito jovens (menos 20 anos), aborto espontâneo recorrente (dois ou mais abortos), história prévia de filhos com baixo peso no nascimento (BPN) ou pequeno para a idade gestacional (PIG) e a poluição podem resultar em restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e BPN ^{7,8,9}.

O consumo alimentar durante a gestação tem influência sobre o desenvolvimento fetal e placentário e no bem-estar materno, podendo sua inadequação ser prejudicial para o binômio materno/fetal. Tanto o excesso como a restrição energética podem resultar em situações negativas para o conceito.

Nas últimas décadas, surgiram evidências da associação entre o peso fetal, especialmente a restrição de crescimento fetal (RCF) e a macrossomia, na vida intrauterina e doenças crônicas na vida adulta, mostrando a importância da nutrição adequada de gestantes, que passou a integrar a estratégia mundial e brasileira para redução das doenças crônicas não transmissíveis ^{10,11,12,13}. Revisão de literatura que incluiu estudos observacionais e de intervenção do final da década de 90 mostrou que, para quase todas as vitaminas e minerais, havia associação entre o estado nutricional materno precário e desfechos adversos, incluindo RCIU e prematuridade. Além disso, a inadequação da ingestão de

alguns nutrientes associou-se a desfechos negativos para o conceito e para mãe, e a suplementação levou a desfechos positivos para ambos¹⁴.

Mais recentemente, alguns estudos têm mostrado que a exposição à poluição do ar está associada com alterações no desenvolvimento fetal, restrição de crescimento fetal, mortalidade intrauterina, prematuridade e BPN^{15,16,17}. Isto porque a poluição pode afetar tanto o crescimento como a função placentária¹⁸. Em Seul, na Coreia do Sul, a exposição no primeiro trimestre de gestação aos poluentes monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂) e total de partículas suspensas (TSP) foram fatores de risco para o BPN¹⁹. Na Califórnia, EUA, um estudo realizado nos anos de 1975 a 1987 observou que exposições ao ozônio (O₃) no segundo e terceiro trimestre gestacional e ao CO no primeiro trimestre estão associados com a redução do peso de nascimento.²⁰ No Brasil, mais especificamente na cidade de São Paulo, estudo recente ²¹ trouxe indicações de que o peso ao nascer sofre redução quando as gestantes são expostas a níveis elevados de CO e material particulado (PM₁₀) no primeiro trimestre de gestação.

No estado de São Paulo a prevalência de baixo peso ao nascer varia 6,6%-10,4%. Já no mundo oscila entre 3,3% na Dinamarca e 30% na Índia ^{22,23,24}.

Levando em conta que a população de São Paulo está exposta a grandes concentrações de poluição atmosférica e a prevalência de crianças com baixo peso ao nascer tem se mantido alta nos últimos anos, apesar das melhorias de saneamento e de assistência à saúde e a não existência na literatura de estudos que correlacionam o potencial de crescimento fetal com índices de poluição e alimentação materna durante a gestação, surge a necessidade de tentar

identificar as causas e diminuir a incidência de fetos com alterações no potencial de crescimento.

Assim, o estudo da influência da poluição e da alimentação materna no padrão de crescimento fetal pode auxiliar na identificação dos fatores que causam estas alterações permitindo a proposição de programas de intervenções visando à redução de fetos com peso inadequado e prevenção de complicações futuras como hipertensão e diabetes tipo 2.

OBJETIVO

---

2 OBJETIVO

Avaliar a influência da poluição, nutrientes antioxidantes e fatores socioeconômicos no padrão de crescimento fetal.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Micronutrientes antioxidantes na gestação

O estado nutricional materno é determinado, principalmente, pela ingestão de macro e micronutrientes e estes, em pequenas quantidades, são essenciais para proliferação, motilidade, diferenciação, sinalização e apoptose celular que regulam o crescimento, função e homeostase dos tecidos. Quando a gestante tem aporte inadequado desses nutrientes pode ocorrer uma competição entre mãe e feto, limitando assim a disponibilidade dos nutrientes necessários ao adequado crescimento fetal^{25,26}.

Apesar dos problemas que podem acarretar a deficiência de micronutrientes na gestação, a ingestão insuficiente desses nutrientes é muito prevalente em gestantes no Brasil. Estudo realizado no Rio de Janeiro mostrou que 51,3% das gestantes apresentavam estimativa de consumo insuficiente de folato²⁷. No município de São Paulo, encontrou-se que 57,3% das gestantes apresentavam baixa estimativa de consumo de folato e 66,9%, baixa estimativa de consumo de ferro²⁸. Estudo realizado por Malta et al.²⁹ encontrou grande prevalência de inadequação da estimativa de vitaminas C (60%) e E (91,5%) em gestantes no município de Botucatu/SP. Azevedo & Sampaio³⁰, em estudo realizado com gestantes adolescentes de Fortaleza, encontraram inadequação de aproximadamente 70% de ingestão de zinco, cálcio, ferro e vitamina B1 nas dietas analisadas.

A deficiência de micronutrientes geralmente aparecem devido a uma alimentação inadequada, pobreza, variações sazonais, diferenças culturais e infecções na população, especialmente em países em desenvolvimento³¹. Estudos randomizados controlados mostram aumento modesto no peso de nascimento e redução no baixo peso ao nascer com a suplementação de micronutrientes múltiplos³².

A vitamina A é lipossolúvel essencial para a regulação genética; diferenciação, proliferação e crescimento celular; regulação do sistema inato e adaptativo; captação intestinal do ferro, visão e reprodução. A sua deficiência em países em desenvolvimento é escassa devido a riqueza dos recursos naturais. Já a vitamina C e E são potentes antioxidantes, protegem os ácidos graxos essenciais da degradação oxidativa durante a embriogênese. A vitamina B12 e o folato são necessários para a síntese de nucleotídeos, sua deficiência aumenta o risco de aborto espontâneo e malformações fetais^{33,34}.

O zinco além da função antioxidante é essencial para a atividade de aproximadamente 100 enzimas e para o crescimento fetal, na infância e na adolescência normais. O ferro é essencial para a síntese de hemoglobina, sua deficiência pode levar a anemia, RCF e neonatais PIG³⁴.

Um estudo de coorte com 1420 mulheres grávidas, na China, identificou 97%, 91% e 64% das gestantes com ingestão inadequada de folato, zinco e de ferro, respectivamente³⁵.

Um estudo duplo cego randomizado realizado por Goldenberg et al. em 1995 em 580 mulheres afro-americanas saudáveis com baixos níveis plasmáticos de zinco mostrou que a suplementação de zinco está associada com maiores peso ao nascer e perímetro cefálico³⁶. No entanto, em revisão de sete

ensaios clínicos randomizados, não mostrou evidências do efeito benéfico da suplementação de zinco durante a gravidez³⁷.

Uma coorte realizada nos EUA, com 832 gestantes, mostrou o papel protetor da ingestão de folato na prevenção da prematuridade e do baixo peso ao nascer³⁸. Diversos estudos observacionais mostraram correlação positiva entre níveis plasmáticos maternos de vitamina C e peso ao nascer^{39,40}. Baixos níveis plasmáticos de vitamina C estão associados com descolamento prematuro da placenta e rotura prematura de membranas⁴¹. Segundo Villar et al.⁴², tanto a baixa ingestão como a suplementação de vitamina C e E em megadoses podem ser prejudiciais ao binômio mãe/feto.

Outro importante estudo de intervenção comunitária avaliou a suplementação de vitamina A em 20.119 gestantes no Nepal, detectando redução significativa na mortalidade materna quando da suplementação desta vitamina⁴³.

3.2 Poluição

A poluição do ar é um dos maiores problemas de Saúde Pública, afetando a saúde de seres humanos, animais e plantas. Os principais poluentes atmosféricos nas cidades são os óxidos de nitrogênio (NO_x), O_3 , o PM_{10} , o SO_2 e o CO.

Esses poluentes podem ser classificados de acordo com sua origem (primário ou secundário), fonte (antropogênica ou natural), local de dispersão (interno ou externo), e características físicas (gasoso ou particulado)^{44,45}.

Em relação à origem, os poluentes primários são os emitidos diretamente para a atmosfera através de queima de combustível industrial e do tubo de escape de veículos automotores (compostos orgânicos voláteis (COV) – dioxinas, benzeno, aldeídos; óxidos de enxofre (SO_x); dióxido de carbono (CO₂); partículas inaláveis, entre outros) e os compostos secundários são os formados através de reações químicas na atmosfera através de outros poluentes e/ou gases na presença da luz solar (O₃, NO₂, partículas finas e compostos de nevoeiro fotoquímico). A fonte antropogênica são aquelas produzidas pela combustão de matérias fósseis (carros, fábricas, queima de biomassa, entre outras), e a natural são as provenientes de vulcões, queima acidental da biomassa e as emitidas pelos animais (metano). A dispersão externa são os que são emitidos diretamente para a atmosfera produzidas no transporte, produção de energia e outras atividades humanas e a interna são as produzidas para as tarefas de uso doméstico como cozinhar, aquecimento da casa (lenha). Em relação às características físicas da poluição temos os gasosos (SO_x, NO_x, CO, O₃, COV) e os sólidos, que são os materiais particulados (MP₁₀, MP_{2,5}, MP_{ultrafino})^{44,45}.

A exposição aos poluentes do ar vem se mostrando associada a vários efeitos deletérios sobre a saúde da população, mesmo em níveis considerados seguros pela legislação ambiental, como aumento de internações hospitalares, aumento da mortalidade e diminuição da expectativa de vida^{46,47}.

No Estado de São Paulo existe um Decreto Estadual (DE nº59113/2013)⁴⁸ que estabelece padrões da qualidade do ar baseadas nas diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e de acordo com esses padrões a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB)

calcula um índice com os poluentes medidos e o ar recebe uma qualificação segundo a tabela 1⁴⁹.

Tabela 1: Estrutura do índice de qualidade do ar

Qualidade	Índice	MP ₁₀ (µg/m ³) 24h	MP _{2,5} (µg/m ³) 24h	O ₃ (µg/m ³) 8h	CO (ppm) 8h	NO ₂ (µg/m ³) 1h	SO ₂ (µg/m ³) 24h
N1 - Boa	0-40	0-50	0-25	0-100	0-9	0-200	0-20
N2 - Moderada	41-80	>50-100	>25-50	>100-130	>9-11	>200-240	>20-40
N3 - Ruim	81-120	>100-150	>50-75	>130-160	>11-13	>240-320	>40-365
N4 - Muito ruim	121-200	>150-250	>75-250	>160-200	>13-15	>320-1130	>365-800
N5 - Péssima	>200	>250	>250	>200	>15	>1130	>800

Fonte: CETESB, 2013

Esse índice de qualidade do ar está associado com efeitos adversos à saúde, como mostrado na tabela 2.

Tabela 2: Qualidade do ar e efeitos à saúde

Qualidade	Significado
N1 - Boa	
N2 - Moderada	Pessoas de grupos sensíveis (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias e cardíacas) podem apresentar sintomas como tosse seca e cansaço. A população, em geral, não é afetada.
N3 - Ruim	Toda a população pode apresentar sintomas como tosse seca, cansaço, ardor nos olhos, nariz e garganta. Pessoas de grupos sensíveis (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias e cardíacas) podem apresentar efeitos mais sérios na saúde.
N4 - Muito ruim	Toda a população pode apresentar agravamento dos sintomas como tosse seca, cansaço, ardor nos olhos, nariz e garganta e ainda falta de ar e respiração ofegante. Efeitos ainda mais graves à saúde de grupos sensíveis (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias e cardíacas).
N5 - Péssima	Toda a população pode apresentar sérios riscos de manifestações de doenças respiratórias e cardiovasculares. Aumento de mortes prematuras em pessoas de grupos sensíveis.

Fonte: CETESB, 2013.

Durante a gestação ocorre um aumento de 20% do consumo de oxigênio, sendo que um terço é destinado ao feto; a taxa de metabolismo materno aumenta em 15% (oxigênio que vai para os pulmões); e em 40 a 50% na quantidade de ar novo que entra nas vias respiratórias da gestante/minuto. Isso ocorre devido ao aumento da produção de progesterona, ativando os centros respiratórios no sistema nervoso central, aumentando a permeabilidade das vias aéreas e diminuindo a resistência pulmonar^{50,51}.

Devido a essa adaptação, durante a gestação, diversos estudos vêm demonstrando o impacto negativo da poluição do ar no desenvolvimento fetal e durante a vida da criança tais como: prematuridade, BPN, óbito fetal e maior chance de problemas pulmonares durante a infância e vida adulta. Em 1987, Alderman et al.⁵² examinaram pela primeira vez a influência da poluição do ar sobre o peso de nascimento e não foi encontrada relação entre os níveis de CO no terceiro trimestre e o BPN.

Após foram realizados diversos estudos que associaram a poluição com o BPN. Em 1999, Ritz e Yu⁵³ avaliaram a exposição à poluição do ar em uma coorte de 126.000 nascimentos a termo no sul da Califórnia e associaram ao maior risco de BPN quando a gestante era exposta a concentrações maiores que 5,5 ppm de CO durante o terceiro trimestre (IC95%, 1,11 a 1,30).

Lin et al⁵⁴, em um estudo em Taiwan encontraram risco relativo de parto prematuro 1,41 (IC 95%, 1,08 – 1,82) nas áreas poluídas em comparação com áreas limpas. Estarlich et al.⁵⁵ avaliaram os efeitos adversos do NO₂ e benzeno em uma coorte multicêntrica na Espanha com 2337 gestantes, tendo como desfecho peso de nascimento, comprimento e perímetro cefálico. Foram constatadas diminuição no comprimento de nascimento (- 0,9 mm; IC 95%, -1,8

a -0,1 mm) e no peso de nascimento (22g - IC 95%, -45,3 a 1,9g) para cada aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 de exposição durante a gestação.

