Mariana Azevedo Carvalho

**Associação entre exposição materna à poluição na
cidade de São Paulo e desfechos da gestação**

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. Lisandra Stein Bernardes
Ciampi de Andrade

Coorientadora: Profa. Dra. Alexandra Benachi

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Mariana Azevedo
Associação entre exposição materna à poluição na
cidade de São Paulo e desfechos da gestação /
Mariana Azevedo Carvalho. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Lisandra Stein Bernardes Ciampi de
Andrade.
Coorientadora: Alexandra Benachi.

Descritores: 1.Poluição do ar 2.Dióxido de
nitrogênio 3.Material particulado 4.Determinação do
sexo 5.Polo cefálico 6.Peso ao nascer
7.Monitoramento pessoal

USP/FM/DBD-169/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha querida mãe Agda, por todo o amor e carinho incondicional. A senhora foi a base para a construção do meu caráter, é um exemplo de mãe a ser seguido.

Ao meu pai Flavio, obrigada por todo carinho.

À querida Ana Flávia, minha irmã mais que especial.

Ao querido Fábio, meu companheiro de vida. Obrigada por todo o apoio na minha carreira acadêmica e profissional.

À Ana Julia, minha querida filha, tão desejada e esperada.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dr^a Lisandra S. Bernardes Ciampi de Andrade, pela orientação e ensinamento contínuos, pela confiança e amizade. Admiro profundamente o empenho, dedicação e integridade com que realiza todos os projetos que participa.

À minha coorientadora Profa. Dr^a Alexandra Benachi, pela oportunidade em realizar a especialização em Medicina fetal na França e em acompanhar o serviço de diagnóstico antenatal do Hôpital Antoine-Béclère.

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, pela oportunidade de ser aluna de pós-graduação da Clínica de Obstetrícia do Instituto Central do Hospital das Clínicas.

À Profa. Dr^a Rossana Pulcineli Vieira Francisco, que foi uma das idealizadoras e realizadoras deste projeto. Obrigada por participar da minha banca de qualificação e pelas valorosas sugestões.

Ao Prof. Dr. Seizo Miyadahira, que fez parte da minha banca de qualificação, obrigada pela avaliação cuidadosa e pelas sugestões.

Ao Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho, que fez parte da minha banca de qualificação, obrigada pelas sugestões.

Ao Prof. Dr. Paulo H. N. Saldiva, pelas discussões construtivas ao longo do projeto e por ter disponibilizado o 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.

Aos demais Professores da Medicina Fetal: Dr. Antonio Amorim, Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho, Prof. Dr. Victor Bunduki, Dra. Joelma Queiroz e Prof. Dr. Marco Antônio Borges Lopes, obrigada pelos ensinamentos transmitidos durante a minha formação em Medicina Fetal.

Aos participantes do projeto Procriar que trabalharam com empenho e dedicação. Agradeço especialmente à Dra. Luciana Duzolina M. Pastro e à Ana Lúcia Castro, pela parceria na condução do projeto.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira, pelo carinho e empenho com que exerce sua função de secretária da pós-graduação.

À Agatha Rodrigues, pela contribuição importante na análise estatística e pela amizade construída.

À Sra. Mitsuko Miyadahira, pela correção do Português.

À querida amiga e colega de projeto Karen Hettfleisch, pela convivência tão tranquila no ambulatório. Foi um prazer trabalhar com você.

Às amigas da Medicina Fetal: Mariana Yumi Miyadahira, Marcela Vieira Xavier, Marisa Akemi Takeno, Maria Claudia Nogueira Affonso e Janaina Negrão pelo companheirismo e amizade.

Às colegas e amigas do ambulatório de malformações torácicas: Fernanda Figueiredo, Ingrid Schwach e Natalia Dicler pela parceria e convivência alegre.

Aos assistentes e docentes da Clínica Obstétrica, pelos anos de convívio e coleguismo.

Aos estagiários, residentes e colegas de pós-graduação, pelos anos de convívio e aprendizado.

À equipe de enfermagem e aos funcionários do ambulatório da Clínica Obstétrica, por estarem sempre dispostos a ajudar.

Aos funcionários da secretaria e da informática da Clínica Obstétrica, pela disponibilidade e ajuda durante o andamento deste projeto.

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

A todos os Professores, que foram essenciais na minha formação, tanto pessoal quanto profissional, meu profundo agradecimento.

Às gestantes voluntárias, pelo interesse e disponibilidade em participar do projeto, e aos recém-nascidos, motivo principal do nosso trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pois o presente trabalho foi realizado com apoio da bolsa CAPES/Demanda Social no período entre 07/2016 e 06/2017.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2016/14433-4 pelo financiamento do projeto de pesquisa.

À Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) pelo fornecimento de dados da estação fixa de Taboão da Serra.

Normalização 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

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	6
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	8
3.1	Poluição atmosférica.....	9
3.2	Métodos de medição da exposição à poluição.....	12
3.3	Influência da poluição no peso e idade gestacional ao nascer.....	13
3.4	Influência da poluição na circunferência cefálica ao nascer.....	16
3.5	Influência da poluição na determinação do sexo do RN.....	19
4	CASUÍSTICA E MÉTODO.....	22
4.1	Desenho do estudo	24
4.2	CrITÉRIOS de inclusão.....	26
4.3	CrITÉRIOS de exclusão.....	26
4.4	Tamanho amostral.....	26
4.5	Exposição à poluição do ar com o uso do API.....	27
4.6	Técnica do preparo dos filtros do API.....	28
4.7	Exposição à poluição do ar por meio da estação fixa de Taboão da Serra.....	29
4.8	Cálculo da idade gestacional.....	30

4.9	Avaliação ultrassonográfica.....	31
4.10	Dados dos desfechos do parto.....	32
4.11	Análise estatística.....	32
4.11.1	Variável desfecho: idade gestacional.....	33
4.11.2	Variáveis desfechos: peso e comprimento.....	33
4.11.3	Variável desfecho: circunferência cefálica ao nascer.....	34
4.11.4	Crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto.....	34
4.11.5	Variável desfecho: sexo do RN.....	35
4.11.6	Processo de modelagem dos métodos de regressão.....	36
5	RESULTADOS.....	37
5.1	Idade gestacional ao nascer.....	43
5.2	Peso ao nascer.....	45
5.3	Comprimento ao nascer.....	47
5.4	Circunferência cefálica ao nascer.....	49
5.5	Crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto.....	51
5.5.1	Circunferência cefálica.....	51
5.5.2	Avaliação da correlação entre os poluentes e o crescimento do polo cefálico.....	52
5.6	Sexo do RN.....	52
5.7	Correlação entre exposição à poluição medida por monitoramento pessoal e medida por meio das estações fixas.....	56
6	DISCUSSÃO.....	58
6.1	Idade gestacional ao nascer.....	59
6.2	Peso e comprimento do RN.....	60

6.3	Circunferência cefálica ao nascer.....	62
6.4	Sexo do RN.....	64
6.5	Poluentes avaliados pela técnica de monitoramento individual: NO ₂ e O ₃	65
6.6	Poluentes avaliados por meio da estação fixa: NO ₂ e MP ₁₀	66
6.7	Correlação entre poluentes.....	67
6.8	Limites do estudo.....	68
6.9	Considerações finais.....	68
7	CONCLUSÃO.....	70
8	ANEXOS.....	72
8.1	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2011.....	73
8.2	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2016.....	75
8.3	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – “Impacto das exposições à poluição durante a vida intrauterina e pós-natal sobre a saúde respiratória da criança”.....	76
9	REFERÊNCIAS.....	81

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

ACS	Agente comunitário de saúde
API	Amostrador passivo individual
BPN	Baixo peso ao nascer
CC	Circunferência cefálica
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Gás carbônico
COV	Compostos orgânicos voláteis
DBP	Diâmetro biparietal
DP	Desvio-padrão
DUM	Data da última menstruação
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GPS	"Global positioning system"
HAP	Hidrocarboneto Aromático Policíclico
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IG3	Idade gestacional da ultrassonografia de terceiro trimestre
IGP	Idade gestacional no momento do parto
IMC	Índice de massa corporal
IP	Índice de pulsatilidade

LPAE	Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da Universidade de São Paulo
LUR	“Lund use regression”
MP	Material particulado
MP ₁₀	Material particulado com tamanho menor que 10 µm
MP _{2,5}	Material particulado com tamanho menor que 2,5 µm
NO	Óxido nítrico
NO _x	Óxidos de azoto
NO ₂	Dióxido de Nitrogênio
O ₂	Oxigênio
O ₃	Ozônio
OMS	Organização Mundial da Saúde
SO ₂	Dióxido de enxofre
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PIGF	"Placental growth factor"
RC	Razão de chances
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
RN	Recém-nascido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPP	Trabalho de parto prematuro
UBS	Unidade Básica de Saúde
et al.	e outros
Log	Logaritmo
n	Número de casos
p	Nível descritivo de probabilidade

