LUCIANA DUZOLINA MANFRÉ PASTRO

**Avaliação da espirometria de gestantes expostas à poluição
atmosférica da Região Metropolitana de São Paulo**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

**Orientadora: Profa Dra Rossana Pulcineli
Vieira Francisco**

São Paulo

2014

LUCIANA DUZOLINA MANFRÉ PASTRO

**Avaliação da espirometria de gestantes expostas à poluição
atmosférica da Região Metropolitana de São Paulo**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

**Orientadora: Profa Dra Rossana Pulcineli
Vieira Francisco**

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pastro, Luciana Duzolina Manfré

Avaliação da espirometria de gestantes expostas à poluição atmosférica da região metropolitana de São Paulo / Luciana Duzolina Manfré Pastro. -- São Paulo, 2014.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Espirometria 2.Poluição do ar 3.Gestantes
4.Testes de função respiratória 5.Estatísticas não paramétricas
6.Dióxido de nitrogênio 7.Ozônio

USP/FM/DBD-459/14

Dedicatória

À minha família, que sempre me proporcionou todo o necessário para a realização deste trabalho.

Aos meus pais Valter e Maria Inês por terem me tornado a pessoa que sou hoje, por apoiarem minha decisão de me graduar como biomédica (mesmo tendo uma família formada por advogados). Pela paciência e confiança durante esta grande jornada que é a pós-graduação. Por estarem presentes e me dedicarem tempo, atenção, carinho e amor. Pelos sábios conselhos e por me guiarem pelo caminho certo. Por serem exemplo de luta, coragem, honestidade e, principalmente, de união.

Aos meus irmãos Laura e Valter Filho simplesmente por existirem. Pelas conversas, risadas, viagens em família e almoços de domingo.

À minha sobrinha e afilhada Mariana pela doçura e inocência, por todos os momentos de alegria que ela sempre me proporciona.

À minha avó, vó Dete por todas as orações e velas acesas, pelo carinho, pelos beijos e abraços, pelo aconchego do lar que está sempre aberto para nos receber. Por ser simplesmente a pessoa mais importante da minha família.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, pela atenção e tempo a mim dedicados. Por sempre me acalmar nos momentos de aflição, solucionando minhas dúvidas quanto à escrita da tese. Pelo bom humor e a praticidade de sempre, e por saber lidar com a minha cruel ansiedade. E, finalmente, pela exemplar orientação e a confiança durante este período da pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, por ter me dado a oportunidade de fazer parte da Clínica de Obstetrícia do Instituto Central do Hospital das Clínicas.

À Dra. Lisandra S. Bernardes, que esteve presente no projeto desde o início, ajudando na organização das gestantes e na realização das ultrassonografias no Ambulatório de Obstetrícia, pela ajuda na análise dos dados e também por sua presença em minha banca de qualificação.

Ao Dr. Mario Henrique B. de Carvalho, por ter feito parte da minha banca de qualificação e pelos conselhos para a escrita e a correção desta tese.

À Dra. Miriam Lemos, por ter me recebido e me treinado desde o primeiro dia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Por ter me instruído no trabalho em um laboratório, pelas técnicas que me ensinou e, principalmente, por ter me ajudado na escrita e na organização de uma tese desde o levantamento bibliográfico. Pela ajuda durante a

realização dos exames de espirometria e por ter lido e revisado a tese cuidadosamente. Pelos conselhos, ensinamentos, dicas e conversas. E por toda a sua ética.

Ao Prof. Dr. Paulo H. N. Saldiva, que cedeu espaço no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a confecção e a análise dos amostradores passivos individuais.

Ao Dr. Luiz Alberto Amador Pereira, pela presença na banca de qualificação, pela disposição em me ajudar a conseguir os dados de poluentes dos relatórios da CETESB e por todo o carinho com que sempre me tratou.

Ao Dr. Frederico L. A. Fernandes, médico responsável pelo laboratório de função pulmonar do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, por ter me recebido durante o estágio de espirometria e por ter avaliado cada exame com minucioso cuidado.

À Fabiana Polisel, à Sibila Zanata e à Edilene de Moraes, pela atenção e companhia durante o estágio de espirometria.

Às amigas de pós-graduação, Sibelli C. Pedro, Maiara Campos e Adriana Pires, e ao amigo, Robson Seriani, pelos momentos de descontração, conversas animadoras e problemas compartilhados.

À Camila Márcia Villegas Cintra, que esteve presente no preparo e na análise dos amostradores passivos individuais e durante a coleta de dados.

Por todos os outros momentos em que estivemos juntas, aprendendo e crescendo durante nosso doutorado.

Aos funcionários do setor da Clínica de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (da secretaria e da informática), Soraia, Raquel, Marina, Célia, Adriana, Elenir, Cida, Guilherme, Willian e Alan, por terem me recebido bem e serem sempre solícitos. Por dividirem seu tempo comigo, pelo bom humor e pela companhia todos os dias durante os divertidos almoços na copa.

A todo o grupo do projeto Procriar, por ter trabalhado firmemente na dinâmica e na realização do projeto, fazendo com que tudo saísse da melhor maneira possível, e pela dedicação em todos esses anos. Agradeço especialmente à supervisora de campo, Ana Lúcia Castro, e à Dra. Karen Hettfleisch e à Dra. Mariana Azevedo, pela realização das ultrassonografias.

Agradeço ainda às Unidades Básicas de Saúde do Jardim Boa Vista, Jardim São Jorge e do Paulo VI, às coordenadoras de campo e aos agentes comunitários de saúde que aceitaram participar deste projeto.

Às gestantes voluntárias, pela disposição e o interesse no trabalho realizado. Por toda a simplicidade e o respeito com que sempre trataram toda a nossa equipe.

À minha melhor amiga Juliana R. P. Dias por todos esses anos de amizade, por sempre me aconselhar e me ajudar a encontrar o caminho certo.

Ao meu namorado Wagner Pereira da Silva pelo companheirismo, confiança e amor compartilhados.

Ao CNPq, pela bolsa de estudos, processo nº 140260/2011-0.

À FAPESP, processo nº 2009/17315-9, pelo apoio financeiro -Edital Nº 15/2008 – MCT/CNPq/FNDCT/CAPES/FAPEMIG/FAPERJ/FAPESP - INAIRA –Instituto Nacional de Análise Integrada de Risco Ambiental - Processo 2008/57717-6.

A Deus, o grande arquiteto do universo, por me proporcionar a vida!

“Mas a razão é sempre mesquinha em face ao sentimento; uma é naturalmente limitada, como tudo que é positivo, e o outro é infinito. Raciocinar onde é preciso sentir, isso é próprio das almas medíocres.”

Honoré de Balzac, 1842

Normatização adotada

Esta 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.

--- Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	I
LISTA DE TABELAS.....	III
LISTA DE GRÁFICOS.....	V
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIACÕES.....	IX
Resumo.....	XIII
Abstract.....	XV
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Poluição atmosférica.....	6
1.1.1 Poluição do ar na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP).....	11
1.1.2 Efeitos da exposição à poluição atmosférica na saúde humana e no sistema respiratório.....	14
1.1.3 Efeitos da exposição à poluição atmosférica em gestantes e modificações em seu sistema respiratório.....	20
1.2 Hipótese.....	24
2. OBJETIVOS.....	25
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	29
3.1 População de estudo e local de recrutamento.....	34
3.2 Seleção das pacientes.....	35
3.3 Tamanho amostral.....	37
3.4 Dinâmica do projeto ProcriAR.....	38
3.5 Avaliações e procedimentos realizados durante gestação.....	41

3.6	Monitoramento da exposição de gestantes à poluição atmosférica.....	42
3.6.1	Amostradores passivos individuais (APIs) de dióxido de nitrogênio (NO ₂) e de ozônio (O ₃).....	42
3.6.1.1	Dióxido de nitrogênio (NO ₂).....	48
3.6.1.2	Ozônio (O ₃).....	50
3.6.2	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo – CETESB – Taboão da Serra – SP.....	52
3.7	Espirometria.....	54
3.7.1	Técnica para realização da espirometria.....	56
3.8	Análise estatística.....	62
3.9	Caracterização da amostra de pacientes recrutadas.....	64
4	RESULTADOS.....	70
4.1	Análise dos amostradores passivos individuais e dos dados coletados dos relatórios da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo das gestantes expostas aos poluentes atmosféricos.....	71
4.2	Análise da espirometria.....	77
4.3	Avaliação dos efeitos da poluição atmosférica na função pulmonar das gestantes diagnosticado pela espirometria.....	82
4.3.1	Primeiro trimestre (T1).....	83
4.3.2	Terceiro trimestre (T3).....	98
5	DISCUSSÃO.....	103
6	CONCLUSÕES.....	125
7	ANEXOS.....	131
7.1	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	133

7.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – “Impacto das exposições à poluição durante a vida intrauterina e pós-natal sobre a saúde respiratória da criança”.....	134
7.3	Preparo dos filtros de dióxido de nitrogênio e de ozônio (soluções a serem impregnadas em filtros de celulose).....	140
7.4	Exame de espirometria qualificado após avaliação do pneumologista.....	145
7.5	Exame de espirometria não qualificado após avaliação do pneumologista.....	146
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	147

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Vista panorâmica da Região Metropolitana de São Paulo em dia de inverno e intensa concentração de poluentes.....	13
Figura 2	Curva expiratória forçada, mostrando a subdivisão dos quatro volumes (VRI – volume de reserva inspiratório, VC – volume corrente, VRE – volume de reserva expiratorio e VR – volume residual) e das quatro capacidades pulmonares (CI – capacidade inspiratória, CV – capacidade vital, CPT – capacidade pulmonar total e CRF – capacidade residual funcional).....	17
Figura 3	Logotipo do projeto ProcriAR.....	32
Figura 4	Dinâmica do projeto ProcriAR, envolvendo as coordenadoras de campo, os agentes comunitários de saúde, a supervisora de campo e demais pesquisadores.....	40
Figura 5	Filtros de celulose impregnados com solução absorvente para amostragem de dióxido de nitrogênio.....	43
Figura 6	Filtros de celulose impregnados com solução índigo <i>blue</i> para a amostragem de ozônio.....	43
Figura 7	Tubos plásticos brancos para a amostragem de dióxido de nitrogênio.....	43
Figura 8	Tubos plásticos pretos para a amostragem de ozônio.....	43
Figura 9	Tubos de plásticos a serem inseridos nos amostradores.....	43
Figura 10	Amostrador passivo individual pronto para ser embalado.....	43
Figura 11	Amostrador passivo individual em embalagem de plástico transparente e com instruções.....	43
Figura 12	Amostrador passivo individual em embalagem de plástico final protegida da luz e pronto para ser enviado às gestantes.....	43

Figura 13	Aspecto dos filtros de dióxido de nitrogênio antes da exposição (à esquerda) e após a exposição (à direita). Nota-se a identificação da gestante na borda do filtro.....	43
Figura 14	Aspecto dos filtros de ozônio antes da exposição (à esquerda) e após a exposição (à direita). Nota-se a identificação da gestante na borda do filtro.....	43
Figura 15	Modelo das instruções para a realização da espirometria enviado às gestantes.	44
Figura 16	Modelo das instruções para uso dos amostradores passivos individuais enviado às gestantes.....	45
Figura 17	Banho ultrassônico.....	49
Figura 18	Espectrofotômetro.....	49
Figura 19	Refletômetro.....	51
Figura 20	Localização da unidade da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo de Taboão da Serra e das unidades básicas de saúde frequentadas pelas gestantes do projeto.....	53
Figura 21	Paciente voluntária realizando espirometria.....	57
Figura 22	Espirômetro Koko-PFT System Windows versão 4.1.X.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação dos poluentes atmosféricos segundo origem, fonte, local de dispersão e características físicas.....	9
Tabela 2	Padrão de qualidade do ar aderido pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo para os principais poluentes atmosféricos.....	10
Tabela 3	Poluente, sítio alvo e efeito causado.....	19
Tabela 4	Protocolo experimental, especificando o momento das avaliações (trimestre da gestação), a correspondência da idade gestacional (em semanas) e os procedimentos realizados naqueles momentos.....	41
Tabela 5	Variáveis espirométricas obtidas através do exame de espirometria e os valores obtidos nas três melhores manobras.....	60
Tabela 6	Comparação dos poluentes coletados pelos amostradores passivos individuais e pela CETESB entre o primeiro e no terceiro trimestres da gestação– HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013.....	75
Tabela 7	Comparação dos poluentes coletados pelos amostradores passivos individuais no primeiro e no terceiro trimestres da gestação entre as voluntárias tabagistas e as não tabagistas – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....	76
Tabela 8	Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação – HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013.....	78
Tabela 9	Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação entre as voluntárias primigestas e as múltiparas - HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013.....	79

Tabela 10	Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação entre as voluntárias tabagistas e as não tabagistas – HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013.....	81
Tabela 11	Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação no primeiro e no quarto quartil do dióxido de nitrogênio coletado no primeiro trimestre - HCFMUSP Agosto 2011 – Maio 2013.....	84
Tabela 12	Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação no primeiro e no quarto quartil do ozônio coletado no primeiro trimestre - HCFMUSP Agosto 2011 – Maio 2013.....	87
Tabela 13	Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação no primeiro e no quarto quartil do material particulado coletado no primeiro trimestre - HCFMUSP Agosto 2011 – Maio 2013.....	92
Tabela 14	Comparação das variáveis espirométricas no terceiro trimestre da gestação no primeiro e o quarto quartil do dióxido de nitrogênio coletado no terceiro trimestre - HCFMUSP Agosto 2011 – Maio 2013.....	99
Tabela 15	Comparação das variáveis espirométricas no terceiro trimestre da gestação no primeiro e o quarto quartil do ozônio coletado no terceiro trimestre - HCFMUSP Agosto 2011 – Maio 2013.....	100
Tabela 16	Comparação das variáveis espirométricas no terceiro trimestre da gestação no primeiro e o quarto quartil do material particulado coletado no terceiro trimestre - HCFMUSP Agosto 2011 – Maio 2013.....	101

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Fluxo expiratório forçado durante uma expiração forçada.....	55
Gráfico 2	Exemplo explicativo de curva fluxo X volume obtida em teste espirométrico.....	58
Gráfico 3	Exemplo explicativo de curva volume X tempo obtida em teste espirométrico.....	58
Gráfico 4	Demonstração gráfica dos critérios de aceitação para as curvas espirométricas.....	59
Gráfico 5	Histograma das idades das gestantes deste subprojeto do ProcriAR.....	65
Gráfico 6	Gráfico de setores de raça das gestantes deste subprojeto do ProcriAR.....	66
Gráfico 7	Gráfico de setores do estado civil das gestantes deste subprojeto do ProcriAR.....	67
Gráfico 8	Gráfico de barras do nível de escolaridade das gestantes deste subprojeto do ProcriAR.....	68
Gráfico 9	Gráfico de barras da renda mensal das gestantes deste subprojeto do ProcriAR.....	69
Gráfico 10	Gráfico de barras das gestantes excluídas durante este subprojeto do ProcriAR.....	73
Gráfico 11	Gráfico do perfil mediano dos valores preditos do $FEF_{25-75\%}$ no decorrer dos trimestres em relação à análise entre os grupos do primeiro e do quarto quartil do dióxido de nitrogênio capturado pelo amostrador passivo individual no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....	85
Gráfico 12	Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos da relação VEF_1/CVF no decorrer dos trimestres em relação à análise da	

interação do primeiro e do quarto quartil do dióxido de nitrogênio capturado pelo amostrador passivo individual no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013....86

- Gráfico 13 Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos do $FEF_{25-75\%}$ no decorrer dos trimestres em relação à análise da interação do primeiro e quarto quartil do ozônio capturado pelo amostrador passivo individual no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....89
- Gráfico 14 Gráfico do perfil mediano dos valores preditos do VEF_1 no decorrer dos trimestres em relação à análise da interação do primeiro e do quarto quartil do ozônio capturado pelo amostrador passivo individual no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....90
- Gráfico 15 Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos da CVF no decorrer dos trimestres em relação à análise entre os grupos do primeiro e do quarto quartil do dióxido de nitrogênio coletado dos relatórios da CETESB no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....93
- Gráfico 16 Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos do VEF_1 no decorrer dos trimestres em relação à análise entre os grupos do primeiro e do quarto quartil do material particulado coletado dos relatórios da CETESB no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....94
- Gráfico 17 Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos do PFE no decorrer dos trimestres em relação à análise da interação do primeiro e do quarto quartil do material particulado coletado dos relatórios da CETESB no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....95
- Gráfico 18 Gráfico do perfil mediano dos valores preditos do PFE no decorrer dos trimestres em relação à análise entre os grupos

do primeiro e do quarto quartil do material particulado coletado dos relatórios da CETESB no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013.....	97
--	----

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATÓES

μm	Micrômetro
$\mu\text{g}/\text{m}^3$	Microgramas por metro cúbico
ACS	Agente comunitário de saúde
API	Amostrador passivo individual
CC	Coordenadora de campo
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CI	Capacidade inspiratória
CO_2	Dióxido de carbono
COV	Compostos orgânicos voláteis
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DSE	Distrito de saúde escola
$\text{FEF}_{25-75\%}$	Fluxo expiratório forçado médio durante o período de 25% a 75% da manobra
FEF_{max}	Fluxo expiratório forçado máximo
FEF_{x-y}	Fluxo expiratório forçado médio de um ponto a outro da manobra
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GEE	Gases de efeito estufa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IG	Idade gestacional
INAIRA	Instituto Nacional de Análise Integrada de Risco Ambiental
InCor	Instituto do Coração
L	Litros
L/min	Litros por minuto
Máx	Valor máximo
Mín	Valor mínimo
MP ₁₀	Material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 10 micrômetros
MP	Material particulado
n	Número de gestantes
NO ₂	Dióxido de Nitrogênio
NO _x	Óxidos de azoto
O ₂	Oxigênio
O ₃	Ozônio
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Probabilidade
P + L	Produção mais limpa
P2	Prevenção à poluição
PFE	Pico de fluxo respiratório
PROCONVE	Programa de Controle da Poluição do Ar por Veículos Automotores
PROMOT	Programa de Controle da Poluição do Ar por Motociclos e Veículos Similares
Q1	Primeiro quartil
Q4	Quarto quartil

RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
SC	Supervisora de campo
T1	Primeiro trimestre
T3	Terceiro trimestre
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UBS	Unidade Básica de Saúde
USG	Ultrassonografia
VC	Volume corrente
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra
VEF ₁ /CVF	Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra e a capacidade vital forçada
VR	Volume residual
VRE	Volume de reserva expiratório
VRI	Volume de reserva inspiratório

RESUMO

Pastro LDM. Avaliação da espirometria de gestantes expostas à poluição atmosférica da região metropolitana de São Paulo [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A poluição do ar pode levar a alterações no sistema respiratório, especialmente entre certos grupos, como as gestantes, que são mais vulneráveis aos efeitos de poluentes atmosféricos. A gravidez é um período que envolve alterações funcionais e anatômicas no corpo da mulher, incluindo alterações na função pulmonar, o que pode ser avaliado por espirometria, um método simples, barato e eficaz. **Objetivos:** Os objetivos deste estudo foram a usar a espirometria para avaliar a função pulmonar de mulheres no primeiro trimestre (T1) e no terceiro trimestre (T3) de gravidez e analisar a influência da exposição a poluição do ar sobre os parâmetros espirométricos. **Metodologia:** O estudo foi realizado no Ambulatório de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre Maio de 2011 e Agosto de 2013. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: gestação única, idade gestacional no dia da primeira espirometria inferior a 13,86 semanas, ausência de doenças maternas pré-existentes, preparação adequada para o teste de espirometria e amostradores passivos individuais (APIs) adequados para análise. Os critérios de exclusão foram a mudança de endereço, o aborto, o teste de espirometria inadequado e desistência de participar do projeto. Os APIs contendo dois filtros de celulose embebidos com solução absorvente para capturar os níveis de NO_2 e outros dois filtros embebidos com solução de índigo *blue* para medir os níveis de O_3 foram entregues às gestantes cerca de 12 dias antes da realização do teste de espirometria. Dados do relatório anual da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) para o mesmo período dos amostradores passivos, foram utilizados. Para a espirometria, um espirômetro Koko foi utilizado, sendo considerada as duas melhores curvas para avaliar os resultados da função pulmonar. **Análise estatística:** Foi utilizado o teste Mann-Whitney para grupos independentes e Wilcoxon para os dependentes. Devido à pequena variação na exposição à poluição, a exposição no primeiro trimestre (Q1) e quarto trimestre (Q4) foram comparados para cada poluente em T1 e T3 através da análise não-paramétrica para medidas repetidas. **Resultados:** Houve uma redução estatisticamente significativa dos valores absolutos (T1: 3,690 L; T3: 3,475 L) e preditos (T1: 101%, T3: 97,5%) da capacidade vital forçada (CVF), $p < 0,0001$. E uma redução estatisticamente significativa dos valores absolutos (T1: 3.080 L; T3: 2.950 L) e preditos (T1: 99%, T3: 96%) do volume expiratório forçado no primeiro segundo do procedimento (FEV_1), $p < 0,0001$. A exposição à poluição foi semelhante em ambos os trimestres, exceto para a exposição de NO_2 no API, o que foi inferior em T3 ($p = 0,001$). Independentemente do trimestre (T1 ou T3), o grupo de mulheres do Q4 (T1: 97,5%; T3: 98,5%) teve NO_2 estatisticamente maior dos valores do fluxo expiratório forçado de 25 a 75% do procedimento ($\text{FEF}_{25-75\%}$) do que o grupo em Q1 (T1: 80%; T3: 92%). O grupo de mulheres do Q1 do NO_2 teve um aumento significativo neste parâmetro de T1 a T3 ($p = 0,042$). Em termos de valores absolutos da relação FEV_1/FVC , o grupo de mulheres no Q1 mostrou um aumento estatisticamente significativo neste parâmetro de T1 (0,810 L) para T3 (0,840 L) ($p = 0,026$). Em T3, os valores absolutos e relativos da CVF foram estatisticamente maiores para o grupo de gestantes do Q4 (3,535 L; 100,5%) de NO_2 do que para o grupo de gestantes do Q1 (3,345 L; 92%). O grupo de gestantes do Q4 de O_3 mostrou o VEF_1 estatisticamente maior em T1 (102,5%) do que no T3 (95,5%) ($p < 0,001$). Independentemente do trimestre, o grupo de gestantes do Q4 do MP_{10} , teve valores absolutos da CVF (T1: 3.520 L; T3: 3,265 L) e os valores de VEF_1 (T1: 2,915 L; T3: 2.840 L) foram estatisticamente menor do que para o grupo em Q1 (FVC - T1: 3.780 L; T3: 3.580 L) (FEV_1 - T1: 3.180 L; T3: 3.065 L) $p = 0,040$; $p =$

0,035, respectivamente. Valores absolutos e preditos do pico de fluxo expiratório (PEF) em T1 das mulheres do Q4 (5,995 L; 80%) do MP₁₀ foram estatisticamente menores do que para as mulheres no Q1 (6,675 L; 85%) ($p = 0,006$; $p = 0,041$, respectivamente). Mulheres grávidas em Q4 (0,835 L) do MP₁₀ tiveram os valores da relação VEF₁/CVF estatisticamente menores valores do que as mulheres do Q1 (0,850 L) ($p = 0,029$). **Conclusão:** Exposição a NO₂ e O₃ foi associada com o aumento de alguns dos parâmetros de espirometria, indicando a presença de uma possível função de defesa pulmonar ou mecanismo compensatório em mulheres grávidas, quando expostos a esses poluentes. O MP₁₀ foi associado com a redução de alguns parâmetros de espirometria durante a gravidez, indicando os efeitos danosos do poluente para a função do pulmão de mulheres grávidas.