Em 2012, Stieb et al.⁵⁶, analisaram 62 estudos para avaliar a associação entre desfechos de BPN, prematuridade e poluição do ar. Foram identificadas associações com CO, NO_2 , $\text{MP}_{2,5}$ e MP_{10} com os desfechos na maioria dos estudos.

3.3 Crescimento fetal

O crescimento fetal compreende a fase de multiplicação, crescimento e diferenciação celular, e sua importância se deve ao fato de que se o crescimento for deficiente gera consequências que poderão apresentar efeitos imediatos – aumento da morbimortalidade perinatais ou tardios, deficiências nutricionais, processos patológicos e distúrbios de crescimento.

As principais condições associadas ao aumento no crescimento fetal são diabetes gestacional, obesidade, multiparidade e ganho de peso excessivo durante a gestação. Já as causam que diminuem o crescimento fetal são desnutrição, pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, alcoolismo, tabagismo, drogas de abuso, cardiopatias, insuficiência placentária, gemelaridade, poluição, radiação, infecções e anomalias congênitas⁵⁷.

A determinação e identificação dos desvios no crescimento fetal por meio da ultrassonografia (USG) é um importante meio de avaliar tanto a macrosomia, em virtude da maior possibilidade de tocotraumatismo, como a restrição do crescimento, que pode estar relacionada com hipóxia fetal e aneuploidias⁵⁸.

Existem várias fórmulas propostas para estimar o peso fetal que utilizam medidas realizadas no exame bidimensional como diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento do fêmur (CF) e comprimento do úmero (CU)³⁵, mas em todas elas a margem de erro varia entre 7 a 10% ⁵⁹.

A partir dessas fórmulas foram construídas várias curvas com o intuito de identificar desvios no crescimento fetal e auxiliar no diagnóstico e acompanhamento pré-natal.

Em Campinas foi construída uma curva de percentis brasileira, similar às curvas existentes na literatura, onde foram estudadas 2874 gestantes normais que tiveram os pesos fetais estimados, segundo a fórmula de Hadlock et al.⁶⁰, e os resultados mostraram uma discreta tendência de menor peso fetal a partir da trigésima semana gestacional⁶¹.

Em 1996, Alexander et al.⁶² desenvolveram curva que foi utilizada até 2010 como referência nacional para crescimento fetal nos EUA. Essa curva foi criada a partir do registro de 3.808.689 recém-nascidos de mães residentes nos EUA em 1991 e que classifica o peso ao nascer como pequeno, adequado ou grande para a idade gestacional (IG).

A curva de Fenton e Kim de 2013⁶³ é considerada a mais robusta, pois possui informações mais recentes e abrange estudos de seis países (Alemanha, Austrália, Canadá, Escócia, EUA e Itália). Esta curva permite avaliar o crescimento por três parâmetros além do sexo (peso, comprimento e perímetro cefálico), harmoniza os dados com a curva da OMS⁶⁴ a partir da 40ª semana e ainda permite que o pediatra acompanhe o crescimento até a 50ª semana de idade gestacional corrigida.

Estas curvas anteriormente descritas não levam em consideração alguns fatores que podem influenciar o peso fetal. Neste sentido, a curva customizada elaborada pelo Instituto Perinatal⁶⁵ avalia o crescimento fetal e do peso de nascimento levando em consideração os principais fatores não patológicos que afetam o peso de nascimento: altura e peso materno, etnia, paridade e sexo do bebê. A curva foi construída a partir de base de dados de oito países (Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos, Irlanda, Holanda, Espanha, Suécia e Brasil) e foi criada uma versão específica para cada país. Assim, ela calcula um percentil “personalizado” de um peso fetal ou neonatal em relação ao desfecho esperado, podendo ser útil para avaliar de forma individualizada.

Sabe-se que a poluição e alguns nutrientes associam-se a alterações do crescimento fetal, porém, os estudos avaliam os fetos ou recém-nascidos, sem considerar seu potencial individual de crescimento. Assim, a avaliação da influência destes fatores, considerando-se uma curva personalizada para peso fetal, poderá trazer informações valiosas para a análise e seguimento destes casos.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram avaliados, de forma prospectiva, dados de gestantes pertencentes ao estudo de coorte denominado ProcriAR (Impacto das exposições à poluição atmosférica durante a vida intrauterina e pós-natal sobre a saúde respiratória da criança). As gestantes, de baixo risco, foram captadas em quatro Unidades Básicas de Saúde (UBS) da zona oeste da cidade de São Paulo (Boa Vista, Jardim São Jorge, Paulo VI e Vila Dalva), no período de março de 2011 a dezembro de 2013. O projeto está vinculado ao INAIRA (Instituto Nacional de Análise Integrada de Risco Ambiental).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP –protocolo nº 132/10) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura da Cidade de São Paulo (CAAE: 0205.0.162.162-10, parecer nº 430/10).

O orçamento para a execução do projeto ProcriAR foi aprovado como parte do edital 15 CNPq/FAPESP – INAIRA.

O projeto ProcriAR contou com a colaboração de biomédicos, médicos, nutricionistas, alunos de graduação e pós-graduação, além dos funcionários do Ambulatório de Pré-Natal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e funcionários das quatro UBS envolvidas.

O presente subprojeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo nº 193/11 – Anexo 8.1)

4.1 Seleção das pacientes

Foram selecionadas todas as gestantes que procuraram o serviço das UBS participantes da pesquisa que tiveram teste de gravidez positivo e se enquadravam nos critérios de inclusão abaixo relacionados.

4.1.1 Critérios de Inclusão

Considerou-se como critérios de inclusão desse estudo:

- Gestação única;
- Idade gestacional inferior a 14 semanas (estimada pela data da última menstruação e confirmada pela ultrassonografia no primeiro trimestre de gestação);
- Ausência de doenças maternas preexistentes (diabetes, doenças coronarianas e pulmonares, hipertensão arterial, HIV, entre outras);
- Concordância prévia por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão do projeto foram:

- Diagnóstico de abortamento ou morte fetal durante o acompanhamento;
- Diagnóstico de malformação fetal;
- Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional e/ou pré-eclâmpsia;
- Detecção de gestação múltipla durante o exame ultrassonográfico;
- Mudança de endereço para fora da área de recrutamento;
- Desistência da participação do estudo;
- Não comparecimento ao exame ultrassonográfico;
- Amostradores Passivos Individuais (API) sem condições adequadas para análise;
- Impossibilidade de definir o padrão de crescimento fetal (mudança nas faixas de classificação do crescimento fetal em todas as medidas ultrassonográficas e de peso de nascimento).

4.1.3 Tamanho Amostral

Este subprojeto fez parte de uma amostra de conveniência derivada do projeto ProcriAR. O projeto ProcriAR considerou a função pulmonar em crianças como o principal resultado, o tamanho da amostra foi calculado para detectar uma mudança de $\geq 5\%$ nos parâmetros funcionais pulmonares, com um poder de estudo em $\geq 80\%$ ⁶⁶, resultando em uma amostra necessária de 400 gestantes.

4.2 Desenho do estudo

O recrutamento das gestantes ocorreu nas quatro UBS, pela coordenadora de campo, após confirmação da gravidez e idade gestacional inferior a 12 semanas, calculada por meio da data da última menstruação, para que no dia da realização da primeira ultrassonografia a gestante estivesse com IG inferior a 14 semanas.

As gestantes receberam explicação sobre o projeto ProcriAR e foram questionadas se gostariam de participar da pesquisa, as que concordaram receberam a visita do ACS na residência, onde recebiam as explicações sobre o projeto e caso aceitassem participar, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 8.2), respondiam os questionários de identificação (Anexo 8.3), inquérito domiciliar (Anexo 8.4) e saúde da gestante (Anexo 8.5), recebiam os API, cartão do projeto com a data da primeira avaliação no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e o bilhete único para locomoção até o hospital. A assistência pré-natal continuou a ser realizada na UBS de origem, no entanto alguns exames ultrassonográficos foram realizados no HCFMUSP.

As gestantes compareceram três vezes no HCFMUSP, onde foram realizadas as avaliações ultrassonográficas e antropométricas das gestantes, questionários sobre a alimentação, coleta de sangue e espirometria, sendo os dois últimos para outros subprojetos (Figura 1).

Figura 1 Dinâmica do Projeto ProcriAR

Os dados coletados foram inseridos em um site (www.procriarsp.com.br) pelos diversos participantes do estudo e foi criado um logo (Figura 2) para facilitar a identificação do projeto pelas gestantes e demais pesquisadores envolvidos.

Figura 2 Logo do projeto ProcriAR

4.3 Monitoramento da exposição do ar

A poluição foi avaliada através dos API que mediam os poluentes NO_2 e O_3 no primeiro (até 13 semanas e 6 dias), segundo (20 a 24 semanas) e terceiro trimestre (30 a 33 semanas), como mostra a figura 3. O NO_2 e o O_3 foram selecionados como marcadores da poluição do ar por serem considerados um “Proxy” da mistura complexa que compõe a poluição do ar, o NO_2 é produzido

nos processos de combustão e o O_3 estima a exposição a poluentes gerado por processos fotoquímicos.

Os API foram desenvolvidos⁶⁷ e preparados no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental (LPAE) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP após a confirmação do aceite da gestante no projeto.

Os API eram compostos por quatro filtros de celulose de 37 milímetros de diâmetro da marca Energética, sendo dois filtros para medir NO_2 e dois filtros para medir O_3 , quatro tubos plásticos de filme fotográfico com o fundo cortado e um molde de tecido para acoplar os filtros, desenvolvidos para este projeto (Figura 3).

Figura 3 Foto do Amostrador Passivo Individual e da Fixação na Cintura

As ACS levavam os amostradores nas residências e orientavam o seu uso correto, além de entregarem um folheto com instruções do uso para a gestante em conjunto com o API (Figura 4). As gestantes usavam os API em média 7 a 18 dias, pendurados na roupa ou bolsa quando fora de casa e quando estavam em casa eram orientadas a deixar perto do local onde estavam ou no mesmo ambiente. Os amostradores eram devolvidos no dia da avaliação no HCFMUSP sendo analisados no LPAE.

Os filtros de NO_2 foram analisados⁶⁸ por espectrofotometria até 2 semanas após a extração, que ocorria em até 24h após a entrega do mesmo e os filtros de O_3 foram analisados calculando a diferença de refletância final e inicial dos filtros⁶⁷.

Figura 4 Instruções para o uso do amostrador passivo individual

Instrução para hoje do amostrador passivo individual

Esses tubos contendo filtros de papel servem para capturar a poluição a que a senhora está sendo exposta. Chegarão até você devidamente preparados, portanto, não será necessário trocá-los ou manuseá-los. Deve permanecer o tempo todo ao seu lado, seja em casa, no trabalho ou na rua pelo período de aproximadamente 12 dias.

O filtro pode ser preso fora da bolsa, roupa ou uniforme de trabalho. Não poder ser guardado dentro da bolsa ou armário. Caso não seja usado de forma correta, a amostragem precisará ser refeita.

Enquanto em casa, ele pode ser colocado sobre a mesa, na sala ou na cozinha de forma que a parte aberta fique virada para cima tomando ar. Quando for dormir, deixe-o no quarto ou no local em que for passar a noite.

Os filtros devem permanecer fora do alcance de crianças, não devem ser molhados, rasgados ou tocados.

Assim que retornar ao hospital para a ultrassonografia, a senhora deverá levá-lo junto, ainda usando-o, para que seja entregue a pesquisadora responsável.

DATA DA ULTRASSONOGRAFIA

Maiores informações: Luciana Pastro   Tel: xxxxxxxx

4.4 Exames ultrassonográficos

Os aparelhos de ultrassonografia utilizados foram Voluson (E8, Pro e Expert) e Toshiba da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Os parâmetros fetais aferidos na ultrassonografia foram: diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur. O peso fetal foi estimado por meio das medidas obtidas de DBP, CC, CA e CF de acordo com a fórmula matemática proposta por Hadlock et al.⁶⁹.

As pacientes estudadas realizaram três ultrassonografias, considerando como USG-0 o exame realizado até 13 semanas e 6 dias, USG-1 entre 19 e 24 semanas e USG-2 entre 30 e 33 semanas.

4.5 Avaliação antropométrica

O peso pré-gestacional foi referido em entrevista domiciliar, na ausência da informação (quando a gestante não se recordava do seu peso) foi utilizado o peso aferido na primeira consulta de pré-natal, até 12 semanas, conforme recomendações do Ministério da Saúde⁷⁰.

Os dados antropométricos durante a gestação, peso e estatura, foram obtidos por nutricionistas e/ou estudantes de nutrição treinados de acordo com os procedimentos recomendados por Lohman et al.⁷¹ repetidos em cada trimestre gestacional, com exceção da altura que foi aferida somente na primeira consulta.

O peso e a estatura foram aferidos em duplicata sem arredondamentos com a gestante descalça e sem roupas pesadas no ambulatório de obstetrícia do HCFMUSP. Para a aferição da estatura utilizou-se estadiômetro portátil (Seca® capacidade máxima de 200 centímetros e precisão 0,1 centímetro) afixado em parede lisa e sem rodapé e para a aferição do peso, utilizou-se balança digital calibrado (Tanita®, modelo BF557, com capacidade máxima de 150 quilogramas e sensibilidade de 100 gramas).

As medidas de peso e estatura foram digitadas no site ProcriAR e com essas informações foram calculados o Índice de Massa Corporal (IMC) seguindo o critério de Atalah (1997)⁷², adotados pelo Ministério da Saúde⁷³, e o ganho ponderal de peso foi avaliado segundo recomendações do Institute of Medicine (IOM) (2009)⁷⁴, como mostrada na tabela 3.