$<$	Menor
$\geq$	Maior ou igual
$\%$	Porcento
$\pm$	Mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Logotipo do projeto ProcriAR.....	24
Figura 2	Dinâmica do projeto ProcriAR.....	25
Figura 3	API pronto para ser embalado.....	27
Figura 4	Comparação visual entre os filtros de NO ₂ antes e após a exposição. Filtros não danificados.....	28
Figura 5	Comparação visual entre os filtros de O ₃ antes e após a exposição. Filtros não danificados.....	29
Figura 6	Fluxograma com os motivos de exclusão.....	38
Figura 7	Relação de nascimentos do sexo feminino versus o total de nascimentos no período entre 2011 e 2014 e a concentração média de NO ₂	55
Figura 8	Relação de nascimentos do sexo feminino versus o total de nascimentos no período entre 2011 e 2014 e a concentração média de MP ₁₀	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Associação entre poluentes e circunferência cefálica ao nascer.....	18
Tabela 2	Características maternas da amostra (n = 371) – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	39
Tabela 3	Características do terceiro trimestre e dados do parto (n = 371) – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	41
Tabela 4	Médias e medianas dos poluentes ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) avaliados pelo monitoramento pessoal e coeficientes de correlação de Pearson entre os diferentes trimestres de cada poluente – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	42
Tabela 5	Médias e medianas dos poluentes avaliados no ano prévio à concepção – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	43
Tabela 6	Estimativas dos coeficientes e valores de p da idade gestacional ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	44
Tabela 7	Estimativas dos coeficientes e valores de p da idade gestacional ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	45
Tabela 8	Estimativas dos coeficientes e valores de p do peso ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	46
Tabela 9	Estimativas dos coeficientes e valores de p do peso ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	47
Tabela 10	Estimativas dos coeficientes e valores de p do comprimento ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	48
Tabela 11	Estimativas dos coeficientes e valores de p do comprimento ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	49
Tabela 12	Estimativas dos coeficientes e valores de p da circunferência cefálica ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	50
Tabela 13	Estimativas dos coeficientes e valores de p da circunferência cefálica ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	51
Tabela 14	Correlação entre NO_2 e O_3 avaliados pelo monitoramento pessoal com os percentis da CC no terceiro trimestre e ao nascer e com a razão da CC entre parto e 3º trimestre – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	52

Tabela 15	Associação entre exposição aos poluentes no ano prévio à concepção e sexo do RN – HCFMUSP – 2010 a 2014.....	53
Tabela 16	Razão de chances entre exposição ao poluente NO ₂ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino), com variáveis controle – HCFMUSP – 2010 a 2014.....	54
Tabela 17	Razão de chances entre exposição ao poluente NO ₂ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino) – HCFMUSP – 2010 a 2014.....	54
Tabela 18	Razão de chances entre exposição ao poluente MP ₁₀ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino), com variáveis controle – HCFMUSP – 2010 a 2014.....	54
Tabela 19	Razão de chances entre exposição ao poluente MP ₁₀ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino) – HCFMUSP – 2010 a 2014.....	55
Tabela 20	Coeficientes de correlação de Pearson entre o poluente NO ₂ avaliado pelo API e pela estação fixa nos diferentes trimestres – HCFMUSP – 2011 a 2014.....	57

RESUMO

Carvalho MA. *Associação entre exposição materna à poluição na cidade de São Paulo e desfechos da gestação* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A poluição atmosférica é proveniente de complexas interações que envolvem emissões de poluentes atmosféricos e que sabidamente causam consequências negativas para a saúde humana. De acordo com alguns estudos, a exposição à poluição, durante a gestação, pode causar baixo peso ao nascimento e prematuridade. Contudo, não há ainda consenso sobre os períodos de maior susceptibilidade para a exposição à poluição, e quais seriam os seus efeitos nos desfechos do gestação e na determinação do sexo do recém-nascido (RN). **Objetivos:** Com a finalidade de investigar o impacto da poluição na gestação e, conseqüentemente, no RN, os objetivos deste projeto são avaliar a influência da exposição à poluição, antes da concepção, na determinação do sexo do RN, e, durante a gestação, nos desfechos do parto e na curva de crescimento da circunferência cefálica (CC) entre o terceiro trimestre e o parto. **Métodos:** Um estudo prospectivo com 371 gestantes, intitulado ProcriAR, foi realizado na cidade de São Paulo. Os poluentes dióxido de nitrogênio (NO₂) e ozônio (O₃) foram medidos durante cada trimestre da gestação por meio da utilização de amostradores passivos individuais (APIs). Simultaneamente, foi realizada a análise dos poluentes NO₂ e material particulado com tamanho menor que 10 µm (MP₁₀) medidos pela estação fixa de ar de Taboão da Serra da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), localizada na zona oeste de São Paulo e a mais próxima da residência das gestantes do projeto. Os desfechos avaliados foram: idade gestacional, peso, comprimento e medida da CC do RN; sexo do RN e crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto. Quando a variável desfecho era contínua, foi realizada análise linear multivariada, controle de idade gestacional, sexo do RN, idade materna no momento da

concepção, índice de massa corporal (IMC), paridade, tabagismo, consumo de álcool, cor, nível de escolaridade completado, estado civil, índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical no terceiro trimestre, e via de parto para a variável CC. **Resultados:** Não foram observadas associações entre a exposição ao NO₂ e O₃, avaliados em cada trimestre da gestação, e a idade gestacional, o peso, o comprimento, a CC ao nascer e o crescimento do polo cefálico fetal entre o terceiro trimestre e o parto. A exposição ao NO₂ e MP₁₀ no ano prévio à concepção influenciou na chance de ser do sexo feminino, ou seja, para cada aumento de 1 unidade do poluente do NO₂, constatou-se um aumento de 10% na chance de ser do sexo feminino (Razão de chances (RC) = 1,100; intervalo de confiança (IC) de 95% = 1,040, 1,164; p = 0,001). Em relação ao MP₁₀, para cada aumento de 1 unidade desse poluente, observou-se um aumento de 18 % na chance de ser do sexo feminino (RC = 1,176; IC de 95% = 1,054, 1,311; p = 0,004). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que, no ambiente de São Paulo, a exposição à poluição no ano prévio à concepção esteve associada à determinação do sexo do RN.

Descritores: poluição do ar; determinação do sexo; polo cefálico; peso ao nascer; monitoramento pessoal.

ABSTRACT

Carvalho MA. *Effects of maternal exposure to air pollution on birth outcomes* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Background: Ambient pollution may lead to adverse obstetric outcomes, such as premature birth and low birth weight. **Objectives:** To determine the influence of maternal air pollution exposure on sex ratio, on birth outcomes and on the growth curve of cephalic pole between the third trimester and the birth. **Methods:** ProcriAR, a prospective cohort study of 371 pregnant women, was conducted in the city of São Paulo. Nitrogen dioxide (NO₂) and ozone (O₃) were measured during each trimester using passive personal monitors. At the same time, NO₂ and particulate matter lower than 10 µm (PM₁₀) were measured by a fixed station. We evaluated the gestational age, birth weight, birth length, head circumference, newborn sex and the growth curve of cephalic pole between the third trimester and the birth. When the outcome variable was continuous, multivariate analysis was performed, controlling for gestational age, newborn sex, maternal age at conception, body mass index, parity, smoking, alcohol consumption, race, highest education level completed, marital status, umbilical artery pulsatility values at third trimester and type of delivery for the outcome head circumference. We used multiple logistic regression models to evaluate the association of being female based on a quantitative increase in pollutant concentration, controlling for maternal age at conception, parity and smoking. **Results:** Elevated exposure to pollutants NO₂ and PM₁₀ were associated with increased odds of being female. Each unit increase of NO₂ exposure increased the odds of being female by 10% (odds ratio (OR) = 1,100, 95% confidence interval (CI) = 1,040, 1,164; p = 0,001) and each unit increase of PM₁₀ increased by 18% (OR = 1,176, 95% CI 1,054, 1,311, p = 0,004). **Conclusion:** In São Paulo, maternal exposure to pollutants prior to conception was significantly associated with the odds of being female.

Descriptors: air pollution; nitrogen dioxide; particulate matter; sex ratio; head circumference; birth weight; personal monitoring.

INTRODUÇÃO

---

1 INTRODUÇÃO

A poluição do ar ocorre devido às complexas interações que envolvem emissões de poluentes atmosféricos, sob formas de gases ou partículas, condições meteorológicas e uma ampla variedade de processos atmosféricos, incluindo transporte, transformação química e deposição ⁽¹⁾. Por volta de 50 % da população mundial vive em grandes centros urbanos, sendo exposta a altos níveis de poluentes do ar. A outra metade utiliza combustíveis sólidos como carvão vegetal, madeira e resíduos agrícolas como fonte de energia, o que também a expõe à poluição. Além disso, o indivíduo está sob efeito tanto da poluição dentro do lar, quanto da poluição externa ⁽²⁾. Na cidade de São Paulo assim como no estado de São Paulo, a poluição do ar é monitorada pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) diariamente, sendo publicado relatórios anuais há mais de 40 anos. Um dos principais responsáveis pelos altos índices de poluição na região metropolitana de São Paulo são os poluentes provenientes do transporte automotivo ⁽³⁾.

Os efeitos deletérios da exposição à poluição têm sido comprovados desde o início da década de 80, afetando principalmente os grupos mais vulneráveis, como crianças e idosos. Elevados níveis de poluição foram associados a aumento no número de doenças respiratórias, de visitas a emergências hospitalares; maior risco de acidente vascular cerebral, de evento cardiovascular, de desenvolvimento de câncer de pulmão e diminuição das taxas de fertilidade. O período do pré-natal e da primeira infância representa uma janela de vulnerabilidade particular, em que os riscos ambientais podem levar a partos prematuros e baixo peso ao nascer, assim como aumentar o risco de doença ao longo da vida ⁽⁴⁻¹⁷⁾.

O interesse em conhecer os efeitos da poluição na gestação e no conceito levou ao surgimento, inicialmente, de estudos que investigaram a associação entre a poluição do ar e os efeitos adversos na gestação, como o BPN, pequeno para a idade gestacional (PIG), trabalho de parto prematuro (TPP). No entanto, os resultados desses estudos foram divergentes ⁽¹⁸⁻³²⁾. Em geral, observa-se variabilidade nos resultados dos artigos da literatura quanto à presença de associação negativa entre os desfechos do parto como prematuridade, PIG e BPN e poluentes do ar, assim como entre peso do recém-nascido (RN) e poluição atmosférica. Deve-se notar que grande parte dos estudos com as maiores coortes utilizou dados populacionais e estações fixas de monitoramento do ar, que não consideraram a variação individual de exposição à poluição, o que pode ter contribuído para a divergência de resultados.