Descritores: 1.Espirometria; 2.Poluição do ar; 3.Gestantes; 4.Testes de função respiratória; 5.Estatísticas não paramétricas; 6.Dióxido de nitrogênio; 7.Ozônio

ABSTRACT

Pastro LDM. Spirometric evaluation of pregnant women exposed to air pollution in the metropolitan region of São Paulo [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Abstract

Introduction - Air pollution can lead to alterations to the respiratory system, particularly among certain groups, such as pregnant women, which are more vulnerable to the effects of air pollutants. Pregnancy is a period involving functional and anatomical changes in a woman's body. These changes include pulmonary function, which can be assessed by spirometry, a simple, inexpensive and effective method. **Objectives** – The aims of this study were to use spirometry to evaluate pulmonary function in pregnant women in the first trimester (T1) and the third trimester (T3) of pregnancy and to analyze the influence of air pollution exposure on the spirometry parameters. **Methodology** – This study was carried out at the Obstetrics Clinic of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) between May 2011 and August 2013. The following inclusion criteria were applied: singleton pregnancy, 13.86 weeks gestational age at the first spirometry, no preexisting maternal diseases, adequate preparation for the spirometry test and individual passive samplers (IPAs) suitable for analysis. The exclusion criteria were change of address, abortion, inadequate spirometry testing and withdrawal from the project. The exposure to pollutants prior to the spirometry tests was assessed in T1 and T3. The passive samplers containing two cellulose filters soaked with absorbent solution to capture NO₂ levels and two other filters soaked with indigo solution to measure O₃ levels were provided to the pregnant women roughly 12 days prior to the spirometry test. Data from the environmental Company of São Paulo State (CETESB) annual report for the same period the passive samplers were used. For the spirometry, a Koko spirometer was used, taking the two best curves to assess lung function results. **Statistical Analysis** – We used Mann-Whitney tests for independent groups and Wilcoxon for the dependent ones. Due to the small variation in the exposure to pollution, exposure in the first quarter (Q1) and fourth quarter (Q4) were compared for each pollutant in T1 and T3 through non-parametrical analysis for repeated measurements. **Results** – It has been noted a significant statistical reduction of absolute and predicted forced vital capacity (FVC) values (3.690 L; 3.475 L) and forced expiratory volume during the first second of the procedure (FEV₁) (3.080 L; 2.950 L) from T1 to T3. Exposure to pollution was similar in both trimesters, except for exposure to NO₂ in the passive sampler, which was lower in T3 ($p = 0.001$). Regardless of the trimester (T1 or T3), the group of pregnant women in Q4 (97.5%; 98.5%) of NO₂ had statistically higher predicted forced expiratory values of 25 to 75% of the procedure (FEF_{25-75%}) than the group in Q1 (80%; 92%). Pregnant women in Q1 of NO₂ had a significant increase in this parameter from T1 to T3 ($p = 0.042$). In terms of absolute FEV₁/FVC values, pregnant women in Q1 showed a statistically significant rise in this parameter from T1 (0.810 L) to T3 (0.840 L) ($p = 0.026$). In T3, absolute and predicted FVC values were statistically higher for the group of pregnant women in Q4 (3.535 L; 100.5%) of NO₂ than for the group of pregnant women in Q1 (3.345 L; 92%). Pregnant women in Q4 of O₃ displayed statistically higher FEV₁ values in T1 (102.5%) than in T3 (95.5%) ($p < 0.001$). Regardless of trimester, for the group of pregnant women in Q4 of MP₁₀, absolute FVC (T1: 3.520 L; T3: 3.265 L) and FEV₁ values (T1: 2.915 L; T3: 2.840 L) were statistically lower than for the group in Q1 (FVC – T1: 3.780 L; T3: 3.580 L) (FEV₁ – T1: 3.180 L; T3: 3.065 L) $p = 0.040$; $p = 0.035$ respectively. Absolute and predicted peak expiratory flow (PEF) in T1 of pregnant women in Q4 (5.995 L; 80%) of MP₁₀ were statistically lower than for the pregnant women in Q1 (6.675 L; 85%) ($p = 0.006$; $p = 0.041$, respectively). Pregnant women in Q4 (0.835 L) of MP₁₀ displayed statistically lower absolute FEV₁/FVC values than the pregnant women in Q1 (0.850 L) ($p = 0.029$). **Conclusion** – Exposure to NO₂ and O₃ was associated with the increase in some of the spirometry parameters, indicating the presence of a possible lung function defense or compensatory mechanism in pregnant women when exposed to those pollutants. The MP₁₀

was associated with the reduction of some spirometry parameters during pregnancy, indicating the harmful effects of that pollutant to the lung function of pregnant women.

Descriptors: 1.Spirometry; 2.Air pollution; 3.Pregnant women; 4.Respiratory function tests; 5.Statistics, nonparametric; 6.Nitrogen dioxide; 7.Ozone

_____Introdução

1 INTRODUÇÃO

As atividades humanas vêm influenciando significativamente as condições atmosféricas do nosso planeta. Especialmente após o processo de industrialização no início do século XIX houve um aumento do consumo de energia e de emissão de poluentes ocasionando um grande número de mortes (Orlando *et al.*, 2010; Arbex *et al.*, 2012).

No ano de 1948, por exemplo, em Donora, Pensilvânia, uma intensa inversão meteorológica matou 20 pessoas e deixou seis mil doentes (Ciocco and Thompson, 1961). Em Londres, Inglaterra, no período de cinco a nove de Dezembro de 1952, houve um intenso aumento de neblina e fumaça, causando 12 mil mortes, esse evento ficou conhecido como “*London Fog*” – Nevoeiro de Londres (Bell and Davis, 2001). No Brasil, durante o milagre econômico, década de 1970, houve grande crescimento industrial que gerou aumento das concentrações de poluentes que atingiram níveis alarmantes, como o ocorrido na cidade de Cubatão, com o incêndio na Vila Socó, e o desastre da Vila Parisi, exemplo de descaso com o ser humano, onde ocorreram mortes neonatais por anencefalia (Rios, 2011; Naddafi *et al.*, 2012). A partir de então, a poluição do ar passou a ter lugar de destaque nas pesquisas científicas e puderam ser identificados os principais poluentes e suas repercussões sobre a saúde (Cançado *et al.*, 2006).

Em resposta a essa alta demanda de poluentes atmosféricos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou, no ano 2000, um plano mais efetivo para promover a diminuição dos poluentes e dos gases de efeito estufa (GEE), além de exigir licenças ambientais para a instalação e o funcionamento de novos empreendimentos (Mcgranahan, 2003). Foram desenvolvidas ações exigindo a instalação de equipamentos que reduzissem a emissão de poluentes pelas indústrias, como o programa de Produção mais Limpa (P + L) e o Programa de Prevenção contra Poluição (P2), e também pelos automóveis, no caso da instalação de catalisadores e de sistemas de rodízio de veículos.

No Brasil, em 1972 foi criado pela CETESB (Companhia Ambiental do Estado de São Paulo), um programa de avaliação da qualidade do ar por meio de uma rede de monitoramento de poluentes e de parâmetros meteorológicos. Essa rede é composta hoje de 49 redes automáticas fixas, sendo 26 delas inseridas na região metropolitana de São Paulo (RMSP). Em 1986 foram criados sistemas de rodízio veicular, como o PROCONVE (Programa de Controle de Poluição do Ar por Veículos Automotores) e o PROMOT (Programa de Controle da Poluição do Ar por Motociclos e Veículos Similares) com o objetivo de diminuir a liberação de poluentes no ar (Orlando *et al.*, 2010; CETESB, 2013).

Em qualquer país, independente de sua economia, o desenvolvimento econômico e a saúde humana estão diretamente ligados. Muitos fatores implicam aumento dos níveis de poluição, mas razões econômicas fazem

com que os problemas relacionados a esse aumento sejam ignorados durante as negociações governamentais. Por outro lado, um país desenvolvido e com altas tecnologias tem maiores chances de criar novos sistemas de monitoramento de liberação da poluição e avaliar lugares e indivíduos mais expostos a esses poluentes. (Mcgranahan, 2003; Fajersztajn *et al.*, 2013).

Enquanto não forem criados sistemas eficientes de controle de poluição, a cada respiração, além do oxigênio (O₂) necessário à manutenção da vida, inalaremos poluentes atmosféricos, produtos químicos e micro-organismos, entre outros.

1.1 Poluição atmosférica

A poluição atmosférica, na maioria das vezes gerada pelo homem, pode ser definida como a presença de resíduos ou produtos secundários gasosos, sólidos ou líquidos no ar interno (dentro das residências, locais de trabalho ou ambientes fechados) ou externo (fora das residências, nas ruas e outros lugares a céu aberto). São geralmente liberados por processos físicos, químicos ou dinâmicos em quantidades impróprias à saúde humana, interferindo no funcionamento natural do nosso organismo. Sua formação, transporte, dispersão e deposição são influenciados por fatores climáticos, como inversões térmicas, temperaturas elevadas, baixas umidades, ventos de baixa velocidade e céus claros (Cançado *et al.*, 2006; Rios, 2011; Rizwan *et al.*, 2013).

O nível de poluição atmosférica é determinado pela quantidade de gases ou partículas poluentes presentes no ar (Esposito *et al.*, 2014). Quando se determina a concentração de um poluente na atmosfera, mede-se o grau de exposição dos receptores como resultado final do processo de lançamento do referido poluente na atmosfera (CETESB, 2013).

As mudanças climáticas causadas pelos GEE e outros poluentes estão associadas com ondas de calor mais intensas, frequentes e duradouras que interagem com diferentes concentrações dos poluentes atmosféricos resultando em diferentes efeitos. O clima ainda pode impactar

a qualidade dos aeroalérgenos e a disseminação e a transmissão dos patógenos respiratórios, além de se correlacionar com o aumento dos níveis dos precursores do ozônio (O_3) (Gomes, 2002; Ko and Hui, 2009; Sayre *et al.*, 2010).

Na camada mais próxima da Terra (troposfera), o O_3 é formado quando os óxidos de azoto e os compostos orgânicos voláteis (COV) reagem quimicamente na presença de luz solar e calor, tornando-o um poluente secundário nocivo e que coloca a vida dos seres humanos em risco. Ele atinge principalmente as porções distais das vias aéreas (Cançado *et al.*, 2006; Orlando *et al.*, 2010; Spickett *et al.*, 2011).

De acordo com a CETESB, o O_3 é o poluente que mais ultrapassa os níveis recomendados pela OMS. Em 2013, a RMSP apresentou 55 dias de ocorrência desse evento, o menor número de dias de ultrapassagens dos últimos dez anos (padrão nacional de uma hora - $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ - foi excedido), em comparação com 98 dias ocorridos no ano anterior; isso aconteceu provavelmente em função das variáveis meteorológicas observadas nesse ano, as quais não propiciaram condições para a formação do O_3 em concentrações elevadas (CETESB, 2013).

O dióxido de nitrogênio (NO_2) é resultante do processo de combustão de veículos automotores, de processos industriais, usinas térmicas que utilizam gás ou óleo e incinerações, pois em altas temperaturas esse processo faz com o oxigênio reaja com o nitrogênio. Desde o ano de 2004 os níveis de NO_2 se mantiveram abaixo dos valores críticos determinados

pela CETESB. Devido a sua baixa solubilidade em água, esse gás atinge as porções periféricas do pulmão e seu efeito tóxico está associado ao fato de ele ser um agente oxidante e produtor de radicais livres (Cançado *et al.*, 2006; Ghosh *et al.*, 2012).

O material particulado (MP), uma complexa mistura de substâncias químicas e partículas em suspensão no ar, pode ser primário (poluente liberado diretamente da fonte) ou secundário (reação de poluentes na atmosfera) e é classificado de acordo com o seu tamanho aerodinâmico, que geralmente varia entre 2,5 e 30 μm de diâmetro. O dano que causa à saúde depende do tamanho da partícula, pois quanto menor ela for mais profundamente atinge o pulmão (Arbex *et al.*, 2012; Esposito *et al.*, 2014). As partículas inaláveis menores que 10 μm (MP₁₀) podem atingir as vias aéreas superiores e transportar gases que são adsorvidos em sua superfície até o local onde ocorre a troca gasosa nos pulmões (Cançado *et al.*, 2006; Fajersztajn *et al.*, 2013).

Na Tabela 1, encontra-se a classificação dos poluentes de acordo com a origem (primários e secundários), a fonte (antropogênica ou natural), o local de dispersão (internos e externos) e de acordo com suas características físicas (gasosos ou particulados) (Gomes, 2002; Rios, 2011; Esposito *et al.*, 2014).

Tabela 1 - Classificação dos poluentes atmosféricos segundo origem, fonte, local de dispersão e características físicas.

Origem: primários ou secundários

Primários: poluentes emitidos da fonte, geralmente tubos de escape, diretamente na atmosfera. Ex: óxidos de enxofre, óxidos de azoto, gás carbônico, compostos orgânicos voláteis, partículas inaláveis e poluentes tóxicos (amianto, tolueno, cádmio e mercúrio, entre outros).

Secundários: poluentes formados na atmosfera como resultado de reações químicas com outros poluentes e gases na presença de luz solar. Ex: ozônio, dióxido de nitrogênio, partículas finas e compostos do nevoeiro fotoquímico.

Fonte: antropogênicas ou naturais

Antropogênicas: combustão de material fóssil gerada principalmente por carros, fábricas, evaporação de químicos voláteis, emissão de poeira e queima da biomassa.

Naturais: emissões provenientes de vulcões, forneiras, queima acidental de biomassa, metanos emitidos naturalmente por animais, fumo e fuligem de incêndios florestais.

Local de dispersão: ambientes internos e externos

Internos:

Fontes: cozimento e combustão, ressuspensão de partículas, sistemas de refrigeração e de aquecimento, aerossóis, fumo e agentes biológicos.

Produtos: produtos de combustão (ex: fumo e fogão a lenha), monóxido de carbono, gás carbônico, compostos orgânicos voláteis (ex: aldeídos, álcool, cetonas), agentes microbianos e poeira de origem orgânica.

Externos:

Fontes: industriais, comerciais, urbanas, regionais e agropecuárias.

Produtos: dióxido de enxofre, ozônio, monóxido de carbono, material particulado, compostos orgânicos voláteis e óxidos de azoto.

Características físicas: gasosos ou particulados:

Gasosos: óxidos de enxofre, óxidos de azoto, ozônio, monóxido de carbono e compostos orgânicos voláteis (ex: dioxinas, benzeno e aldeídos).

Sólidos: material particulado (MP₁₀, MP_{2,5} e MP ultrafino)

FONTE: Rios, 2011; Esposito *et al.*, 2014

Os padrões de qualidade do ar definem os níveis máximos tolerados de concentração de poluentes na atmosfera. Na Tabela 2 encontram-se

descritos os índices máximos dos principais poluentes atmosféricos recomendados pela CETESB (CETESB, 2013).

Tabela 2 - Padrão de qualidade do ar aderido pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo para os principais poluentes

Padrão de qualidade do ar para os principais poluentes		
Poluentes	Padrões primários	Tempo médio
Dióxido de nitrogênio (NO ₂)	320 µg/m ³	Nível máximo em uma hora
Ozônio (O ₃)	160 µg/m ³	Nível máximo em uma hora
Partículas inaláveis (MP ₁₀)	150 µg/m ³	Nível limite para 24 horas

FONTE: CETESB, 2013

1.1.1 Poluição do ar na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP)

O Brasil tem um território de 8,5 milhões de quilômetros quadrados e uma população de mais de 200 milhões de habitantes. Cerca de 70% de sua eletricidade é proveniente de usinas hidroelétricas e aproximadamente 60% de todo o petróleo consumido no país é utilizado pelos meios de transporte, que também têm grande parte de sua frota abastecida com etanol (De Miranda *et al.*, 2012).

A Região Metropolitana de São Paulo, a mais rica do país, compreende 39 municípios, aproximadamente 21 milhões de habitantes, possui frota circulante de veículos de aproximadamente 6,7 milhões (aproximadamente 50% da frota circulante do estado) e um grande centro industrial e tecnológico (uma média de 688 indústrias) (Cetesb, 2013). Tem como principais fontes de poluição a combustão dos veículos motorizados, as atividades industriais e a queima de biomassa; tudo isso, combinados com a falta de área verde e a proliferação do asfalto (Figura 1) (De Miranda *et al.*, 2012).

As emissões veiculares de médio e grande porte responsáveis pela liberação na atmosfera de uma mistura de centenas de componentes tóxicos, incluindo os óxidos de azoto (NO_x) e o MP, são a fonte de poluição dominante (responsáveis por 97% dos poluentes atmosféricos) que torna

essa região um local propício para a formação de O_3 (Meire, 2007; Orlando *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011; CETESB, 2013; Zhang and Batterman, 2013). A intensidade e a duração dos congestionamentos aumentam os níveis de liberação de poluentes e diminuem a qualidade do ar, principalmente quando ocorrem próximos às grandes rodovias. Indivíduos que residem em locais até 200 metros de rodovias movimentadas sofrem mais influência da poluição sobre o sistema respiratório dos que os que residem a 300 metros ou mais (Wallace *et al.*, 2011).

Sendo a Região Metropolitana de São Paulo cercada pelas rodovias Raposo Tavares, Regis Bittencourt, Castello Branco, Anhanguera e o rodoanel Mario Covas, entre outras, mais poluentes ficam circulando por ela. Essas emissões contribuem para o aumento dos sintomas respiratórios, para a diminuição da função pulmonar e para outros prejuízos à saúde de motoristas e indivíduos que residem ou trabalham próximos a ela (Yorifuji *et al.*, 2011; Durant *et al.*, 2014).

Figura 1 – Vista panorâmica da Região Metropolitana de São Paulo em dia de inverno e intensa concentração de poluentes.

1.1.2 Efeitos da exposição à poluição atmosférica na saúde humana e no sistema respiratório

Sabemos que muitas doenças são causadas principalmente por fatores ambientais, já que os genes, com raras exceções, não explicam boa parte das variações que ocorrem em doenças humanas (Brunekreef, 2013).

A poluição atmosférica pode alterar a imunidade dos seres humanos, aumentando sua suscetibilidade a infecções no sistema cardiorrespiratório. Dependendo do tempo de exposição aos poluentes, os efeitos podem ser agudos (curto prazo - dias ou horas), aumentando a responsividade das vias aéreas, ou crônicos (longo prazo - anos ou décadas), gerando infecções respiratórias que podem variar de intensidade no decorrer do tempo (Gomes, 2002; Ghosh *et al.*, 2012; Naddafi *et al.*, 2012; Romão, 2013).

Condições climáticas (temperatura e umidade relativa do ar); fatores individuais, como predisposição a determinadas doenças (Fajersztajn *et al.*, 2013); idade - crianças (Vieira *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2013; Altug *et al.*, 2014; Beatty and Shimshack, 2014) e idosos (Bentayeb *et al.*, 2013); e sexo feminino (gestantes) (Hannam *et al.*, 2014) podem definir a maneira com que o poluente afeta a saúde humana. Ainda fatores socioeconômicos (condições de saúde das comunidades, disponibilidade e acesso aos serviços de saúde, prevalência das doenças associadas ao saneamento básico, nutrição e risco a exposição), fatores do próprio poluente (natureza

da partícula e sua composição), local da residência, meio de transporte e tempo no trânsito também influenciam na interação poluente – indivíduo (Fernandes, 2009).

Sabe-se que as partículas são depositadas principalmente no sistema respiratório, interferindo nos processos de limpeza dos pulmões, ocasionando irritação das vias respiratórias, estresse oxidativo e então inflamação pulmonar e do trato respiratório, obstrução das vias aéreas, tosse e desconforto torácico (Arbex *et al.*, 2012). Quando caem na circulação sistêmica, afetam o sistema cardiovascular e digestivo, aumentam o risco de câncer, causam disfunção endócrina, além de serem também associados a problemas na pele e mucosas e no trato geniturinário e reprodutivo (Gomes, 2002; Hackley *et al.*, 2007).

Os poluentes podem afetar diferentes sistemas (incluindo o sistema respiratório) e órgãos, e desencadear diferentes efeitos. Porém, mais importante que o nível de poluição é o nível de exposição à poluição, o tempo que o indivíduo passa respirando o ar poluído (Umoh and Peters, 2014).

O sistema respiratório é composto por nariz, faringe, laringe, traqueia, brônquios e pulmões. Os pulmões são responsáveis pela troca gasosa que deve ser contínua e eficiente. Essa troca é realizada por difusão simples e permite que o O₂ (oxigênio) se mova do ar até o sangue venoso e que o CO₂ (dióxido de carbono) faça o movimento contrário. A anatomia desses órgãos é tão eficiente para a troca gasosa que, mesmo em um curto período, é

possível atingir o completo equilíbrio do O_2 e do CO_2 entre o gás alveolar e o sangue capilar (West, 2010a; Zin, 2010).

O ar que entra, sai e permanece nos pulmões pode ser dividido em quatro volumes que, combinados, geram quatro capacidades, assim como descrito abaixo e exemplificado pela Figura 2 (Terra Filho, 1998; Corrêa Da Silva, 2005; Sage, 2009; Kreider, 2010).

- Volume corrente (VC) → É o volume de ar inspirado ou expirado em uma respiração normal. Equivale a aproximadamente 500 ml, porém depende se o paciente está em total repouso.
- Volume residual (VR) → Volume de ar que sobra nos pulmões após uma expiração total. Representa o gás que não pode ser retirado dos pulmões e, portanto, não pode ser medido por espirometria simples.
- Volume de reserva expiratório (VRE) → É a quantidade de ar que pode ser expirada após uma expiração normal, do VC até o VR. Depende da posição corporal, reduzindo-se quando o paciente encontra-se em decúbito dorsal.
- Volume de reserva inspiratório (VRI) → É a quantidade de ar inspirada a partir do final de uma inspiração em repouso, do VC até a inspiração máxima.
- Capacidade pulmonar total (CPT) → É o volume de ar dentro dos pulmões após uma inspiração máxima. É a soma de todos os volumes pulmonares; equivale ao CV somado ao VR.

- Capacidade vital (CV) → Definida pela soma do VRI, VC e do VRE. Representa o volume de ar exalado em manobra expiratória forçada, partindo-se de uma inspiração máxima até o VR. É a quantidade máxima de ar que entra ou sai dos pulmões em manobra forçada. Daí a capacidade vital forçada (CVF) ser um importante indicador de inflamação respiratória e sistêmica, além de estar associada com a morbimortalidade cardiorrespiratória (Adam, 2014).
- Capacidade residual funcional (CRF) → É a quantidade de ar dentro dos pulmões durante o repouso. Uma parte pode ser expirada voluntariamente e outra não; é a soma do VR mais o VRE.
- Capacidade inspiratória (CI) → É todo o volume de ar inspirado a partir do final de uma expiração, soma da CRF com a CPT.

Figura 2 – Curva expiratória forçada mostrando a subdivisão dos quatro volumes (VRI – volume de reserva inspiratório, VC – volume corrente, VRE – volume de reserva expiratório e VR – volume residual) e das quatro capacidades pulmonares (CI – capacidade inspiratória, CV – capacidade vital, CPT – capacidade pulmonar total e CRF – capacidade residual funcional)

FONTE: (Corrêa Da Silva, 2005)

Os pulmões possuem a maior superfície de contato do nosso corpo com o meio externo (área superficial de 50 a 100 m², estendendo-se todos os alvéolos) e são sede de alterações que variam de intensidade e gravidade (West, 2010b; Arbex *et al.*, 2012). Para remover agentes agressores, o sistema respiratório dispõe de mecanismos de proteção capazes de bloquear a lesão. Quando ocorre alguma falha, surge uma inflamação, de caráter agudo ou crônico, mediada pelo sistema imune, que acarreta aumento da produção, da acidez, da viscosidade e da consistência do muco produzido, diminuindo assim a resposta e a eficácia do sistema mucociliar (Wa; Cançado *et al.*, 2006; West, 2010b; Zin, 2010; Arbex *et al.*, 2012).