Tabela 3: Ganho de peso recomendado de acordo com o IMC materno pré-gestacional

Estado nutricional antes da gestação	IMC (kg/m ²)	Ganho de peso durante a gestação (kg)	Ganho de peso por semana no 2° e 3° trimestre (kg)
Baixo Peso	< 18,5	12,5 – 18,0	0,5
Peso Adequado	18,5 – 24,9	11,0 – 16,0	0,4
Sobrepeso	25,0 – 29,9	7,0 – 11,5	0,3
Obesidade	≥ 30,0	5,0 – 9,0	0,2

O ganho de peso no primeiro trimestre varia de 0,5 – 2,0 kg.

4.6 Dados dietéticos

Os dados dietéticos foram obtidos por meio de Recordatório de 24 horas (R24h) (Anexo 8.6) por entrevistadores treinados através do MPM (Multiple-Pass Method) que consiste em processo padronizado em que o respondente é guiado através de cinco passos (listagem rápida dos alimentos, revisão da listagem, nomeação das refeições, detalhamento de quantidade/horário e revisão geral). Esse processo visa ajudar o entrevistado a lembrar de todos os itens consumidos e diminuir a interferência do entrevistador⁷⁵.

Foram realizados dois R24h por trimestre, sendo o primeiro realizado pessoalmente no dia da consulta no ambulatório de Obstetrícia do Hospital das Clínicas (no primeiro até 13 semanas e 6 dias, no segundo entre 20 e 24 semanas e no terceiro trimestre entre 30 e 33 semanas) e o segundo por telefone, na semana subsequente a entrevista realizada pessoalmente. Esta coleta foi planejada para contemplar R24h de todos os dias da semana.

Anteriormente à digitação dos dados de consumo alimentar foi realizada a análise crítica de todos os R24h por entrevistadores treinados com o objetivo de identificar falhas relacionadas à descrição do alimento, preparação, porcionamento e quantificação de todos os itens para tornar os dados confiáveis e as informações mais próximas do real. Para a padronização das quantidades e receitas foram utilizados os livros elaborados por Pinheiro et al. (2000) e Fisberg e Villar (2002)^{76,77}.

Os dados obtidos foram digitados no programa Nutrition Data System for Research – NDRS (versão 2007), este software tem como principal base de

dados a tabela norte-americana de composição alimentar desenvolvida pela United States Department of Agriculture (USDA) e tem a vantagem de contemplar mais de 150 nutrientes, 18.000 tipos de alimentos⁷⁸.

4.7 Percentis de peso fetal

Os percentis de peso fetal foram avaliados no segundo e terceiro trimestre de gestação e no nascimento segundo a curva de crescimento fetal personalizada descrita por Gardosi et al. 2015⁷⁹. Inicialmente o peso fetal foi categorizado em menor que o percentil 10, entre o percentil 10 e 90 e acima do percentil 90. Depois, as gestantes foram divididas em três grupos segundo o padrão de crescimento fetal: estável, diminuído ou aumentando.

Estável: a) O peso fetal foi mantido na mesma faixa de percentil em todas as avaliações (duas avaliações ultrassonográficas e no parto) b) O crescimento fetal aumentou ou diminuiu da primeira ultrassonografia para a segunda com manutenção entre a terceira e o parto.

Diminuído: a) Fetos classificados acima do percentil 90 ou entre 10 e 90 na primeira ultrassonografia e que no parto foram classificados como abaixo do percentil 10; b) Fetos classificados como acima do percentil 90 nas ultrassonografias e que nasceram entre o percentil 10 e 90 ou abaixo do percentil 10.

Aumentado: a) Fetos classificados como abaixo do percentil 10 ou entre 10 e 90 na primeira ultrassonografia e que no parto foram classificados como

acima do percentil 90; b) Fetos abaixo do percentil 10 nas ultrassonografias e que nasceram entre o percentil 10 e 90.

4.8 Análise estatística dos resultados

Variáveis de Consumo alimentar:

1. Energia (variável contínua expressa em quilocaloria)
2. Zinco (variável contínua expressa em miligramas)
3. Vitamina A – Retinol (variável contínua expressa em microgramas)
4. Vitamina C (variável contínua expressa em miligramas)
5. Vitamina E (variável contínua expressa em miligramas)

Variáveis demográficas

1. Idade (anos)
2. Número de gestações anteriores (variável categorizada em primípara ou multípara)
3. Altura (variável contínua em metros, utilizada para o cálculo do IMC)
4. Peso pré-gestacional (variável contínua em quilogramas, referida ou medida na primeira consulta, utilizada para o cálculo do IMC)
5. IMC pré-gestacional ($\text{peso (kg)}/\text{altura}^2(\text{m}^2)$)
6. Ganho de peso durante o pré-natal (variável contínua em quilogramas; variável categorizada em ganho de peso abaixo do esperado; ganho de peso adequado; ganho de peso excessivo)

Variáveis socioeconômicas:

1. Trabalho atual (categorizada em sim; não)
2. Estado Civil (categorizada em casada/união estável; outros: solteira, viúva ou separada)
3. Escolaridade (categorizada em <4 anos de estudo; <11 anos de estudo; 11 ou mais anos de estudos)
4. Trabalha fora (categorizada em sim; não)
5. Renda (categorizada em até 1 salário mínimo (SM), 1-3 SM, >3SM)

Variáveis ultrassonográficas

1. Idade gestacional no USG-0 (variável contínua expressa em semanas)
2. Idade gestacional no USG-1 (variável contínua expressa em semanas)
3. Idade gestacional no USG-2 (variável contínua expressa em semanas)
4. Percentil do peso fetal no USG-1
5. Percentil do peso fetal no USG-2

Variáveis do parto e recém-nascido

1. Tipo de parto (categorizado em cesárea, fórceps e normal)
2. Peso ao nascer (variável contínua expressa em gramas)
3. Sexo de nascimento (categorizada em feminino e masculino)
4. Idade gestacional ao nascer (variável contínua expressa em semanas)

5. Percentil do peso ao nascer

As análises estatísticas foram realizadas por meio dos softwares Excel versão 2016, SPSS versão 22.0 para Windows e Stata 13.0 e pacote estatístico R versão 2.11.1.

Inicialmente para análise estatística das variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de média, mediana, mínimo, máximo e desvio-padrão. Os dados qualitativos foram descritos através de frequência e porcentagens. Para as variáveis categóricas foram utilizados os testes de Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, quando adequado. Para a comparação das variáveis contínuas foi utilizado o teste de amostras independentes de Kruskal-Wallis, devido às características da amostra.

Para avaliar as variáveis preditoras do desfecho final, optou-se por modelo de regressão multinomial e foi utilizado método de Stepwise para seleção das variáveis finais do modelo⁸⁰.

Foi adotado nível de significância 5% para a interpretação dos resultados.

5 RESULTADOS

O estudo captou 620 mulheres com teste positivo de gravidez, sendo que 40/620 (6,5%) faltaram na primeira ultrassonografia e 124/620 (20%) não atenderam os critérios de inclusão do projeto (69/124 (55,7%) com IG acima de 13 semanas e 6 dias, 3/124 (2,4%) tiveram gestação anembrionária, 47/124 (37,9%) apresentaram abortamentos precoces, 1/124 (0,8%) teve diagnóstico de gestação ectópica, 4/124 (3,2%) das gestações eram gemelares. Das 456 gestantes incluídas inicialmente, foram excluídas 155/456 (34,0%) pelas seguintes razões: 1/155 (0,6%) aborto tardio, 54/155 (34,8%) desistiram, 10/155 (6,4%) mudaram para fora da área de abrangência, 2/155 (1,3%) apresentaram Diabetes Gestacional, 1/155 (0,6%) teve diagnóstico de malformação fetal, 1/155 (0,6%) caso de pré-eclâmpsia, 3/155 (1,9%) casos óbito fetal intrauterino e 56/128 (36,1%) casos em que não foi possível obter os dados do parto. Para análise dos dados foram ainda excluídos 8/155 (5,2%) casos devido a não realização da ultrassonografia no 3º trimestre e 19/155 (12,3 %) casos por não ter sido observado um padrão de aumento e redução do peso fetal. (Figura 5).

Figura 5 Fluxograma de pacientes do estudo

5.1 Análise descritiva

As 301 gestantes que compuseram a amostra final foram divididas em três grupos de acordo com o padrão do crescimento fetal: estável 222 casos (73,7%), diminuído 61 (20,3%) e aumentado 18 (6,0%), tabela 4.

Tabela 4: Distribuição dos casos nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação, ProcriAR – São Paulo, 2015

Grupo	N	%
Estável	222	73,7
Diminuído	61	20,3
Aumentado	18	6,0
Total	301	100

A tabela 5 apresenta a características das gestantes segundo o padrão de crescimento fetal. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas e os três grupos. A média da idade materna mais elevada foi observada no grupo com crescimento aumentado. A média do IMC pré-gestacional foi mais elevada no grupo com crescimento classificado como estável.

Tabela 5: Características descritivas das variáveis maternas nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR – São Paulo, 2015

Categorias	Comportamento do peso fetal			p*
	Estável	Diminuído	Aumentado	
	Média(±DP) Mediana (Min-Max)	Média(±DP) Mediana (Min-Max)	Média(±DP) Mediana (Min-Max)	
Idade Materna (anos)	25,3 (6,4) 25,0 (13,0-41,0)	24,7 (6,68) 23,0 (14,0-39,0)	28,6 (7,5) 27,5 (16,0-48,0)	0,138
Estatuta (cm)	160,3 (6,2) 160,0 (141,7-177,7)	159,8 (5,9) 159,5 (145,7-175,8)	158,6 (5,8) 159,7 (142,0-168,0)	0,465
Idade Gestacional Inicial (semanas)	10,9 (1,7) 10,9 (6-13,9)	11,3 (1,7) 11,6 (6,4-13,9)	11,0 (2,0) 11,6 (7-13,9)	0,188
IMC pré-gestacional (Kg/m ²)	24,9(4,8) 24,2 (16,9-45,2)	24,8 (5,0) 24,7 (16,1-42,5)	24,2 (6,2) 21,9 (18,4041,3)	0,410
Ganho de peso semanal (g)	374,2 (179,4) 395,1 (-231,0-767,37)	353,3 (202,7) 365,9 (-295,0-765,79)	399,2 (152,1) 385,3 (129,0-727,5)	0,878

DP = Desvio Padrão;

* Idade materna na concepção;

IMC = Índice de Massa Corporal;

p* teste Kruskal-Wallis

A tabela 6 apresenta a características socioeconômicas das gestantes segundo o padrão de crescimento fetal. Observamos que somente a escolaridade materna teve diferença estatisticamente significativa na comparação dos três grupos (p=0,046)

Tabela 6: Características socioeconômicas maternas nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR – São Paulo, 2015

Comportamento do peso fetal								
Categorias/Variáveis	Estável		Diminuído		Aumentado		p*	
	n	%	n	%	n	%		
Consumo de álcool								
Sim	27	12,1	10	16,4	1	5,6	0,491	
Tabagismo								
Sim	29	13,1	12	19,7	0	0,0	0,080	
Escolaridade								
< 8 anos de estudo	52	23,4	24	39,3	3	16,7	0,046**	
< 11 anos de estudo	148	66,7	32	52,5	11	61,1		
11 ou mais anos de estudo	22	9,9	5	8,2	4	22,2		
Renda								
Até 1 SM	34	15,3	7	11,4	0	0,0	0,450	
1- 3 SM	109	49,1	32	52,5	11	62,2		
> 3SM	79	35,6	22	36,1	7	38,9		
Estado Civil								
Casado/União Consensual	129	58,1	32	52,5	12	66,7	0,567	
Cor								
Branca	88	39,6	18	29,5	9	50,0	0,189	
Parda	109	49,1	32	52,5	6	33,3		
Negra	25	11,3	10	16,4	3	16,7		
Indígena	0	0,0	1	1,6	0	0,0		
Trabalho Formal								
Sim	102	45,9	31	50,8	8	44,4	0,820	
Paridade								
Primípara	107	48,2	35	57,4	8	44,4	0,403	

SM = Salário Mínimo

p* teste Exato de Fisher

** teste Qui-quadrado de Pearson

Em relação ao sexo do recém-nascido tivemos uma diferença estatisticamente significativa entre a classificação da curva personalizada, $p=0,010$. (Figura 6). Houve maior proporção de recém-nascidos do sexo feminino no grupo de crescimento aumentado e diminuído.

Figura 6 Percentual de RN segundo sexo nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR – São Paulo, 2015

Em relação ao estado nutricional pré-gravídico não houve diferença estatisticamente significativa, sendo que 54,5% das gestantes eram eutróficas (Tabela 7).

Tabela 7: Estado nutricional pré-gravídico nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR – São Paulo, 2015

Estado Nutricional Pré-gravídico	Comportamento do peso fetal						Total	
	Estável		Diminuído		Aumentado		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Baixo Peso	8	3,6	4	6,6	1	5,6	13	4,3
Eutrofia	123	55,4	30	49,2	11	61,1	164	54,5
Sobrepeso	57	25,7	20	32,8	3	16,7	80	26,3
Obesa	34	15,3	7	11,5	3	16,7	44	14,6
Total	222	100,0	61	100,0	18	100,0	301	100,0

Teste exato de Fischer= 4,20 p=0,63

Ao analisar o ganho de peso total durante gestação foi visto que 38,5% das gestantes tiveram um ganho de peso insuficiente e 30,2% um ganho de peso excessivo, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a classificação personalizada (Tabela 8)

Tabela 8: Ganho de peso total na gestação nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR – São Paulo, 2015

Ganho Total de peso (kg)	Comportamento do peso fetal						Total	
	Estável		Diminuído		Aumentado			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Insuficiente	85	38,3	24	39,3	7	38,9	116	38,5
Adequado	69	31,1	22	36,1	3	16,7	94	31,2
Excessivo	68	30,6	15	24,6	8	44,4	91	30,2
Total	222	100,0	61	100,0	18	100,0	301	100,0

Teste exato de Fischer= 3,51 p=0,48

A tabela 9, apresenta o consumo de nutrientes por trimestre gestacional. O consumo médio de energia no primeiro trimestre foi aproximadamente 200 kcal inferior ao segundo e terceiro trimestre (2200kcal). A grande maioria das gestantes atingiu a média da recomendação diária de 85mg/dia de vitamina C. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas nos três grupos avaliados.