Poucos estudos investigaram os efeitos da poluição do ar na circunferência cefálica (CC) ao nascer utilizando o monitoramento pessoal. Sabe-se que o tamanho do polo cefálico relaciona-se ao crescimento cerebral e pode haver associação entre este e desfechos neurológicos a longo prazo ⁽³³⁻³⁶⁾. Até o momento, 4 estudos avaliaram a associação entre a exposição à poluição na gestação, por monitoramento pessoal, e a medida da CC no nascimento, e os resultados foram divergentes, alguns com associação negativa entre a exposição à poluição e a CC e outros estudos, sem associação significativa ^(31, 37-39). Contudo, nenhum estudo avaliou a exposição à poluição nos 3 trimestres da gestação em todo o grupo amostral. A avaliação da exposição nos 3 trimestres é importante pois sabe-se que o crescimento fetal depende da placentação, fenômeno que ocorre primordialmente no primeiro trimestre, e em parte no segundo trimestre ⁽⁴⁰⁾. Além disso, nenhum estudo, até o momento, avaliou se a exposição à poluição entre o terceiro trimestre e o parto poderia influenciar na curva de crescimento da CC durante esse período.

Além desses possíveis efeitos nos desfechos da gestação, alguns pesquisadores investigaram a existência de associação entre exposição a agentes externos (exposição ocupacional e poluentes) e determinação do sexo do RN. Os primeiros estudos observaram associação entre exposição química ocupacional e acidental em alguns países industrializados e declínio no nascimento de crianças do sexo masculino ⁽⁴¹⁻⁴⁷⁾. Após isso, alguns pesquisadores começaram a investigar a associação entre exposição materna à poluição do ar em centros urbanos e razão de nascimentos de RNs do sexo feminino em relação ao total de nascimentos ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. No entanto, esses estudos avaliaram referido desfecho utilizando a exposição à poluição atmosférica, a partir do ano de nascimento, e não consideraram a exposição prévia à gestação, e sabe-se que a determinação do sexo ocorre durante o período pré-concepcional, pela fecundação do óvulo X pelos espermatozoides X (feminino) ou Y (masculino) ⁽⁵¹⁾. Nenhum estudo avaliou a associação entre razão de nascimento de RNs do sexo feminino em relação ao total de nascimentos e exposição individual à poluição, ou seja, para cada gestante, no período pré-concepcional. O mecanismo biológico pelo qual esses fatores poderiam modificar a relação de RNs do sexo feminino em relação ao total ainda não foi completamente estabelecido.

É importante considerar que há lacunas de informação, sem estudos que avaliem a exposição à poluição nos três trimestres da gestação em todo o grupo amostral, por meio do monitoramento pessoal, para estimar a influência da poluição nos desfechos da gestação. Assim, torna-se primordial saber quais são as janelas críticas de exposição durante a gestação, e se a exposição à poluição, no ano prévio à concepção, avaliada individualmente, influencia na determinação do sexo do RN. Dessa forma, identificamos que a avaliação da exposição à poluição por meio do monitoramento pessoal e das estações fixas da CETESB nos permitiria maior conhecimento sobre a

influência da poluição atmosférica nos desfechos pré-gestacionais e gestacionais na cidade de São Paulo.

OBJETIVOS

---

2 OBJETIVOS

Os objetivos principais são verificar a influência da exposição à poluição atmosférica de gestantes residentes no bairro do Butantã, zona oeste de SP, nos seguintes desfechos gestacionais:

- 1- Idade gestacional ao nascer
- 2- Peso ao nascer
- 3- Comprimento ao nascer
- 4- CC ao nascer
- 5- Crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto

Os objetivos secundários são:

- 6- Avaliar a influência da poluição na variável pré-gestacional: sexo do RN
- 7- Verificar a correlação entre exposição à poluição medida por monitoramento pessoal e por meio das estações fixas.

REVISÃO DE LITERATURA

---

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Poluição atmosférica

Os poluentes do ar são formados por uma mistura de partículas como o material particulado (MP), por gases que são emitidos para a atmosfera pelos veículos automotivos, indústrias, termoeletricas e pela queima de biomassa e de combustíveis fósseis. Os poluentes podem ser divididos em dois tipos, os primários, que são emitidos diretamente para a atmosfera, e os secundários, que são provenientes de reações químicas entre os primários, envolvendo componentes da atmosfera como água e oxigênio. Os principais poluentes primários medidos são: óxidos de azoto (NO_x), dióxido de enxofre (SO_2), monóxido de carbono (CO) e compostos orgânicos voláteis (COV). Os NO_x são poluentes gerados principalmente pelo tráfego veicular. Além desses, um poluente presente na atmosfera é o MP, que tem origem primária ou secundária e é classificado de acordo com o tamanho das partículas em suspensão. Na cidade de São Paulo, os veículos são responsáveis por 40% da emissão do MP. Além desses e das indústrias, contribuem ainda outros fatores, como a ressuspensão de partículas do solo e a formação de aerossóis secundários⁽⁵²⁾. Há inúmeros estudos sobre os efeitos deletérios do MP na saúde humana, e esses efeitos dependem do tamanho e da composição química dessas partículas, sendo o material particulado com tamanho menor que $2,5 \mu\text{m}$ ($\text{MP}_{2,5}$) e o material particulado com tamanho menor que $10 \mu\text{m}$ (MP_{10}), os mais prejudiciais pois alcançam os alvéolos pulmonares⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Em relação aos poluentes secundários, um dos mais relevantes é o ozônio (O_3), formado a partir de complexas reações químicas induzidas pela oxidação fotoquímica

dos COVs e do dióxido de nitrogênio (NO_2) na presença de raios ultravioletas provenientes da luz solar. O O_3 tem a tendência de deslocar-se com o vento, podendo atingir concentrações mais elevadas nos subúrbios das cidades, em locais remotos ou em altitudes mais elevadas ⁽⁵⁶⁾. Isso sugere que, provavelmente, a maior exposição ao O_3 ocorra em áreas que não têm adequada análise de medição desse poluente. Na cidade de São Paulo, as maiores concentrações de O_3 foram detectadas na periferia, em áreas com elevada proporção de pessoas de baixa renda ⁽⁵²⁾.

O NO_2 , como já mostrado, contribui para a formação do O_3 , que também pode participar da geração do NO_2 por via secundária. A maior proporção do NO_2 atmosférico é gerado como produto secundário de reações químicas, como a que ocorre entre O_3 e óxido nítrico (NO), gerando NO_2 e oxigênio. Por outro lado, a via primária ocorre por processos de combustão em altas temperaturas entre oxigênio e nitrogênio, tendo como exemplos, o tráfego motorizado e a geração de energia que produzem, em média, 95% de NO e 5% de NO_2 ⁽⁵³⁾.

Uma vez que as principais fontes de alguns poluentes secundários como o NO_2 , O_3 e o MP são relacionados ao tráfego viário, há uma crescente preocupação com o aumento dos níveis desses poluentes em cidades de crescimento rápido, devido ao grande número de veículos. Tanto as concentrações de NO_2 quanto as de O_3 não têm mostrado tendência de queda. Além disso, a concentração de O_3 na troposfera está crescendo, pois houve aumento dos níveis desse poluente em cidades norte-americanas e europeias e, em cidades do México, América do Sul, África, Austrália e Europa. Esses níveis ultrapassaram os recomendados pela penúltima atualização da Organização Mundial da Saúde (OMS) realizada em 2000 ^(57, 58). Dessa forma, o O_3 e NO_2 são um dos principais problemas de poluição atmosférica atualmente no mundo ⁽⁵³⁾.

No Brasil, especificamente, no estado de São Paulo, segundo dados do último relatório da CETESB referente ao ano de 2017, o O_3 continua a ser o poluente que mais ultrapassa os níveis recomendados pela OMS. Na região metropolitana de São Paulo (RMSP), em 2015, o padrão estadual de qualidade do ar de 8 horas do O_3 foi ultrapassado em 36 dias, em 2016, em 32 dias e, em 2017, em 28 dias. A RMSP apresenta um alto potencial de formação de O_3 , pois há grande emissão de seus precursores, principalmente de origem veicular, porém sua ocorrência, em maior ou menor frequência, está relacionada, principalmente, às variações das condições meteorológicas, na primavera e verão, uma vez que as variações quantitativas nas emissões de seus precursores são pequenas de ano para ano. De qualquer forma, observa-se que, ao longo dos anos, as concentrações máximas de O_3 vêm se mantendo em níveis similares, não sendo possível observar uma tendência definida para esse poluente nos últimos anos. Em relação ao NO_2 , que também é precursor do O_3 , as medições desse poluente mostraram que, entre 2014 e 2016, não houve ultrapassagem do padrão horário da qualidade do ar em nenhuma das estações da RMSP, contudo os níveis observados nas estações da CETESB próximas de vias de tráfego foram maiores do que nas estações mais distantes das vias. Em relação ao MP_{10} , segundo o último relatório, observa-se redução dos valores médios ao longo do tempo. Nota-se, ainda, diminuição da amplitude de variação entre os valores do percentil 10 e do percentil 90, quando comparados os últimos anos com os anos iniciais da década de 2000, indicando maior homogeneidade dos valores monitorados de MP_{10} nas diversas estações⁽⁵²⁾.