No sistema respiratório, as partículas maiores são removidas do nariz e da faringe e são capazes de passar as bifurcações das narinas, batendo na mucosa molhada e sendo aprisionadas (primeira linha de defesa). As partículas médias sedimentam-se nas vias aéreas de menor calibre, principalmente nos bronquíolos. As partículas menores alcançam os alvéolos e, por difusão, são depositadas em suas paredes; muitas dessas partículas não são depositadas, mas exaladas na respiração seguinte (West, 2010b).

Desde a primeira metade do século passado, com o aumento das concentrações de poluentes, evidenciou-se um aumento da mortalidade cardiorrespiratória (número de mortes por doenças cardiorrespiratórias maiores que o esperado); aumento da incidência da utilização dos serviços de saúde (visitas aos médicos, hospitalizações e maior incidência de

atendimentos por queixas e infecções respiratórias em pronto atendimento); crises de asma mais frequentes (aumento do uso de medicação e redução do pico de fluxo expiratório); diminuição da função pulmonar (taxas de pico de fluxo e resistência das vias são alteradas); aumento da sensibilidade das vias aéreas e de inflamação pulmonar (indução da resposta inflamatória e influxo de células, mediadores e proteínas); redução do sistema de defesa dos pulmões (alteração mucociliar, alteração na função dos macrófagos e na resposta imune); e irritação nos olhos, nariz e orofaringe (Bascom *et al.*, 1996); (Gouveia, 2003). Nas mulheres, as doenças respiratórias são a terceira principal causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e as neoplasias (Inca, 2013).

Na Tabela 3 podemos ver os efeitos dos diferentes poluentes no sistema respiratório.

Tabela 3 - Poluente, sítio alvo e efeito

Poluente	Sítio alvo	Efeito
Ozônio	Bronquíolos e alvéolos	Irrita o sistema respiratório; prejudica a função respiratória; causa dor no peito, tosse e inflamação pulmonar; agrava problemas respiratórios já existentes; e pode causar fibrose.
Dióxido de nitrogênio	Brônquios e alvéolos	Causa irritação e inflamação dos brônquios e alvéolos; e desencadeia bronquite, edema pulmonar e fibrose.
Material particulado	Sistema Respiratório	Agrava a resposta do sistema respiratório a outros poluentes e pode provocar morte prematura.

FONTE: Gomes, 2002; Hackley *et al.*, 2007; CETESB, 2013

1.1.3 Efeitos da exposição à poluição atmosférica em gestantes e modificações em seu sistema respiratório

A gravidez é um período de crescimento e desenvolvimento de um ou mais embriões no interior do útero. É um fenômeno extremamente complicado de adaptação materna que implica modificações funcionais e anatômicas no organismo da mulher. Essas modificações são iniciadas, mantidas e modificadas, com o avançar da idade gestacional, pelos hormônios ovarianos e placentários (Wolfe *et al.*, 1998; Zugaib, 2012; Gupta and Dixit, 2013) e ocorrem principalmente nos sistemas endócrino (metabolismo de carboidratos, equilíbrio ácido-base e balanço hídrico), circulatório (função cardiovascular) e respiratório (controle respiratório) e também na regulação da temperatura (Wolfe *et al.*, 1998).

Como as mudanças provocadas pela gravidez ocorrem em uma sequência de tempo previsível ao longo de um período de tempo de nove meses, elas fornecem um modelo útil para o estudo de sistemas de controle (Wolfe *et al.*, 1998).

No sistema respiratório ocorrem alterações na caixa torácica (aumento de seis centímetros de circunferência e dois centímetros de diâmetro) e elevação diafragmática de aproximadamente quatro centímetros (Zugaib, 2012; Gupta and Dixit, 2013). Assim, há aumento do consumo de O₂ de 30 a 50 ml/minuto (20%), sendo dois terços para a mãe e um terço

para o feto; aumento de 15% na taxa de metabolismo materno (quantidade de oxigênio que entra na corrente sanguínea e é transportada para os pulmões); e de 40 a 50% na quantidade total de ar novo que entra pelas vias respiratórias da mãe a cada minuto. A progesterona, hormônio produzido pelo corpo lúteo dos ovários, ativa os centros respiratórios no sistema nervoso central, provocando aumento da ventilação pulmonar em 50%, da permeabilidade das vias aéreas e diminuição da resistência pulmonar. Essa hiperventilação tem a finalidade de suprir elevadas demandas de O_2 pelos organismos materno e fetal durante esse período (aumenta a pressão parcial de O_2 e diminui a de CO_2) (Wolfe *et al.*, 1998; A., 2006; Neppelenbroek, 2006; Bobrowski, 2010; Siddiqui *et al.*, 2014).

Com isso, algumas alterações na função pulmonar ocorrem. Há um aumento de 200 ml (40%) no VC devido a um aumento no débito cardíaco (volume de sangue bombeado pelo coração em um minuto). A CRF é reduzida em aproximadamente 500 ml (20%) e o VRI aumenta 300 ml (Wolfe *et al.*, 1998; Neppelenbroek, 2006). Contudo, a queda de 20% no VR é a que mais influencia a ventilação alveolar (Carlin and Alfirevic, 2008; Tan and Tan, 2013). A CVF no último mês de gestação não se altera; ocorre aumento do VRE e não há alteração na CPT e no VRI quando comparados com os de mulheres não grávidas (Sroczyński, 2002).

Avaliando a função pulmonar de oito gestantes (28 a 36 semanas), Redivo, 2007, encontrou diminuição da CVF e do VEF_1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra); contudo, considerou essas

alterações fisiológicas causadas pelas mudanças que ocorrem durante a gestação.

Paludo, 2011 realizou espirometria em 10 gestantes com idades entre 18 e 30 anos, em gestações únicas, no período gestacional entre 28 e 38 semanas, não fumantes e sadias e não verificou nenhuma alteração significativa nos valores espirométricos, mesmo com o aumento de peso.

Mcauliffe *et al.*, 2002, comparando a função pulmonar de mulheres não grávidas e grávidas de gestações únicas e gemelares, sadias e não fumantes verificaram que a média da CRF no terceiro trimestre das grávidas ($p < 0,050$) era diferente das não grávidas ($p < 0,001$).

Em um estudo de coorte longitudinal, realizado com 100 mulheres brancas saudáveis em gestações únicas (Grindheim *et al.*, 2012), os autores concluíram que houve aumento significativo dos valores absolutos e preditos da CVF após a 14ª semana de gestação. Nesse estudo também houve aumento do PFE durante a gestação, o qual deve ser analisado com cautela em gestantes com prova de função pulmonar prejudicada.

Os efeitos da exposição à poluição durante a gravidez incidem sobre a saúde emocional e financeira das famílias envolvidas e constituem um problema de saúde pública (Llop *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011). Exibem efeitos significativos no desenvolvimento e na maturação do feto (suscetíveis a uma grande variedade de substâncias tóxicas devido a sua imaturidade fisiológica), principalmente em alguns intervalos de tempo (primeiro e terceiro trimestres) em que a mãe e o feto estão mais vulneráveis a doenças.

Durante o início da gravidez, em um momento de grande demanda celular, pode haver danos genéticos e estruturais; em exposições à poluição no fim da gravidez, pode haver mudanças funcionais (Sram *et al.*, 2005).

Diversos autores publicaram em seus trabalhos revisões sobre os desfechos perinatais já encontrados (Hackley *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2011; Stieb *et al.*, 2012; Olsson *et al.*, 2013; Pedersen *et al.*, 2013; Proietti *et al.*, 2013; Fleischer *et al.*, 2014; Ha *et al.*, 2014). Nota-se, porém, a escassez de trabalhos que tenham avaliado as complicações maternas, especialmente desfechos da função pulmonar de gestantes expostas à poluição atmosférica.

1.2 Hipótese

Considerando-se as modificações gravídicas que ocorrem no sistema respiratório, os poucos estudos que avaliaram a espirometria em gestantes e a alta concentração de poluentes em grandes metrópoles, decidiu-se avaliar os efeitos da poluição do ar em gestantes, tendo-se como hipóteses que haveria:

- Modificações na função pulmonar materna nos diferentes trimestres de gravidez;
- Possibilidade de mensurar a concentração de poluentes a que a gestante estaria exposta no primeiro e terceiro trimestre;
- Relação da alta concentração de poluentes com os índices que compõem a espirometria nos diferentes trimestres de gravidez.

_____Objetivos

2 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- Avaliar o comportamento da espirometria de gestantes durante o primeiro trimestre (T1) e o terceiro trimestre (T3) da gestação;
- Quantificar a exposição à poluição atmosférica a que essas gestantes foram expostas através de:
 - Amostradores passivos individuais para a captura de NO_2 e O_3 .
 - Dados do relatório da estação da CETESB de Taboão da Serra – SP para quantificação de MP_{10} ;
- Comparar os resultados da espirometria em gestantes expostas à menor ou maior concentração de poluição no primeiro e terceiro trimestre de gravidez.

_____Casuística e método

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Este subprojeto faz parte de um projeto maior intitulado “Impacto das exposições à poluição atmosférica durante a vida intrauterina e pós-natal sobre a saúde respiratória da criança”, o ProcriAR. Iniciado em março de 2011 e com previsão para terminar em fevereiro de 2015, o projeto está vinculado ao INAIRA (Instituto Nacional de Análise Integrada de Risco Ambiental) e foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o número 132/10 e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde da Prefeitura da cidade de São Paulo sob o número CAEE: 0205.0162.162-10, parecer número 138/11. Os dados coletados neste estudo foram inseridos em um site (www.procriarsp.com.br) pelos diversos participantes. Foi também criado um logotipo para facilitar a identificação do projeto pelas gestantes e pelo restante dos pesquisadores (Figura 3).

Figura 3 - Logotipo do projeto ProcriAR

No projeto ProcriAR estão envolvidos médicos, nutricionistas e alunos de pós-graduação. O ProcriAR conta ainda com a ajuda 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 de quatro Unidades Básicas de Saúde (UBS) da região do Butantã.

As UBSs do Jardim Boa Vista (Rua Cândido Fontoura, 620); do Jardim São Jorge (Rua Ângelo Aparecido dos Santos Dias, 320); do Paulo VI (Rua Vaticano, 69) e da Vila Dalva (Avenida Gustavo Berthier, 155) situam-se no Distrito de Saúde Escola (DSE) na cidade de São Paulo e fazem parte do Projeto Região Oeste. Nesse projeto, a FMUSP estabeleceu uma área carente de atenção básica e integrou-a aos seus serviços por meio de convênio com a Secretaria de Saúde do próprio município. Isso viabilizou a realização deste estudo por pesquisadores dessa instituição que entendem a importância da atenção à saúde no DSE e a necessidade de transmitir esse

conceito aos seus egressos, de modo a criar um sistema de atenção integrado e hierarquizado (Projeto Região Oeste, 2014).

No DSE residem cerca de 400.000 pessoas, sendo que oitenta por cento dos partos dessa região ocorrem no Hospital Universitário da FMUSP e a maior parte das gestantes não apresenta fatores de risco para a gestação, como cardiopatias e doenças pulmonares. As crianças lá nascidas são acompanhadas na rede de atenção primária do próprio DSE, que possui 14 UBSs.

A fim de se estudar os efeitos causados pela poluição atmosférica em gestantes (avaliação no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação), nos fetos e na saúde das crianças até os seis meses de idade (avaliação após 15 dias do nascimento, três meses e seis meses de vida); foram acompanhadas 490 gestantes do DSE. No total, para análise da exposição individual à poluição, presume-se que poderão ser analisados 2.940 APIs de gestantes e de crianças.

3.1 População de estudo e local de recrutamento

Esta é uma pesquisa prospectiva longitudinal aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas sob o número 193/11 (Anexo 7.1), realizada no período de agosto de 2011 a maio de 2013. Foi avaliada uma amostra de 120 gestantes recrutadas de forma consecutiva e provenientes das USBs do Jardim Boa Vista (n = 53), do Jardim São Jorge (n = 50) e do bairro Paulo VI (n = 17). As pacientes da Unidade da Vila Dalva não foram avaliadas, pois sua inclusão no ProciAR só teve início após o término da coleta de dados deste subprojeto.

3.2 Seleção das pacientes

- Critérios de inclusão:
 - Concordância prévia por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que se encontra no Anexo 7.2;
 - Gestação única (embrião único), tópica (alojada na cavidade uterina) e viável (batimentos cardíacos presentes);
 - Idade gestacional (IG) no dia da realização da primeira avaliação inferior a 13,86 semanas, calculada pela data da última menstruação e confirmada pela primeira ultrassonografia (USG);
 - Ausência de doenças maternas preexistentes;
 - API dentro do prazo de validade e em condições adequadas para análise, não podendo estar os filtros contidos nele, amassados, molhados ou rasgados;
 - Preparação correta para a realização da espirometria.
- Critérios de exclusão:
 - Mudança de endereço para fora da área de recrutamento;

- Desistência de participar do projeto;
- Ocorrência de abortamento;
- Exame de espirometria inadequado → Teste de espirometria cujas manobras não apresentam qualidade suficiente para aceitação de acordo com os critérios propostos pelas Diretrizes para teste de função pulmonar pela Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia (Pereira CAC, 2002) e seguida de avaliação do pneumologista Frederico L. A. Fernandes – Médico responsável pelo Laboratório de Função Pulmonar do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo – ICESP.

3.3 Tamanho amostral

O tamanho amostral para este subprojeto levou em consideração a necessidade da existência de 30 indivíduos em cada um dos grupos constituídos pelos primeiro e quarto quartis de exposição a cada um dos poluentes a ser analisados em relação aos resultados da espirometria. Houve, portanto, a necessidade de aproximadamente 120 pacientes para a constituição da amostra final, considerando uma distribuição normal dos poluentes a ser analisados.

Assim, considerando-se uma taxa de abortamento de 10%, perda de pacientes por descontinuidade do seguimento ou mudança de endereço de 15% e exames de espirometria com resultado insatisfatório em 15%, estimou-se o tamanho amostral de 200 gestantes.

3.4 Dinâmica do projeto ProcriAR

O primeiro contato com as gestantes era feito pelos agentes comunitários de saúde (ACS), assim que as coordenadoras de campo (CC) responsáveis pelas UBSs identificassem mulheres com resultado positivo de gravidez, com IG calculada pela data da última menstruação inferior a 12 semanas. A IG deveria ser inferior a 12 semanas na data do recrutamento para que no dia da primeira avaliação, duas semanas após, elas chegassem com IG inferior a 13,86 semanas.

Nesse contato, explicava-se o projeto de pesquisa às gestantes, que eram convidadas a participar do estudo por meio do TCLE. Caso aceitassem participar, recebiam um cartão do projeto ProcriAR com a data da primeira avaliação no HCFMUSP; respondiam aos questionários de identificação e inquérito domiciliar, de acompanhamento clínico, de saúde e um questionário perinatal (para as demais vertentes do projeto); eram orientadas e instruídas sobre os exames a serem realizados (ultrassonografia, coleta de sangue e espirometria); e recebiam um bilhete único para as despesas de transporte público para ir e voltar do HCFMUSP. Esse bilhete era carregado com duas passagens pela supervisora de campo (SC) do projeto na véspera de cada consulta. A assistência pré-natal continuaria sendo feita na própria UBS, conforme rotina determinada pelos médicos da própria unidade.

Após a primeira visita, os ACS passavam CC das UBSs a quantidade de gestantes incluídas para que estes pudessem solicitar à SC do projeto (via telefone) a quantidade de APIs que deveriam ser preparados. Feito isso, esta mesma supervisora incluía as essas gestantes no site, e o pesquisador responsável pelo preparo dos filtros (Pastro, LDM) deveria verificar o número de inclusões para preparar os APIs. Imediatamente após a inclusão no site, agendava-se a primeira consulta no Ambulatório de Pré-Natal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Os APIs foram preparados no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da FMUSP e depois retirados e entregues nas UBSs pelo supervisor de campo. Nas UBSs, ficavam sob a responsabilidade dos coordenadores de campo, que os entregavam aos agentes de saúde e estes para as respectivas gestantes, que, mais uma vez, eram instruídas quanto ao seu uso correto.

O período de exposição à poluição compreendeu o tempo entre a visita do ACS e a primeira consulta no HCFMUSP, quando as gestantes eram orientadas a devolver os APIs, antes da realização do exame de espirometria. (Figura 4). Os amostradores eram enviados ao laboratório, desmontados e armazenados até a análise. Os filtros de NO₂ eram extraídos em até 24 horas e analisados por espectrofotometria; caso não fossem analisados após a extração, eram congelados por um período de até duas semanas. Os filtros de O₃ eram armazenados em placa de Petri em

temperatura ambiente e protegidos da luz, podendo ser analisados em qualquer momento após o término da exposição.

Figura 4 - Dinâmica do projeto ProcriAR envolvendo as coordenadoras de campo, os agentes comunitários de saúde, a supervisora de campo e os pesquisadores

3.5 Avaliações e procedimentos realizados durante a gestação

Após a inclusão das gestantes, foram programadas avaliações (consultas) no T1 e no T3 de acordo com a IG (Tabela 4).

Tabela 4 – Protocolo experimental especificando o momento das avaliações (trimestre da gestação), a correspondência em idade gestacional (em semanas) e os procedimentos realizados

Avaliações	Idade gestacional/ Semanas	Exames
1ª – Durante o T1	6 a 13,86	Recolhimento do API
2ª – Durante o T3	27 a 35	USG – Obtenção da idade gestacional Espirometria

3.6 Monitoramento da exposição de gestantes à poluição atmosférica

3.6.1 Amostradores passivos individuais (APIs) de dióxido de nitrogênio (NO₂) e de ozônio (O₃)

Para a amostragem de NO₂ e de O₃ foram utilizados APIs desenvolvidos no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Novaes *et al.*, 2010; Carneiro *et al.*, 2011; Vieira *et al.*, 2012; Saldiva De Andre *et al.*, 2014).

Os APIs eram compostos por quatro filtros de celulose de 37 milímetros de diâmetro (Energética; Rio de Janeiro - Brasil), sendo dois filtros para NO₂ e dois para O₃; quatro tubos plásticos, como os de filme fotográfico, com o fundo cortado para que haja o fluxo de ar (Dois brancos para filtros de NO₂ e dois pretos (protegidos da luz solar) para O₃); um molde de tecido confeccionado especialmente para este projeto onde os tubos contendo os filtros já impregnados com suas respectivas soluções eram inseridos e uma embalagem plástica protegida da luz.

A sequência de figuras abaixo demonstra o procedimento para o preparo dos filtros e montagem dos amostradores.

<p>Figura 5 - Filtros de celulose impregnados com solução absorvente para amostragem de dióxido de nitrogênio; Figura 6 - Filtros de celulose impregnados com solução índigo <i>blue</i> para amostragem de ozônio;</p>
<p>Figura 9 - Tubos plásticos a serem inseridos nos amostradores; Figura 10 - Amostrador passivo individual pronto para ser embalado;</p>
<p>Figura 11 - Amostrador passivo individual em embalagem de plástico transparente, explicativa Figura 12 - Amostrador passivo individual em embalagem de plástico final pro</p>
<p>Figura 13 e 14 - Aspecto dos filtros de dióxido de nitrogênio (à esquerda) e de ozônio (à direita) celulose antes da exposição (à esquerda) e após (à direita). nota-se identificação da gestante na borda do filtro.</p>

Após o preparo, os APIs eram entregues às gestantes juntamente com as instruções sobre o preparo para a espirometria (Figura 12) e as instruções também para o uso do próprio API (Figura 13).

Espirometria - Realizada no mesmo dia da ultrassonografia
Jejum de duas horas, inclusive de água
	Evitar refeições volumosas no dia do exame
	Não tomar café ou chá em ate seis horas antes do exame
	Não fumar no dia no exame
Medicamentos não devem ser suspensos	
DATA DA ESPIROMETRIA:	
Maiores informações: Luciana Pastro	
Telefone: XXXX-XXXX	

Figura 5 – Modelo das instruções para a realização da espirometria enviadas às gestantes

Figura 6 – Modelo das instruções para uso dos amostradores passivos individuais enviados às gestantes

Os APIs eram identificados de acordo com cada UBS e com o trimestre da gestação. No primeiro tubo era fixada uma etiqueta, que deveria ser preenchida pelo próprio agente comunitário no ato da entrega, contendo a data de entrega para a gestante e o nome do agente.

As gestantes utilizavam os APIs desde o momento do recebimento em suas residências até seu retorno ao HCFMUSP (aproximadamente 12 dias) no T1 e no T3. No momento da devolução dos APIs, os filtros foram conferidos para descartar algum dano; eles não podiam estar rasgados ou molhados. Quando não compareciam às avaliações ou quando esqueciam os amostradores em casa, as gestantes eram contatadas ou orientadas a

entregá-los na própria USB ou eles eram retirados de suas residências pelo agente comunitário. Quando na UBS, os APIs ficavam sob os cuidados da coordenadora de campo, eram retirados pela supervisora de campo e entregues ao responsável pela análise (Pastro, LDM).

A rotina para o preparo dos APIs foi determinada da seguinte maneira:

- Segunda-feira:
 - Preparo da solução absorvente para os filtros de NO₂: pipetar a solução nos filtros e levar à estufa por 24 horas;
 - Organização dos tubos plásticos (pretos e brancos) e dos amostradores de tecido de acordo com o número de gestantes incluídas;
 - Confeção das etiquetas de identificação (com nome da gestante e número do API), impressão das instruções para a realização da espirometria e uso do API;
 - Devolução dos APIs no HCFMUSP após a exposição pelas gestantes;
 - Desmontagem dos APIs e armazenamento dos filtros de NO₂ e O₃.
- Terça-feira:
 - Retirada dos filtros de NO₂ da estufa;
 - Inserção dos filtros de NO₂ e O₃ nos tubos plásticos e então nos amostradores de tecido: embalagem e identificação;

- Separação dos APIs de acordo com cada UBS para que a supervisora de campo os entregue;
- Extração dos filtros de NO_2 e análise, quando houver tempo.
- Quarta-feira:
 - Preparo da solução índigo *blue* para os filtros de O_3 da semana seguinte;
 - Pipetagem da solução nos filtros - levar à estufa por 30 minutos;
 - Retirada dos filtros de O_3 da estufa e análise da refletância inicial.
- Quinta-feira/Sexta-feira:
 - Análise dos filtros de NO_2 (por espectrofotometria) e O_3 (por refletância) que retornaram na amostragem anterior.

3.6.1.1 Dióxido de nitrogênio (NO₂)

O método permite que o ar contendo NO₂ a que a gestante está sendo exposta fique impregnado no filtro de celulose pelo processo de difusão.

Para a determinação da concentração de NO₂, 200µl de uma solução absorvente (trietanolamina (2%), guaiacol (0,05%) e metabissulfito de sódio (0,025%)) são impregnados nos filtros de celulose e levados à estufa a 37 °C por 24 horas (Lodge, 1988). Após esse processo, são identificados, inseridos nos tubos plásticos e mandados para a exposição; durante esse período, espera-se que o poluente reaja com a trietanolamina e seja convertido em íons nitrito.