Tabela 9: Consumo de antioxidantes por trimestre gestacional nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR – São Paulo, 2015

Comportamento do peso fetal					
Categorias		Estável	Diminuído	Aumentado	p*
		Média(±DP)	Média(±DP)	Média(±DP)	
		Mediana (Min-Max)	Mediana (Min-Max)	Mediana (Min-Max)	
1º trimestre	Energia (Kcal)	1964,6 (796,6) 1876,7 (175,4-7098,8)	2057,5 (713,6) 1995,6 (704,4 - 4117,1)	1941,9 (613,3) 1772,1 (1054,4 - 3196,1)	0,537
	Vitamina A (mg)	6399,4 (6020,0) 4706,23 (212,0-48830,5)	5945,5 (6036,54) 4256,7 (65,8-3670,8)	4985,9 (3917,7) 4350,3(532,3-17563,1)	0,398
	Vitamina E (mg)	6,4 (2,0) 5,9 (1,5-13,7)	6,5 (1,8) 6,4 (1,5-11,5)	5,7 (1,6) 5,4 (3,6-10,3)	0,085
	Vitamina C (mg)	107,9 (106,1) 72,5 (0,9-553,9)	124,1 (196,2) 75,6(1,5-1428,9)	94,7 (59,4) 79,1 (7,0-186,5)	0,882
	Zinco (mg)	10,8 (2,98) 10,28 (2,2-24,1)	11,5 (4,2) 11,0 (5,1-24,9)	10,8 (2,4) 10,8 (6,6-17,0)	0,881
2º trimestre	Energia (Kcal)	2157,2 (702,8) 2026,9 (718,2-4484,7)	2337,6 (1149,1) 2131,7 (699,4-8567,5)	2398,4 (607,4) 2378,6 (1366,3 (3576,6)	0,149
	Vitamina A (mg)	6130,1 (6276,7) 3965,8 (36,0-34657,2)	5711,3 (5735,3) 4121,2 (813,6-35043,8)	8173,1 (10105,5) 4541,1 (1159,9-44510,8)	0,619
	Vitamina E (mg)	6,3 (2,0) 5,9 (1,6-16,5)	6,0 (2,0) 5,6 (2,1-12,8)	6,2 (1,7) 6,3 (3,6-9,3)	0,520
	Vitamina C (mg)	99,9 (100,1) 69,3 (0,7-553,2)	89,5 (85,9) 56,5 (2,0-367,7)	132,3 (164,3) 85,7 (10,2-712,2)	0,483
	Zinco (mg)	11,3 (3,0) 10,9 (2,8-21,3)	10,9 (3,5) 10,5 (1,1-20,5)	11,6 (3,4) 11,4 (5,7-20,6)	0,640

continua

Conclusão -Tabela 10: Consumo de antioxidantes por trimestre gestacional nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR – São Paulo,2015

Comportamento do peso fetal					
Categorias	Estável	Diminuído	Aumentado	p*	
	Mediana (Min-Max)	Mediana (Min-Max)	Mediana (Min-Max)		
3º trimestre	Energia (Kcal)	2158,5 (792,2)	2204,3 (651,0)	2295,9 (803,4)	0,732
		3763,5 (88,9-55763,71)	4046,87 (157,8-17397,6)	3915,1 (189,9-12514,0)	
	Vitamina A (mg)	5343,0 (5825,7)	5019,9 (4003,7)	5345,3 (3832,6)	0,887
		3763,5 (88,9-55763,7)	4046,6 (157,8-17397,6)	3915,1 (189,9-12514,0)	
	Vitamina E (mg)	6,0 (1,9)	6,1 (1,6)	5,8 (0,8)	0,397
		5,6 (0,8-15,5)	6,0 (1,9-9,9)	5,8 (4,4-7,5)	
	Vitamina C (mg)	86,6 (98,5)	126,3 (219,4)	384,0 (872,3)	0,515
		50,9 (0,2-735,8)	72,5 (2,3-1600,1)	35,2 (4,5-2853,11)	
	Zinco (mg)	11,4 (4,0)	10,5 (2,9)	9,9 (2,8)	0,163
		10,8 (0,9-30,8)	1-,5 (4,8-19,8)	9,7(5,0-16,2)	

DP = Desvio Padrão

p* teste Kruskal-Wallis

Em relação à exposição a poluentes nos três trimestres (tabela 10) observa-se que a média do NO₂ foi maior no primeiro trimestre, do que no segundo e terceiro trimestre, no entanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à exposição ao NO₂. Já em relação ao O₃, as médias entre os três trimestres gestacionais mantiveram-se muito próximas, em torno de 8 µg/m³, no entanto houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no segundo e terceiro trimestre, p=0,048 e p=0,014, respectivamente. Observam-se valores de O₃ mais elevados no segundo

trimestre no grupo que apresentou crescimento diminuído e mais elevados no terceiro trimestre no grupo que apresentou crescimento aumentado.

Tabela 11: Poluentes no primeiro trimestre gestacional nos três grupos estudados, segundo o comportamento do peso fetal, de acordo com curva personalizada, ao longo da gestação. ProcriAR- São Paulo, 2015

Categorias		Comportamento do peso fetal			p*
		Estável	Diminuído	Aumentado	
		Média(±DP) Mediana (Min-Max)	Média(±DP) Mediana (Min-Max)	Média(±DP) Mediana (Min-Max)	
1º trimestre	NO ₂	43,7 (15,7)	41,2 (15,4)	45,2 (20,4)	0,487
	(µg/m ³)	42,6 (7,1-92,1)	41,4 (8,5-80,5)	39,4 (21,1-108,3)	
	O ₃	8,3 (1,1)	8,2 (0,9)	8,4 (0,7)	0,467
	(µg/m ³)	8,1 (5,3-13,8)	8,1 (5,3-10,7)	8,3 (7,3-10,0)	
2º trimestre	NO ₂	39,6 (15,5)	38,9 (15,9)	39,6 (13,7)	0,958
	(µg/m ³)	39,8 (2,9-96,9)	38,9 (12,6-70,3)	40,4 (17,2-60,0)	
	O ₃	8,4 (1,2)	8,8 (2,1)	8,1 (1,2)	0,048
	(µg/m ³)	8,1 (5,1-14,0)	8,2 (5,9-22)	7,9 (4,9-10,6)	
3º trimestre	NO ₂	38,0 (18,5)	34,7 (16,7)	33,3 (13,9)	0,422
	(µg/m ³)	38,5 (4,7-98,5)	34,1 (3,4-65,6)	33,6 (13,3-58,6)	
	O ₃	8,0 (1,24)	8,4 (1,0)	8,5 (0,6)	0,014
	(µg/m ³)	8,0 (5,0-15,2)	8,2 (5,8-12,1)	8,6 (7,8-9,9)	

DP = Desvio Padrão

NO₂ = Dióxido de Nitrogênio

O₃ = Ozônio

p* teste Kruskal-Wallis

5.2 Análise da regressão multinomial

Ajustamos os modelos de regressão multinomial para o desfecho com três categorias (estável, diminuído e aumentado) com as covariáveis significativas relacionadas ao sexo, estado civil, escolaridade, trabalho formal, tabagismo, NO₂, O₃, vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinco, IMC pré- gestacional e ganho

de peso total durante a gestação. A categoria estável é a categoria de referência⁷⁹

Consideramos um modelo log linear da forma:

$$\log\left(\frac{p_k}{p_1}\right) = b_0 + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3 + \dots b_{13} * x_{13} + b_{14} * x_{14}.$$

Em que p_1 é a probabilidade de ter crescimento estável, p_2 é a probabilidade de ter diminuição de crescimento e p_3 é a probabilidade de ter aumento de crescimento. Ainda x_1 a x_{14} representam respectivamente as covariáveis estudadas e os b 's representam os coeficientes do modelo.

Na tabela 11 apresentamos o modelo para diminuição (restrição) do crescimento fetal. Nessa análise, escolaridade entre 8 e 11 anos e mais que 11 anos ($p=0,000$ e $0,061$, respectivamente), NO_2 no terceiro trimestre ($p=0,024$), O_3 no segundo e terceiro trimestre ($p=0,068$ e $0,000$, respectivamente), vitamina E no segundo e terceiro trimestre ($p= 0,097$ e $0,081$, respectivamente) e vitamina C no primeiro trimestre ($p=0,016$) tiveram $p \leq 0,10$, sendo elegíveis para o modelo final.

Tabela 12: Ajuste do modelo preditor de restrição do crescimento fetal

Covariáveis	Diminuição do crescimento fetal			Aumento do crescimento fetal		
	Coeficientes	Erro Padrão	valor p	Coeficientes	Erro Padrão	valor p
(Intercept)	-6,982	3,372	0,038	-6,323	1423,000	0,996
Masculino	-0,321	0,416	0,440	-2,095	1,187	0,078
CompanheiroSim	-0,430	0,420	0,306	0,186	1,131	0,870
Escolaridade entre 8 e 11 anos	-1,815	0,478	0,000	0,885	1,408	0,530
Escolaridade maior11 anos	-1,439	0,769	0,061	4,318	1,882	0,022
Trabalho formal	0,388	0,397	0,328	-0,804	1,138	0,480
Fumo: não	-0,428	0,532	0,421	15,600	1423,000	0,991
IMC pre-gestacional	0,005	0,042	0,903	-0,126	0,130	0,332
Ganho peso total	-0,079	0,043	0,064	0,087	0,092	0,344
NO2 -1ºTrimestre	-0,019	0,015	0,208	0,023	0,043	0,587
NO2-2 º Trimestre	0,016	0,014	0,242	-0,012	0,041	0,763
NO2-3º Trimestre	-0,030	0,013	0,024	-0,034	0,034	0,315
O3-1ºTrimestre	0,105	0,205	0,608	-0,499	0,568	0,380
O3-2ºTrimestre	0,248	0,136	0,068	-0,223	0,398	0,574
O3-3ºTrimestre	0,739	0,209	0,000	0,990	0,597	0,097
VITA_MG_1 º trimestre	0,000	0,000	0,547	0,000	0,000	0,768
VITA_MG_2 º trimestre	0,000	0,000	0,243	0,000	0,000	0,046
VITA_MG_3 º trimestre	0,000	0,000	0,858	0,000	0,000	0,860
VITE_MG_1 º trimestre	0,207	0,125	0,097	-0,826	0,462	0,074

continua

Conclusão - Tabela 13: Ajuste do modelo preditor de restrição do crescimento fetal

Covariáveis	Diminuição do crescimento fetal			Aumento do crescimento fetal		
	Coeficientes	Erro Padrão	valor p	Coeficientes	Erro Padrão	valor p
VITE_MG_2 ^o trimestre	-0,206	0,118	0,081	-0,172	0,305	0,572
VITE_MG_3 ^o trimestre	0,055	0,116	0,637	-0,428	0,318	0,178
VITC_MG_1 ^o trimestre	0,004	0,001	0,016	0,002	0,005	0,653
VITC_MG_2 ^o trimestre	-0,003	0,003	0,339	0,005	0,004	0,158
VITC_MG_3 ^o trimestre	0,002	0,002	0,212	-0,010	0,008	0,172
ZINCO_MG_1 ^o trimestre	0,064	0,068	0,344	-0,138	0,199	0,489
ZINCO_MG_2 ^o trimestre	-0,046	0,069	0,507	0,201	0,182	0,270
ZINCO_MG_3 ^o trimestre	-0,079	0,060	0,187	-0,619	0,242	0,010

Para analisar a influência concomitante de fatores sócio econômicos, nutricionais e da exposição à poluição no padrão de crescimento fetal foi realizada a regressão multinomial, que incluiu os fatores que apresentam relevância clínica, conforme descrito na literatura, e aqueles identificados como significativos na análise univariada inicial (tabela 5). Após a análise inicial, com objetivo de produzir o modelo final para diminuição e aumento de crescimento fetal, todas as covariáveis com nível de significância de até 10% para qualquer um dos desfechos foram incluídas, a saber: escolaridade, NO₂ no terceiro trimestre, O₃ no segundo e terceiro trimestre, vitamina E no segundo e terceiro trimestre, vitamina C no primeiro trimestre, sexo do recém-nascido, vitamina A no primeiro trimestre e zinco no terceiro trimestre.

Após o ajuste final, em relação ao aumento do padrão de crescimento, não foram identificadas covariáveis significativas. Para a diminuição do padrão de crescimento, a escolaridade e ozônio no segundo e terceiro trimestre foram selecionadas como variáveis preditoras independentes. A tabela 12 apresenta o modelo final preditor de diminuição de crescimento fetal, onde a menor escolaridade e os maiores níveis de ozônio no segundo e terceiro trimestre foram preditores deste evento.