Finalmente, sabe-se que a poluição do ar é uma mistura complexa de poluentes e que cada estudo, realizado sobre o impacto da poluição na saúde humana, usa um poluente específico para ser o representante ou proxy dessa mistura. Dessa forma, é difícil estimar se o poluente medido representa, de maneira eficaz, a poluição a que

estamos expostos. Levy et al. ⁽⁵⁹⁾, em Montreal, no Canadá, avaliaram 23 poluentes do ar, durante 32 dias, no verão, no outono e no inverno de 2009, e concluíram que nenhum poluente seria uma medida perfeita do proxy da mistura de poluentes. Contudo, baseado em todas as correlações entre o conjunto de poluentes medidos, as espécies de NO, por exemplo, o NO₂, foram os melhores indicadores disponíveis da variação espacial da exposição à poluição atmosférica. Além do mais, da Silva et al. ⁽⁶⁰⁾, em São Paulo, estimaram a exposição à poluição, com o uso de amostradores passivos de NO₂, em 36 locais de tráfego viário intenso e leve. As médias das concentrações de NO₂ foram associadas com a densidade do tráfego visualizada no local, com o número de veículos contados e com o tráfego registrado pela Companhia de Engenharia de Tráfego. Nesse estudo, o NO₂ foi considerado um bom proxy da exposição à poluição do tráfego de veículos motorizados.

3.2 Métodos de medição da exposição à poluição

Existem diferentes métodos para quantificar a exposição à poluição. As estações fixas de monitoramento do ar são as mais tradicionais e as primeiras a serem usadas, podendo estimar a exposição a vários poluentes e sendo útil para grandes estudos populacionais ⁽⁶¹⁾. Outro método utilizado é o "land use regression" (LUR) que explora a associação da concentração de poluentes atmosféricos medidos e preditos de algumas estações de monitoramento da poluição com modelos de regressão linear múltipla. A partir disso, pode-se prever a concentração de um poluente em determinado local, com base em seu entorno populacional, no uso da terra, nas características do polo industrial e no tráfego viário ⁽⁶²⁾. Além desses, há o modelo de dispersão da poluição, que utiliza equações determinadas como a de "plume Gaussian" e dados sobre a emissão de

poluentes, as condições meteorológicas e a topografia para estimar as concentrações de poluentes em locais abertos ⁽⁶³⁾. No entanto, esses métodos não avaliam a exposição em ambientes fechados e ignoram o impacto da mobilidade individual urbana, o que prejudica a aferição da real exposição de cada indivíduo, pois foi demonstrado que a concentração de poluentes muda conforme a localização, seja por interferência geoclimática seja pela presença de diferentes fontes desses poluentes ⁽⁶⁴⁾. Dessa forma, outros métodos foram desenvolvidos para preencher essa lacuna de não avaliar o padrão individual de exposição à poluição. Surgiram, então, os primeiros modelos de monitoramento pessoal ou amostradores passivos individuais (APIs) ^(65, 66). Para saber como é o padrão de atividade da pessoa que usa o API são realizados questionários detalhados sobre o padrão de tempo em cada atividade diária ^(67, 68) e, mais recentemente, surgiram também dispositivos como o "Global Positioning System" (GPS) que informa as coordenadas geográficas do indivíduo a partir do seu uso ^(69, 70). O uso dos APIs tem como vantagens: ser um método barato, não é necessário o uso de bateria ou outros dispositivos, pode ser usado em ambientes externos e internos e mede a exposição à poluição de forma direta ^(71, 72).

3.3 Influência da poluição no peso e idade gestacional ao nascer

Diversos estudos avaliaram a influência da exposição à poluição no peso ao nascer, assim como nos riscos de BPN, PIG e TPP. Hansen et al. ⁽⁷³⁾, em 2006, encontraram associação entre exposição a poluentes e maior risco de TPP. O mesmo autor e colaboradores ⁽²²⁾, em 2007, avaliaram, retrospectivamente, uma coorte de 26.617 gestantes e não observaram associação com peso do nascimento e com risco de PIG. Gehring et al. ⁽²⁰⁾, em 2011, seguiram, prospectivamente, 3.853 gestações, e não

encontraram associação entre exposição à poluição e peso ao nascer, mas apenas uma associação positiva fraca com TPP. Além do mais, Barnett et al. ⁽¹⁸⁾ seguiram, prospectivamente, 970 gestantes e não encontraram associação da poluição com o peso do nascimento, mas sim com a redução do tempo de gestação. Por outro lado, Bobak et al. ⁽¹⁹⁾ avaliaram, retrospectivamente, 108.173 gestantes, e observaram influência da poluição na incidência de TPP e BPN, mas não na chance de PIG. Liu et al. ⁽²⁴⁾, com uma coorte retrospectiva de 229.085 gestantes, observaram associação positiva entre exposição à poluição e ocorrência de TPP, BPN e PIG. Ha et al. ⁽²¹⁾ avaliaram, retrospectivamente, 423.719 gestantes e verificaram associação positiva entre TPP e os dois poluentes avaliados, porém o desfecho BPN teve apenas associação positiva com o $MP_{2,5}$, tendo o O_3 um efeito protetor. Em 2013, Pedersen et al. analisaram os dados de 14 coortes européias para investigar os efeitos da poluição nos desfechos do parto, usando o método de LUR e observaram que tanto o $MP_{2,5}$ quanto o MP_{10} e a densidade do tráfego foram associados ao aumento do risco de BPN, tendo uma influência maior da poluição no grupo de gestantes com menores anos de estudo ⁽²⁷⁾. Na grande São Paulo, Romão et al. ⁽²⁶⁾ observaram que a exposição a altos níveis de MP_{10} foi associada a maior risco de BPN.

Ademais, Hjortebjerg et al. ⁽²⁸⁾ avaliaram a exposição ao NO_2 e ao barulho do tráfego urbano, usando modelos de dispersão baseados no endereço residencial das gestantes, e observaram, retrospectivamente, que, em 75166 RNs, não houve associações com o peso ao nascer quando expostos a maiores níveis de NO_2 isoladamente, sem considerar o barulho do tráfego. Do mesmo modo, Van den Hooven et al. ⁽²⁹⁾, utilizando também modelos de dispersão, identificaram que a exposição elevada ao NO_2 e ao MP_{10} teve associação negativa com o peso do nascimento. Outro estudo, realizado na Espanha, usando estações fixas temporalmente ajustadas, constatou

que apenas no subgrupo de gestantes que passavam mais de 15 horas por dia em casa, houve associação negativa entre exposição ao NO_2 e peso do RN ⁽³⁰⁾. Em relação à técnica de monitoramento individual, Jedrychowski et al. avaliaram 481 gestantes, por meio do uso de APIs durante o segundo trimestre por 48 horas, e observaram associação negativa entre peso do RN e exposição ao $\text{MP}_{2,5}$ ⁽³¹⁾. Por último, foi publicado um artigo que concentrou os dados de 8 coortes europeias de 7 países para avaliar a associação entre BPN e peso do nascimento e elementos constituintes do MP_{10} e $\text{MP}_{2,5}$ como zinco, enxofre, ferro, etc; e foi observado que apenas a exposição ao componente enxofre teve associação negativa com BPN em partos ocorridos após 37 semanas ⁽⁷⁴⁾. Pode-se notar que alguns estudos mostraram associações e outros não, talvez, o fator que mais influencie seja o método que foi usado para avaliar a exposição à poluição (estações fixas, LUR, modelos de dispersão e monitoramento individual) e o número de indivíduos avaliados. A maioria dos estudos realizados foram de coortes retrospectivas, sendo usado base de dados de registros de RNs, e quanto ao método de exposição, a maioria utilizou as estações fixas de monitoramento do ar. Mais recentemente, alguns estudos, principalmente no hemisfério norte, têm usado dados meteorológicos para avaliar a exposição à poluição pelo método de LUR, para melhorar a acurácia do método. Apesar do grande número de estudos, pouquíssimos utilizaram o monitoramento individual e nenhum, em todos os trimestres, com toda a coorte sendo avaliada. Dessa forma, diante da divergência de resultados e métodos, ainda persiste o questionamento sobre a influência da poluição no peso e na idade gestacional ao nascer e, se isso poderia de fato, provocar alterações como BPN ou prematuridade.

3.4 Influência da poluição na circunferência cefálica ao nascer

Para verificar a influência da poluição durante a gestação na CC dos RNs foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas seguintes bases de dados: Medline, EMBASE, CENTRAL, LILACS, SciELO. Foram encontrados 25 artigos que avaliaram essa influência. Após retirar os estudos que continham coortes repetidas, permaneceram 18 artigos. Contudo, foi definido como um dos critérios de inclusão a avaliação da exposição à poluição por meio da medição dos poluentes atmosféricos. Dessa forma, dos 18 artigos, cinco não foram considerados na revisão, pois avaliaram a poluição atmosférica utilizando como proxy da poluição, os adutos de DNA do poluente hidrocarboneto aromático policíclico (HAP) e alguns dos seus derivados como o benzo(a)pireno, dosados no sangue de cordão umbilical e/ou no sangue materno 1 a 2 dias após o nascimento, ao invés da medição dos poluentes atmosféricos ⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾.

Os 13 artigos que avaliaram a influência da exposição atmosférica na CC ao nascimento estão resumidos na tabela 1. É importante salientar que os resultados apresentados na tabela 1 referem-se aos poluentes avaliados como medida contínua na análise estatística, não sendo considerados os resultados mostrados em apresentações categóricas como quartis ou dicotomizados, para que os resultados pudessem ser uniformizados. Sete estudos mostraram influência inversa entre exposição à poluição e CC ^(31, 38, 39, 80-83), 5 artigos não mostraram associação ^(22, 28-30, 84, 85) e um estudo mostrou efeito contrário, em que a poluição atmosférica teve associação positiva com a medida do polo cefálico.

Em relação às técnicas de exposição à poluição utilizadas, 4 estudos usaram o monitoramento pessoal como método, contudo nenhum desses avaliou a exposição nos 3 trimestres da gestação em todo o grupo amostral ^(31, 37-39).