Após a exposição, os íons nitrito são extraídos em volume de metanol conhecido (50 ml) por meio de um aparelho de banho ultrassônico (*ultrasonic cleaner* 5040D – Odontobras) (Figura 17) e determinados por calorimetria (Lodge, 1988) em espectrofotômetro de comprimento de onda de 550nm (Ultrospec 2100 pro – UV/visible Spectrophotometer, Amersham Biosciences) (Figura 18).

Figura 17 – Banho ultrassônico

Figura 18 - Espectrofotômetro

Os valores encontrados nessa análise são transformados em concentração de microgramas por metro cúbicos de NO_2 por meio de uma equação de correlação entre os valores dos monitoramentos passivo e o ativo. Essa equação foi obtida em estudo anterior no laboratório de poluição e utilizou como referência os valores da estação de monitoramento da CETESB, local em que os APIs ficaram expostos. O teste teve uma acurácia de 98,6% e precisão de 80% (Novaes *et al.*, 2007).

3.6.1.2 Ozônio (O₃)

A metodologia utilizada por meio dos APIs é um processo indireto para a determinação da concentração de O₃ na atmosfera. É usada para medir, através de um refletômetro, a degradação físico-química de uma solução (índigo *blue*) fixada ao filtro de celulose. Como a refletância é uma propriedade física de qualquer material, é possível medir a reflexão de um feixe de luz que incide sobre a sua superfície (Quintero, 2000; Saldiva De Andre *et al.*, 2014).

A solução (2g índigo *blue*/1 L água destilada) é preparada em banho ultrassônico (o mesmo utilizado para o preparo dos filtros de NO₂) durante 15 minutos. Após esse processo, os filtros de celulose dispostos em placa de *petri* de vidro são submersos na solução de índigo *blue* durante três minutos e levados à estufa a 80°C por 30 minutos. Assim que secam, os filtros são analisados por refletância ótica em um refletômetro (Figura 19), medindo-se sua cor azul original. Após a medição eles são acoplados nos tubos plásticos e mandados para a exposição ao poluente, na qual o O₃, um potente oxidante, converte uma parte de índigo em duas de insatina quando reage com a luz solar. Esse processo modifica a coloração do filtro, tornando possível observar o clareamento da cor azul que pode, dependendo da intensidade do processo, tornar-se amarelada. Ao final da exposição, uma

nova leitura no refletômetro é realizada (Quintero, 2000; Saldiva De Andre *et al.*, 2014).

Para o cálculo da concentração de ozônio, a relação entre as leituras obtidas nos APIs foram confrontadas com as leituras instrumentais de uma estação da CETESB, construindo-se uma equação de regressão (Saldiva De Andre *et al.*, 2014).

Figura 19 - Refletômetro

3.6.2 Companhia Ambiental do Estado de São Paulo – CETESB – Taboão da Serra - SP

Os municípios da Região Metropolitana de São Paulo contam com uma rede de 26 estações fixas de monitoramento. Essas estações têm a capacidade de processar, na forma de médias horárias, no próprio local e em tempo real, as amostragens de poluentes, temperatura e umidade relativa do ar em intervalos de cinco segundos. Essas médias são transmitidas para a central de telemetria, onde passam por validação técnica e são disponibilizadas no relatório anual da própria companhia (Cetesb, 2013).

A estação da CETESB da qual foram colhidos os dados MP_{10} em $\mu g/m^3$, foi a de Taboão da Serra, (Praça Nicola Vivilechio, 99 - Jardim Maria Rosa) por ser a mais próxima às UBSs (uma média de três quilômetros de distância entre elas).

Os dados foram calculados a partir das médias das médias horárias no mesmo período de utilização do API. Em alguns momentos (horas ou dias) a estação não mediu os dados de NO_2 por algum problema técnico ou mesmo por falta da captação do próprio poluente; por isso, algumas gestantes não têm esses dados. A Figura 20 indica a localização da estação da CETESB de Taboão da Serra (marcador verde) e das UBSs do Jardim

Boa Vista (marcador vermelho), Jardim São Jorge (marcador azul) e Paulo VI (marcador amarelo).

Figura 7 - Localização da unidade da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo de Taboão da Serra e das unidades básicas de saúde frequentadas pelas gestantes do projeto

FONTE: Google Maps.

3.7 Espirometria

A espirometria é parte fundamental da prova de função pulmonar. É a medida de volumes e fluxos pulmonares realizada durante manobras inspiratórias e expiratórias forçadas (Pereira, 2002).

Os principais parâmetros avaliados pela espirometria são CVF, que mede todo o ar exalado em uma expiração forçada; o VEF_1 , que tem forte correlação com sintomas e capacidade funcional e a razão VEF_1/CVF , que caracteriza a presença ou a ausência de obstrução ao fluxo aéreo. A espirometria é capaz também de medir parâmetros, como o fluxo expiratório forçado médio de um ponto da manobra até outro, representado pelo $FEF_{x-y\%}$. O principal fluxo medido dessa forma é o $FEF_{25\%-75\%}$, que representa o esvaziamento das vias aéreas intermediárias. (Gráfico 1). Durante a manobra forçada, pode-se determinar o pico de fluxo expiratório (PFE) que reflete a intensidade do esforço durante o exame (Gehring *et al.*, 2013; Kubota *et al.*, 2014).

Os valores absolutos de CVF, VEF_1 são medidos em litros e os $FEF_{25\%-75\%}$ e PFE, em litros por minuto. Além dos valores absolutos, esses parâmetros podem ser expressos em porcentagem do valor predito. O valor predito é calculado de acordo com sexo, idade, altura e raça (Pereira *et al.*, 2007).

Gráfico 1 – Fluxo expiratório forçado durante uma expiração forçada.

Os exames foram executados por pesquisadores (Pastro, LDM e Lemos, M) treinados no Laboratório de Função Pulmonar da Disciplina de Pneumologia Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP e, capacitados para preparar e calibrar os equipamentos, instruir as pacientes, realizar os testes, verificar os critérios de aceitação e reprodutibilidade das curvas e, por fim, fazer a limpeza e antisepsia dos equipamentos. Todos os exames passaram por subsequente análise e validação de um pesquisador associado - pneumologista. (Fernandes, FLA).

3.7.1 Técnica para realização da espirometria

As técnicas e a seleção dos valores obtidos foram realizadas de acordo com as diretrizes para o teste de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia publicadas por Carlos Alberto de Castro Pereira e colaboradores em 2002 (Pereira, 2002).

O espirômetro foi calibrado diariamente, conferindo-se os dados de temperatura e pressão atmosférica.

O primeiro passo era verificar a idade (anos) e aferir a estatura (metros) e o peso (quilogramas) da gestante para que o equipamento pudesse gerar os valores preditos. Feito isso, a paciente era acomodada em um ambiente tranquilo e privado, onde era solicitado que respondesse a um questionário para confirmar a ausência de doenças pulmonares, seu histórico tabágico e a exposição ocupacional à poluentes

O técnico responsável descrevia cuidadosamente as manobras do teste com ênfase na necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal que deveria ser colocada sobre a língua e entre os lábios bem fechados (se necessário, o procedimento era demonstrado com um bucal). O clipe nasal foi utilizado para que se evitasse vazamento de ar pelo nariz, o que interferiria nas medidas. A paciente deveria ser mantida sentada, com a coluna ereta e a cabeça mantida em uma posição neutra e fixa (Figura 22).

Para início do exame, a gestante deveria realizar quatro respirações tranquilas no VC, seguidas de uma inspiração máxima e uma expiração forçada, sustentada até que o técnico ordenasse a interrupção (por tempo maior que seis segundos ou até se atingir um platô - verificado pela curva fluxo X volume). Após a expiração máxima, a paciente fazia uma nova inspiração CPT.

Figura 21 - Paciente voluntária realizando a espirometria

A análise dos critérios de validação das curvas e da qualidade das manobras podem ser realizadas através das curvas fluxo X volume (Gráfico 2) e volume X tempo (Gráfico 3). São necessárias três curvas aceitáveis e

duas reproduzíveis de um total de até oito tentativas para que se considere o exame adequado. Após oito tentativas, há um desgaste por parte da paciente e as manobras não saem como se deseja, sendo recomendada a interrupção do teste.

Gráfico 2 – Exemplo explicativo de uma curva fluxo – volume obtida em teste espirométrico

Gráfico 3 – Exemplo explicativo de uma curva volume – tempo obtida em teste espirométrico

Os critérios para a aceitação da curva incluem:

- Início abrupto;
- Pico evidente;
- Platô maior que um segundo ou tempo de expiração maior que seis segundos;
- Inspiração máxima;
- Volume retroextrapolado menor do que 5% da CVF ou 150 ml (o que for maior). Calculado quando se passa uma reta pelo trecho mais vertical da curva volume-tempo e outra vertical a partir da intersecção

com o eixo das abscissas (tempo), é importante para a detecção para início do teste (Gráfico 4).

Gráfico 4: Demonstração gráfica dos critérios de aceitação para as curvas espirométricas

Para que sejam reprodutíveis:

- Os dois maiores valores (primeira e segunda manobras) de VEF_1 e CVF devem diferir entre si menos de 150 ml; a melhor manobra é selecionada (pelo técnico, e não pelo equipamento) a partir do maior valor da soma entre VEF_1 e CVF. Há exemplo de um teste de espirometria na Tabela 5.

Tabela 5 – Variáveis espirométricas obtidas através do exame de espirometria e os valores alcançados nas três melhores manobras

Parâmetro	Predito	Melhor manobra	% do predito	Segunda manobra	% do predito	Terceira manobra	% do predito
CVF (L)	3,62	3,01	83	3,00	83	2,95	81
VEF₁ (L)	3,04	2,90	95	2,83	93	2,84	93
VEF₁/ CVF	0,84	0,96	114	0,94	112	0,96	114
PFE (L/S)	7,58	6,80	90	6,19	82	6,76	89
FEF_{25-75%} (L/s)	3,30	3,61	109	3,61	110	3,53	107

Neste trabalho foram verificados, através de espirômetro baseado em pneumotacógrafo acoplado a um computador com programa específico para análise da função pulmonar (Koko-PFT System Windows versão 4.1.X) (Figura 23), os índices espirométricos de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e PFE (dados relativos desse parâmetro não constam para gestantes menores de 18 anos).

Figura 22- Espirômetro Koko-PFT System Windows versão 4.1X

Todos os testes espirométricos foram realizados sempre no mesmo período do dia para que não houvesse influência circadiana sobre a função pulmonar. Todos os testes foram avaliados por um pneumologista que laudou o exame e excluiu os testes cujas manobras não apresentavam qualidade suficiente para sua aceitação. Exemplos de exames que foram qualificados ou não qualificados após a avaliação do pneumologista encontram-se no Anexo 7.4 e Anexo 7.5, respectivamente.

3.8 Análise estatística

Para a caracterização e o resumo das variáveis do estudo utilizamos mediana, valores mínimos e máximos para as variáveis quantitativas e frequência absoluta e relativa (%) para as variáveis qualitativas.

Além das medidas-resumo, apresentamos os resultados amostrais por meio de gráficos de setores, de barras, histogramas e gráficos de perfil mediano.

Na análise inferencial, testes não paramétricos foram utilizados. Quando o interesse era comparar dois grupos em relação a uma variável quantitativa ou qualitativa ordinal, utilizamos o teste de Mann-Whitney para grupos independentes e o teste de Wilcoxon para grupos dependentes.

Para avaliar dois fatores, um entre indivíduos e outro, intraindivíduos (medidas repetidas), utilizamos a análise não paramétrica para medidas repetidas.

Dados com medidas repetidas são caracterizados pela observação de uma mesma variável resposta duas ou mais vezes em cada unidade amostral. Quando as repetições são observadas cronologicamente, diz-se que os dados são longitudinais. Nesse contexto, estudos com um ou mais fatores entre unidades amostrais são usualmente analisados por meio de ANOVA para medidas repetidas quando a distribuição subjacente é normal

(Kutner, 2005). Nos casos em que essa suposição não é sustentável ou é questionável, técnicas não paramétricas podem ser utilizadas. Essas técnicas produzem resultados análogos àqueles obtidos por meio de ANOVA para medidas repetidas e podem ser utilizadas mesmo quando a forma da variável resposta não é conhecida. Além disso, não necessitam que a estrutura de covariância intraunidades amostrais seja especificada e permitem a análise de variáveis respostas contínuas, discretas e ordinais.

O modelo de regressão logística foi ajustado para verificar se há indícios de influência das variáveis: tabagismo e paridade nos grupos de poluição do primeiro quartil (Q1) e do quarto quartil (Q4).

3.9 Caracterização da amostra

A partir da amostra total de 120 gestantes seleccionadas, foram verificados os seguintes parâmetros:

- Estatura (metros) → Mediana igual a 1,602 e valores mínimos (Mín) e máximos (Máx) de 1,416 e 1,759, respectivamente;
- Peso (quilogramas) → No T1 a mediana foi equivalente a 67,325 (Mín – Máx, de 41,600 e 112,400) e no T3 a mediana foi de 76,275 (Mín e Máx, de 50,350 e 115,500);

- Idade (anos) (Gráfico 5) → A idade mínima foi de 15 anos e a máxima, de 41, com mediana de 22,5 anos.

Gráfico 5 – Histograma de idade das gestantes deste subprojeto do ProcriAR

- Raça (Gráfico 6) → Branca (38 gestantes); parda (66 gestantes); e negra (16 gestantes).

Gráfico 6 – Gráfico de setores da raça das gestantes deste subprojeto do ProcriAR

- Estado civil (Gráfico 7) → Solteira (39 gestantes); casada (44 gestantes); união consensual (35 gestantes); e separada (duas gestantes).

Gráfico 7 – Gráfico de setores do estado civil das gestantes deste subprojeto do ProcriAR

- Nível de escolaridade (Gráfico 8) → Ensino Fundamental incompleto (30 gestantes); Ensino Fundamental completo (nove gestantes); Ensino Médio incompleto (21 gestantes); Ensino Médio completo (47 gestantes); Superior incompleto (quatro gestantes); e Superior completo (nove gestantes).

Gráfico 8 – Gráfico de barras do nível de escolaridade das gestantes deste subprojeto do ProcriAR

- Ocupação → Dona de casa (35 gestantes - 29,2%); empregada doméstica (nove gestantes - 7,5%); desempregada (oito gestantes - 6,7%); auxiliar de serviços gerais (sete gestantes - 5,8%); cabeleireiras e/ou manicures (cinco gestantes - 4,2%); e as 56 restantes (46,6%) dividiam-se em outras profissões.

- Renda mensal com base no salário mínimo (SM) do ano de 2011 → Menos de meio SM (uma gestante); meio a um SM (13 gestantes), ou seja, com uma renda de 273 a 545 reais; entre um e três SM (68 gestantes); entre três e cinco SM (15 gestantes); não sabiam informar a renda (seis gestantes); e 17 gestantes não quiseram informar.

Gráfico 9 – Gráfico de barras da renda mensal das gestantes deste subprojeto do ProcriAR

_____ Resultados

4 RESULTADOS

Para este estudo foram avaliadas 221 pacientes no período de Agosto de 2011 a Maio de 2013. Neste período, 101 gestantes foram excluídas do projeto devido às seguintes condições: 25 gestantes por aborto, 18 por desistência, 10 mudaram para fora da área de recrutamento e 48 gestantes tiveram o exame de espirometria classificado como inadequado após oito tentativas em um dos dois momentos (Gráfico 10). Com isso, os dados analisados foram referentes a 120 gestantes que apresentavam as duas espirometrias (240 exames) e os dois APIs de T1 e T3 adequados para a análise.

Gráfico 10 – Gráfico de barras das gestantes excluídas durante este subprojeto do ProcriAR - HCFMUSP Agosto 2011 – Maio 2013

A IG das gestantes voluntárias variou de 6,70 a 13,86 semanas no T1 e de 29,30 a 34,70 semanas no T3.

4.1 Análise dos amostradores passivos individuais e dos dados da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo das gestantes expostas aos poluentes atmosféricos

Foram avaliadas as medidas de exposição aos poluentes de 120 gestantes, no T1 e T3 da gestação totalizando 480 filtros de NO₂ e 480 filtros de O₃.

As medidas-resumo relacionadas à exposição aos poluentes capturados pelos APIs e os dados de poluentes coletados dos relatórios da CETESB nos dois momentos são descritos na tabela 14. A quantidade de NO₂ medida no API foi significativamente menor no T3 (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação dos poluentes coletados pelos amostradores passivos individuais e pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo no primeiro e no terceiro trimestres da gestação– HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013

Variável		T1 (n = 120)		T3 (n = 120)		Sig (p)
		Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx	
API	NO ₂	48,555	17,420 – 86,750	48,255	14,560 – 87,450	0,001
	O ₃	8,080	5,310 – 13,720	8,050	5,200 – 16,170	0,669
CETESB	NO ₂ *	68,860	48,000 – 97,200	68,070	32,530 – 100,50	0,088
	MP ₁₀	32,680	22,980 – 56,560	32,075	18,900 – 54,850	0,437

(*) O poluente NO₂ teve n = 119 gestantes no primeiro trimestre e n = 109 no terceiro trimestre

Teste: Wilcoxon

O tabagismo não influenciou a concentração de poluentes nos APIs analisados (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação dos poluentes coletados pelos amostradores passivos individuais no primeiro e no terceiro trimestres da gestação entre as voluntárias tabagistas e as não tabagistas– HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Variável		Tabagista (n = 17)		Não tabagista (n = 113)		Sig (p)	
		T	Mediana	Mín – Máx	Mediana		Mín – Máx
API	NO ₂	1	49,180	18,830 – 86,750	44,190	17,420 – 70,360	0,513
		3	42,330	14,560 – 78,500	37,480	21,370 – 59,300	0,301
	O ₃	1	8,080	5,310 – 13,720	8,140	5,510 – 10,710	0,572
		3	8,080	5,200 – 16,170	7,880	5,670 – 9,720	0,203

Teste: Mann-Whitney

4.2 Análise da espirometria

Para avaliação das variáveis espirométricas, foram avaliadas 240 espirometrias de 120 gestantes.

De acordo com os valores absolutos e preditos obtidos através da espirometria, descritos na Tabela 8, pôde-se observar que as medianas dos valores absolutos da CVF no T3 (3,475 L) foram estatisticamente menores do que as medianas no T1 (3,690 L) ($p < 0,0001$), e que, as medianas dos valores absolutos do VEF₁ também foram estatisticamente menores no T3 (mediana igual a 2,950 L), do que no T1, (mediana igual a 3,080 L) ($p < 0,001$). Nos valores preditos da espirometria, as medianas da CVF no T3 (97,5%) foram estatisticamente menores que no T1 (101%) ($p < 0,0001$), e os valores preditos das medianas do VEF₁, também foram estatisticamente menores no T3 (96%) do que no T1 (99%) ($p < 0,0001$).

Tabela 8— Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação— HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013

Variável	T1 (n = 120)		T3 (n =120)		Sig (p)
	Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín – Máx	
CVF	3,690	2,650 – 4,890	3,475	2,670 – 5,000	< 0,0001
VEF₁	3,080	2,150 – 4,120	2,950	2,120 – 4,050	< 0,0001
Absoluto VEF₁/CVF	0,840	0,700 – 0,970	0,840	0,720 – 0,980	0,549
FEF_{25-75%}	3,335	1,630 – 5,790	3,355	1,540 – 5,330	0,178
PFE	6,135	3,780 – 9,760	6,150	3,720 – 9,060	0,092
CVF	101	79 – 126	97,5	74 – 128	< 0,0001
VEF₁	99	78 – 130	96	73 – 125	< 0,0001
Relativo VEF₁/CVF	97	83 – 116	99	83 – 114	0,252
FEF_{25-75%}	94	51– 173	94,5	46 – 151	0,395
PFE*	80	49– 127	80	48 – 117	0,205

(*) PFE teve n = 101 gestantes no primeiro trimestre; n = 102 gestantes no terceiro trimestre
 Teste: Wilcoxon

Com relação à avaliação da espirometria segundo a paridade, verificou-se que 54 gestantes (45%) eram primigestas e as outras 66 gestantes (55%) múltiparas (Tabela 9).

As medianas dos valores absolutos da relação VEF₁/CVF tiveram diferenças estatisticamente significativas entre as primigestas e múltiparas. No T1 as medianas foram de 0,860 e 0,820 L (p = 0,000) e no T3 foram de 0,850 e 0,840 L (p = 0,003) para primigestas e múltiparas respectivamente.

Em relação à mediana dos valores absolutos do FEF_{25-75%} houve diferenças estatisticamente significativas entre as primigestas e múltiparas. Nota-se que, no T1, as medianas foram de 3,710 e 3,235 L/min (p = 0,003) e no T3 foram de 3,590 e 3,260 L/min (p = 0,037) para primigestas e múltiparas respectivamente.

Quanto aos valores preditos da relação VEF_1/CVF observa-se que, no T1, os valores foram de 99% e 96% ($p = 0,025$) entre as primigestas e múltiparas, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 9- Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação das voluntárias primigestas e das múltiparas - HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013

2013							
Variável	T	Primigesta (n = 54)		Múltipara (n = 66)		Sig (p)	
		Mediana	Mín – Máx	Mediana	Mín – Máx		
Absoluto	CVF	1	3,665	2,650 – 4,890	3,695	2,890 – 4,700	0,498
		3	3,465	2,670 – 5,000	3,490	2,720 – 4,890	0,677
	VEF ₁	1	3,175	2,290 – 4,070	2,970	2,150 – 4,120	0,089
		3	3,010	2,240 – 4,000	2,905	2,120 – 4,050	0,301
	VEF ₁ /CVF	1	0,860	0,750 – 0,960	0,820	0,700 – 0,970	<0,0001
		3	0,850	0,750 – 0,980	0,840	0,720 – 0,960	0,003
	FEF _{25-75%}	1	3,710	2,100 – 5,290	3,235	1,630 – 5,790	0,003
		3	3,590	1,960 – 5,330	3,260	1,540 – 4,840	0,037
	PFE	1	6,170	3,870 – 9,400	6,070	3,780 – 9,760	0,239
		3	6,295	3,770 – 8,840	6,120	3,720 – 9,060	0,262
Relativo	CVF	1	101	79 – 126	101,5	82 – 123	0,870
		3	97	74 – 180	98	75 – 121	0,675
	VEF ₁	1	102	80 – 130	98,5	78 – 121	0,059
		3	97	75 – 125	95	73 – 122	0,146
	VEF ₁ /CVF	1	99	84 – 108	96	83 – 116	0,025
		3	99	83 – 127	98,5	85 - 114	0,749
	FEF _{25-75%}	1	98	51 – 161	90	53 – 173	0,068
		3	98	46 – 121	94	50 – 150	0,616
	PFE*	1	82	50 – 114	80	49 – 127	0,234
		3	81	51 – 128	79	48 – 117	0,298

(*) PFE teve n = 41 para primigestas e n = 60 gestantes múltiparas no primeiro trimestre; e teve n = 41 para primigestas e n = 61 gestantes múltiparas no terceiro trimestre
 Teste: Mann-Whitney

Das 120 gestantes analisadas, 17 (14,17%) fumavam de um a dez cigarros por dia durante toda a gestação. As variáveis espirométricas foram avaliadas segundo a ocorrência ou não de tabagismo, sendo que se

observou que os valores absolutos da CVF no T1 foram estatisticamente maiores nas tabagistas (mediana de 3,710 L) quando comparadas com as não tabagistas (mediana de 3,450 L), com p igual a 0,042 (Tabela 10).

Quando relacionado com as variáveis espirométricas durante o T3, os valores absolutos do VEF_1 foram estatisticamente maiores nas tabagistas (mediana de 3,840 L) quando comparado às não tabagistas (mediana de 2,950 L), ($p = 0,039$). Os valores absolutos do $FEF_{25-75\%}$, também foram 0,350 L estatisticamente maiores nas pacientes não tabagistas quando comparadas com as não tabagistas ($p = 0,024$).