Tabela 14: Modelo preditor final de restrição de crescimento feta/

Covariáveis	Coeficientes	Erro Padrão	valor p
(Intercept)	-5,856	1,612	0,000
escolaridade_cat>8 e <=11	-1,047	0,350	0,003
escolaridade_cat>11	-1,274	0,611	0,037
O3_2ºTrimestre	0,213	0,106	0,044
O3_3ºTrimestre	0,422	0,157	0,007

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos a exposição materna individual às concentrações de NO₂ e O₃ nos três trimestres gestacionais e o padrão de crescimento fetal. Encontramos que a menor escolaridade e as concentrações mais elevadas de O₃ no segundo e terceiro trimestre foram associadas com diminuição do crescimento fetal. Não observamos relação entre os níveis de NO₂ e alterações no crescimento fetal. Em relação aos nutrientes antioxidantes não foi encontrada relação com o crescimento fetal.

Este estudo traz algumas inovações: é o primeiro estudo a avaliar de forma concomitante a exposição individual da gestante à poluição do ar e o potencial de crescimento fetal por meio de curva de peso fetal personalizada.

A vantagem da curva personalizada é o ajuste das variações fisiológicas (sexo fetal, altura materna, peso pré-gestacional, paridade e origem étnica) que afetam o crescimento, assim pode-se esperar melhor correlação com o peso no nascimento e identificação de crescimentos fetais anormais.⁸¹

Existem outros estudos na literatura que avaliam a associação do NO₂ e O₃ com parâmetros fetais, porém todos utilizam estações fixas de monitoramento do ar, ao invés de monitoramento individual^{82,83}. Excluindo-se os estudos realizados no projeto PROCRIAR^{84,85}, o único estudo que utilizou API foi o de Slama et al., em 2009, que avaliou os níveis de benzeno⁸⁶. Os estudos que utilizam estações fixas de medições dos poluentes podem introduzir um potencial erro de classificação da exposição, tendo em vista a revisão de literatura realizada por Bell e Belanger (2012) que mostra que os estudos não

têm como enfoque a mobilidade materna durante a gestação para avaliar a poluição e isso pode acarretar um erro de classificação da poluição podendo ser um potencial fator de confusão afetando as estimativas de risco⁸⁷.

Os efeitos da poluição na saúde das pessoas têm sido avaliados em vários estudos. Em setembro de 1979, no sul da Califórnia, os níveis de O₃ atingiram concentrações superiores a 0,35 ppm, assim os efeitos adversos do O₃ foram elucidados. Pesquisa realizada por Elsom (1984) demonstrou que 57% dos entrevistados tiveram queimadura ou irritação dos olhos, 25% relataram dor de cabeça/dor de garganta/ nariz entupido e ocorreu um aumento de 50% no número de internações devido a doenças pulmonares crônicas (enfisema e asma)⁸⁸. Isso ocorre devido ao fato de o O₃ ser um potente oxidante e afetar a função pulmonar aumentando as doenças respiratórias, exacerbações de asma, doenças pulmonares obstrutivas e mortalidade cardiovascular⁸⁹.

As gestantes apresentam um aumento de aproximadamente 50% na filtração alveolar⁹⁴, aumentando consequentemente a concentração de poluentes inalatórios e, devido à difusão simples placentária, maior exposição fetal desses poluentes. Assim, a exposição a poluição do ar e a fumaça do cigarro estão relacionadas com irritação e inflamação das vias aéreas maternas e a baixo peso ao nascer, prematuridade, RCIU, mortalidade fetal e neonatal, anomalias congênitas e cânceres infantis, principalmente devido ao estresse oxidativo placentário e inflamação que podem afetar a troca de nutrientes e oxigênio de mãe para o feto.^{95,96,97}

Existem diversos estudos que tentam compreender como a poluição do ar afetam os fetos. Segundo Valavanidis et al.⁹³, partículas menores que 1 µm, podem penetrar na corrente sanguínea materna tornando-se mediadores

inflamatórios que atingem placenta e feto. Outros estudos realizados em animais e humanos mostram que possivelmente comprometem a função mitocondrial.

Atualmente existem estudos que demonstraram que exposição a poluição atmosférica durante a gestação está associada a restrição de crescimento fetal^{90,91}. Além disso, esses recém-nascidos tem maior risco de desenvolver doenças cardíacas e metabólicas ao longo da vida, de acordo com a “hipótese de Barker” (fatores genéticos, estilo de vida e ambientais)⁹².

Nos últimos anos houve um maior enfoque das pesquisas em avaliar as exposições à poluição do ar em diferentes períodos da gestação e o crescimento fetal através de medidas ultrassonográficas⁹⁷.

À semelhança dos dados obtidos pelo nosso estudo, Salam et al., 2005 referem que a exposição ao O₃ no segundo e terceiro trimestres de gestação foi associada a redução do peso no nascimento.²⁰ Estudos mais recentes apontam para a associação entre a exposição ao O₃ e os parâmetros ultrassonográficos fetais^{82,83}.

O estudo realizado por Hansen et al. (2008) na Austrália com 15.623 gestantes, mostrou que a maior exposição à poluição (PM₁₀, SO₂ e O₃) se relaciona com a redução de parâmetros antropométricos fetais.⁸² A exposição ao O₃ entre os dias 31 a 60 foi associada a redução de 1.42 mm na circunferência abdominal fetal, sugerindo que possa haver um efeito no desenvolvimento de órgãos abdominais fetais como o fígado⁹⁸. Em nosso estudo, não avaliamos os parâmetros ultrassonográficos de forma isolada, porém, foi possível observar que a maior exposição ao O₃ no segundo e terceiro trimestres se relacionaram à diminuição no padrão de crescimento fetal e sabe-se que a diminuição da circunferência abdominal é um dos

principais marcadores do crescimento fetal. Com base no princípio de que o feto acumula maior quantidade de gordura corporal durante a segunda metade da gravidez, os efeitos adversos sobre a circunferência abdominal observados por Hansen et al. e pelo nosso estudo sugerem que este poluente pode afetar, durante toda a gestação, o padrão de crescimento fetal, especialmente a circunferência abdominal.

Já Ritz et al. avaliaram 566 gestantes em Los Angeles, Califórnia e mediram a exposição aos poluentes NO_x, NO, NO₂, CO, O₃ e PM₁₀ e as medidas ultrassonográficas com 19, 29 e 37 semanas de gestação. Não foram encontrados efeitos dos poluentes (O₃ e PM₁₀) nas medidas fetais (CF, CA e CC). Porém, observaram que, para cada aumento da faixa interquartil NO, NO₂ e NO_x entre 29 e 37 semanas ocorreu uma diminuição no DBP de 0,2-0,3mm na 37ª semana gestacional. Já para as gestantes que residiam até cinco quilômetros da estação de monitoramento estima-se que a redução do DBP foi maior (0,9-1,0 mm) por aumento da faixa interquartil de CO e NO₂ no terceiro trimestre⁸³.

Estes resultados também foram confirmados por outros autores. Van den Hooven et al. (2012) acompanharam uma coorte de 7.772 gestantes na Holanda, na qual foram realizadas medidas ultrassonográficas nos três trimestres gestacionais e os dados de nascimento obtidos através dos registros hospitalares em relação à exposição a poluentes. Nesse estudo encontraram uma associação negativa entre a exposição materna de NO₂ e PM₁₀ com circunferência cefálica no terceiro trimestre gestacional e NO₂ e menor CF no terceiro trimestre. O NO₂ e PM₁₀ também foram associados ao menor peso ao nascer (-3,4g; IC95% -6,2 a -0,6g) e (-3,6g; IC95% -6,7 a -

0,4g), respectivamente. Quando comparada a exposição materna à poluição do ar ao tabagismo por trimestre, a exposição à poluição do ar tem menor magnitude na diminuição do peso fetal estimado no terceiro trimestre e no peso de nascimento, mas ainda consideráveis. O PM₁₀ nos quartis três e quatro foi associado ao parto prematuro e PIG, no entanto quanto à exposição ao NO₂ não foi encontrada nenhuma associação¹⁸.

O estudo realizado por Iniguez et al. em 2012 em Valença na Espanha, com 785 gestantes, avaliou a exposição de NO₂ na residência e os efeitos nos parâmetros antropométricos fetais nos três trimestres gestacionais (12^a, 20^a e 32^a semana gestacional). Foram encontradas associações inversas entre a exposição de NO₂ e os parâmetros antropométricos em todos os trimestres gestacionais. Altas exposições ao NO₂ no primeiro trimestre influenciaram negativamente os parâmetros fetais entre 20 e 32 semanas: CF (-5,7%; IC95% -11,1% a -0,1%), DBP (-8,9%; IC95% -13,8% a -3,8%), CA (-8,2%; IC95% -13,6% a -2,6%) e peso fetal estimado (-9,2%; IC95% -14,3% a -3,9%) e na 32^a semana de gestação: CF (-4,9%; IC95% -10,5% a 0,8%), DBP (-9,1%; IC95% -14,2% a -3,7%), CA (-8,3%; IC95% -13,8% a -2,6%) e peso fetal estimado (-9,2%; IC95% -14,6% a -3,6%)⁹.

Posteriormente, Iniguez et al., em 2016, avaliaram a exposição ao NO₂ na residência de 2.496 gestantes nas coortes situadas na Áustria, Guipúscoa, Sabadell e Valência e os parâmetros antropométricos fetais nos três trimestres gestacionais (12^a, 20^a e 34^a semana gestacional). Como no estudo realizado em 2012, foi encontrada uma associação entre a exposição ao NO₂ e redução nos parâmetros fetais. Um aumento de 10 µg/m³ da exposição de NO₂ durante as semanas 0 – 12 diminuiu o peso fetal estimado (-1,6% IC 95%: -3,0, -0,3) e a

CA (-2,1%; IC95%: -3,7, -0,6). A exposição ao NO₂ no início da gestação também reduz o DBP (-2,6%; IC95%: -3,9, -1,2), CA (-1,8%; IC95%: -3,3, -0,2) e peso fetal estimado (-2,1%; IC95%: -3,7, -0,2) entre 20-34 semanas¹⁰⁰.

A coorte de MAPPS (Poluição do Ar Materna no Sul da Suécia) com cerca de 48.000 gestantes estimou os efeitos ao NO_x e os parâmetros antropométricos fetais (DBP, CF, CA), peso fetal, peso ao nascer, e perímetro cefálico. Os pesquisadores encontraram que um aumento de 10 µg/m³ de NO_x diminui o CF em -0,1mm (IC95%: -0,17 a -0,03mm), diâmetro abdominal em -0,13mm (IC 95%: -0,17 a -0,01mm) e peso fetal estimado em -0,16SD (IC 95%: -0,31 a -0,01SD) no segundo trimestre, e no terceiro trimestre o perímetro cefálico em -0,5mm (IC 95%: -0,7 a -0,2mm) e o peso de nascimento em -9,1g (IC 95%: -16 a -2,2g)⁹⁸.

Outra coorte prospectiva em Wang, na China com 1001 gestantes avaliou os parâmetros fetais e sua relação com o NO₂. O estudo encontrou, no segundo trimestre, que um aumento de 10 µg/m³ de NO₂ diminuem DBP, CC, CA, e peso fetal estimado em 0,40 mm (IC95%: 0,56 a -0,24mm), 1,07 mm (IC95%: 1,60 a -0,54mm), 1,02 mm (IC95%: 1,57 a -0,48mm), 0,24 mm (IC95%: 0,37 a -0,12mm) e 7,84 g (IC95% -11,59 a -4,08g), respectivamente. Já no terceiro trimestre somente o DBP e a CC diminuíram 0,26 mm (IC95%: 0,50 a -0,02mm) e 0,71 mm (IC95%: 1,37 a -0,06mm), respectivamente. Não houve associação significativa entre os dados neonatais e os níveis de NO₂¹⁰¹.

O estudo de coorte realizado na Coreia do Sul entre 2006 e 2011 com 1498 gestantes mostrou que o NO₂ tem um efeito adverso no segundo trimestre no DBP -0,26mm (IC95%: 0,41 a -0,11mm) e o PM₁₀ de -0,3mm (IC95%: 0,59 a -0,03mm) no terceiro trimestre. Quando analisaram os dois poluentes juntos o

aumento PM_{10} está associado a redução do peso fetal estimado 62,3g (IC95%: -118 a -6,5g) no terceiro trimestre¹⁰².

Em nosso estudo, não houve associação entre os valores de NO_2 e o padrão de crescimento fetal. Chama a atenção que em todos os grupos houve diminuição da média dos valores de NO_2 do primeiro para o terceiro trimestre. Considerando-se que os efeitos ambientais no crescimento fetal ocorrem de forma mais acentuada no final do segundo trimestre e no terceiro trimestre, a diminuição da exposição destes poluentes nos três grupos pode justificar a diferença de nossos resultados dos encontrados pelos outros autores onde o aumento dos valores de NO_2 foi associado à restrição do crescimento fetal. Este dado é semelhante ao observado por Hansen et al., 2008, que relatam não haver associação entre a exposição ao NO_2 e as medidas ultrassonográficas fetais⁸².

Também a coorte realizada na Espanha com 562 mulheres e que avaliou os parâmetros fetais em cada trimestre gestacional e estimou a exposição ao NO_2 e ao BTEX (benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno) durante a gestação aponta que em análise inicial o NO_2 não foi associado aos parâmetros ultrassonográficos fetais. Somente depois de dividir os casos em subgrupos de acordo com o tempo de permanência em ambientes externos, no subgrupo que ficava menos de 2h/dia em ambientes externos não residenciais foi encontrada associação entre o NO_2 e a circunferência cefálica entre as semanas 12 e 20, e entre este poluente e circunferência abdominal, circunferência cefálica e peso fetal estimado nas semanas 20 e 32¹⁰³.

Em relação aos nutrientes antioxidantes, no nosso estudo não foi encontrada associação com o crescimento fetal. Apesar de haver uma mudança

no perfil nutricional da dieta dos brasileiros, onde ocorre uma substituição das refeições baseadas em alimentos in natura (ricos em nutrientes antioxidantes) por alimentos ultraprocessados (ricos em sal, açúcares e gorduras)¹⁰⁴, os grupos apresentam consumo alimentar muito semelhante, dificultando que se observe o efeito da redução do consumo de antioxidantes no crescimento fetal.