Em relação aos 4 estudos que utilizaram o monitoramento individual como metodologia de medição da poluição, Choi et al., em 2006, avaliaram 2 grupos de gestantes em cidades diferentes, Nova York e Krakov, e apenas no grupo de Krakov, para verificar a representividade do monitoramento por 48 horas, houve avaliação da exposição nos 3 trimestres em uma subamostra ($n = 72, 72$ e 68 , respectivamente). Foi observado que apenas no grupo de gestantes de Krakov, a exposição ao HAP teve associação negativa com a CC ao nascer ⁽³⁹⁾. Em 2009, Jedrychowski et al. avaliaram 481 gestantes na Polônia e observaram que a exposição ao $MP_{2,5}$, medida por APIs por 48 horas no segundo trimestre, foi associada negativamente com o peso cefálico ao nascer ($\beta = -0,53$, $p = 0,043$), quando considerado todo o grupo de RNs, sem diferenciar por sexo. Ao separar os conceitos femininos dos masculinos, o efeito negativo foi presente apenas nos RNs do sexo masculino ⁽³¹⁾. Ademais, outro estudo, realizado na França, utilizou a técnica de monitoramento individual, por meio do uso de difusores de ar, que mediram o benzeno entre a 24^a e 28^a semanas de gestação. Foi observado que houve apenas uma tendência em ter associação negativa com a CC quando a exposição ao benzeno foi avaliada de maneira contínua ($\beta = -1,9$, IC de 95% = $-3,8, 0,0$, $p = 0,06$) e associação negativa com a CC quando houve exposição superior ao terceiro tercil ($\beta = -3,7$, $p = 0,05$) ⁽³⁸⁾. Por último, em 2016, Wylie et al. avaliaram um grupo de gestantes da Tanzânia expostas a combustíveis sólidos para o cozimento dos alimentos. Os poluentes CO e $MP_{2,5}$ foram medidos, por 72 horas e por 48 horas, respectivamente, por monitoramento individual, na segunda metade tardia da gestação e não mostraram influência na medida da CC ao nascer ⁽³⁷⁾.

Tabela 1 – Associação entre poluentes e circunferência cefálica ao nascer

Primeiro autor	Ano	n	Poluentes	Método de poluição	Trimestre avaliado	Trimestre influenciável	Associação com CC ⁽¹⁾
Choi	2006	720	HAP	Monitoramento pessoal	⁽²⁾ 1, 2 e 3	Não diferenciado por trimestre	negativa (grupo Krakov apenas)
Hansen	2007	21432	NO ₂ , O ₃ , MP _{2,5} e MP ₁₀	Estações fixas	1, 2 e 3	-	-
Jedrychowski	2009	481	MP _{2,5}	Monitoramento pessoal	2	2	negativa
Slama	2009	265	Benzeno	Monitoramento pessoal	2	2	⁽³⁾ negativa
Estarlich	2011	2337	NO ₂ e benzeno	APIs em locais fixos	Gravidez inteira	-	-
Van den Hooven	2011	4448	NO ₂ e MP ₁₀	Modelo de dispersão	Gravidez inteira	-	-
Bertin	2015	2521	NO ₂	LUR	Gravidez inteira	Gravidez inteira	positiva p/ sexo masculino
Schembari	2015	7330	NO ₂ , NO _x , MP ₁₀ e MP _{2,5}	LUR	1, 2 e 3, e gravidez inteira	1, 2 e 3 e gravidez inteira	Negativa (NO _x , MP ₁₀ e MP _{2,5})
Hjortebjerg	2016	⁽⁴⁾ 751 66	NO ₂ , NO _x	Modelo de dispersão	1, 2 e 3, e gravidez inteira	-	-

continua

Conclusão: Tabela 1 – Associação entre os poluentes e a circunferência cefálica ao nascer

Primeiro autor	Ano	n	Poluentes	Método de poluição	Trimestre avaliado	Trimestre influenciável	Associação com CC ⁽¹⁾
Wylie	2016	173	CO e MP _{2,5}	Monitoramento pessoal	24 a 48h em período inespecífico	-	-
Clements	2017	13714	NO ₂ , MP ₁₀ e MP _{2,5}	Modelo de dispersão	Gravidez inteira	Gravidez inteira	negativa (os 3 poluentes)
Malmqvist	2017	45589	NO _x	Modelo de dispersão	1,2 e 3	2	negativa
Lamichhane	2017	485	NO ₂ e MP ₁₀	LUR	1, 2 e 3	3	negativa (os 2 poluentes)

NOTA: Dados provenientes de revisão sistemática realizada em 2018.

CC: circunferência cefálica; LUR: land use regression; APIs: amostradores passivos individuais.

⁽¹⁾ poluentes que influenciaram no resultado significativo quando mais de 1 poluente foi avaliado.

⁽²⁾ Grupo de New York, monitor só utilizado no 3 trimestre; no grupo de Krakov, cada grupo teve a poluição avaliada em apenas um trimestre.

⁽³⁾ tendência em ter associação negativa com a CC (p=0,06).

⁽⁴⁾ n incluindo dados ausentes (n = 64737 com todas as informações).

3.5 Influência da poluição na determinação do sexo do RN

A tendência na natureza é a ocorrência de taxas iguais de nascimento entre crianças do sexo masculino e feminino, com uma discreta tendência de maior razão masculino versus feminino ⁽⁸⁶⁾. Contudo, observa-se em alguns países industrializados um declínio no nascimento de crianças do sexo masculino ^(42, 43, 45, 46, 87), dessa forma, algumas hipóteses foram investigadas, por exemplo, exposição a disruptores endócrinos ^(88, 89) ou fatores como diminuição da qualidade do esperma ^(90, 91), aumento da

incidência de criptorquidismo ^(92, 93) e sedentarismo ^(94, 95). Outros fatores secundários descritos na literatura que influenciaram na razão sexual seriam: raça, idade dos pais, paridade ⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ e o tempo entre o intercurso sexual e a ovulação ⁽⁹⁹⁾. Alguns estudos mostraram influência do tabagismo ativo dos pais em aumentar a proporção de nascimentos do sexo feminino ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾. Em relação às estações do ano, um estudo constatou uma influência nas taxas de sucesso de concepção ⁽¹⁰³⁾, mas quanto à influência na razão sexual dos nascimentos, os resultados são conflitantes ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾. Além disso, esses estudos foram realizados em países do hemisfério norte, onde as estações são bem definidas, sendo o contrário do que ocorre na cidade de São Paulo, em que não há estações bem definidas ⁽³⁾.

Poucos estudos investigaram a associação entre exposição à poluição e relação de nascimento de crianças do sexo feminino versus total de nascimentos, ou seja, razão feminino/total. Na cidade de São Paulo, Lichtenfels et al. observaram uma correlação direta entre exposição ao MP₁₀ e diminuição de nascimento de crianças do sexo masculino, corroborando o resultado com um experimento em ratos, que observou diminuição na taxa de nascimento de animais do sexo masculino quando expostos a camaras não filtradas à poluição. Esses ratos expostos apresentaram, ainda, redução na contagem de espermatozoides, no número total de células germinativas na análise histológica do testículo, e presença de espermátides alongadas na porção caudal do epidídimo ⁽⁴⁹⁾. Em outro estudo do mesmo grupo, na cidade de São Paulo, foi observada associação entre diminuição da exposição ao MP₁₀, avaliada anualmente em uma série temporal entre 2000 e 2007, e aumento na razão de nascimento de crianças do sexo masculino ⁽⁵⁰⁾. Um limite desse estudo foi que o período de exposição estimado foi o do ano do nascimento, porém a definição do sexo ocorre durante a concepção, desse modo houve uma estimativa inadequada do período de exposição. Outro estudo, realizado na

Escócia, relatou maior proporção de nascimentos do sexo feminino em áreas de maior exposição à poluição do ar ⁽⁴⁸⁾. No entanto, dois estudos não encontraram evidência de que a exposição à poluição do ar estivesse associada com diferenças na razão feminino/total ^(108, 109).

Os mecanismos biológicos que podem explicar o aumento significativo da razão de nascimentos do sexo feminino/total, em áreas de maior poluição, não foram completamente elucidados, mas algumas hipóteses podem ser aventadas como: eventos moleculares e cromossômicos que causem imprinting alterados, erros de pareamento X/Y e stress oxidativo, levando a uma habilidade superior do espermatozoide X ⁽⁴⁹⁾.

Dessa forma, diante da ausência de estudos sobre a associação entre exposição materna à poluição, nos três trimestres da gestação, por meio do monitoramento pessoal, e os desfechos gestacionais e, ainda, não tendo sido avaliada a associação entre exposição materna à poluição no ano prévio à concepção e razão de nascimentos do sexo feminino versus total, o presente estudo contribuirá, de maneira significativa, na investigação dessas associações, ao utilizar o método considerado mais eficaz de estimativa da exposição à poluição (API), e ao mensurar corretamente os períodos de exposição antes e durante a gestação.

CASUÍSTICA E MÉTODO

---

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo fez parte de uma coorte prospectiva chamada ProcriAR, que tem por objetivos gerais avaliar os efeitos da poluição atmosférica nas saúdes materno-fetal e respiratória da criança. O projeto ProcriAR foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o número 193/11 (Anexo 6.1) 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 . Este projeto é parte integrante do Instituto Nacional de Análise Integrada de Risco Ambiental (INAIRA) e teve participação do financiamento oriundo do edital 15/2008 - CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) /FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) - INAIRA - processo 2008/57717-6 . O projeto inicial teve também financiamento da FAPESP sob o processo número 2009/17315-9.

Todos os dados obtidos neste estudo foram inseridos em um site (www.procriarsp.com.br) pelos diversos participantes. Além disso, foi criado um logotipo para facilitar a identificação do projeto pelas gestantes e pelo restante dos pesquisadores (Figura 1). Participaram deste projeto: médicos, nutricionistas, biomédicos e alunos de pós-graduação, além de 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.