Os valores preditos do PFE das tabagistas tiveram mínimo de 48% e máximo de 117% e foram estatisticamente maiores do que os das não tabagistas, que tiveram mínimo de 51% e máximo de 88% para o predito do PFE ($p = 0,021$).

Tabela 10- Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação das voluntárias tabagistas e das não tabagistas – HCFMUSP - Agosto 2011 - Maio 2013

2018							
Variável		T	Tabagista (n = 17)		Não tabagista (n = 113)		Sig (p)
			Mediana	Mín – Máx	Mediana	Mín – Máx	
Absoluto	CVF	1	3,710	2,710 – 4,890	3,450	2,650 – 4,390	0,042
		3	3,530	2,670 - 5,000	3,320	2,920 – 3,940	0,074
	VEF ₁	1	3,110	2,150 – 4,120	2,960	2,290 – 3,380	0,115
		3	2,950	2,120 – 4,050	3,840	2,230 – 3,130	0,039
	VEF ₁ /CVF	1	0,840	0,700 – 0,970	0,840	0,710 – 0,960	0,842
		3	0,840	0,730 – 0,980	0,830	0,720 – 0,950	0,154
	FEF _{25-75%}	1	3,430	1,630 – 5,590	3,260	1,630 – 4,210	0,447
		3	3,420	1,550 – 5,330	3,070	1,540 – 4,090	0,024
	PFE	1	6,220	3,780 – 9,760	5,920	4,020 – 7,240	0,055
		3	6,200	3,720 – 9,060	5,580	3,890 – 6,830	0,078
Relativo	CVF	1	120	79 – 126	96	87 – 110	0,064
		3	98	78 – 128	94	78– 111	0,131
	VEF ₁	1	100	78 – 130	99	80 – 108	0,144
		3	96	73 – 125	95	75 – 106	0,081
	VEF ₁ /CVF	1	97	86 – 116	99	85 – 105	0,734
		3	99	83 – 114	97	85– 103	0,252
	FEF _{25-75%}	1	94	51 – 173	93	53 – 156	0,416
		3	98	50 – 151	93	46– 135	0,076
	PFE*	1	82	49 – 127	78	50– 97	0,092
		3	80	48 – 117	70	51 – 88	0,021

(*) PFE teve n = 14 para tabagistas e n = 87 para não tabagistas no primeiro trimestre; teve PFE teve n = 14 para tabagistas e n = 88 para não tabagistas no terceiro trimestre
 Teste: Mann-Whitney

4.3 Avaliação dos efeitos da poluição atmosférica na função pulmonar das gestantes diagnosticados pela espirometria

Devido à pouca variabilidade na exposição à poluição na amostra geral, optou-se por analisar o Q1 e o Q4 de exposição à poluição de cada um dos poluentes no T1 e no T3 a fim de comparar os dois grupos extremos da poluição na amostra.

4.3.1 Primeiro trimestre (T1)

Com o intuito de comparar os grupos segundo a exposição aos poluentes (Q1 e o Q4) ao longo do tempo (T1 e T3) utilizou-se a análise não paramétrica para medidas repetidas.

- NO₂ do API

No primeiro trimestre os valores do NO₂ capturados pelos APIs variaram de 17,420 µg/m³ a 86,750 µg/m³. A mediana no Q1 foi de 32,260 µg/m³ e compreendeu 31 gestantes, e no Q4 a mediana foi de 68,235 µg/m³ com 30 gestantes. Os casos foram analisados, levando-se em consideração a classificação no Q1 e no Q4 no T1, independentemente do quartil de poluição em que os casos se encontravam no T3.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de exposição ao MP₁₀, segundo tabagismo ($p = 0,680$) e paridade ($p = 0,562$).

Na Tabela 11 esta apresentada a comparação dos grupos entre si e ao longo do tempo.

Tabela 11- Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação no o primeiro e o quarto quartil do dióxido de nitrogênio coletado no primeiro trimestre - HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Variável	T	Q1 (n = 31)		Q4 (n = 30)		Entre grupos	Interação	
		Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx			
NO ₂ (µg/m ³)	1	32,260	17,420 – 39,120	68,235	60,00 – 86,750	-----	-----	
Absolutos	CVF	1	3,490	2,960 – 4,840	3,695	2,650 – 4,390	0,593	0,338
		3	3,320	2,720 – 4,650	3,465	2,670 – 4,890		
	VEF ₁	1	2,950	2,330 – 3,890	3,150	2,150 – 4,120	0,315	0,072
		3	2,870	2,230 – 3,740	2,930	2,120 – 4,050		
	VEF ₁ /CVF	1	0,810	0,710 – 0,960	0,850	0,740 – 0,940	0,332	0,036
		3	0,840	0,720 – 0,980	0,840	0,740 – 0,910		
	FEF _{25-75%}	1	2,830	1,630 – 5,200	3,385	1,630 – 5,790	0,296	0,090
		3	3,390	1,540 – 4,960	3,300	1,550 – 4,840		
	PFE	1	6,190	3,910 – 8,440	6,095	3,780 – 9,760	0,797	0,900
		3	6,030	3,720 – 8,400	6,085	3,770 – 9,060		
Preditos	CVF	1	103	82 – 123	102	81 – 119	0,566	0,452
		3	95	75 – 112	98,5	80 – 122		
	VEF ₁	1	96	80 – 116	101	78 – 121	0,225	0,427
		3	95	75 – 116	95,5	73 – 122		
	VEF ₁ /CVF	1	94	84 – 108	97,5	85 – 116	0,150	0,065
		3	97	85 - 107	98	84 - 108		
	FEF _{25-75%}	1	80	51 – 161	97,5	69 – 169	0,042	0,107
		3	92	46 - 151	98,5	50 - 147		
	PFE*	1	78	50 – 110	84	49– 127	0,104	0,784
		3	71,5	48 - 108	80	55 - 117		

(*) PFE teve n = 24 no primeiro quartil e n = 22 no quarto quartil
 Teste: Análise não paramétrica para medidas repetidas

Em relação aos valores preditos do FEF_{25-75%} observa-se que, independentemente do momento (T1 ou T3), o grupo de gestantes que estavam no Q4 (mediana 97,5% para o T1 e mediana 98,5% para o T3) teve valores preditos desta variável estatisticamente maiores do que o grupo de gestantes que estava no Q1 (mediana 80% para o T1 e mediana 92% para o T3) (p = 0,042) (Gráfico 11).

Gráfico 11: Gráfico do perfil mediano dos valores preditos do FEF_{25-75%} no decorrer dos trimestres em relação a análise entre os grupos do primeiro e do quarto quartil do dióxido de nitrogênio coletado no primeiro trimestre– HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Em relação aos valores absolutos da relação VEF₁/CVF observa-se que o comportamento dos valores desta variável no Q1 e no Q4, do poluente em questão, não foi o mesmo ao longo do tempo (T1 e T3) ($p = 0,036$). No T1 a mediana do VEF₁/CVF no Q1 foi de 0,810 L e no Q4 foi de 0,850 L, sem que se observasse diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a exposição à poluição ($p = 0,115$). No T3, os valores absolutos da relação VEF₁/CVF tiveram mediana igual a 0,840 L sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a exposição à poluição ($p = 0,912$). Nota-se que os valores absolutos da relação VEF₁/CVF no Q4 não diferem de forma estatisticamente significativa em

relação ao momento avaliado (T1 e T3) ($p = 0,442$). Já no Q1 houve diferença estatisticamente significativa entre os valores absolutos da relação VEF_1/CVF , sendo que esses foram mais elevados no T3 que no T1 ($p = 0,026$) (Gráfico 12).

Gráfico 12: Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos da relação VEF_1/CVF no decorrer dos trimestres em relação à análise da interação do primeiro e do quarto quartil do dióxido de nitrogênio coletado no primeiro trimestre– HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

- O_3 do API

No primeiro trimestre os valores do O_3 capturados pelos APIs variaram de $5,310 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $13,720 \mu\text{g}/\text{m}^3$. A mediana no Q1 foi de $7,34 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e

compreendeu 31 gestantes; no Q4 a mediana foi de 8,965 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ com 30 gestantes. Os casos foram analisados levando-se em consideração a classificação no Q1 e no Q4 no T1, independente do quartil de poluição em que os casos se encontravam no T3 (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação no primeiro e o quarto quartil do ozônio coletado no primeiro trimestre - HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

TICR MOSF - Agosto 2011 - Maio 2013								
Variável		Q1 (n = 31)		Q4 (n = 30)		Entre grupos	Interação	
	T	Mediana	Mín – Máx	Mediana	Mín – Máx			
O ₃ (µg/m ³)	1	7,345	5,310 – 7,900	8,965	8,650 – 13,720	-----	-----	
Absolutos	CVF	1	3,610	2,650 – 4,710	3,745	2,940 – 4,390	0,326	0,480
		3	3,405	2,720 – 4,780	3,550	2,730 – 4,280		
	VEF ₁	1	2,950	2,290 – 3,810	3,155	2,350 – 3,680	0,228	0,065
		3	2,890	2,230 – 4,000	2,990	2,240 – 3,630		
	VEF ₁ /CVF	1	0,820	0,710 – 0,970	0,840	0,700 – 0,960	0,615	0,070
		3	0,845	0,720 – 0,980	0,840	0,730 – 0,980		
	FEF _{25-75%}	1	3,325	1,630 – 4,790	3,600	1,630 – 5,600	0,485	0,035
		3	3,445	1,540 – 4,830	3,370	1,670 – 4,960		
	PFE	1	6,190	3,780 – 8,440	6,015	4,020 – 7,240	0,309	0,672
		3	6,230	4,780 – 8,400	6,225	3,770 – 7,180		
Preditos	CVF	1	99	82 – 123	103,5	83 – 122	0,338	0,122
		3	96	75 – 115	98,5	78 – 122		
	VEF ₁	1	97	80 – 116	102,5	80 – 118	0,355	0,004
		3	96	75 – 116	95,5	77 – 116		
	VEF ₁ /CVF	1	97	84 – 116	97,5	83 – 108	0,791	0,156
		3	100	85 – 114	98,5	84 – 106		
	FEF _{25-75%}	1	91	53 – 133	96	55 – 161	0,875	0,072
		3	97	46 – 145	93,5	56 – 151		
	PFE*	1	80	49 – 110	80,5	50 – 97	0,560	0,513
		3	80	59 – 108	78	51 – 92		

(*) PFE teve n = 28 no primeiro quartil e n = 25 no quarto quartil
 Teste: Análise não paramétrica para medidas repetidas

Em relação aos valores absolutos de $FEF_{25-75\%}$ observa-se que o comportamento dos valores desta variável, Q1 e Q4, do poluente em questão, não foi o mesmo ao longo do tempo (T1 e T3) ($p = 0,035$). Porém, ao se avaliar as comparações marginais, não foram observadas diferenças significativas.

No T1, a mediana dos valores absolutos do $FEF_{25-75\%}$ no Q1 foi de 3,325 L/min e no Q4, de 3,600 L/min, sem que se observasse diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a exposição à poluição ($p = 0,180$). No T3, os valores absolutos do $FEF_{25-75\%}$ tiveram mediana de 3,345 L/min e 3,370 L/min para o Q1 e o Q4 respectivamente ($p = 0,926$). Nota-se que no Q1 não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores absolutos do $FEF_{25-75\%}$ no decorrer do tempo entre os grupos segundo a exposição à poluição (T1 mediana de 3,325 L/min e T3 mediana de 3,445 L/min) ($p = 0,161$). No Q4, os valores absolutos do $FEF_{25-75\%}$ também não diferiram significativamente em relação ao momento avaliado (T1 mediana de 3,600 L/min e T3 mediana de 3,370 L/min) ($p = 0,105$) (Gráfico 13).

Gráfico 13: Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos do FEF_{25-75%} no decorrer dos trimestres em relação à análise da interação do primeiro e do quarto quartil do ozônio coletado no primeiro trimestre– HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Em relação aos valores preditos do VEF₁ observa-se que o comportamento dos valores desta variável, no Q1 e no Q4, do poluente em questão, não foi o mesmo ao longo do tempo (T1 e T3) ($p = 0,004$).

No T1, a mediana dos valores preditos do VEF₁ no Q1 foi de 97%, e no Q4, de 102,5%, sem que se observasse diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a exposição à poluição ($p = 0,061$). No T3, os valores preditos do VEF₁ foram estatisticamente semelhantes entre os grupos segundo a exposição à poluição, com mediana de 96% e 95,5% para o Q1 e o Q4 respectivamente ($p = 0,904$). Nota-se que, no Q1 não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores preditos do VEF₁ no

decorrer do tempo (T1 mediana de 97% e T3 mediana de 96%) ($p = 0,766$). Já no Q4 os valores preditos do VEF_1 diferiram de forma estatisticamente significativa em relação ao momento avaliado (T1 mediana de 102,5% e T3 mediana de 95,5%) ($p < 0,001$) (Gráfico 14).

Gráfico 14: Gráfico do perfil mediano dos valores preditos do VEF_1 no decorrer dos trimestres em relação à análise da interação do primeiro e quarto quartil do ozônio coletado no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

- MP_{10} da CETESB

No primeiro trimestre o valor de MP_{10} da CETESB variou de 22,980 a 56,560 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. A mediana no Q1 foi de 28,880 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e compreendeu 30

gestantes; no Q4, a mediana foi de 46,050 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ com 28 gestantes. Os casos foram analisados levando-se em consideração a classificação no Q1 e no Q4 no T1, independente do quartil de poluição em que os casos se encontravam no T3 (Tabela 14).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de exposição ao NO_2 , segundo tabagismo ($p = 0,999$) e paridade ($p = 1,000$).

Na Tabela 13 esta apresentada a comparação dos grupos entre si e ao longo do tempo.

Tabela 13- Comparação das variáveis espirométricas no primeiro e no terceiro trimestres da gestação no primeiro e o quarto quartil do material particulado coletado no primeiro trimestre - HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Variável	T	Q1 (n = 30)		Q4 (n = 28)		Entre grupos	Interação	
		Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx			
MP ₁₀ (µg/m ³)	1	28,880	22,980 – 30,990	46,050	42,670 – 56,560	-----	-----	
Absolutos	CVF	1	3,780	2,950 – 4,890	3,520	2,710 – 4,710	0,040	0,605
		3	3,580	3,060 – 5,000	3,265	2,670 – 4,780		
	VEF ₁	1	3,180	2,480 – 4,010	2,915	2,150 – 4,070	0,035	0,968
		3	3,065	2,460 – 3,950	2,840	2,210 – 4,000		
	VEF ₁ /CVF	1	0,835	0,700 – 0,950	0,840	0,720 – 0,970	0,839	0,108
		3	0,840	0,750 – 0,910	0,850	0,740 – 0,960		
	FEF _{25-75%}	1	3,655	1,950 – 5,480	3,375	1,630 – 5,290	0,304	0,255
		3	3,550	2,050 – 4,830	3,435	1,550 – 5,330		
	PFE	1	6,675	3,870 – 9,760	5,995	4,040 – 8,440	0,083	0,017
		3	6,335	3,890 – 9,060	6,035	3,770 – 8,840		
Preditos	CVF	1	102,5	86 – 122	100	81 – 114	0,169	0,714
		3	98	81 – 128	92	75 – 115		
	VEF ₁	1	100	82 – 121	98	78 – 117	0,100	0,918
		3	98,5	80 – 125	94	73 – 116		
	VEF ₁ /CVF	1	98	83 – 112	97,5	85 – 116	0,481	0,141
		3	98	83 – 107	100	84 – 114		
	FEF _{25-75%}	1	96	54 – 173	92	58 – 133	0,970	0,650
		3	100	51 – 150	95,5	50 – 143		
	PFE*	1	85	61 – 127	80	55 – 110	0,191	0,023
		3	83	51 – 117	80	55 – 108		

(*) PFE teve n = 24 no primeiro quartil e n = 27 no quarto quartil
 Teste: Análise não paramétrica para medidas repetidas

Em relação ao valor absoluto da CVF observa-se que o comportamento dos valores desta variável, Q1 e Q4, do poluente em questão, não foi o mesmo ao longo do tempo (T1 e T3). O grupo de gestantes que estava no Q4 teve valores absolutos da CVF estatisticamente menores do que o grupo de gestantes que estava no Q1 (p = 0,040) (Gráfico 15).

Gráfico 15: Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos da CVF no decorrer dos trimestres em relação à análise entre os grupos do primeiro e do quarto quartil do material particulado coletado no primeiro trimestre– HCFMUSP -Agosto 2011 – Maio 2013

O mesmo ocorreu para os valores absolutos do VEF_1 observa-se que o comportamento dos valores desta variável, Q1 e Q4, do poluente em questão, não foi o mesmo ao longo do tempo (T1 e T3). O grupo de gestantes que estava no Q4 teve valores absolutos do VEF_1 estatisticamente menores do que o grupo de gestantes que estava no Q1 ($p = 0,035$) (Gráfico 16).

Gráfico 16: Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos do VEF₁ no decorrer dos trimestres em relação à análise entre os grupos do primeiro e do quarto quartil do material particulado coletado no primeiro trimestre– HCFMUSP- Agosto 2011 – Maio 2013

Em relação aos valores absolutos do PFE observa-se que o comportamento dos valores desta variável, Q1 e Q4, do poluente em questão, não foi o mesmo ao longo do tempo (T1 e T3) ($p = 0,017$). No T1, a mediana do PFE no Q1 foi de 6,675 L/min e no Q4 é de 5,995 L/min, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a exposição à poluição ($p = 0,016$). No T3, os valores absolutos do PFE não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos segundo a exposição à poluição, com medianas de 6,335 L/min e 6,035 L/min para o Q1 e o Q4 respectivamente ($p = 0,382$). Nota-se que no Q1 houve diferença estatisticamente significativa entre os valores absolutos do

PFE no decorrer do tempo (T1 mediana de 6,675 L/min e T3 mediana de 6,335 L/min) ($p = 0,006$). Já no Q4 os valores absolutos do PFE não diferiram de forma estatisticamente significativa em relação ao momento avaliado (T1 mediana de 5,995 L/min e T3 mediana de 6,035 L/min) ($p = 0,535$) (Gráfico 17).

Gráfico 17: Gráfico do perfil mediano dos valores absolutos do PFE no decorrer dos trimestres em relação à análise da interação do primeiro e do quarto quartil do material particulado coletado da CETESB no primeiro trimestre– HCFMUSP- Agosto 2011 – Maio 2013

Em relação aos valores preditos do PFE observa-se que o comportamento dos valores desta variável, Q1 e Q4, do poluente em questão, não foi o mesmo ao longo do tempo (T1 e T3) ($p = 0,023$). No T1,

as medianas dos valores preditos do PFE no Q1 foram iguais a 85% e no Q4, iguais 80% com diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a exposição à poluição ($p = 0,044$). No T3, os valores preditos do PFE não diferiram de forma estatisticamente significativa entre os grupos segundo a exposição à poluição, com medianas de 83% e 80% para o Q1 e o Q4 respectivamente ($p = 0,671$). Nota-se que no Q1 houve diferença estatisticamente significativa entre os valores preditos do PFE no decorrer do tempo (T1 mediana de 85% e T3 mediana de 83%) ($p = 0,041$). Já no Q4 os valores preditos do PFE não diferiram de forma estatisticamente significativa em relação ao momento avaliado (T1 mediana de 80% e T3 mediana de 80%) ($p = 0,302$) (Gráfico 18).

Gráfico 18: Gráfico do perfil mediano dos valores preditos do PFE no decorrer dos trimestres em relação à análise entre os grupos do primeiro e do quarto quartil do material particulado coletado da CETESB no primeiro trimestre – HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

4.3.2 Terceiro trimestre (T3)

No T3, com o intuito de analisar a diferença dos parâmetros espirométricos, foi realizado o teste não paramétrico Mann -Whitney.

- NO₂ do API

No T3 o valor do NO₂ do API variou de 14,560 a 87,450 µg/m³. Cada um dos dois quartis analisados compreendeu 30 gestantes. A mediana no Q1 foi de 23,885 µg/m³ e no Q4, de 48,255 µg/m³.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de exposição ao NO₂, segundo tabagismo ($p = 0,377$) e paridade ($p = 0,113$).

Levando em consideração esses valores, as gestantes que estavam no grupo do Q4 apresentaram valores absolutos da mediana da CVF estatisticamente maiores do que as gestantes que estavam no grupo do Q1, com medianas iguais a 3,345 L e a 3,535 L respectivamente ($p = 0,024$). Nos valores preditos da espirometria, as gestantes que estavam no grupo do Q4 também tiveram a mediana da CVF (100,5%) estatisticamente maiores do que as que as gestantes que estavam no grupo Q1 (92%) ($p = 0,004$).

Na Tabela 14 encontram-se descritos os dados referentes ao NO₂ coletado dos relatórios da CETESB e ao exame de espirometria do T3.

Tabela 14- Comparação das variáveis espirométricas no terceiro trimestre da gestação no primeiro e o quarto quartil do dióxido de nitrogênio coletado no terceiro trimestre - HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Variável	Q1 (n = 30)		Q4 (n = 30)		Sig (p)
	Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx	
NO₂ (µg/m³)	23,855	14,560 – 29,830	48,255	14,560 – 87,450	-----
CVF	3,345	2,670 – 3,910	3,535	3,010 – 4,890	0,024
VEF₁	2,850	2,120 – 3,340	2,965	2,240 – 4,050	0,119
Absolutos VEF₁/CVF	0,840	0,720 – 0,980	0,840	0,730 – 0,900	0,401
FEF_{25-75%}	3,315	1,540 – 4,960	3,360	1,670 – 5,330	0,701
PFE	6,120	4,080 – 7,840	6,070	3,770 – 9,060	0,485
CVF	92	74 – 109	100,5	82 – 128	0,004
VEF₁	95	73 – 109	97	77 – 123	0,078
Preditos VEF₁/CVF	98,5	85 – 107	97	84 – 106	0,463
FEF_{25-75%}	93,5	46 – 151	91,5	51 – 147	0,482
PFE*	77	51 – 104	80	51 – 117	0,443

(*) PFE teve n = 25 no primeiro quartil e n = 25 no quarto quartil
 Teste: Mann-Whitney

- O₃ do API

No T3 os valores do O₃ capturados pelos APIs variaram de 5,200 a 16,170 µg/m³. Cada um dos dois quartis analisados compreendeu 30 gestantes. A mediana no Q1 foi de 6,865 µg/m³ e no Q4, de 8,875 µg/m³.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de exposição ao NO₂, segundo tabagismo (p = 0,595) e paridade (p = 0,916).

Não houve nenhuma influência dos quartis do poluente sobre os parâmetros espirométricos.

Na Tabela 15 encontram-se descritos os dados referentes ao O₃ coletado dos relatórios da CETESB e ao exame de espirometria do T3.