O nosso estudo mostra que quando a gestante possui oito ou mais anos de estudo, isso é um fator protetor para a diminuição do peso fetal. O acesso à educação pode ser avaliado de várias formas sendo uma delas a escolaridade. Apesar de não termos encontrado estudos que avaliaram esta variável de forma isolada em relação ao crescimento fetal, este dado usualmente compõe a análise socioeconômica das pacientes. Sabe-se que desvantagens socioeconômicas se relacionam a maior risco de restrição de crescimento fetal¹⁰⁵. Outros estudos verificaram a associação da poluição com parâmetros de crescimento fetal e utilizaram os dados de escolaridade apenas para ajustar os modelos, não sendo verificada sua influência no crescimento fetal^{18, 82,83,86}.

Uma limitação do presente estudo foi não ter um grupo controle em uma região não urbana/ com baixos níveis de poluição atmosférica. Todas as gestantes avaliadas, nesse estudo, viviam na mesma região (centro urbano) o que pode ter dificultado a identificação de diferenças entre os grupos. No entanto, a medida da poluição foi realizada através de API que possibilitou medir os diferentes graus de poluição devido ao estilo de vida diferente dessas gestantes (trabalho, transporte, lazer e ambientes fechados)¹⁰⁶.

Outra limitação do estudo é a mensuração de apenas dois poluentes (NO₂ e O₃) pelo uso do API, entretanto esse é um método fácil de usar, barato, estima

a poluição em ambientes internos e externos e que possui alta precisão na análise desses poluentes^{67,68}.

Assim este estudo traz contribuições à avaliação dos efeitos da exposição intrauterina ao O₃ e NO₂ no crescimento fetal.

Atualmente é aceito que influências adversas durante a vida intrauterina podem resultar em mudanças permanentes na fisiologia e metabolismo do feto causando um aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (hipertensão, doença arterial coronariana, diabetes tipo II, acidente vascular cerebral, dislipidemia, neurodesenvolvimento prejudicado). Com o aumento crescente da poluição e a possibilidade da influência dos poluentes no padrão de crescimento fetal, são necessários mais estudos sobre o tema para que se possa melhorar ou até mesmo prevenir essas doenças.

CONCLUSÃO

---

7 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que níveis mais elevados O_3 no segundo e terceiro trimestre e escolaridade com menos de oito anos de estudo associam-se à diminuição no padrão de crescimento fetal.

Não houve efeito do NO_2 e nutrientes antioxidantes no padrão de crescimento fetal.

ANEXO 8.1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10/06/2015, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 193/11 intitulado: “**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DAS EXPOSIÇÕES DO BINÔMIO MATERNO-FETAL À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA NA CIDADE DE SÃO PAULO.**” apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Pesquisador (a) Executante: Ana Lúcia da Silva Castro

CEP-FMUSP, 10 de Junho de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 8.2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TCLE - "Impacto das exposições à poluição atmosférica durante a vida intrauterina e pósnatal sobre a saúde respiratória da criança" Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A poluição do ar pode causar problemas respiratórios nas crianças. Este estudo tem o objetivo de analisar os efeitos da poluição do ar respirado pela gestante e pelas crianças no primeiro ano de vida sobre a saúde da mãe, da criança e o desenvolvimento de infecções respiratórias. Queremos analisar a exposição da gestante a gases produzidos por indústrias e automóveis e também à fumaça de cigarro. Para isto, convidamos à senhora e seu filho a participarem deste estudo.

Serão colocados filtros (papel especial) em pequenos crachás entregues durante consultas de rotina ou na sua casa. Os crachás podem ser presos à roupa, bolsa ou sacola para que permaneçam o mais próximo possível do seu corpo, por 15 dias seguidos e serão trocados a cada 3 meses durante a gestação. A senhora irá realizar 3 exames de ultrassonografia durante a gravidez. Esse exame será feito da forma rotineira, no Hospital das Clínicas, para isso o projeto arcará com os custos das suas idas e retornos ao Hospital das Clínicas. Durante esse exame será avaliados sua frequência cardíaca, pressão arterial e será feito um exame para saber os efeitos da poluição no seu pulmão. Esse exame se chama espirometria. A senhora terá que soprar em um cano (bocal) descartável. Na primeira e na segunda ultrassonografia será retirado 10 ml de sangue de sua veia para analisar algumas substâncias que fazem a placenta se desenvolver de forma correta. Caso seja diagnosticado algum problema nos seus exames que precise ser tratado em hospitais, a senhora terá sua consulta agendada no HC ou no HU. Após o nascimento, os crachás deverão permanecer próximos ao bebê, por 15 dias a cada 3 meses, no primeiro ano de vida. A senhora responderá perguntas sobre hábitos de vida, doenças que teve ou tem e sua alimentação. O bebê será acompanhado normalmente na Unidade Básica de Saúde. Durante visitas em sua casa ou, se preferir, durante consultas de rotina serão feitas perguntas sobre a saúde e alimentação do bebê, e medidas de peso e comprimento. Durante o primeiro ano de vida, caso a criança tenha problema respiratório que necessite avaliação médica, como chiado no peito, tosse e febre ou falta de ar, deve procurar o Hospital Universitário onde será atendida e realizará exame da secreção nasal para pesquisar vírus. Este exame é feito rotineiramente no HU nestes casos. Os resultados desta pesquisa serão utilizados para orientar a senhora e sua família sobre as melhores formas para diminuir os efeitos da poluição sobre a saúde e como prevenir infecções respiratórias. Os membros de sua família que forem fumantes e desejarem abandonar este hábito poderão ser matriculados no grupo anti-tabagico do HU.

Garantimos a sua liberdade de não assinar ou retirar este consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo mesmo após o seu início, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu atendimento e de seu filho na UBS ou no HU. As informações serão analisadas em conjunto com outros pacientes. Não será divulgada a identificação do paciente. A senhora será mantida atualizada sobre os resultados da pesquisa. Não há despesas adicionais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Nos comprometemos a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

ANEXO 8.3: QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO

RG:		
UBS:	Nº Bilhete Único	
I- IDENTIFICAÇÃO		
1. Data:		2. Entrevistador:
3. Nome:		
4. Raça/Cor:	5. Data de Nascimento:	6. Idade:
	____/____/____	____ anos
7. Cidade em que nasceu:		8. Estado:
_____		_____
9. Título de Eleitor:		
_____		
10. Estado Civil: 1. ☐ Solteira 2. ☐ Casada 3. ☐ União Consensual 4. ☐ Separada 5. ☐ Viúva		
11.1 End. do domicílio:		
_____		
_____		
11.1a. Número:	11.1b. Complemento:	
_____	_____	
11.1c. Referências:		
_____		
_____		
11.1d. CEP: _____ - _____		11.1e. Bairro:
_____		_____
11.2 End. do domicílio:		
_____		
_____		
11.2a. Número:	11.2b. Complemento:	
_____	_____	
11.2c. Referências:		
_____		
_____		

11.2d. CEP: _____ - _____		11.2e. Bairro: _____
11.3 End. do domicílio: _____ _____		
11.3a. Número: _____	11.3b. Complemento: _____	
11.3c. Referências: _____ _____		
11.3d. CEP: _____ - _____		11.3e. Bairro: _____
12. Residencial: a. (_____) _____ b. (_____) _____		
12c. Celular: (_____) _____		Operadora: _____
12d. Celular: (_____) _____		Operadora: _____
12e. Celular: (_____) _____		Operadora: _____
12f. Para contato: (_____) _____		Falar com: _____
12g. Para contato: (_____) _____		Falar com: _____
12h. Para contato: (_____) _____		Falar com: _____
13. Se você se mudar, por favor, nos informe o nome, endereço e telefone de alguém para que possamos entrar em contato com você:		
13a. Nome: _____ _____		
13b. Parentesco: _____		
13c. Endereço: _____ _____		
13d. Telefones: (_____) _____ (_____) _____		
14. e-mails: _____		
15. Possui Trabalho Formal? 1. ☐ Sim 2. ☐ Não		

16. Qual é a sua ocupação?	
_____	
17. Quanto tempo você leva para se deslocar de casa ao trabalho? _____ horas _____ min	
18. Qual meio de transporte você usa para se locomover para o trabalho?	
(Pode ser assinalada mais de uma opção)	
1. ☐ à pé 2. ☐ carro 3. ☐ moto 4. ☐ trem 5. ☐ ônibus 6. ☐ metrô 7. ☐ outros: _____	
19. Quanto tempo você leva esperando a condução? _____ horas _____ min	
20. Sabe ler e escrever: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não	
21. Qual é a sua escolaridade:	
1. ☐ Ensino fundamental incompleto 2. ☐ Ensino fundamental completo	
3. ☐ Ensino médio incompleto 4. ☐ Ensino médio completo	
5. ☐ Superior incompleto 6. ☐ Superior completo	
22. Qual a renda familiar aproximadamente : (Salário mínimo - R\$ 560,00)	
1. ☐ menos que meio SM (280) 2. ☐ entre meio e 1 SM (280 - 560)	
3. ☐ 1 a 3 SM (560 - 1680)	
4. ☐ 3 a 5 SM (1680 - 2800) 5. ☐ 5 a 10 SM (2800 - 5600) 6. ☐ 10 a 20 SM (5600 - 11200)	
7. ☐ mais de 20 SM (11200) 8. ☐ não sabe informar 9. ☐ não quer informar	

ANEXO 8.4: INQUÉRITO DOMICILIAR

	_____ RG:	
	Data da entrevista: ____/____/____	
	Entrevistador: _____	
	Nome da entrevistada: _____	
II-INQUÉRITO DOMICILIAR		
1. O seu atual endereço é o mesmo do registrado no questionário I-IDENTIFICAÇÃO?		
1. ☐ Sim 2. ☐ Não, pule para q.4		
2. End. do domicílio:		
_____		
2a. Número: _____		
2b. Complemento: _____		
2c. Referências:		
_____		
2d. CEP: _____ - _____		
Bairro: _____		
3. Telefone Residencial: (_____) _____		
4. ENTREVISTADOR: Observar qual o revestimento da rua:		
1. ☐ asfalto 2. ☐ bloquete de concreto 3. ☐ cascalho 4. ☐ areia		
5. ☐ barro batido		
6. ☐ paralelepípedo 7. ☐ palafita		
5. ENTREVISTADOR: Observar qual é o material de construção da residência:		
1. ☐ alvenaria (tijolo) 2. ☐ madeira 3. ☐ outros		
6. A casa foi construída há menos de 5 anos: 1. ☐ Sim 2. ☐ Não		
88. ☐ Não sabe		
7. Há quantos anos você reside nesse domicílio (anos):		
1. ☐ menos de 1 2. ☐ 1-2 3. ☐ 3-5 4. ☐ 5-10 5. ☐ 10-15		
6. ☐ 15-20 7. ☐ mais de 20		

8. Há quanto tempo o domicílio foi reformado?
1. ☐ Não foi reformado   2. ☐ nos últimos 3 meses   3. ☐ nos últimos 6 meses   4. ☐ no último ano
5. ☐ nós últimos 2 anos   6. ☐ a mais de 2 anos   88. ☐ não sabe
9. O domicílio será reformado nos próximos 6 meses?   1. ☐ Sim   2. ☐ Não   88. ☐ Não sabe
10. Há quantos anos você reside nessa região?
1. ☐ menos de 1   2. ☐ 1-2   3. ☐ 3-5   4. ☐ 5-10   5. ☐ 10-15 6. ☐ 15-20   7. ☐ mais de 20
11. Num raio de 500 metros da sua residência existem estabelecimentos com as seguintes atividades:
1. ☐ revestimento de metais   2. ☐ terminais de carga/descarga   3. ☐ patio de containers   4. ☐ marcenarias
5. ☐ estabelecimentos com forno a lenha   6. ☐ aterros industriais ou domésticos   7. ☐ indústrias
8. ☐ queima de sólidos (lixo)   9. ☐ reforma de domicílios   10. ☐ construções   11. ☐ estacionamentos
12. Sua casa tem garagem?   1. ☐ Sim   2. ☐ Não, pule para q.13
12a. Qual o acesso de sua garagem:
1. ☐ internamente pela casa   2. ☐ entrada por fora da casa   3. ☐ separada
13. Qual o aspecto da sua parede?
1. ☐ barro   2. ☐ madeira   3. ☐ tijolo/bloco   4. ☐ cimento   5. ☐ massa corrida/tinta   6. ☐ outros
14. Qual o material de seu piso?
1. ☐ terra   2. ☐ cimento   3. ☐ cerâmica   4. ☐ madeira   5. ☐ carpete nylon/fibra   6. ☐ outros
15. Qual o material do forro da casa?
1. ☐ concreto/laje   2. ☐ madeira   3. ☐ gesso   4. ☐ outros   5. ☐ não existe
16. Quais cômodos possuem forro?
1. ☐ sala   2. ☐ cozinha   3. ☐ quarto   4. ☐ banheiro   5. ☐ outros
17. Qual o material do telhado (telha)?
1. ☐ barro   2. ☐ amianto   3. ☐ zinco   4. ☐ outros   5. ☐ não existe
18. A casa tem umidade?   1. ☐ Sim   2. ☐ Não, pule para a 20
19. Em quais cômodos tem umidade:
1. ☐ sala   2. ☐ cozinha   3. ☐ quarto   4. ☐ banheiro   5. ☐ despensa
20. Qual o material da caixa d'água?