Figura 1 - Logotipo do projeto ProcriAR

4.1 Desenho do estudo

Este subprojeto foi um estudo prospectivo longitudinal aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMUSP sob o número 193/11 (Anexo 6.2) e teve financiamento da FAPESP 2016/14433-4. Entre abril de 2011 e dezembro de 2013, 453 gestantes que residiam na zona oeste da cidade de São Paulo e que pertenciam ao Distrito Saúde Escola do Butantã foram recrutadas nas UBSs Jardim Boa Vista (Rua Cândido Fontoura, 620), Jardim São Jorge (Rua Ângelo Aparecido dos Santos Dias, 320), Paulo VI (Rua Vaticano, 69) e Vila Dalva (Avenida Gustavo Berthier, 155). Essas mulheres, quando recebiam o teste de gravidez positivo na UBS, após receberem explicação sobre o projeto ProcriAR, eram indagadas se gostariam de participar. As que concordavam, recebiam uma visita de um agente comunitário de saúde na residência, onde assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 6.3). Após isso, as gestantes recebiam um cartão do projeto ProcriAR com a data da primeira avaliação no HCFMUSP, assim como um bilhete único para auxílio nas despesas de transporte público. Nesse mesmo momento, as gestantes respondiam questionários de identificação e sobre sua saúde. Eram também orientadas e instruídas sobre os

procedimentos a que seriam submetidas durante a gestação, como ultrassonografia e coleta de sangue. A assistência pré-natal foi realizada na UBS de origem. Na primeira avaliação, no HCFMUSP, antes da realização da ultrassonografia, foram aplicados questionários sobre o nível de escolaridade, tabagismo ativo, consumo de álcool, cor, paridade, estado civil, entre outros. Peso e altura maternos foram medidos duas vezes, nesse mesmo momento, e a média de ambos foi utilizada para calcular o IMC. A figura 2 mostra a dinâmica do projeto.

Figura 2 - Dinâmica do projeto ProcriAR

4.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão no projeto foram:

- Ter sido incluída no projeto ProcriAR;
- Ausência de doenças maternas;
- Idade gestacional inferior a 16 semanas na primeira ultrassonografia;
- Os APIs deveriam estar dentro do prazo de validade e em condições adequadas para análise.

4.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão do projeto foram:

- Diagnóstico de abortamento ou morte fetal durante o acompanhamento;
- Diagnóstico de malformações fetais durante o acompanhamento;
- Doenças diagnosticadas durante a gestação como doença hipertensiva específica da gravidez ou diabetes gestacional;
- Desistência de participação do estudo;
- Ausência de confirmação do sexo do RN.

4.4 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi feito antes do início do estudo, considerando como desfecho final a função respiratória nas crianças nascidas dessas gestantes. O número necessário para o projeto principal foi de 453 gestantes. Este subprojeto é uma amostra de conveniência dentro do estudo principal.

4.5 Exposição à poluição do ar com o uso do API

Cada gestante usou um API, que media os poluentes NO₂ e O₃, três vezes durante a gravidez, no primeiro, segundo e terceiro trimestres. Os API's foram preparados no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental (LPAE), do Departamento de Patologia da FMUSP, sendo então encaminhados às UBS's. Nas UBS's, os APIs eram entregues pelas coordenadoras de campo aos agentes comunitários de saúde, que levavam os amostradores às residências das gestantes, orientando o seu uso correto. As gestantes usavam o API, acoplado à roupa ou bolsa, durante todo o dia, e à noite deixava-o ao lado da cama, sendo a média de uso do amostrador de 7 a 18 dias (Figura 3). Após esse período, elas devolviam os APIs no mesmo local em que realizavam o exame de ultrassonografia, na Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Os APIs eram, então, enviados ao LPAE onde eram desmontados e armazenados até a análise.

Figura 3 - API pronto para ser embalado

4.6 Técnica de preparo dos filtros do API

Os filtros de NO_2 eram extraídos em até 24 horas após a entrega, sendo analisados por espectrofotometria. Caso não pudessem ser analisados naquele momento, eram congelados durante um período de duas semanas^(72, 110) (Figura 4). Os filtros de O_3 podiam ser analisados em qualquer momento após a exposição, sendo então calculada a diferença entre a reflectância final e inicial dos filtros, que foram medidos, respectivamente, antes e após a exposição^(71, 111) (Figura 5). Todos os APIs continham dois filtros de NO_2 e dois de O_3 , sendo o valor final da exposição a cada poluente a média final dos dois filtros. Os resultados para o NO_2 e O_3 foram expressos como médias diárias, e as unidades foram $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Figura 4 - Comparação visual entre os filtros de NO_2 antes e após a exposição. Filtros não danificados.

Figura 5 - Comparação visual entre os filtros de O_3 antes e após a exposição. Filtros não danificados

4.7 Exposição à poluição do ar por meio da estação fixa Taboão da Serra

Os poluentes NO_2 e MP_{10} foram avaliados pela estação fixa de Taboão da Serra, que é uma das 29 estações fixas de monitoramento da CETESB. Essas estações avaliam os poluentes a cada 5 segundos, juntamente com a temperatura e umidade relativa do ar, obtendo a média horária do poluente. Após isso, é feito um controle desses dados na central de telemetria, sendo transmitidos para a mesma e armazenados em servidor de banco de dados dedicado, onde passam por processo de validação técnica periódica e, posteriormente, são disponibilizadas de hora em hora no endereço eletrônico da CETESB. A estação de Taboão da Serra, que é uma estação automática de monitoramento do ar da CETESB, foi a escolhida para a coleta dos dados dos poluentes, por ser a mais próxima às UBS's (média de três quilômetros de distância entre a estação e as UBS's). A estação localiza-se na Praça Nicola Vivilechio, número 99, Jardim Maria Rosa, a 70 metros da rodovia Régis Bittencourt. Os poluentes NO_2 e MP_{10} são medidos em $\mu g/m^3$.

Todos os dados foram obtidos após contato com a equipe da CETESB, que forneceu as planilhas com os dados validados. A forma como os valores diários dos poluentes são calculados é dependente da referência dos períodos de exposição estabelecidos nos padrões de qualidade do ar, quando existentes, e são calculados, da seguinte forma: NO₂: maior valor diário e horário da ocorrência e MP₁₀: média diária. A partir dos valores diários fornecidos pela CETESB, foi calculada a média mensal dos anos de 2010, 2011, 2012 e 2013. Em seguida, para cada gestante da amostra, foi calculada a média anual referente ao ano prévio à concepção. Além disso, foi também verificada a exposição aos poluentes da CETESB, de acordo com os trimestres de exposição, sendo considerada a exposição no primeiro trimestre, entre a concepção e 13 semanas e 6 dias, no segundo trimestre, entre 14 semanas e 27 semanas e 6 dias, e o no terceiro trimestre, entre 28 semanas e o parto.

4.8 Cálculo da idade gestacional

A idade gestacional foi estimada pela data da última menstruação (DUM) e foi confirmada pela ultrassonografia realizada antes de 16 semanas de gestação. Em caso de discordância, antes de 14 semanas de gestação, a idade gestacional foi calculada pelo comprimento crânio nádegas se a discordância entre as medidas pela DUM e pelo comprimento crânio nádegas fosse ≥ 7 dias ⁽¹¹²⁾ e, entre 14 e 16 semanas de gestação, pela biometria fetal quando a diferença em idade com base na DUM fosse ≥ 10 dias ⁽¹¹³⁾.

4.9 Avaliação ultrassonográfica

Os aparelhos de ultrassonografia utilizados foram Voluson (E8, Pro e Expert) e Toshiba, equipados com transdutor convexo. Os exames de terceiro trimestre foram realizados majoritariamente pela mesma pessoa (MAC) com a paciente em posição semifowler para evitar hipotensão postural ⁽¹¹⁴⁾. No momento da ultrassonografia de terceiro trimestre, todos os cartões de pré-natal eram checados para verificar resultados de sorologias, glicemia de jejum e medidas da pressão arterial.

Para a medida do diâmetro biparietal (DBP), foi obtido um corte axial transversal do polo cefálico ao nível dos tálamos e do cavum do septo pelúcido. O DBP foi medido a partir da superfície externa da tábua do crânio mais próxima ao transdutor até a margem interna da tábua craniana oposta. A medida da CC fetal foi calculada por meio da fórmula automática do perímetro de um círculo: $CC = (D1 + D2) \times 1,57$, onde D1 corresponde ao DBP e D2, ao diâmetro occipitofrontal, medido a partir das superfícies externas das tábuas cranianas no sentido anteroposterior do polo cefálico ⁽¹¹⁵⁾.

O mapeamento colorido do fluxo sanguíneo foi usado para identificar a artéria umbilical e o Doppler pulsátil, com a imagem congelada, para calcular os índices dos sonogramas. Para a avaliação da artéria umbilical, a janela de Doppler pulsátil foi colocada sobre a artéria com um ângulo inferior a 30 graus e o segmento de artéria umbilical insonado foi obtido próximo à inserção da placenta ⁽¹¹⁶⁾.

O índice da dopplervelocimetria adotado para a artéria umbilical foi o índice de pulsatilidade (IP), que é a relação do resultado da diferença entre a velocidade sistólica e a diastólica, pela velocidade média ⁽¹¹⁷⁾.

4.10 Dados dos desfechos do parto

Os dados referentes aos desfechos da gestação, que ocorreram entre o segundo semestre de 2011 e segundo semestre de 2014, foram obtidos dos prontuários, por contato telefônico com as pacientes e por visitas domiciliares. As visitas domiciliares foram realizadas quando os dados não foram obtidos por outros meios, sendo checado nessa visita, o cartão do RN, fornecido após a alta hospitalar, o qual possui a data do parto, os dados antropométricos do RN e a via de parto.