Tabela 15- Comparação das variáveis espirométricas no terceiro trimestre da gestação no primeiro e o quarto quartil do ozônio coletado no terceiro trimestre - HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Variável	Q1 (n = 30)		Q4 (n = 30)		Sig (p)
	Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx	
O₃ (µg/m³)	6,865	5,200 – 7,480	8,875	8,630 – 16,170	-----
CVF	3,405	2,680 – 4,890	3,605	2,890 – 4,280	0,214
VEF₁	2,935	2,230 – 4,050	3,010	2,240 – 3,630	0,178
Absolutos VEF₁/CVF	0,845	0,720 – 0,920	0,840	0,730 – 0,980	0,533
FEF_{25-75%}	3,400	1,540 – 4,660	3,570	1,670 – 4,960	0,615
PFE	5,720	4,660 – 7,890	6,290	3,720 – 9,060	0,214
CVF	97,5	74 – 121	100,5	83 – 128	0,091
VEF₁	95,5	76 – 122	99	77 – 123	0,155
Preditos VEF₁/CVF	99,5	85 – 107	97	87 – 114	0,115
FEF_{25-75%}	96	50 – 140	99,5	54 – 151	0,594
PFE*	75	60 – 111	80	48 – 117	0,415

(*) PFE teve n = 25 no primeiro e no quarto quartil
 Teste: Mann-Whitney

- MP₁₀ da CETESB

No T3 os valores do MP₁₀ coletado dos relatórios da CETESB variaram de 19,000 a 55,000 µg/m³. A mediana no Q1 foi de 24,000 µg/m³ e compreendeu 29 gestantes; no Q4 a mediana foi de 48,500 µg/m³ e compreendeu 28 gestantes.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de exposição ao MP₁₀, segundo tabagismo (p = 0,379) e paridade (p = 0,717).

As gestantes que estavam no Q4 apresentaram valores absolutos da mediana da relação VEF_1/CVF estatisticamente menores do que as que estavam no Q1 com resultados de 0,835 L e 0,850 L respectivamente ($p = 0,029$).

Na Tabela 16 encontram-se descritos os dados referentes ao MP_{10} coletado dos relatórios da CETESB e ao exame de espirometria do T3.

Tabela 16 - Comparação das variáveis espirométricas no terceiro trimestre da gestação no primeiro e o quarto quartil do material particulado coletado no terceiro trimestre - HCFMUSP - Agosto 2011 – Maio 2013

Variável	Q1 (n = 29)		Q4 (n = 28)		Sig (p)
	Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx	
MP_{10} ($\mu g/m^3$)	24,000	18,900 – 28,000	48,500	34,000 – 54,850	-----
Absolutos					
CVF	3,630	2,680 – 4,260	3,500	2,730 – 4,280	0,994
VEF_1	3,040	2,340 – 3,410	2,905	2,240 – 3,630	0,472
VEF_1/CVF	0,850	0,750 – 0,920	0,835	0,730 – 0,890	0,029
$FEF_{25-75\%}$	3,360	2,330 – 4,540	3,300	1,670 – 4,810	0,315
PFE	5,860	4,290 – 7,890	6,180	3,890 – 9,060	0,406
Preditos					
CVF	97	74 – 114	101	78 – 128	0,210
VEF_1	95	76 – 116	97	77 – 123	0,587
VEF_1/CVF	99	87 – 108	97	83 – 106	0,166
$FEF_{25-75\%}$	94	54 – 143	96	51 – 150	0,762
PFE	76	53 – 106	82	51 – 117	0,093

(*) PFE teve n = 24 no primeiro e no quarto quartil
 Teste: Mann-Whitney

--- Discussão

5 DISCUSSÃO

Neste estudo foi possível avaliar a espirometria de um grupo de 120 gestantes residentes na Região Metropolitana de São Paulo durante o primeiro e o terceiro trimestres da gestação. Pôde-se ainda relacionar os resultados obtidos com o nível de poluição a que estavam expostas no período que antecedia a realização dos exames. Para definir os índices de poluentes utilizamos amostradores passivos individuais e dados coletados dos relatórios da CETESB.

Optamos pela adoção de monitoramento ambiental por API, pois essa metodologia ajuda a resolver conflitos encontrados em outros trabalhos nos quais se considera a exposição à poluição por área geográfica, sem levar em conta os deslocamentos dos indivíduos analisados. Neste trabalho, obtivemos dados individuais de cada voluntária, o que nos deu a certeza da quantidade de poluente a que a gestante esteve exposta durante o período de utilização do API, uma grande vantagem, já que é difícil saber o quanto a poluição externa geral reflete na individual (Liard *et al.*, 1999).

Essa metodologia tem baixo custo, fácil utilização em campo e simplicidade laboratorial (Alonso *et al.*, 2002; Cox, 2003), além de ser uma alternativa eficiente para a avaliação ambiental em áreas desprovidas de monitoramento convencional, permitindo-nos adotar medidas mitigadoras de

intervenção de maneira rápida e efetiva (Krupa and Legge, 2000; Saldiva De Andre *et al.*, 2014).

O API já foi utilizado em outros trabalhos na FMUSP no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental. Um estudo realizado com 29 voluntários de duas regiões diferentes (13 da cidade de São Paulo e 16 da cidade de Divinolândia – baixo índice de poluição atmosférica), por exemplo, utilizou o API para captura de NO₂ por um período de sete dias; a seguir, os pesquisadores coletaram e contaram células da conjuntiva palpebral inferior (Novaes *et al.*, 2007). Os voluntários da cidade de São Paulo tiveram índices significativamente maiores dessas células devido a uma inflamação causada pelos altos índices de poluentes.

Outros trabalhos desenvolvidos nessa mesma instituição (Novaes *et al.*, 2010; Vieira *et al.*, 2012) nos deram a certeza de que os APIs eram eficientes. Assim, nós os adaptamos para que fossem expostas duplicatas dos filtros de NO₂ e O₃. Os amostradores foram bem recebidos pelas gestantes voluntárias, revelando ser uma boa opção para medidas individuais.

A quantidade de poluentes capturada pelos APIs varia amplamente e depende da exposição à poluição, que é maior quanto menor for a distância das residências às principais rodovias.

Neste trabalho a quantidade de NO₂ capturada pelos APIs no T3 (mediana de 48,255) foi estatisticamente menor que no T1 (mediana de

48,555), com uma queda de $0,300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($p < 0,001$); os níveis de O_3 medidos pelos APIs, apesar de diminuírem do T1 para T3, não foram significativos. (Villegas-Cintra, 2014), em sua tese de doutorado, encontrou resultados semelhantes quando analisou a exposição dentro e fora das residências de gestantes durante o primeiro e o terceiro trimestre da gestação. Houve uma queda significativa de $7,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na média da concentração de NO_2 dentro das residências do primeiro para o terceiro trimestre.

A estação da CETESB escolhida para a coleta de dados foi a de Taboão de Serra, na RMSP, por ser a mais próxima às residências das gestantes e das UBS que elas frequentavam. Verificamos que a mediana do MP_{10} da CETESB foi de $32,680 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e de $32,075 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para o T1 e para o T3 respectivamente. sem que houvesse diferença estatisticamente significativa.

Os dados da CETESB serviram para avaliar a interferência do MP_{10} sobre a espirometria, o que não é possível ser feito com os APIs. A coleta de dados de redes fixas de monitoramento de poluição costuma ser utilizada para a comparação com desfechos na saúde (Chiarelli *et al.*, 2011; Hyder *et al.*, 2014).

A medição real da quantificação de poluentes é extremamente difícil, pois não podemos coletá-los diretamente dos pulmões, fígado, intestino ou células superficiais (Brunekreef, 2013). Contudo, os testes de função

pulmonar, como a espirometria, permitem uma avaliação precisa e reproduzível do estado funcional do sistema respiratório.

A importância da espirometria é fundamental para a vigilância da saúde dos trabalhadores que estão expostos a poluentes respiratórios e desempenha um papel importante na prevenção de doenças pulmonares ocupacionais, além de ser um preditor da morbimortalidade cardiorrespiratória (Gehring *et al.*, 2013; Tafuro *et al.*, 2014). É tal a sua importância que o Ministério do Trabalho e Emprego criou a norma regulamentadora número 7 - Programa de controle médico de saúde ocupacional (PCMSO) -, que teve sua última atualização em Dezembro de 2013. Essa norma exige, além de outros exames, a realização da espirometria para trabalhadores expostos a agentes ambientais e tem como objetivo a preservação da saúde desses trabalhadores (Ministério Do Trabalho E Emprego, 2014).

Diversos estudos vêm sendo realizados desde a década de 1950 com o intuito de avaliar as alterações na função pulmonar durante o período gestacional (De Souza and Carvalho, 1953; Rossier and Hotz, 1953; Goucher *et al.*, 1956; Dorigo, 1960; Garbagni, 1962; Saia *et al.*, 1968).

O teste de espirometria possui poucas contraindicações absolutas (Pneumotórax, aneurisma cerebral, torácico ou abdominal, instabilidade cardiocirculatória, infarto do miocárdio recente, tromboembolismo pulmonar, cirurgia torácica, abdominal ou ocular recente, náusea ou vômitos e qualquer

outro motivo que atrapalhe a aplicação adequada do teste, tal como impossibilidade de permanecer sentado) que não foram observadas em nenhuma de nossas gestantes, o que pode ser explicado pelo fato de que todas eram previamente selecionadas e saudáveis (ausência de doenças pulmonares maternas preexistentes) (Corrêa Da Silva, 2005; Kreider, 2010; Sipoli *et al.*, 2014).

Os índices espirométricos variam de acordo com o sexo, idade, estatura peso e raça. Sendo assim, seus resultados devem ser comparados com os valores de referência da população estudada (Kubota *et al.*, 2014). Neste trabalho esses dados foram inseridos no programa do exame de espirometria e foi calculado o predito de acordo com os dados de cada gestante.

O espirômetro utilizado para este estudo foi o modelo Koko PTF, que tem uma precisão que varia de $\pm 3\%$ ou 100 ml (o que for maior) e reprodutibilidade de variação de $\pm 0,5\%$ ou 150 ml (o que for maior). O ambiente operacional deve ter temperaturas entre 10° e 40°C e a umidade relativa do ar entre 0 e 80%, não sendo os exames afetados quando nessas condições; por isso, essas variáveis não foram incluídas na análise dos resultados.

Estima-se que em torno de 15% das espirometrias sejam inadequadas (Grindheim *et al.*, 2012; Mbatchou Ngahane *et al.*, 2014). O fato de necessitarmos de dois exames adequados, no T1 e no T3, fez com que as

exclusões por esse motivo fossem um pouco maiores que o estimado (22%). Contudo, um estudo realizado pelo grupo SAPALDIA (*Swiss Air Pollution And Lung and heart Disease In Adults cohort* – Poluição do ar e doenças cardiorrespiratórias em uma coorte suíça de adultos) em mulheres (Schikowski *et al.*, 2013) registrou uma perda de seguimento de 28% relacionada a exames de espirometria inadequados, valor esse superior aos encontrados neste trabalho.

Para a avaliação da espirometria de gestantes alguns autores optaram pela realização de estudos transversais, avaliando a função pulmonar somente em um momento da gestação (Mcauliffe *et al.*, 2002; Mcauliffe *et al.*, 2004); outros autores fizeram estudos baseados em coortes longitudinais, como (Kolarzyk *et al.*, 2005). Neste trabalho optamos por um estudo longitudinal pela vantagem de contar com duas medidas de exposição a poluentes e duas medidas de espirometria de cada uma das mulheres ao longo da gestação. Assim, foi possível avaliar um número suficiente de voluntárias (n = 120) para nossos objetivos.

As espirometrias das 120 gestantes tiveram valores absolutos da CVF estatisticamente menores no T3 quando comparados com o T1, com medianas de 3,475 L e 3,690 L respectivamente ($p < 0,001$). Os valores preditos da mesma variável também foram estatisticamente significativos, com medianas de 97,5% para o T3 e 101% para o T1 ($p < 0,001$). Os valores absolutos e preditos do VEF₁ foram estatisticamente menores no T3

quando comparados com o T1. As medianas foram de 2,950 L e 3,080 L e de 96% e 99% para os valores absolutos e preditos respectivamente, ($p < 0,001$).

Resultados similares foram encontrados no trabalho de (Gupta and Dixit, 2013). Nesse trabalho, para avaliar as mudanças na função pulmonar durante a gestação, 50 voluntárias foram selecionadas e divididas em dois grupos: mulheres grávidas ($n = 20$, idade com média e desvio padrão de $26,5 \pm 2,69$ anos) e não grávidas normais ($n = 30$, idade com média e desvio padrão de $24,84 \pm 3,00$ anos). Testes de função pulmonar foram feitos nos três trimestres da gestação nos dois grupos e uma diminuição estatisticamente significativa nos parâmetros de função pulmonar, inclusive da CVF e do VEF_1 , foram encontrados em todos os trimestres nas grávidas e na comparação entre os dois grupos.

Na Cracóvia, considerada a terceira cidade mais poluída num conjunto de 383 aglomerados urbanos europeus, um estudo comparou a espirometria de 51 gestantes saudáveis com um grupo controle de 40 não gestantes saudáveis simultaneamente nos três trimestres de gestação e não encontrou diferenças entre os grupos ou no decorrer do período gestacional (entre as gestantes) em nenhum dos parâmetros espirométricos (VEF_1 , CVF, VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}$), com exceção do PFE, ($p = 0,040$) (Kolarzyk *et al.*, 2005). A discordância entre os resultados do presente estudo e do citado

acima podem ser decorrentes do tamanho amostral, maior no nosso estudo. Neste estudo não foi avaliada a exposição à poluição ambiental.

Um trabalho realizado em 1977 analisou a espirometria de 30 gestantes saudáveis mês a mês durante a gestação e também no período pós-parto e não encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos do VEF_1 em nenhum dos momentos analisados, sugerindo que durante a gestação não ocorre nenhuma alteração nas vias aéreas pulmonares maiores (Milne *et al.*, 1977).

Brancazio *et al.*, 1997 a fim de analisar os valores absolutos do PFE de gestantes, realizou quatro espirometrias em um grupo de 57 voluntárias, uma em cada trimestre da gestação e outra durante o período pós-parto, verificou que não houve alteração significativa em nenhum dos momentos ($p = 0,317$). As taxas médias para o PFE foram de $4,340 \pm 18$; $4,520 \pm 16$; $4,440 \pm 15$ e $4,500 \pm 16$ para o primeiro, segundo e terceiro trimestre e para o pós parto respectivamente (valores absolutos).

Neste trabalho, os testes espirométricos das gestantes primigestas tiveram alguns parâmetros mais elevados do que as multíparas. Os valores absolutos da relação VEF_1/CVF foram estatisticamente maiores para o grupo de primigestas quando comparadas com as multíparas tanto no T1 quanto no T3. No T1 a mediana das primigestas foi igual a 0,860 L e a mediana das multíparas foi igual a 0,820 L ($p < 0,001$). No T3 a mediana das primigestas foi igual a 0,850 L e a mediana das multíparas foi igual a 0,840 L ($p < 0,003$).

Os valores preditos da relação VEF_1/CVF no T1 também foram estatisticamente maiores para o grupo de primigestas, que tiveram mediana de 99%, enquanto que o grupo das múltiparas teve mediana igual a 96% ($p = 0,025$).

Os valores absolutos do $FEF_{25-75\%}$ comportaram-se da mesma maneira e tiveram valores estatisticamente maiores nos dois momentos. No T1 a mediana das primigestas foi de 3,710 L/min e das múltiparas, de 3,23 5 L/min ($p = 0,003$). No T3 as medianas foram de 3,590 L/min e 3,260 L/min para primigestas e múltiparas, respectivamente. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada para os valores absolutos e preditos do PFE.

Grindheim *et al.*, 2012 encontrou resultados semelhantes em seu estudo em que analisou uma coorte de 75 gestantes saudáveis. Concluiu que as gestantes múltiparas tiveram uma queda de 4.4% dos valores preditos da CVF quando comparadas com as primigestas ($p = 0,039$). Nenhuma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos e preditos do PFE foi encontrada.

Além da paridade, o tabagismo também influencia a função pulmonar. A cessação tabágica para todos os indivíduos, especialmente para as mulheres que planejam ter filhos ou que estão gestantes, continua entre os mais importantes esforços da saúde pública.

Os efeitos adversos do tabaco sobre os resultados respiratórios incluem a redução da função pulmonar, alterações no controle da respiração, aumento de sintomas respiratórios na infância e aumento do risco de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica na infância, adolescência e na vida adulta (Hall, 2014).

Em nosso trabalho encontramos um aumento estatisticamente significativo de alguns parâmetros espirométricos no grupo de gestantes que fumaram entre um a dez cigarros por dia ($n = 17$) durante todo o período gestacional. Com relação aos valores absolutos, a CVF foi de 3,710 L para as tabagistas e de 3,450 L para as não tabagistas ($p = 0,042$). No T3 os valores do VEF_1 foram 0,890 L maiores para as tabagistas, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,039$). Os valores do $FEF_{25-75\%}$ também foram maiores para as tabagistas, com diferença estatisticamente significativa de 0,350 L/min ($p = 0,024$). Os valores preditos do PFE foram 10% menores para as não tabagistas ($p = 0,021$). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada para os valores absolutos e preditos da relação VEF_1/CVF .

Kotaki *et al.*, 2014 compararam a espirometria de 38 mulheres fumantes e 304 não fumantes saudáveis e encontraram valores absolutos da CVF com média e desvio padrão de $3,49 \pm 0,76$ para as fumantes e de $2,94 \pm 0,68$ para as não fumantes, ($p < 0,001$), e valores do VEF_1 com média e desvio padrão de $2,67 \pm 0,58$ para as fumantes e de $2,24 \pm 0,58$ para as não

fumantes, com ($p < 0,001$). Com isso, verificaram aumento significativamente maior desses parâmetros no grupo de mulheres fumantes, resultados semelhantes ao encontrado no presente estudo.

Sabe-se que a poluição pode causar inflamação das vias aéreas, redução da função pulmonar, exacerbação da asma e de outras doenças respiratórias e ainda aumentar a morbidade por doenças cardiorrespiratórias, principalmente em grupos mais susceptíveis, como o das gestantes (Shah *et al.*, 2011).

Devido à má distribuição das subpopulações, na maior parte do mundo grupos de diferentes classes sociais e diferentes hábitos vivem próximos uns dos outros, frequentando os mesmos lugares e respirando o mesmo ar, sobrepondo os riscos à saúde (Mcgranahan, 2003). Com isso, a severidade dos sintomas é maior em áreas urbanas (grande fluxo de veículos) e nas minorias étnicas/ raciais (são mais propensos a viverem próximos à locais com maior índice de liberação de poluentes e resíduos perigosos) (Wolcott, 1992; Ats, 2001; Samet, 2001).

Ainda é incerto o modo como a exposição a poluentes atmosféricos comuns interfere na susceptibilidade e na gravidade das infecções respiratórias (Esposito *et al.*, 2014). Com uma taxa de aumento de 50% da ventilação alveolar, a absorção de poluentes inalados pode ser muito maior nas grávidas do que nas não grávidas; conseqüentemente, o risco de

irritação e inflamação das vias respiratórias aumenta (Boléo-Tomé, 2007; Bezerra, 2011).

Em fases avançadas da gestação, a fisiologia respiratória pode ser gravemente afetada por doenças agudas ou crônicas, acarretando certo desconforto para as grávidas e afetando também a sua qualidade de vida (Neppelenbroek, 2006).

Visando ao desconforto respiratório vivenciado pelas gestantes e pensando na importância da função pulmonar desse grupo, decidimos, neste trabalho, avaliar os efeitos da poluição do ar em gestantes residentes próximas a vias de grande tráfego, tendo em vista a alta concentração de poluentes a que estão expostas. A fim de permitir a comparação deste grupo aparentemente homogêneo diferentes níveis de poluição, optou-se pela análise não paramétrica para medidas repetidas. Para a avaliação da poluição atmosférica sobre a função pulmonar das gestantes, utilizamos o grupo de gestantes menos expostas à poluição (Q1) e o grupo das gestantes mais expostas à poluição (Q4).

Não houve diferenças estatisticamente significativas nas análises da frequência de tabagismo e de paridade nos diferentes quartis de exposição à poluição, motivo pelo qual essas gestantes não foram excluídas da análise.

Na análise dos dados dos poluentes no T1, optamos pela realização da análise não paramétrica para medidas repetidas com o intuito de

compararmos o comportamento desses grupos (Q1 e Q4) ao longo do tempo (T1 e T3).

Essa análise permite responder a três perguntas:

- Se os grupos diferem em algum momento, isto é, há efeito do tempo entre os grupos Q1 e Q4;
- Se existem diferenças significativas entre as medidas observadas nos diferentes momentos (T1 e T3);
- Se os dois grupos diferem em suas respostas ao longo do tempo, ou seja, há interação entre grupo e momento.

Para a análise dos poluentes do T3, utilizamos o teste de Mann-Whitney para verificar associação com a espirometria, objetivando avaliar o efeito da poluição em curto prazo.

Com relação à avaliação do NO_2 capturado pelos APIs durante o T1, houve uma relação entre os grupos (Q1 e Q4) dos valores preditos do $\text{FEF}_{25-75\%}$. Independentemente do momento (T1 ou T3), o grupo de gestantes que estava no Q4 (mediana igual a 97,5% no T1 e mediana igual a 98,5% no T3) teve valores preditos do $\text{FEF}_{25-75\%}$ estatisticamente maiores do que o grupo de gestantes que estava no Q1 (mediana igual a 80% no T1 e mediana igual a 92% no T3) ($p = 0,042$).

Em relação à VEF_1/CVF , houve uma interação estatisticamente significativa entre os quartis analisados ao longo do tempo ($p = 0,036$). Após minuciosa análise, verificamos que essa interação ocorreu no Q1, enquanto

o comportamento das medianas foi estatisticamente diferente ao longo do tempo, (0,840 L no T3 e 0,810 L no T1 ($p = 0,026$)).

Com relação aos dados do NO_2 capturados pelos APIs durante o T3 e a espirometria também realizada no T3, verificamos que os valores absolutos e preditos da CVF foram estatisticamente maiores para o grupo de gestantes que estava no Q4 do que para o grupo que estava no Q1 ($p = 0,024$ e $p = 0,004$, respectivamente).

Forbes *et al.*, 2009, analisando a espirometria de uma população de 42.975 indivíduos expostos à poluição atmosférica, verificou que para o aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 , houve diminuição de 0,020 L dos valores absolutos do VEF_1 . Em nosso trabalho, não observamos esse tipo de alteração, mas notamos valores mais elevados para alguns parâmetros da espirometria nos casos em que as gestantes estiveram mais expostas à poluição (Q4).

Estudo desenvolvido no Equador com mulheres ($n = 91$) e crianças ($n = 77$) expostas a quatro tipos de combustíveis que alimentam os fogões (somente gás liquefeito de petróleo (GLP); GLP como primeira opção; biomassa como primeira opção e somente biomassa - libera NO_2) no interior de suas residências em que foi realizada a prova de função pulmonar, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa em relação aos parâmetros espirométricos de acordo com o tipo de combustível ao qual

essas mulheres foram expostas, demonstrando que os resultados são controversos na literatura médica disponível (Rinne *et al.*, 2006).

Steinvil *et al.*, 2009, avaliaram a espirometria de 1365 homens e 1015 mulheres expostos ao NO₂ por um período entre um e sete dias antes da realização do exame. Não houve nenhuma relação significativa entre os valores de NO₂ coletados um ou dois dias antes da realização do exame de espirometria e os parâmetros desse mesmo exame. Os valores acumulados de três, cinco e sete dias do NO₂ relacionaram-se à diminuição dos valores de VEF₁ ($p < 0,050$).

Adam, em 2014, realizou estudo no qual dois exames de espirometria foram executados em uma coorte de 7613 voluntários, dentre eles 4315 mulheres, e coletou dados das estações de monitoramento de poluentes mais próximas a eles, verificando que não houve nenhuma influência estatisticamente significativa do NO₂ sobre os valores absolutos da CVF e do VEF₁. Contudo, observou que para o aumento de cada 10 µg/m³ de NO₂ há uma diminuição da CVF (- 14,9 ml, 95% IC - 28.9 até - 1.1) e do VEF₁ (- 14 ml, 95% intervalo de confiança IC - 25.8 até - 2.1).