1. ☐ amianto   2. ☐ plástico/polietileno   3. ☐ fibra de vidro   4. ☐ outros   5. ☐ não tem   88. ☐ não sabe
21. Como é fogão?
1. ☐ gás   2. ☐ lenha   3. ☐ carvão   4. ☐ querosene   5. ☐ não tem   88. ☐ não sabe
22. Como sua casa é aquecida?
1. ☐ sem aquecedor   2. ☐ central/calefação (óleo/gás)   3. ☐ elétrico   4. ☐ lareira/fogo aberto
5. ☐ ar condicionado   6. ☐ fogão à lenha   7. ☐ aquecedor a gás   8. ☐ Outro _____
23. Qual a origem da água para beber? (Uso predominante)
1. ☐ sabesp   2. ☐ comprada   3. ☐ caminhão pipa   4. ☐ poço   88. ☐ não sabe
24. Há quanto tempo você utiliza esse tipo de água?
1. ☐ até 2 anos   2. ☐ entre 2 e 4 anos   3. ☐ entre 4 e 6 anos   4. ☐ entre 6 e 8 anos   88. ☐ mais de 8 anos
25. Você faz algum tratamento na água antes de beber?
1. ☐ adiciona-se cloro   2. ☐ filtra-se   3. ☐ ferve-se   4. ☐ outros   88. ☐ não existe tratamento
26. Qual a origem da água para o preparo de alimentos?
1. ☐ sabesp   2. ☐ comprada   3. ☐ caminhão pipa   4. ☐ poço   88. ☐ não sabe
27. Há quanto tempo utiliza esse tipo de água?
1. ☐ até 2 anos   2. ☐ entre 2 e 4 anos   3. ☐ entre 4 e 6 anos   4. ☐ entre 6 e 8 anos   88. ☐ mais de 8 anos
28. Você faz algum tratamento na água antes de cozinhar?
1. ☐ adiciona-se cloro   2. ☐ filtra-se   3. ☐ ferve-se   4. ☐ outros   5. ☐ não existe tratamento
29. Como é o esgoto de sua residência?
1. ☐ fossa   2. ☐ céu aberto   3. ☐ encanado   4. ☐ outros   88. ☐ não sabe
30. Qual o destino do lixo gerado em seu domicílio?
1. ☐ coleta   2. ☐ terreno baldio   3. ☐ queimado   4. ☐ córrego   5. ☐ caçamba   6. ☐ outros
31. A coleta de lixo acontece:
1. ☐ todos os dias   2. ☐ 2 a 3 x/semana   3. ☐ 1x/semana   4. ☐ não acontece
32. A iluminação é:
1. ☐ elétrica   2. ☐ óleo ou querosene   3. ☐ gás   4. ☐ não tem iluminação

ANEXO 8.5: SAÚDE DA GESTANTE

			RG:
	Data da entrevista: ____/____/____		
	Entrevistador: _____		
	Nome da gestante: _____ _____		
III- DADOS DA GESTAÇÃO E ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS			
1. Esta gestação foi programada?	1. ☐ Sim 2. ☐ Não		
2. Foi Desejada?	1. ☐ Sim 2. ☐ Não		
3. Qual era o seu peso Habitual? (peso pré-gravídico)	_____ kg		
4. Data da última menstruação	____/____/____		
5. Idade gestacional da primeira ultrassonografia:	_____ dias		
6. A sra. já teve algum aborto?	1. ☐ Sim 2. ☐ Não Qtos? ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ou mais		
7. Gestações ectópicas (fora do útero)	1. ☐ Sim 2. ☐ Não Qtas? ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ou mais		
8. Número de gestações anteriores	☐ nenhuma, pule para q.15 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ou mais		
9. Número de partos	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ou mais		
10. Como foi o último parto?	☐ Normal ☐ Fórceps ☐ Cessaria ☐ Não sabe		
11. Ano de nascimento dos últimos filhos	1. _____ 2. _____ _____ 3. _____ 4. _____ _____		
12. Idade gestacional no nascimento dos últimos filhos	1. ____ semanas 2. ____ semanas		

	3. ____ semanas	4. ____ semanas
13. <i>Peso de nascimento dos últimos filhos</i>	1. ____ kg	2. ____
	____ kg	
	3. ____ kg	
	4. ____ kg	
ANTECEDENTES FAMILIARES (Pai e/ou Mãe)		
14. <i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
15. <i>Diabetes</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
16. <i>Cardiopatía</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
17. <i>Asma</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
18. <i>Anemia</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
19. <i>Psicopatía</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
20. <i>Tuberculose</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
21. <i>Infarto Miocárdio</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
22. <i>Trombose</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
23. <i>Câncer</i>	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
24. <i>Outras?</i> 1. ☐ Sim Qual (is)?		
_____		
2. ☐ Não		
ATIVIDADE FÍSICA		
26. <i>Nos últimos três meses, praticou algum tipo de exercício físico ou esporte*?</i>		
1. ☐ Sim 2. ☐ Não (pule para q.31)		
27. <i>Qual o tipo principal de exercício físico ou esporte que praticou? (Anotar o 1º citado)</i>		
0. ☐ Caminhada (não deslocamento trabalho)	9. ☐ Artes Marciais e luta	
1. ☐ Caminhada em esteira	10. ☐ Bicicleta	
2. ☐ Corrida	11. ☐ Futebol	
3. ☐ Corrida em esteira	12. ☐ Basquetebol	
4. ☐ Musculação	13. ☐ Voleibol	
5. ☐ Ginástica Aeróbica	14. ☐ Tênis	
6. ☐ Hidroginástica	15. ☐ Outras. Qual?	
	_____	
7. ☐ Ginástica em geral		
8. ☐ Nataçãõ		
28. <i>Você pratica o exercício pelo menos uma vez por semana?</i>		
1. ☐ Sim 2. ☐ Não (pule para q.31)		

29. Quantos dias da semana costuma praticar exercício físico ou esporte?		1. ☐ 1 a 2 dias por semana		
		2. ☐ 3 a 4 dias por semana		
		3. ☐ 5 a 6 dias por semana		
		4. ☐ todos os dias		
30. No dia em que pratica exercício ou esporte, quanto tempo dura esta atividade?				
1. ☐ menos que 10 minutos		4. ☐ entre 30 e 44 minutos		
2. ☐ entre 10 e 19 minutos		5. ☐ entre 45 e 59 minutos		
3. ☐ entre 20 e 29 minutos		6. ☐ 60 minutos ou mais		
31. Quem costuma fazer a faxina da sua casa?				
1. ☐ Eu mesma		2. ☐ Eu com outra pessoa		3. ☐
Outra pessoa (pule para q.33)				
32. A parte mais pesada fica com:				
1. ☐ Eu mesma		2. ☐ Com outra pessoa		3. ☐
Ambos				
33. Costuma assistir televisão todos os dias?				
1. ☐ Sim		2. ☐ Não		
34. Quantos dias por semana costuma assistir televisão?				
1. ☐ 1 a 2 dias		2. ☐ 3 a 4 dias		3. ☐ 5 ou mais dias
35. Quantas horas por dia costuma assistir televisão?				
1. ☐ menos de 1 hora		5. ☐ entre 4 e 5 horas		
2. ☐ entre 1 e 2 horas		6. ☐ entre 5 e 6 horas		
3. ☐ entre 2 e 3 horas		7. ☐ mais de 6 horas		
4. ☐ entre 3 e 4 horas				
* Pelo menos 30 min diários de atividade física leve ou moderada em 5 ou mais dias da semana (caminhada, caminhada em esteira, musculação, hidroginástica, ginástica em geral, natação, artes marciais, ciclismo e voleibol) ou prática de pelo menos 20 min diários e atividade física vigorosa em 3 ou mais dias da semana (corrida, corrida em esteira, ginástica aeróbica, futebol, basquetebol e tênis).				
COMPORTAMENTOS DE RISCO				

36. Você já fumou alguma vez?	1. ☐ Sim
2. ☐ Não, pule para a q.45	
37. Atualmente, você fuma?	1. ☐ Sim, pule para a q.26
2. ☐ Não	
38. Parou, há quanto tempo? _____	
38a. Por que? _____	
(pule para a q.45)	
39. Quantos cigarros você fuma por dia? _____ cigarros ou _____ maços	
40. Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro?	
1. ☐ nos primeiros 5 min	2. ☐ entre 6 e 30 min
3. ☐ entre 31 e 60 min	4. ☐ após 60 min
41. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos ?	1. ☐ Sim
2. ☐ Não	
42. Qual o cigarro mais difícil de parar de fumar?	1. ☐ O primeiro da manhã
2. ☐ Qualquer outro	
43. Você fuma mais frequentemente pela manhã?	1. ☐ Sim
2. ☐ Não	
44. Você fuma, mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?	
1. ☐ Sim	2. ☐ Não
1. ☐ Sim	2. ☐ Não
45. Você consome alguma bebida alcoólica?	1. ☐ Sim
2. ☐ Não	
46. Com qual frequência?	
1. ☐ 1 a 2 x/semana	2. ☐ 3 a 4x/semana
3. ☐ 5 a 6x/semana	4. ☐ diariamente
5. ☐ outra: _____	
47. Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?	
1. ☐ Sim	2. ☐ Não
48. As pessoas a aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebidas alcoólicas?	
1. ☐ Sim	2. ☐ Não
49. Você se sente chateada consigo mesma pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas?	
1. ☐ Sim	2. ☐ Não
50. Você já usou algum tipo de substância psicoativa (droga)?	1. ☐ Sim
2. ☐ Não, encerrar questionário	
51. Atualmente você usa algum tipo de substância psicoativa (droga)?	1. ☐ Sim
2. ☐ Não, pule para q.53	

52. <i>Quais?</i>		<i>Com qual frequência?</i>	<i>Há quanto tempo?</i>
1. _____		1. ☐ <i>Diariamente</i>	1. ☐ <i>menos de 1 mês</i>
2. _____		2. ☐ <i>1 a 2 vezes por semana</i>	2. ☐ <i>mais de 3 meses</i>
3. _____		3. ☐ <i>3 a 4 vezes por semana</i>	3. ☐ <i>mais de 6 meses</i>
4. _____		4. ☐ <i>5 a 6 vezes por semana</i>	4. ☐ <i>mais de um ano</i>
5. _____			5. ☐ <i>mais de 3 anos</i>
53. <i>Há quanto tempo deixou de usar? (Pergunte somente se questão 51 = NÃO)</i>			
1. ☐ <i>menos de 1 mês</i> 2. ☐ <i>mais de 3 meses</i> 3. ☐ <i>mais de 6 meses</i> 4. ☐ <i>mais de 1 ano</i> 5. ☐ <i>mais de 3 anos</i>			

ANEXO 8.6: RECORDATÓRIO 24H

[illegible]

REFERÊNCIAS

---

9. REFERÊNCIAS

1. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Nutrition during Pregnancy. Washington DC: National Academy Press; 1990;
2. Saunders C, Neves EQC, Accioly E. Recomendações nutricionais na gestação. In: Accioly E, Saunders C, Lacerda EMA. Nutrição em obstetrícia e pediatria. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. p. 145-69.
3. Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(3): 928-32.
4. Wong SF, Lee-Tannock A, Amariddio D, Chan FY, McIntyre HD. Fetal growth patterns in fetuses of women with pregestational diabetes mellitus. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2006; 28(7): 934-8.
5. Assis AMO, Santos SMC, Freitas MCS, Santos JM, Silva MCM. O programa Saúde da Família: contribuições para uma reflexão sobre a inserção do nutricionista na equipe multidisciplinar. *Rev Nutr*. 2002; 15:255-66.
6. Assunção PL, Melo ASO, Gondim SSR, Benício MHDAB, Amorim MMR, Cardoso MAA. Ganho ponderal e desfechos gestacionais em mulheres atendidas pelo Programa de Saúde da Família em Campina Grande, PB (Brasil). *Rev Bras Epidemiol*. 2007; 10:352-60.
7. Barclay L, Vega C. Hypertension, other risk factors identified for small-for-gestational-age births. Disponível em <http://cme.medscape.com/viewarticle/578854>.
8. Lizo CLP, Azevedo-Lizo Z, Aronson E, Segre CAM. Relação entre ganho de peso materno e peso do recém-nascido. *J Pediatr* 1998; 74(2):114-18.
9. Hung TH, Hsieh TT. Pregestational body mass index, gestational weight gain, and risks for adverse pregnancy outcomes among Taiwanese women: A retrospective cohort study. *Taiwan J ObstetGynecol*. 2006; 55(4):575-81.

10. Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet*. 1996; 348:1269-73.
11. Monteiro POA, Victora CG, Barros FC, Monteiro LA. Birth size, early childhood growth and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes*. 2003; 27:1274- 82.
12. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
13. Organização Mundial da Saúde (OMS). Estratégia global em alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília: CGPAN/MS; 2004.
14. Ramakrishnan, U., Manjrekar, R., Rivera, J., Gonzáles-Cossío, T., & Martorell, R. (1999). Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. *Nutrition Research*, 19(1), 103-159.
15. Pereira LAA, Loomis D, Conceição GMS, Braga ALF, Arcas RM, Kishi HS, Singer JM, Bohm GM, Saldiva PHN. Association between Air Pollution and Intrauterine Mortality in Sao Paulo, Brazil. *Environ Health perspect* 1998; 106: 325-329.
16. Maisonet M, Bush TJ, Correa A, Jaakkola JJ. Relation between ambient air pollution and low birth weight in the northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2001 June; 109(Suppl 3): 351–356.
17. Lop S, Ballester F, Estarlicj M, Esplugues A, Rebagliato M and Iñiguez C. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environmental Research* 2010; 110: 778–785.
18. Van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, Russcher H, Lindemans J, Miedema HM, Steegers EA, Jaddoe VW. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environ Health Perspect* 2012; 120(12):1753-9.

19. Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology* 2001; 12:643-8.
20. Salam MT, Millstein J, Li Y-F, Lurmann FW, Margolis HG, Gilliland FD. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(11):1638–1644.
21. Gouveia N, Bremner SA, Novaes HM. Association between ambient air pollution and birth weight in São Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58:11-7.
22. Silva AAM, Barbieri MA, Gomes UA, Bettiol H. Trends in low birth weight: a comparison of two birth cohorts separated by 15 - years interval in Ribeirão Preto, Brazil. *Bull World Health Organ* 1998; 78: 73-84.
23. Olsen J, Frische G. Social differences in reproductive health. *Scand J Soc Med* 1993; 21: 90-7.
24. Puffer RR, Serrano CV. Patterns of birth weight. Washington, DC: Pan American Health Organization (PAHO); 1987. (Scientific publication, 504).
25. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987; 65: 666-737.
26. Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy (Cochrane Review). *Cochrane Library*. Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.
27. Fonseca VM, Sichieri R, Basílio L, Ribeiro LVC. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol.* 2003; 6:319-27.
28. Nascimento E, Souza SB. Evaluation of diet of overweight pregnant women. *Rev nutr.* 2002; 15(2): 174-179.

29. Malta MB, Carvalhaes ABL, Parada CMGL, Corrente JE. Utilização das recomendações de nutrientes para estimar prevalência de consumo insuficiente das vitaminas C e E em gestantes. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(4):573-83.
30. Azevedo DV, Sampaio HAC. Food consumption of pregnant adolescents assisted by prenatal service. *Rev Nutr*. 2002; 15(2): 174-179.
31. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 81:1206S–1212S.
32. Christian P. and Tielsch JM. Evidence for multiple micronutrient effects based on randomized controlled trials and meta-analyses in developing countries. *Journal of Nutrition*. 2012; 142: 173S–177S.
33. Black RE. Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition*. 2000; 85(Suppl. 2): S193-7.
34. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012; 164:127-132.
35. Cheng Y, Dibley MJ, Zhang X, Zeng L, Yan H. Assessment of dietary intake among pregnant women in rural area of western China. *BMC Public Health*. 2009; 9:222.
36. Goldenberg RL., Tamura T., Neggers Y. et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *JAMA*. 1995; 274: 463–468.
37. Mahomed, K. Zinc supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000;2: CD000230.
38. Scholl TO, Chen X, Khoo CS, Lenders C. The dietary glycemic index during pregnancy: influence on infant birth weight, fetal growth, and biomarkers of carbohydrate metabolism. *Am J Epidemiol*. 2004; 159:467-74.

39. Scholl TO, Chen X, Khoo CS, Lenders C. The dietary glycemic index during pregnancy: influence on infant birth weight, fetal growth, and biomarkers of carbohydrate metabolism. *Am J Epidemiol.* 2004; 159:467-73.
40. Rao S, Yagnek CS, Kanade A, Fale CHD, Margetts BM, Jackson AA, et al. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with size of their babies at birth: pune maternal nutrition study. *J Nutr.* 2003; 21: 1217-24.
41. Ramakreshnan U, Manjrekar R, Rivera J, Gonzales-Cossio T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome. A review of literature. *Nutr Res.* 1999; 103-59.
42. VillarJ, Merialdi M, Gülmezoglu AM, Abalos E, Carroli G, Kulier R, de Onis M. Nutritional Interventions during Pregnancy for the Prevention or Treatment of Maternal Morbidity and Preterm Delivery: An Overview of Randomized Controlled Trials. *J Nutr.* 2003 ;133(5 Suppl 2):1606S-1625S.
43. West Jr KP, Katz J, Khatry SK, Leclercq SC, Pradhan EK, Shrestha SR, et al. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. *BMJ.* 1999; 318:570-5.
44. Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari, E, Consoli, S, Patria, MF. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BmcPulmonary Medicine.* 2014; 14(31): 1-8.
45. Rios J., Boechat, J Poluição intra e extradomiciliar. Boechat, J. Universidade Federal do Rio de Janeiro. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2011; 34(2):42-48.
46. Castro HA, Gouveia N, Escamilla-Cejudo JA. Methodological issues of the research on the health effects of air pollution. *Rev BrasEpid.* 2003; (2):135-149.
47. Bakonyi SM. Air pollution and respiratory diseases among children in the city of Curitiba, Brazil; Pan American Health Organization; Area of Sustainable

Development and Environmental Health. An assessment of health effects of ambient air pollution in Latin America and the Caribbean. Washington: PAHO; 2005.

48. Brasil. Decreto n.º 59.113 de 23 de abril de 2013, Estabelece novos padrões de qualidade do ar e dá providências correlatas. Diário Oficial [Estado de São Paulo]. São Paulo, 24 abr. 2013; Seção 1, 123(76): 1.
49. CETESB – Companhia Ambiental do Estado de São Paulo – Qualidade do Ar – Padrões de Qualidade do Ar, 2013. Acessado em: 04/01/2017 – Disponível em: <http://ar.cetesb.sp.gov.br/padroles-de-qualidade-do-ar/>
50. Brobrowski R. A pulmonary in Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2010; 53(2): 285-300.
51. Siddiqui AH et al. Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy. Jornal Brasileiro de Epidemiologia. 2014; 40(3): 244-249.
52. Alderman BW, Baron AE, Savitz DA. Maternal exposure to neighborhood carbon monoxide and risk of low infant birth weight. Public Health Rep. 1987; 102:410–414.
53. Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in Southern California between 1989 and 1993. Environ Health Perspect. 1999; 107:17–25.
54. Lin MC, Chiu HF, Yu HS, Tsai SS, Cheng BH, Wu TN, et al. Increased risk of preterm delivery in areas with air pollution from a petroleum refinery plant in Taiwan. J Toxicol Environ Health. 2001a; 64:637–644.
55. Estarlich M, Ballester F, Aguilera I, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Llop S, et al. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. Environ Health Perspect. 2011; 119(9): 1338.1338.

56. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2012; 117:100–111.
57. Falcão MC. Avaliação nutricional do recém-nascido. *Pediatria (São Paulo)* 2000, 22(3):239.
58. Nardoza LMM, Araújo Júnior E, Vieira MF, Rolo LC, Moron AF. Estimativa do peso ao nascimento utilizando a ultrassonografia bidimensional e tridimensional. *RevAssocMed Bras.* 2010;56(2):204-8.
59. Schild RL. Three-dimensional volumetry and fetal weight measurement. *UltrasoundObstetGynecol.* 2007; 30(6):799-803.
60. Hadlock FP, Harrist RB, Martinezpoyer J. In utero analysis of fetal growth – a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991; 181(1): 129-133.
61. Cecatti JG, Machado MRM, dos Santos FFA, Marussi EF. Curve of normal estimated fetal weight values by ultrasound according to gestational age. *Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro.* 2000; 16 (4): 1083-90.
62. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *ObstetGynecol.* 1996;87(2):163-8.
63. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 13:59.
64. World Health Organization [Internet]. The WHO Child Growth Standards. Geneva: WHO; 2014 [cited 2014 Ago 20]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
65. Gardosi J, Francis A. Customised Weight Centile Calculator. GROW v6.7.8, 2016, Gestational Network, www.gestation.net
66. Friedrich L, Pitrez PMC, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(12):1269-1273.

67. De André CDS, de Andre PA, Rocha FM, Saldiva PHN, de Oliveira RC, Singer JM. Reliability of reflectance measures in passive filters. *Atmospheric Environment*. 2014; 92:178-181.
68. Carneiro MFH, RIBEIRO FQ, Fernandes-Filho FN, Lobo D, Barbosa-Junior F, Rhoden C R, Mauad T, Saldiva PHN, Carvalho-Oliveira R. Pollen abortion rates, nitrogen dioxide by passive tubes and bioaccumulation in tree barks are effective in the characterization of air pollution. *Environmental and Experimental Botany*. 2011; 72:272-277.
69. Hadlock JP, Harristi RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements a prospective study. *AM J Obstet Gynecol*. 1985;151(3)333-7.
70. Ministério da Saúde. Assistência pré-natal. Manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.
71. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged edition. Human Kinetics Books, 1988.
72. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional em embarazadas. *RevMed Chile* 1997; 125: 1429-36.
73. Brasil, Ministério da Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual técnico. Brasília; 2005
74. Institute of Medicine (IOM). Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. The National Academies Press, Washington, DC;2009.
75. Raper N, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. Na overview of USDA's Dietary Intake Data System. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2004; 17:545-555.
76. Pinheiro ABV, Lacerda EM de A, Benzecry EH, Gomes Mc da S, Costa VM. Tabela para avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. 4.ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2000.

77. Fisberg RM, Villar BS. Manual de receitas e Medidas caseiras para Cálculo de Inquéritos Alimentares: manual elaborado para auxiliar o processamento de inquéritos alimentares. São Paulo: Signus; 2002.
78. NCC. Nutrition Coordinating Center. Nutrition Data System For Research – NDS-R. Features. [acesso em 03 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.ncc.umn.edu/products/features/>
79. Gardosi J, Francis A. 2015 Customised Weight Centile Calculator. GROW V.6.7.6.9(br), Gestation Network, www.gestation.net
80. Agresti A. Logit Models for Multinomial Responses. Categorical Data Analysis: John Wiley&Sons, Inc.;2003:267-313.
81. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am J Obstet Gynecol.2011; 4:288-300.
82. Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. Environ Health Perspect. 2008;116(3):362-9.
83. Ritz B, Qiu J, Lee PC, Lurmann F, Penfold B, Erin Weiss R, McConnell R, Arora C, Hobel C, Wilhelm M. Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California. Environ Res.2014; 130:7-13.
84. Carvalho MA, Bernardes LS, Hettfleisch K, Pastro LD, Vieira SE, Saldiva SR, Saldiva PH, Francisco RP. Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: A prospective cohort study. Reprod Toxicol. 2016; 1;62:9-17.
85. Hettfleisch K, Bernardes LS, Carvalho MA, Pastro LDM, Vieira SE, Saldiva SRDM, et al. Short-term exposure to urban air pollution and influences on placental vascularization indexes. Environ Health Perspect. 2017;125(4):753–9.

86. Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, Aussel L, Sacco P, Bohet A et al. Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environ Health Perspect.* 2009;117(8):1313-21.
87. Bell ML, Belanger K. Review of research on residential mobility during pregnancy: consequences for assessment of prenatal environmental exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012 ;22(5):429-38.
88. Elsom DM. Los Angeles smog threatens 1984 Olympic Games. *Weather,* 1984; 39:200–207.
89. Tager IB, Balmes J, Lurman F, Ngo L, Alcorn S, Ku"nzli N. Chronic exposure to ambient ozone and lung function in young adults. *Epidemiology* 2005; 16:751–759
90. Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA et al. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect.* 2013;121(3):267-373.
91. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AM, Ballester F et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med.* 2013;1(9):695-704.
92. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1235-9.
93. Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne Particulate Matter and Human Health. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2008;26(4):339-62.
94. Hackley B, Feinstein A, Dixon J. Air pollution: impact on maternal and perinatal health. *J Midwifery Womens Health.* 2007;52:435–443.
95. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible

- mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):1636–1642.
96. Rogers JM. Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2008;84(1):1–15.
  97. Malmqvist E, Liew Z, Källén K, Rignell-Hydbom A, Rittner R, Rylander L, Ritz B. Fetal growth and air pollution – A study on ultrasound and birth measures. *Environ Res.* 2017; 152:73-80
  98. Ville Y, Nyberg D. In: Crescimento, Doppler e Avaliação Fetal. Em: Diagnóstico por Imagem de Anomalias Fetais. Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editores. Filadélfia: Lippincott Williams e Wilkins; 2003.
  99. Iñiguez C, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Murcia M, Llop S, Plana A, Amorós R, Rebagliato M. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women. *Occup Environ Med.* 2012; 69(10):736-44.
  100. Iñiguez C, Esplugues A, Sunyer J, Basterrechea M, Fernández-Somoano A, Costa O et al. Prenatal exposure to NO₂ and ultrasound measures of fetal growth in the Spanish INMA cohort. *Environ Health Perspect.* 2016;124(2):235-42.
  101. Wang W, Zhong C, Huang L, Zhou X, Chen R, Wu J, Li X, Xiong T, Liu C, Xiao M, Yang X, Hao L, Yang N, Wei S. Prenatal NO₂ exposure and ultrasound measures of fetal growth: a prospective cohort study in Wuhan, China. *Occup Environ Med.* 2017;74(3):204-210.
  102. Lamichhane DK, Ryu J, Leem JH, Ha M, Hong YC, Park H et al. Air pollution exposure during pregnancy and ultrasound and birth measures of fetal growth: A prospective cohort study in Korea. *Sci Total Environ.* 2018 Apr 1;619-620:834-841.
  103. Aguilera I, Garcia-Esteban R, Iñiguez C, Nieuwenhuijsen MJ, Rodríguez A, Paez M, Ballester F, Sunyer J. Prenatal exposure to traffic-related air

pollution and ultrasound measures of fetal growth in the INMA Sabadell cohort. *Environ Health Perspect.* 2010;118(5):705-11.

104. Costa-Louzada ML, Martins AP, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, Moubarac JC, Cannon G, Monteiro CA. 2015. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *RevSaude Publica.* 49:38.
105. Ball SJ, Jacoby P, Zubrick SR. Socioeconomic Status Accounts for Rapidly Increasing Geographic Variation in the Incidence of Poor Fetal Growth. *Int J Environ Res Public Health.* 2013; 10(7): 2606–2620.
106. Steinle S., Reis S., Sabel C.E. Quantifying human exposure to air pollution—Moving from static monitoring to spatio-temporally resolved personal exposure assessment. *Sci. Total Environ.* 2013;443:184–193.