O peso, o comprimento, a medida da CC e a confirmação do sexo foram realizadas após o nascimento por profissional habilitado (pediatra ou enfermeiro). Todas as medidas da CC foram tomadas logo após o nascimento, segundo técnica preconizada pelo Ministério da Saúde. A técnica consiste em medir o polo cefálico com fita métrica inelástica, e envolver a protuberância occipital e a região mais proeminente da fronte⁽¹¹⁸⁾.

4.11 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram apresentadas como média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo; e as variáveis qualitativas, como n e percentagem. Para testar a normalidade dos dados quantitativos foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Além disso, o coeficiente de correlação de Pearson foi adotado para quantificar a associação entre duas variáveis quantitativas. Com o intuito de comparar dois grupos em relação à variável quantitativa, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

O modelo de regressão linear múltipla ⁽¹¹⁹⁾ foi utilizado para avaliar a influência do NO₂ e O₃ medidos pelo API, em cada trimestre da gravidez, sob as variáveis de desfecho idade gestacional, peso, comprimento e CC ao nascer. Para verificar o poder de cada modelo de regressão linear, foi feito o cálculo de poder para cada variável desfecho log transformada, com as variáveis controle. Para o modelo de regressão linear múltipla com a variável desfecho idade gestacional, o poder do teste foi de 0,70. Para o modelo de regressão linear múltipla com a variável desfecho peso ao nascer, o poder do teste foi de 1,00. Para o modelo de regressão linear múltipla com a variável desfecho comprimento ao nascer, o poder do teste foi de 1,00. Para o modelo de regressão linear múltipla com a variável desfecho CC, o poder do teste foi de 0,99.

4.11.1 Variável desfecho: idade gestacional

Para a variável desfecho idade gestacional, as variáveis controle foram: sexo do RN (feminino ou masculino), idade materna, no momento da concepção, IMC, paridade (nulípara ou múltipara), tabagismo ativo (sim ou não), consumo de álcool (sim ou não), cor (branca ou não branca), o mais alto nível de escolaridade completado (primário, secundário ou universitário) e estado civil (casada/união estável ou divorciada/viúva/solteira).

4.11.2 Variáveis desfechos: peso e comprimento

Para as variáveis desfecho peso e comprimento ao nascer, as variáveis controle foram: idade gestacional ao nascer, sexo do RN (feminino ou masculino), idade materna, no momento da concepção, IMC, paridade (nulípara ou múltipara), tabagismo

ativo (sim ou não), consumo de álcool (sim ou não), cor (branca ou não branca), o mais alto nível de escolaridade completado (primário, secundário ou universitário), estado civil (casada/união estável ou divorciada/viúva/solteira) e índice de pulsatilidade (IP) da da artéria umbilical no terceiro trimestre.

4.11.3 Variável desfecho: circunferência cefálica ao nascer

A variável desfecho teve como controle idade gestacional ao nascer, sexo do RN (feminino ou masculino), idade materna, no momento da concepção, IMC, paridade (nulípara ou multípara), tabagismo ativo (sim ou não), consumo de álcool (sim ou não), cor (branca ou não branca), o mais alto nível de escolaridade completado (primário, secundário ou universitário), estado civil (casada/união estável ou divorciada/viúva/solteira), IP da artéria umbilical no 3º trimestre e tipo de parto (via alta ou via baixa).

4.11.4 Crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto

Para a avaliação do crescimento do polo cefálico foram utilizados os percentis da medida da CC avaliados na gestação e no momento após o parto, não sendo possível utilizar as medidas absolutas da CC, pois os exames de ultrassonografia de terceiro trimestre e os partos ocorreram em idades gestacionais diferentes. Sabe-se que as curvas de normalidade da CC mais utilizadas foram construídas em momentos e de maneiras diferentes. A curva de Hadlock ⁽¹²⁰⁾ de 1984 foi baseada em estimativas ultrassonográficas da CC e a curva de Fenton ⁽¹²¹⁾ de 2013 foi construída a partir das medidas da CC após o nascimento. Dessa forma, optou-se pela construção de curvas

transversais para o terceiro trimestre e o parto com os dados coletados no estudo. Primeiramente, foi criada uma equação a partir dos nossos dados para definir qual seria a CC esperada por idade gestacional em cada um desses dois momentos. A equação utilizada para obter a CC esperada do terceiro trimestre foi: $6,221 + 0,710 \times IG3$, em que IG3 refere-se à idade gestacional da ultrassonografia de terceiro trimestre; e a equação utilizada para obter a CC esperada após o parto foi: $21,327 + 0,3284 \times IGP$, em que IGP refere-se à idade gestacional após o parto. A partir do cálculo da CC esperada em cada um desses momentos, obteve-se o escore e o percentil da CC nos dois períodos.

Para verificar se a exposição à poluição tem associação com o crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto, foi calculada a razão entre o percentil da CC após parto e percentil da CC no 3º trimestre e correlacionado com a exposição aos poluentes NO_2 e O_3 mensurados por meio do monitoramento pessoal. Foi utilizado o teste de correlação de Pearson entre as variáveis.

4.11.5 Variável desfecho: sexo do RN

O modelo de regressão logística foi utilizado para verificar a associação entre exposição à poluição no ano prévio à concepção e a variável desfecho sexo do RN, controle de tabagismo, idade materna e paridade. A razão de chances (RC) com respectivo intervalo (IC) 95% foi utilizada para avaliar o grau de associação.

4.11.6 Processo de modelagem dos métodos de regressão

No processo de modelagem do método de regressão linear múltipla e regressão logística foram feitos vários ajustes, levando-se em consideração as variáveis de controle, a fim de avaliar os seus efeitos individualmente e em conjunto com outras variáveis. Posteriormente, como resultado, apresentamos o modelo inicial com todas as variáveis e o final, apenas com as variáveis que foram significativas (valor de $p < 0,05$). É importante ressaltar que o tamanho da amostra não foi o mesmo para todos os modelos ajustados devido à presença de valores faltantes das variáveis incluídas no modelo.

A análise de resíduos do modelo ajustado foi realizada para verificar se os pressupostos de normalidade e homoscedasticidade foram satisfatórios por meio do gráfico de resíduos versus valores previstos, e não houve nenhuma evidência de violação em todos os modelos. Além disso, a análise de valores extremos foi realizada para verificar se houve pontos que influenciaram individualmente o modelo ajustado. Após isso, o modelo foi ajustado sem esses pontos e nenhuma dessas observações mudou a inferência. Foram apresentados também os resultados que mostraram os coeficientes não padronizados com os respectivos IC 95%, p-valores e coeficientes padronizados, a fim de identificar qual variável controle mais influenciou a variável desfecho.

Os programas estatísticos utilizados foram IBM SPSS versão 21, R (R Core Team, 2018) e G Power versão 2014.

RESULTADOS

---

5 RESULTADOS

Segundo o fluxograma abaixo, pode-se observar os motivos de exclusão.

Figura 6: Fluxograma com os motivos de exclusão.

As características maternas e dados do terceiro trimestre e do parto ($n = 371$), estão apresentadas nas tabelas 2 e 3. A média e a mediana dos poluentes medidos pelo monitoramento pessoal, assim como os coeficientes de correlação de cada poluente entre os três trimestres da gestação estão apresentados na tabela 4. Pode-se notar que não houve alta correlação entre os diferentes trimestres da gestação para cada poluente avaliado. A tabela 5 mostra a média e a mediana dos poluentes NO_2 e MP_{10} no período referente ao ano prévio à concepção, medidos por meio da estação fixa de Taboão da Serra.

Tabela 2 – Características maternas da amostra (n = 371) – HCFMUSP – 2011 a 2014

	Média ± DP / n (%)	Mediana (Mínimo – Máximo)
Características maternas		
⁽¹⁾ Idade materna (anos)	25,10 ± 6,36	25 (13 – 48)
IMC (kg/m²)	25,53 ± 4,98	24,86 (16,32 – 45,09)
Paridade		
Nulípara	187 (50,40)	-
Múltipara	182 (49,10)	-
Desconhecida	2 (0,50)	-
Tabagismo		
Não	322 (86,80)	-
Sim	49 (13,20)	-
Consumo de álcool		
Não	329 (88,70)	-
Sim	40 (10,80)	-
Desconhecido	2 (0,50)	-
Cor		
Branca	147 (39,60)	-
Negra/parda	220 (59,30)	-
Desconhecida	4 (1,10)	-

continua

Conclusão: Tabela 2 - Características maternas da amostra (n = 371) – HCFMUSP – 2011 a 2014

	Média ± DP / n (%)	Mediana (Mínimo – Máximo)
Maior nível educacional		
completado		
Primário	169 (45,60)	-
Secundário	183 (49,30)	-
Universitário	16 (4,30)	-
Desconhecido	3 (0,80)	-
Estado civil		
Casado/União consensual	218 (58,70)	-
Outros (Solteiro; Divorciado; Viúvo)	152 (41,00)	-
Desconhecido	1 (0,30)	-

DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corpórea.

⁽¹⁾ Idade materna na concepção.

Tabela 3 – Características do terceiro trimestre e dados do parto (n = 371) – HCFMUSP – 2011 a 2014

	Média ± DP / n (%)	Mediana (Mínimo – Máximo)
Características do 3^o trimestre		
Circunferência cefálica (cm)	28,77 ± 12,10	28,71 (25,31 – 34,05)
IP_umbilical	0,92 ± 0,15	0,92 (0,53 – 1,49)
Características do parto		
Idade gestacional (semanas)	39,32 ± 1,42	39,58 (33,14 – 42,00)
Peso (g)	3221,07 ± 451,33	3230 (1540 – 4625)
Comprimento (cm)	48,36 ± 2,28	49 (41 – 54)
Circunferência cefálica (cm)	34,26 ± 1,37	34 (30 – 38)
Sexo		
Masculino	182 (49,10)	-
Feminino	189 (50,90)	-
Via de parto		
Via alta	159 (42,90)	-
Via baixa	182 (49,10)	-
Desconhecido	30 (8,10)	-

DP: desvio-padrão; IP: índice de pulsatilidade.