Assim, em relação ao NO₂, os resultados existentes são controversos e não avaliaram de forma específica as gestantes, além disso, também utilizaram fontes fixas medidoras de poluição, o que dificultou a observação da influência desse poluente na função pulmonar de mulheres grávidas.

A análise do O₃ capturado pelos APIs no decorrer do T1 demonstrou haver interação em relação à exposição ao poluente (Q1, Q4) ao longo do tempo quanto aos valores absolutos do FEF_{25-75%} e aos valores preditos do VEF₁.

O comportamento dos valores absolutos FEF_{25-75%} não foi o mesmo ao longo do tempo; no entanto, após a avaliação das comparações marginais, não encontramos nenhuma diferença estatisticamente significativa, sugerindo que para esse poluente específico poderá haver necessidade de uma análise com maior número de casos.

O comportamento dos valores preditos do VEF₁ mostrou uma interação estatisticamente significativa com os quartis do poluente (p=0,004) analisado. Além disso, após avaliação das comparações marginais, verificamos que as gestantes que estavam no Q4 apresentaram valores preditos do VEF₁ estatisticamente maiores no T1 do que no T3 (p < 0,001).

Durante a análise dos dados do O₃ capturados pelos APIs no T3, verificamos que não houve nenhuma influência sobre as variáveis espirométricas.

Assim como os resultados encontrados em nosso trabalho no T3, Bates *et al.*, 2014 analisaram a espirometria (espirômetro Koko) de um grupo de 60 indivíduos saudáveis, entre eles 13 mulheres fumantes e 11 mulheres não fumantes, expostos a 0,30 ppm de O₃ em duas ocasiões por um período de uma hora em cada uma delas. Concluíram que, além de não haver

diferenças significativas entre o grupo de fumantes e o de não fumantes quanto à espirometria, também não houve influência significativa do O₃ nos parâmetros espirométricos.

Steinvil *et al.*, 2009, encontraram maiores valores absolutos do VEF₁ nos casos em que avaliaram o valor acumulado de O₃ de cinco ($p < 0,050$), seis e sete dias ($p < 0,010$) antes da realização do exame. Nesse estudo também foi observado valores maiores de VEF₁ no T1 no grupo com maior exposição (Q4), sem diferença estatisticamente significativa. Porém, é interessante ressaltar que o comportamento do VEF₁ se modificou de forma significativa, com diminuição de seus valores apenas no grupo com maior exposição ao O₃, sugerindo que esse grupo responda de forma diferente às modificações respiratórias da gravidez.

Forbes *et al.*, 2009, verificaram que o aumento de 10 µg/m³ de O₃ diminuiu 0,004 L os valores absolutos do VEF₁, o que difere do observado neste estudo. Porém, para os valores preditos da relação VEF₁/CVF, esse mesmo autor não encontrou mudanças estatisticamente significativas desse parâmetro com o aumento de 10 µg/m³ dos poluentes (O₃), mesmo após controle por tabagismo. Esses resultados são semelhantes aos encontrados em nosso trabalho.

Também em concordância com nossos resultados, Son *et al.*, 2010 encontraram associação negativa estatisticamente significante entre os valores absolutos do VEF₁ e do O₃.

Analisando a espirometria do T1 e do T3 das gestantes que estavam nos grupos Q1 e Q4 do MP_{10} coletado dos relatórios da CETESB no T1, independentemente do momento os valores absolutos da CVF e do VEF_1 para o grupo de gestantes que estavam no Q4 foram estatisticamente menores que para o grupo de gestantes que estavam no Q1.

Quanto aos valores absolutos e preditos do PFE, os resultados mostram interação entre os grupos ao longo do tempo. Após a avaliação das comparações marginais, verificamos que no T1 as gestantes que estavam no Q4 tiveram valores estatisticamente menores do que as gestantes que estavam no Q1.

Na análise da espirometria realizada durante o T3 em relação aos quartis um e quatro do MP_{10} coletado dos relatórios da CETESB no T3, as gestantes que estavam no Q4 apresentaram valores absolutos da relação VEF_1/CVF estatisticamente menores do que as gestantes que estavam no Q1

Resultados semelhantes aos encontrados em nosso trabalho foram vistos em um estudo de Son *et al.*, 2010, que encontraram associação negativa estatisticamente significativa entre os valores absolutos da CVF e do MP_{10} .

Também em concordância com os resultados desta pesquisa, Adam, 2014 verificou correlação inversa entre o aumento do MP_{10} e os valores absolutos da CVF. Observou ainda que, para o aumento de cada $10 \mu g/m^3$

de MP_{10} , há uma diminuição significativa da CVF (- 59 ml; IC 95% -112.3 a - 5.6) e do VEF_1 (- 44.6 ml; IC 95% - 85.4 a - 3.8).

Forbes *et al.*, 2009, concluiu que para cada $10 \mu g/m^3$ de aumento no MP_{10} há uma redução de 0,110 L dos valores absolutos do VEF_1 . Independentemente do tabagismo, a diferença foi de 0,080L nesse parâmetro. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados na análise dos nossos dados.

Os resultados deste nosso estudo realizado com gestantes expostas à poluição ambiental permitiram a observação dos efeitos de alguns dos poluentes mais importantes sobre a função pulmonar dessas mulheres.

Esses resultados, aliados aos diversos trabalhos existentes na literatura, sugerem que a poluição do ar está associada a déficits de função pulmonar, especialmente em relação ao MP_{10} . Contudo, ainda existem importantes questões a serem avaliadas:

Como déficits de função pulmonar se encaixam nos caminhos biológicos que ligam a exposição à poluição do ar a doenças cardiopulmonares e à morte? Quais poluentes específicos são realmente responsáveis por cada efeito adverso na função pulmonar? Os efeitos adversos se devem principalmente à poluição por particulados ou por poluentes gasosos, tais como CO e NO_2 ? Qual é o efeito das partículas ultrafinas no sistema pulmonar? Há efeitos significativos e mensuráveis na saúde da população devido à poluição do ar, mesmo em áreas

metropolitanas com ar relativamente limpo e que atende aos padrões atuais de qualidade do ar? Se assim for, o que podemos fazer para evitá-los? A população de gestantes responde de forma diferente à exposição a poluentes?

Assim, podemos concluir que a ausência de dados sobre efeitos da poluição na espirometria de gestantes até a presente data, se por um lado dificulta a comparação com outros resultados da literatura, por outro abre a possibilidade de inúmeros trabalhos nessa área, já que que foi possível estabelecer de forma clara o efeito de alguns poluentes sobre a função pulmonar desse grupo. A identificação da piora de alguns parâmetros da espirometria nos indivíduos mais expostos confirma alguns efeitos maléficos da poluição ambiental no sistema respiratório.

Em contrapartida, a observação, semelhante aos dados de literatura para não gestantes, de que alguns parâmetros da espirometria apresentaram valores maiores no grupo mais exposto à poluição ambiental também deixa clara a necessidade de mais estudos que avaliem a fisiopatologia dos efeitos da poluição na função pulmonar das gestantes e também a possibilidade da existência de mecanismos protetores ou compensatórios que se relacionam com a exposição crônica ou aguda aos diferentes poluentes e com as próprias modificações fisiológicas da gestação, constituindo uma possibilidade de novos estudos.

_____Conclusões

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho pudemos concluir que durante o período gestacional (T1 para o T3) houve diminuição estatisticamente significativa dos valores absolutos e preditos da CVF e do VEF₁. Os demais parâmetros (VEF₁/CVF e o FEF_{25-75%} e PFE) não mudaram significativamente no decorrer da gestação.

A quantificação da exposição à poluição atmosférica mostrou que os índices do NO₂ capturados pelos APIs no decorrer da gestação diminuíram significativamente. Os dados de poluentes retirados dos relatórios da CETESB, apesar de diminuírem, não apresentaram diferenças significativas.

Em relação à espirometria das gestantes expostas a menores ou maiores quantidades de poluição durante a gestação, Q1 e Q4 respectivamente, observou-se:

Com relação ao NO₂ capturado pelos APIs durante o T1:

- Independentemente do momento (T1 ou T3), o grupo de gestantes que estava no Q4 teve valores preditos do FEF_{25-75%} estatisticamente maiores do que o grupo de gestantes que estava no Q1;
- Em relação a VEF₁/CVF, as gestantes que estavam no Q1 tiveram um aumento estatisticamente significativo desse parâmetro do T1 para o T3;

- Os dados de NO_2 capturados pelos APIs durante o T3 e a espirometria também realizada no T3 mostraram que os valores absolutos e preditos da CVF foram estatisticamente maiores para o grupo de gestantes que estava no Q4 do que para o grupo que estava no Q1.

A análise do O_3 capturado pelos APIs no decorrer do T1 demonstrou que:

- O comportamento dos valores absolutos $\text{FEF}_{25-75\%}$ não foi o mesmo ao longo do tempo;
- O comportamento dos valores preditos do VEF_1 mostrou que as gestantes que estavam no Q4 apresentaram valores desse parâmetro estatisticamente maiores no T1 do que no T3;
- A análise dos dados do O_3 capturados pelos APIs no T3 não mostrou nenhuma influência sobre as variáveis espirométricas.

A análise do MP_{10} coletado dos relatórios da CETESB no T1 demonstrou que:

- Independentemente do momento, os valores absolutos da CVF e do VEF_1 para o grupo de gestantes que estavam no Q4 foram estatisticamente menores do que para o grupo de gestantes que estavam no Q1.

- Os valores absolutos e preditos do PFE mostram que no T1 as gestantes que estavam no Q4 tiveram valores estatisticamente menores do que as gestantes que estavam no Q1.
- A análise dos dados durante o T3 em relação ao MP_{10} coletado dos relatórios da CETESB mostrou que as gestantes que estavam no Q4 apresentaram valores absolutos da relação VEF_1/CVF estatisticamente menores do que as gestantes que estavam no Q1.

_____Anexos

7 ANEXOS

7.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **10/08/2011**, **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 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Pesquisador (a) Executante: Luciana Duzolina Manfré Pastro

CEP-FMUSP, 16 de Agosto de 2011.

Prof. Dr. Marcelo Zugaib
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
Obstetrícia e Ginecologia
FMUSP

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

**7.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) –
“Impacto das exposições à poluição durante a vida intrauterina e pós-
natal sobre a saúde respiratória da criança”**

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE

.....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação dos efeitos das exposições do binômio materno-fetal à poluição atmosférica na cidade de São Paulo.

PESQUISADOR: Rossana Pulcineli Vieira Francisco

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado
REGIONAL Nº 75536

INSCRIÇÃO CONSELHO

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Obstetrícia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 Anos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo que vai avaliar os efeitos da poluição sobre a sua saúde e a saúde de seu bebê.

Para avaliação da quantidade de poluição a qual você esta exposta, a senhora deverá utilizar pelo período de 15 dias, um amostrador passivo de poluição, que será entregue em sua residência. Esse amostrador é composto por 4 tubos plásticos pequenos, com um filtro de papel em cada um deles; os tubos estão presos a uma capa de tecido com uma alça. O amostrador deverá ser preso em sua bolsa ou no cós da calça da senhora. Após o período de 15 dias, o amostrador deverá ser entregue no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC- FMUSP), no mesmo dia da realização da sua ultrassonografia e então será preparado para análise.

No dia em que a senhora vier ao hospital, vamos realizar alguns exames:

Ultrassonografia (USG): Serão realizados três exames de ultrassonografia durante a sua gestação, sendo um em cada trimestre. Esse exame será feito da forma rotineira, no Hospital das Clínicas e os custos das suas idas e retornos ao Hospital das Clínicas serão pagos pelo projeto.

Coleta de sangue: Na primeira e na segunda USG serão retirados 10 ml de sangue de sua veia para realização de hemograma completo e avaliação de substâncias que influenciam no crescimento da placenta, (VEGF - fator de crescimento vascular endotelial e o PLGF - fator de crescimento placentário). Esse procedimento será realizado por técnico especializado.

Medida da pressão arterial: um manguito será colocado em volta do braço, enchendo e esvaziando com ar, para medir a sua pressão arterial da mesma maneira como é feita durante as consultas médicas de rotina.

Frequência Cardíaca: A senhora deverá caminhar pelo corredor do HC durante 5 (cinco) minutos o que pode trazer um cansaço típico de quem

realiza atividade física, mas que acabará logo após o teste. Antes e depois dessa caminhada será avaliado o número de batimentos do seu coração.

Espirometria e Óxido Nítrico Exalado: Esse exame será feito para saber os efeitos da poluição no seu pulmão. A senhora soprará em um cano (bocal) descartável e o aparelho fará o cálculo de como o seu pulmão está funcionando.

Coleta de urina: Você será orientada a colher uma amostra de urina em um frasco plástico estéril fornecido pelo projeto, a cada vez que vier para a ultrassonografia.

A coleta de sangue poderá trazer um leve desconforto pela dor mínima provocada pela punção da veia para a retirada do sangue.

A colocação de aparelho para medição de pressão arterial pode trazer um desconforto momentâneo, quando o manguito do aparelho comprime o braço para medir a pressão arterial.

A Espirometria e a dosagem de Óxido Nítrico Exalado não trazem risco à saúde; e para este procedimento será utilizado apenas material descartável. O exame será realizado no mesmo dia da ultrassonografia.

Nesse projeto a senhora estará realizando alguns exames como avaliação da função de seu pulmão (espirometria) e a avaliação do seu bebê pela ultrassonografia. A senhora terá o benefício dessas avaliações e caso seja encontrada alguma alteração nos resultados, a senhora será encaminhada para tratamento médico em hospital de referência. Os dados coletados ajudarão a compreensão dos efeitos da poluição do ar sobre a saúde da gestante e do feto, o que poderá contribuir na tentativa de controle da poluição do ar na cidade de São Paulo.

Em qualquer momento a senhora poderá ter acesso às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive esclarecer eventuais dúvidas.

O principal investigador é a **Dra Rossana P. V. Francisco** que pode ser encontrada no endereço **Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar. 255, Prédio Instituto Central, 10o. andar s/10086** Telefone(s) **3069-6445**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

A senhora poderá a qualquer momento desistir de sua participação na pesquisa sem que haja por parte dos profissionais médicos abandono de seu tratamento.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada sua identificação e nenhum resultado de exame ou de suas consultas;

A qualquer momento a senhora poderá pedir informações sobre os resultados de seus exames.

Não haverá despesa pessoal nem compensação financeira por sua participação nesse estudo. A senhora receberá bilhete único para transporte de sua residência ao Hospital para realização desses exames.

Os pesquisadores participantes dessa pesquisa se comprometem a utilizar os dados e material coletado apenas para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito do que li ou foi lido para mim, sobre a pesquisa: "Avaliação dos efeitos das exposições do binômio materno fetal à poluição atmosférica na cidade de São Paulo".

Eu discuti com a Dra Rossana P. V. Francisco ou Luciana Duzolina Manfré Pastro, participante da pesquisa, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

7.3 Preparo dos filtros de dióxido de nitrogênio (NO₂) e de ozônio (O₃) - soluções a serem impregnadas em filtros de celulose

PREPARO DOS FILTROS DE NO₂

1- Solução absorvente

Dissolver em 500 ml de água destilada previamente fervida:

17.79 ml de Trietanolamina - C₆H₁₅NO₃;

0,45 ml de 0-matoxyfenol (guaiacol) - C₆H₄(OH)(OCH₃);

0,25 g de Metabissulfito de sódio - Na₂S₂O₅.

Completar o volume para 1000 ml de água destilada.

A solução é estável por três semanas em geladeira.

2- Solução de Peróxido de Hidrogênio

Adicionar 0,2 ml de água oxigenada (H₂O₂) 30% em 250 ml de água destilada.

A solução é estável por um mês em geladeira e protegida da luz.

3- Solução de Sulfanilamida

Dissolver 2g de Sulfanilamida (C₈H₈N₂O₂S) em 33 ml de ácido clorídrico – HCL.

Completar o volume para 100 ml de água destilada e agitar.

A solução é estável por duas semanas em geladeira.

4- Solução de ANSA (Preparo diário)

Dissolver 0,1g de ANSA (Ácido 8-Anilino Naftaleno Sulfônico livre) em 50 ml de álcool metílico absoluto (CH_3OH).

Completar o volume para 100 ml de álcool metílico absoluto.

5- Solução Standard de nitrito

Solução estoque de Nitrito – 1000 ug NO_2 /ml.

Dissolver 1,5151 g de Nitrito de sódio (NaNO_2) pré seco a 105°C por 1 hora em 200 ml de água destilada e agitar.

Completar o volume para 1000 ml de água destilada.

A solução é estável por 3 meses em temperatura ambiente.

6- Solução de trabalho de Nitrito (Preparo diário)

Solução A: (20 ug NO_2 /ml).

5 ml da solução standard de Nitrito e completar o volume para 250ml da solução absorvente.

Solução B: (0,5 ul de NO_2 /ml)

5 ml da solução A e completar o volume para 200ml da solução absorvente.

7- Preparo dos filtros de NO_2

Colocar os filtros a serem expostos em placas de petri.

Pipetar 200ul de solução absorvente em casa filtro.

Levar a estufa por 24horas.

Conservar em geladeira a 4°C , caso não fizer a extração na hora.

8- Extração de filtros de NO₂

Colocar os filtros expostos em Becker de 100 ml.

Adicionar 50 ml de álcool metílico e cobrir com parafilm.

Levar ao ultrassom por 3 minutos.

9- Preparo das soluções da curva de calibração

Pipetar em seis balões volumétricos de 100 ml:

- A. 10 ml da solução de trabalho de Nitrito B e completar para 100 ml de solução absorvente (0,05).
- B. 20 ml da solução de trabalho de Nitrito B e completar para 100 ml de solução absorvente (0,10).
- C. 40 ml da solução de trabalho de Nitrito B e completar para 100 ml de solução absorvente (0,20).
- D. 100 ml da solução de trabalho de Nitrito B (0,50).
- E. ml da solução de trabalho de Nitrito A e completar para 100ml de solução absorvente (1).
- F. 10 ml da solução de trabalho de Nitrito A e completar para 100 ml de solução absorvente (2).

10- Preparo dos pontos da curva de calibração

Preparar um tubo branco com 5 ml da solução absorvente e mais 6 tubos

Pipetar: 5 ml de cada solução da curva de calibração e

0,5 ml de peróxido de hidrogênio. Agitar.

Após 15 segundos, adicionar 2,7 ml de sulfanilamida.

Após 30 segundos, adicionar 3,0 ml de ANSA. Agitar.

11- Preparo das amostras extraídas

Pipetar em tubos de ensaio:

5 ml de cada amostra (extraída no Becker);

0,5 ml de peróxido de hidrogênio. Agitar.

Após 15 segundos, adicionar 2,7 ml de sulfanilamida.

Após 30 segundos adicionar 3,0 ml de ANSA. Agitar.

12- Leitura do espectrofotômetro

Primeiramente mede-se a absorbância dos tubos para a curva de calibração nas seguintes concentrações: 0,05 ug NO₂/ml, 0,10 ug NO₂/ml, 0,20 ug NO₂/ml, 0,50 ug NO₂/ml, 1,0 ug NO₂/ml, 2,0 ug NO₂/ml. A leitura é feita no espectrofotômetro a 550nm. Após essa etapa, mede-se as amostras no período de 10 a 40 minutos após a adição da ANSA.

Os resultados absolutos da absorbância são aplicados em fórmula considerando o tempo de exposição.

Calculo da amostragem passiva (filtros):

NO₂ acumulado = conc espectof x 1145,2/tempo em dias.

PREPARO DOS FILTROS DE OZÔNIO (O₃)

1-Solução Índigo *blue*

Pesar 2g de Índigo *blue*, dissolver em 200 ml de água destilada e agitar, sempre protegendo da luz.

Assim que dissolver, completar o volume total para 1000 ml.

Levar ao ultrassom por 15 minutos protegido da luz.

A solução é estável por três semanas em temperatura ambiente e protegida da luz.

2-Preparo dos filtros de O₃

Colocar os filtros expostos em placa de petri e preencher com solução Índigo *blue* por 3 minutos.

Desprezar a solução em água corrente.

Levar a estufa 80°C por 30 minutos protegidas da luz com papel alumínio.

Esperar esfriar e realizar a refletância inicial de cada um dos filtros, em local de pouca iluminação e pouco fluxo de ar, por três vezes. Montar os APsl e expor.

Método Experimental: o método de determinação do ozônio na atmosfera baseia-se na reação entre o ozônio e o índigo. O ozônio converte uma parte do índigo em duas partes de isatina. Essa reação gera uma mudança de azul (índigo) em amarelo (isatina).

3- Análise dos filtros de O₃

Após a exposição deve ser feita a refletância final dos filtros da mesma maneira. A diferença entre a refletância final e inicial é calculada.

7.4 Exame de espirometria qualificado após avaliação do pneumologista.

Pulmonary Function Report

Patient Information

Name: 	ID: 224	Birthdate: 10/04/1989
Height at test (cm): 160,0	Sex: Female	Smoking history (pk-yrs):
Weight at test (kg): 63,0	Age at test: 22	Predicted set: Pereira 2008 (Brazil)

Comments: NEGA TABAGISMO
Site: AMBGO
Technician: Luciana

Test date/time: 24/10/11 14:24:00
Number of efforts performed: 3

Results

Result	Pred	Best	%Prd	2 - Eff.	%Prd	3 - Eff.	%Prd
FVC (L)	3,77	3,84	102%	3,86	102%	3,78	100%
FEV1 (L)	3,20	3,45	108%	3,43	107%	3,47	108%
FEV1/FVC	0,85	0,90	105%	0,89	104%	0,92	107%
PEFR (L/s)	7,87	6,91	88%	7,63	97%	8,13	103%
FEF25-75% (L/s)	3,93	4,63	118%	4,53	115%	4,94	126%
FEF75-85% (L/s)	1,45	1,62	112%	1,50	104%	1,82	126%
Exp time (s)	---	3,42	---	4,31	---	2,74	---
Maximum FVC =	3,86						
Maximum FEV1 =	3,47						

Test comments:

FVC: Flow vs. Volume

FVC: Volume vs. Time

Interpretation

NORMAL SPIROMETRIC VALUES indicate the absence of any significant degree of obstructive pulmonary impairment and/or restrictive ventilatory defect. This interpretation is valid only upon physician review and signature.

7.5 Exame de espirometria não qualificado após avaliação do pneumologista.

Pulmonary Function Report

Patient Information

Name: _____	Birthdate: 29/08/1994
Height at test (cm): 165,0	Sex: Female
Weight at test (kg): 76,0	Age at test: 17
	Smoking history (pk-yrs):
	Predicted set: Pereira 2008 (Brazil)

Comments: FUMANTE HA 3 ANOS 1MAÇO/DIA, APOS A GESTACAO 3 CIGARROS/DIA
Site: AMBGO
Technician: Luciana
Date/time: 24/10/11 14:55:25
Number of efforts performed: 8

Results

Result	Pred	Best	%Prd	2 - Eff.	%Prd	3 - Eff.	%Prd
FVC (L)	3,53	4,52	128%	4,32	122%	4,47	127%
FEV1 (L)	3,18	3,83	120%	3,70	116%	3,33	105%
FEV1/FVC	0,97	0,85	87%	0,86	88%	0,75	77%
PEFR (L/s)	---	5,90	---	5,81	---	4,72	---
FEF25-75% (L/s)	3,90	3,96	102%	3,69	95%	2,92	75%
FEF75-85% (L/s)	---	1,84	---	2,05	---	1,17	---
Exp time (s)	---	2,81	---	1,89	---	2,70	---
Maximum FVC =	4,53						
Maximum FEV1 =	3,83						

Test comments: PACIENTE NAO CONSEGUIU REALIZAR O EXAME

FVC: Flow vs. Volume

FVC: Volume vs. Time

Interpretation

NORMAL SPIROMETRIC VALUES indicate the absence of any significant degree of obstructive pulmonary impairment and/or restrictive ventilatory defect. This interpretation is valid only upon physician review and signature.

--- Referências bibliográficas

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A., N. G. **Aspectos fisiológicos e diagnosticos das alterações pulmonares durante a gestação.** S., G. P. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: FEMINA. 34 2006.

ADAM, M. **adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta analysis:** ERJ Express 2014.

ALONSO, R.; BYTNEROWICZ, A.; ARBAUGH, M. Vertical distribution of ozone and nitrogenous pollutants in an air quality class I area, the San Geronio wilderness, southern California. **ScientificWorldJournal**, v. 2, p. 10-26, Jan 5 2002. ISSN 1537-744x.

ALTUG, H. et al. Effects of ambient air pollution on respiratory tract complaints and airway inflammation in primary school children. **Science of the Total Environment**, v. 479, p. 201-209, May 1 2014. ISSN 0048-9697; 1879-1026. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000334006700023 >.

ARBEX, M. A. et al. Air pollution and the respiratory system. **Jornal Brasileiro De Pneumologia**, v. 38, n. 5, p. 643-655, Sep-Oct 2012. ISSN 1806-3713. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000310661900015 >.

ATS, A. L. A. Urban air pollution and health inequities: a workshop report. In: (Ed.). **Environ Health Perspect.** United States, v.109 Suppl 3, 2001. p.357-74. ISBN 0091-6765 (Print)0091-6765 (Linking).

BASCOM, R. et al. Health effects of outdoor air pollution. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 153, n. 2, p. 477-498, Feb 1996. ISSN 1073-449X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:A1996TT88400001 >.

BATES, M. L. et al. Pulmonary function responses to ozone in smokers with a limited smoking history. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 278, n. 1, p. 85-90, Jul 1 2014. ISSN 0041-008x.

BEATTY, T. K. M.; SHIMSHACK, J. P. Air pollution and children's respiratory health: A cohort analysis. **Journal of Environmental Economics and Management**, v. 67, n. 1, p. 39-57, Jan 2014. ISSN 0095-0696; 1096-0449. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000330499000004 >.

BELL, M. L.; DAVIS, D. L. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. **Environ Health Perspect**, v. 109 Suppl 3, p. 389-94, Jun 2001. ISSN 0091-6765 (Print)0091-6765.

BENTAYEB, M. et al. Indoor air pollution and respiratory health in the elderly. **Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering**, v. 48, n. 14, p. 1783-1789, Dec 6 2013. ISSN 1093-4529. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000323999000004 >.

BEZERRA, M. A. B. **Força muscular respiratória: comparação entre nuligestas e primigestas**. NUNES, P. C.: Revista Fisioterapia e pesquisa. 18: 235-240 p. 2011.

BOBROWSKI, R. A. Pulmonary Physiology in Pregnancy. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 53, n. 2, p. 285-300, Jun 2010. ISSN 0009-9201. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000280369900002 >.

BOLÉO-TOMÉ, J. **Doença respiratória e gravidez**: Acta Med Port: 359-367 p. 2007.

BRANCAZIO, L. R.; LAIFER, S. A.; SCHWARTZ, T. Peak expiratory flow rate in normal pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 89, n. 3, p. 383-6, Mar 1997. ISSN 0029-7844 (Print)0029-7844.

BRUNEKREEF, B. Exposure science, the exposome, and public health. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 54, n. 7, p. 596-598, Aug 2013. ISSN 0893-6692. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000323124300013 >.

CANÇADO, J. E. D. et al. Repercussões clínicas da exposição à poluição atmosférica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, p. S5-S11, 2006-05 2006. ISSN 1806-3713. Available at: < <Go to ISI>://SCIELO:S1806-37132006000800003 >.

CARLIN, A.; ALFIREVIC, Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. **Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 22, n. 5, p. 801-823, Oct 2008. ISSN 1521-6934. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000259898400004 >.

CARNEIRO, M. F. H. et al. Pollen abortion rates, nitrogen dioxide by passive diffusive tubes and bioaccumulation in tree barks are effective in the characterization of air pollution. **Environmental and Experimental Botany**, v. 72, n. 2, p. 272-277, Sep 2011. ISSN 0098-8472. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000292431500021 >.

CETESB, C. A. D. E. D. S. P. Qualidade do ar no estado de São Paulo. 2013.

CHIARELLI, P. S. et al. The association between air pollution and blood pressure in traffic controllers in Santo Andre, Sao Paulo, Brazil. **Environmental Research**, v. 111, n. 5, p. 650-655, Jul 2011. ISSN 0013-9351. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000291906000005 >.

CIOCCO, A.; THOMPSON, D. J. A follow-up of Donora ten years after: methodology and findings. **Am J Public Health Nations Health**, v. 51, p. 155-64, Feb 1961. ISSN 0002-9572 (Print)0002-9572.

CORRÊA DA SILVA, L. C. **Espirometria na prática médica**. Porto Alegre: Revista AMRIGS. 49 (3): 183 - 194 p. 2005.

COX, R. M. The use of passive sampling to monitor forest exposure to O₃, NO₂ and SO₂: a review and some case studies. **Environmental Pollution**, v. 126, n. 3, p. 301-311, 2003 2003. ISSN 0269-7491. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000185455100004 >.

DE MIRANDA, R. M. et al. Urban air pollution: a representative survey of PM(2.5) mass concentrations in six Brazilian cities. **Air Qual Atmos Health**, v. 5, n. 1, p. 63-77, Mar 2012. ISSN 1873-9318 (Print).

DE SOUZA, G.; CARVALHO, B. C. [Vital capacity in normal pregnancy]. **Arq Bras Cardiol**, v. 6, n. 2, p. 187-92, Jun 1953. ISSN 0066-782X (Print)0066-782x.

DORIGO, L. [Research on respiratory function in pregnancy. Measurement of pulmonary volumes]. **Quad Clin Ostet Ginecol**, v. 15, p. 942-8, Dec 1960. ISSN 0033-491X (Print)0033-491x.

DURANT, J. L. et al. Comparison of ambient airborne PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance and nitrogen dioxide ratios measured in 1999 and 2009 in three areas in Europe. **Science of the Total Environment**, v. 487, p. 290-298, Jul 15 2014. ISSN 0048-9697; 1879-1026. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000337259100033 >.

ESPOSITO, S. et al. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. **Bmc Pulmonary Medicine**, v. 14, Mar 1 2014. ISSN 1471-2466. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000334642700002 >.

FAJERSZTAJN, L. et al. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, n. 9, p. 674-678, Sep 2013. ISSN 1474-175X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000323551400012 >.

FERNANDES, J. **Poluição atmosférica e efeitos respiratórios, cardiovasculares e reprodutivos na saúde humana**. CARVALHO, A. Faculdade de Medicina da UFMG: Ver Med Minas Gerais: 92-101 p. 2009.

FLEISCHER, N. L. et al. Outdoor Air Pollution, Preterm Birth, and Low Birth Weight: Analysis of the World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health. **Environmental Health Perspectives**, v. 122, n. 4, p. 425-430, Apr 2014. ISSN 0091-6765; 1552-9924. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000334069100028 >.

FORBES, L. J. L. et al. Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults. **Thorax**, v. 64, n. 8, p. 657-663, Aug 2009. ISSN 0040-6376. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000268408000006 >.

GAO, Y. et al. Chronic effects of ambient air pollution on lung function among Chinese children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 98, n. 2, p. 128-135, Feb 2013. ISSN 0003-9888. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000313743400011 >.

GARBAGNI, G. [The study of respiratory function in pregnancy. Methods and their significance]. **Minerva Ginecol**, v. 14, p. 599-603, Jun 30 1962. ISSN 0026-4784 (Print)0026-4784.

GEHRING, U. et al. Air Pollution Exposure and Lung Function in Children: The ESCAPE Project. **Environmental Health Perspectives**, v. 121, n. 11-12, p. 1357-1364, Nov-Dec 2013. ISSN 0091-6765; 1552-9924. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000328061900026 >.

GHOSH, R. et al. Ambient nitrogen oxides exposure and early childhood respiratory illnesses. **Environment International**, v. 39, n. 1, p. 96-102, Feb 2012. ISSN 0160-4120. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000300129100012 >.

GOMES, M. **Ambiente e pulmão**: J Pneumo 2002.

GOUCHER, D.; RUBIN, A.; RUSSO, N. The effect of pregnancy upon pulmonary function in normal women. **Am J Obstet Gynecol**, v. 72, n. 5, p. 963-9, Nov 1956. ISSN 0002-9378 (Print)0002-9378.

GOUVEIA, N. **Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras**. MENDONÇA, G.: Epidemiologia e serviços da saúde: 29-40 p. 2003.

GRINDHEIM, G. et al. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. **Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 119, n. 1, p. 94-101, Jan 2012. ISSN 1470-0328. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000298016100015 >.

GUPTA, L.; DIXIT, R. A linear study of pulmonary function tests in normal pregnant and non-pregnant women. **J Indian Med Assoc**, v. 111, n. 10, p. 666-9, Oct 2013. ISSN 0019-5847 (Print)0019-5847.

HA, S. et al. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. **Environ Res**, v. 134c, p. 198-204, Aug 27 2014. ISSN 0013-9351.

HACKLEY, B.; FEINSTEIN, A.; DIXON, J. Air pollution: Impact on maternal and perinatal health. **Journal of Midwifery & Womens Health**, v. 52, n. 5, p. 435-443, Sep-Oct 2007. ISSN 1526-9523. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000249625600005 >.

HALL, G. L. Smoking During Pregnancy, Vitamin C Supplementation, and Infant Respiratory Health. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 20, p. 2070-2071, May 28 2014. ISSN 0098-7484. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000336392400021 >.

HANNAM, K. et al. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. **Scand J Work Environ Health**, v. 40, n. 5, p. 518-30, Sep 2014. ISSN 0355-3140.

HYDER, A. et al. PM2.5 Exposure and Birth Outcomes Use of Satellite- and Monitor-Based Data. **Epidemiology**, v. 25, n. 1, p. 58-67, Jan 2014. ISSN 1044-3983. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000328205200012 >.

INCA. Programa nacional de controle do tabagismo. <http://www.inca.gov.br/tabagismo/>, 2013. Accessed on: 02/02/2014.

KO, F. W. S.; HUI, D. S. C. Outdoor air pollution: impact on chronic obstructive pulmonary disease patients. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 15, n. 2, p. 150-157, Mar 2009. ISSN 1070-5287. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000264280700012 >.

KOLARZYK, E.; SZOT, W. M.; LYSZCZARZ, J. Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. **Arch Gynecol Obstet**, v. 272, n. 1, p. 53-8, Jun 2005. ISSN 0932-0067 (Print)0932-0067.

KOTAKI, K. et al. Tobacco use among designated air pollution victims and its association with lung function and respiratory symptoms: a retrospective cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 4, n. 7, p. e005393, 2014.

KREIDER, M. **Pulmonary function testing**. Canada: ACP Medicine. 1 - 14 2010.

KRUPA, S. V.; LEGGE, A. H. Passive sampling of ambient, gaseous air pollutants: an assessment from an ecological perspective. **Environmental Pollution**, v. 107, n. 1, p. 31-45, 2000 2000. ISSN 0269-7491. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000084420400003 >.

KUBOTA, M. et al. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. **Respir Investig**, v. 52, n. 4, p. 242-50, Jul 2014. ISSN 2212-5345.

KUTNER, M. H. **Applied linear statistical models**. McGraw-Hill,Irwin. NACHTSHEIN, C. J. 2005.

LIARD, R. et al. Use of personal passive samplers for measurement of NO₂, NO, and O₃ levels in panel studies. **Environ Res**, v. 81, n. 4, p. 339-48, Nov 1999. ISSN 0013-9351 (Print)0013-9351.

LLOP, S. et al. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. **Environmental Research**, v. 110, n. 8, p. 778-785, Nov 2010. ISSN 0013-9351. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000283980300006 >.

LODGE, J. **Methods of air sampling and analysis**. 3rd. 1988.

MBATCHOU NGAHANE, B. H. et al. Effects of cooking fuel smoke on respiratory symptoms and lung function in semi-rural women in Cameroon. **Int J Occup Environ Health**, p. 2049396714y0000000090, Nov 10 2014. ISSN 1077-3525 (Print)1077-3525.

MCAULIFFE, F. et al. Respiratory function in singleton and twin pregnancy. **Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 109, n. 7, p. 765-769, Jul 2002. ISSN 1470-0328. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000178745900010 >.

_____. Respiratory function in pregnancy at sea level and at high altitude. **Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 111, n. 4, p. 311-315, Apr 2004. ISSN 1470-0328. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000220476700004 >.

MCGRANAHAN, G. **Air pollution and health in rapidly developing countries**. MURRAY, F.: London, Earthscan 2003.

MEIRE, R. **Aspectos eco toxicológicos dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos**. AZEREDO, A.: Oecol Bras: 188-201 p. 2007.

MILNE, J. A. et al. Large airways function during normal pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 84, n. 6, p. 448-51, Jun 1977. ISSN 0306-5456 (Print)0306-5456.

MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO, M. Legislação - Norma regulamentadora nº7. <http://portal.mte.gov.br/legislacao/normas-regulamentadoras-1.htm>, 2014. Accessed on: 23/09/2014.

NADDAFI, K. et al. Health impact assessment of air pollution in megacity of Tehran, Iran. **Iranian Journal of Environmental Health Science & Engineering**, v. 9, Dec 17 2012. ISSN 1735-1979. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000314784700001 >.

NEPPELENBROEK, G. A. **Aspectos fisiológicos e diagnosticos das alterações pulmonares durante a gestação**. S., G. P. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: FEMINA. 34 2006.

NOVAES, P. et al. Ambient levels of air pollution induce goblet-cell hyperplasia in human conjunctival epithelium. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 12, p. 1753-1756, Dec 2007. ISSN 0091-6765. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000251411500036 >.

_____. The effects of chronic exposure to traffic derived air pollution on the ocular surface. **Environmental Research**, v. 110, n. 4, p. 372-374, May 2010. ISSN 0013-9351. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000277191700008 >.

OLSSON, D.; MOGREN, I.; FORSBERG, B. Air pollution exposure in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. **Bmj Open**, v. 3, n. 2, 2013 2013. ISSN 2044-6055. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000315087200013 >.

ORLANDO, J. P. et al. Ozone precursors for the Sao Paulo Metropolitan Area. **Science of the Total Environment**, v. 408, n. 7, p. 1612-1620, Mar 1 2010. ISSN 0048-9697. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000275970800017 >.

PALUDO, D. G. **mensuração dos volumes e capacidades pulmonares em gestantes de 28 a 38 semanas**. TAGLIETTI, M.: FIEP BULLETIN. 81 2011.

PEDERSEN, M. et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). **Lancet Respir Med**, v. 1, n. 9, p. 695-704, Nov 2013. ISSN 2213-2600 (Print)2213-2600.

PEREIRA, C. **Diretrizes para o teste de função pulmonar da sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia – Espirometria**: J Pneumol: 1-82 p. 2002.

PEREIRA, C. A. D. C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 397-406, 2007. ISSN 1806-3713.

PROIETTI, E. et al. Air Pollution During Pregnancy and Neonatal Outcome: A Review. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, v. 26, n. 1, p. 9-23, Feb 2013. ISSN 1941-2711. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000314348900002 >.

PROJETO REGIÃO OESTE, F. <http://pro.fm.usp.br/organizacao/>. 2014. Accessed on: 28/07/2014.

QUINTERO, Y. **Método fotométrico para la determinación de la concentración de ozono atmosférico**. Revista BISTUA: 12-18 p. 2000.

REDIVO, M. B. **Avaliação da função pulmonar em gestantes no período gestacional entre 28 a 36 semanas**. Universidade do Sul de Santa Catarina 2007.

RINNE, S. T. et al. Relationship of pulmonary function among women and children to indoor air pollution from biomass use in rural Ecuador. **Respir Med**, v. 100, n. 7, p. 1208-15, Jul 2006. ISSN 0954-6111 (Print)0954-6111.

RIOS, J. **Poluição intra e extradomiciliar**. BOECHAT, J. Universidade Federal do Rio de Janeiro: Rev Bras Alerg Immunopatol 2011.

RIZWAN, S.; NONGKYNRIH, B.; GUPTA, S. K. "Air pollution in Delhi: Its Magnitude and Effects on Health". **Indian J Community Med**, v. 38, n. 1, p. 4-8, Jan 2013. ISSN 0970-0218 (Print)0970-0218.

ROMÃO, R. **Relação entre baixo peso ao nascer a exposição ao material particulado inalável**. PEREIRA, L. A. A.: Caderno de saúde pública. 29(6): 1101 - 1108 p. 2013.

ROSSIER, P. H.; HOTZ, M. [Respiratory function and acid base equilibrium in pregnancy]. **Schweiz Med Wochenschr**, v. 83, n. 38, p. 897-901, Sep 19 1953. ISSN 0036-7672 (Print)0036-7672.

SAGE, J. M. E. F., FREDERICO L. A. **Clínica Médica**. 1. 2009.

SAIA, B.; CHIZZOLINI, M.; GAFFURI, E. [Change in lung volume during pregnancy]. **Attual Ostet Ginecol**, v. 14, n. 4, p. 327-33, Jul-Aug 1968. ISSN 0004-7317 (Print)0004-7317.

SALDIVA DE ANDRE, C. D. et al. Reliability of reflectance measures in passive filters. **Atmospheric Environment**, v. 92, p. 178-181, Aug 2014. ISSN 1352-2310; 1873-2844. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000338810800020 >.

SAMET, J. M. Urban air pollution and health inequities: a workshop report. In: (Ed.). **Environ Health Perspect**. United States, v.109 Suppl 3, 2001. p.357-74. ISBN 0091-6765 (Print)0091-6765 (Linking).

SAYRE, L. et al. Climate change and human health: the role of nurses in confronting the issue. **Nurs Adm Q**, v. 34, n. 4, p. 334-42, Oct-Dec 2010. ISSN 0363-9568.

SCHIKOWSKI, T. et al. Improved Air Quality and Attenuated Lung Function Decline: Modification by Obesity in the SAPALDIA Cohort. **Environmental Health Perspectives**, v. 121, n. 9, p. 1034-1039, Sep 2013. ISSN 0091-6765. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000325149600017 >.

SHAH, P. S.; BALKHAIR, T.; KNOWLEDGE SYNTH GRP DETERMINANTS, P. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. **Environment International**, v. 37, n. 2, p. 498-516, Feb 2011. ISSN 0160-4120. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000287620100024 >.

SIDDIQUI, A. H. et al. Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy. **Jornal Brasileiro De Pneumologia**, v. 40, n. 3, p. 244-249, May-Jun 2014. ISSN 1806-3713; 1806-3756. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000337335100007 >.

SIPOLI, L. et al. Spirometry in healthy subjects: do technical details of the test procedure affect the results? **PLoS One**, v. 9, n. 9, p. e107782, 2014. ISSN 1932-6203.

SON, J. Y.; BELL, M. L.; LEE, J. T. Individual exposure to air pollution and lung function in Korea: spatial analysis using multiple exposure approaches. **Environ Res**, v. 110, n. 8, p. 739-49, Nov 2010. ISSN 0013-9351.

SPICKETT, J. T.; BROWN, H. L.; RUMCHEV, K. Climate Change and Air Quality: The Potential Impact on Health. **Asia-Pacific Journal of Public Health**, v. 23, n. 2, p. 37S-45S, Mar 2011. ISSN 1010-5395. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000288407600005 >.

SRAM, R. J. et al. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A review of the literature. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 4, p. 375-382, Apr 2005. ISSN 0091-6765. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000228158900033 >.

SROCZYNSKI, T. [Evaluation of respiratory tract function in healthy women in the last month of uncomplicated pregnancy]. **Ann Acad Med Stetin**, v. 48, p. 331-50, 2002. ISSN 1427-440X (Print)1427-440x.

STEINVIL, A. et al. Environmental air pollution has decremental effects on pulmonary function test parameters up to one week after exposure. **Am J Med Sci**, v. 338, n. 4, p. 273-9, Oct 2009. ISSN 0002-9629.

STIEB, D. M. et al. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. **Environmental Research**, v. 117, p. 100-111, Aug 2012. ISSN 0013-9351. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000307912900013 >.

TAFURO, F.; CORRADI, M.; MUTTI, A. Interpretative strategies of lung function tests: obstructive pattern. **Medicina Del Lavoro**, v. 105, n. 3, p. 197-213, May-Jun 2014. ISSN 0025-7818. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000335958400004 >.

TAN, E. K.; TAN, E. L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 27, n. 6, p. 791-802, Dec 2013. ISSN 1521-6934. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000327366100002 >.

TERRA FILHO, J. **Avaliação laboratorial da função pulmonar**. Medicina, Ribeirão Preto: Simpósio: Doenças pulmonares. Capítulo II 1998.

UMOH, V. A.; PETERS, E. The relationship between lung function and indoor air pollution among rural women in the Niger Delta region of Nigeria. **Lung India**, v. 31, n. 2, p. 110-5, Apr 2014. ISSN 0970-2113 (Print)0970-2113.

VIEIRA, S. E. et al. Urban Air Pollutants are Significant Risk Factors for Asthma and Pneumonia in Children: The Influence of Location on the Measurement of Pollutants. **Archivos De Bronconeumologia**, v. 48, n. 11, p. 389-395, Nov 2012. ISSN 0300-2896. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000310477900001 >.

VILLEGAS-CINTRA, C. **Biomonitoramento da poluição atmosférica em domicílios de um distrito da cidade de São Paulo: uma associação entre peso ao nascer, acúmulo de elemento-traço e danos mutagênicos em *Tradescantia pallida*** 2014. 214 (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Patologia, São Paulo, Brasil

WA, Z. **Alterações pulmonares decorrentes da poluição**. Instituto de biofísica Carlos Chagas Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

WALLACE, J. et al. Association between proximity to major roads and sputum cell counts. **Canadian Respiratory Journal**, v. 18, n. 1, p. 13-18, Jan-Feb 2011. ISSN 1198-2241. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000287603700005 >.

WEST, J. **Fisiologia respiratória: princípios básicos**. 8. Porto Alegre: ArtMed, 2010a.

_____. **Fisiopatologia pulmonar: princípios básicos**. 7. Porto Alegre: ArtMed, 2010b.

WOLCOTT, R. M. **Environmental equity - Reducing Risks for all communities**. AGENCY, U. S. E. P. 1 1992.

WOLFE, L. A. et al. Acid-base regulation and control of ventilation in human pregnancy. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 76, n. 9, p. 815-827, Sep 1998. ISSN 0008-4212. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000078720000001 >.

WU, J. et al. Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study. **Environmental Research**, v. 111, n. 5, p. 685-692, Jul 2011. ISSN 0013-9351. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000291906000010 >.

YORIFUJI, T. et al. Residential proximity to major roads and preterm births. **Epidemiology**, v. 22, n. 1, p. 74-80, Jan 2011. ISSN 1044-3983.

ZHANG, K.; BATTERMAN, S. Air pollution and health risks due to vehicle traffic. **Science of the Total Environment**, v. 450, p. 307-316, Apr 15 2013. ISSN 0048-9697. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000317879100035 >.

ZIN, W. A. **Alterações pulmonares decorrentes da poluição**. Instituto de biofísica Carlos Chagas Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro 2010.

ZUGAIB, M. **Obstetrícia**. 2. São Paulo: Manole, 2012.