Tabela 4 – Médias e medianas dos poluentes ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) avaliados pelo monitoramento pessoal e coeficientes de correlação de Pearson entre os diferentes trimestres de cada poluente – HCFMUSP – 2011 a 2014

Poluentes	Média $\pm$	Mediana	Coeficientes de Correlação de Pearson		
	DP	(Mínimo – Máximo)			
NO₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)			Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3
Trimestre 1	41,82 $\pm$ 15,99	41,41 (7,12 – 108,28)	1	0,36	0,36
Trimestre 2	39,52 $\pm$ 16,37	39,26 (2,91 – 96,90)	-	1	0,37
Trimestre 3	37,26 $\pm$ 18,38	37,50 (3,39 – 105,19)	-	-	1
O₃ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)					
Trimestre 1	8,23 $\pm$ 0,99	8,13 (5,26 – 13,79)	1	-0,02	0,07
Trimestre 2	8,31 $\pm$ 1,45	8,09 (4,67 – 22)	-	1	0,17
Trimestre 3	8,12 $\pm$ 1,29	8,04 (4,95 – 16,17)	-	-	1

DP: desvio-padrão; NO₂: dióxido de nitrogênio; O₃: ozônio.

Tabela 5 – Médias e medianas dos poluentes avaliados no ano prévio à concepção – HCFMUSP – 2010 a 2013

Poluentes	Média $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	72,02 $\pm$ 3,78	70,99 (66,50 – 80,30)
MP ₁₀ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	36,80 $\pm$ 1,91	37,36 (32,45 – 39,71)

DP: desvio-padrão; NO₂: dióxido de nitrogênio; MP₁₀: material particulado menor que 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

5.1 Idade gestacional ao nascer

A tabela 6 mostra o modelo inicial com todas as variáveis controle. Apesar da variável idade materna ser significativa na tabela 7, ela não se manteve significativa no modelo final em que foi a única variável controle. Pode-se observar que não houve associações consistentes entre o tempo de duração da gestação e os poluentes NO₂ e O₃ no modelo final.

Tabela 6 – Estimativas dos coeficientes e valores de p da idade gestacional ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
Idade gestacional n = 249	NO ₂ tri 1	-7,7x10 ⁻⁵	-4,2x10 ⁻⁴ , 2,6x10 ⁻⁴	-0,031	0,656
	NO ₂ tri 2	2,7x10 ⁻⁵	-3,0x10 ⁻⁴ , 3,5x10 ⁻⁴	0,012	0,868
	NO ₂ tri 3	-3,0x10 ⁻⁴	-0,001, -9,0x10 ⁻⁶	-0,149	0,043
	O ₃ tri 1	0,001	-0,004, 0,006	0,027	0,688
	O ₃ tri 2	0,003	-4,7x10 ⁻⁴ , 0,006	0,113	0,095
	O ₃ tri 3	-1,2x10 ⁻⁴	-0,004, 0,004	-0,004	0,954
	Sexo = masculino	-0,002	-0,011, 0,007	-0,029	0,658
	Idade	0,001	1,7x10 ⁻⁴ , 0,002	0,189	0,020
	IMC	-3,0x10 ⁻⁵	-0,001, 0,001	-0,004	0,949
	Paridade	-0,003	-0,014, 0,007	-0,048	0,538
	Tabagismo	0,001	-0,013, -0,014	0,009	0,899
	Bebida	-0,010	-0,024, 0,004	-0,095	0,151
	Cor	-0,005	-0,014, 0,005	-0,063	0,335
	Estado civil	0,004	-0,006, 0,014	0,056	0,443
	Escolaridade	-0,001	-0,010, 0,007	-0,023	0,739

IC: intervalo de confiança; NO₂: dióxido de nitrogênio; O₃: ozônio; tri: trimestre; IMC: índice de massa corpórea.

⁽¹⁾ padronizado.

Tabela 7 – Estimativas dos coeficientes e valores de p da idade gestacional ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
Idade gestacional	NO ₂ tri 3	-1,6x10 ⁻⁴	-3,8x10 ⁻⁴ , 7,0x10 ⁻⁵	-0,081	0,166
n = 305					
	Idade	0,001	1,0x10 ⁻⁵ , 0,001	0,116	0,047

IC: intervalo de confiança;

⁽¹⁾ padronizado.

5.2 Peso ao nascer

O peso ao nascer não teve associação com a exposição à poluição do ar durante a gravidez. O tabagismo e o IP da artéria umbilical no terceiro trimestre tiveram associação negativa com o peso do RN. Além disso, a idade gestacional e o sexo masculino do RN foram associados positivamente com o peso ao nascer. Na tabela 8, observa-se o modelo inicial da regressão linear e, na tabela 9, o modelo final, apenas com as variáveis significativas.

Tabela 8 – Estimativas dos coeficientes e valores de p do peso ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
Peso	NO ₂ tri 1	0,001	-0,001, 0,002	0,050	0,378
n = 263					
	NO ₂ tri 2	$5,7 \times 10^{-5}$	-0,001, 0,001	0,006	0,918
	NO ₂ tri 3	$1,4 \times 10^{-4}$	-0,001, 0,001	0,016	0,782
	O ₃ tri 1	-0,010	-0,025, 0,006	-0,065	0,227
	O ₃ tri 2	0,001	-0,009, 0,012	0,014	0,791
	O ₃ tri 3	0,005	-0,008, 0,019	0,043	0,442
	Idade gestacional	0,057	0,046, 0,068	0,544	<0,001
	Sexo = masculino	0,035	0,004, 0,066	0,118	0,026
	IP_umbilical	-0,123	-0,236, -0,010	-0,116	0,033
	Idade	$5,1 \times 10^{-5}$	-0,003, 0,003	0,002	0,973
	IMC	0,001	-0,002, 0,004	0,045	0,405
	Paridade	0,030	-0,006, 0,067	0,101	0,105
	Tabagismo	-0,067	-0,113, -0,021	-0,157	0,004
	Bebida	0,019	-0,028, 0,067	0,042	0,423
	Cor	0,011	-0,020, 0,042	0,036	0,497
	Estado civil	-0,016	-0,050, 0,018	-0,052	0,362
	Escolaridade	0,024	-0,004, 0,051	0,093	0,095

IC: intervalo de confiança; NO₂: dióxido de nitrogênio; O₃: ozônio; tri: trimestre; IP: índice de pulsatilidade; IMC: índice de massa corpórea.

⁽¹⁾ padronizado.

Tabela 9 – Estimativas dos coeficientes e valores de p do peso ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
Peso n = 338	Idade	0,052	0,042, 0,061	0,497	<0,001
	gestacional				
	Sexo =	0,035	0,009, 0,062	0,121	0,010
	masculino				
	IP_umbilical	-0,101	-0,192, -0,010	-0,102	0,030
	Tabagismo	-0,063	-0,102, -0,025	-0,151	0,001

IC: intervalo de confiança; IP: índice de pulsatilidade.

⁽¹⁾ padronizado.

5.3 Comprimento ao nascer

Em relação ao comprimento do RN, não foi observada associação com a exposição aos poluentes NO₂ e O₃. O comprimento do RN teve associação positiva com a idade gestacional, a paridade, a escolaridade e o sexo masculino. Além disso, houve associação negativa entre o comprimento e o tabagismo. As tabelas 10 e 11 apresentam, respectivamente, os modelos inicial e final da variável desfecho comprimento ao nascer.

Tabela 10 – Estimativas dos coeficientes e valores de p do comprimento ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
Comprimento n = 211	NO ₂ tri 1	2,0 x 10 ⁻⁴	-2,2x 0 ⁻⁴ , 0,001	0,062	0,350
	NO ₂ tri 2	4,9 x 10 ⁻⁵	-3,8x10 ⁻⁴ , 4,8x10 ⁻⁴	0,016	0,825
	NO ₂ tri 3	6,6 x 10 ⁻⁵	-3,2x10 ⁻⁴ , 4,5x10 ⁻⁴	0,024	0,735
	O ₃ tri 1	-0,002	-0,008, 0,004	-0,045	0,481
	O ₃ tri 2	0,001	-0,003, 0,005	0,037	0,571
	O ₃ tri 3	0,003	-0,003, 0,008	0,065	0,333
	Idade gestacional	0,013	0,009, 0,018	0,364	<0,001
	Sexo = masculino	0,020	0,008, 0,031	0,208	0,001
	IP_umbilical	-0,035	-0,079, 0,009	-0,104	0,114
	Idade	-0,001	-0,002, 0,001	-0,067	0,397
	IMC	-0,001	-0,002, 4,1x10 ⁻⁴	-0,083	0,196
	Paridade	0,018	0,004, 0,032	0,192	0,012
	Tabagismo	-0,043	-0,061, -0,025	-0,312	<0,001
	Bebida	0,002	-0,014, 0,019	0,018	0,770
	Cor	-0,009	-0,020, 0,003	-0,090	0,152
	Estado civil	0,003	-0,010, 0,016	0,031	0,642
	Escolaridade	0,017	0,006, 0,027	0,202	0,002

IC: intervalo de confiança; NO₂: dióxido de nitrogênio; O₃: ozônio; tri: trimestre; IP: índice de pulsatilidade; IMC: índice de massa corpórea.

⁽¹⁾ padronizado.

Tabela 11 – Estimativas dos coeficientes e valores de p do comprimento ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
Comprimento n = 273	Idade	0,015	0,012, 0,019	0,420	< 0,001
	gestacional				
	Sexo =	0,018	0,008, 0,027	0,183	0,001
	masculino				
	Paridade	0,013	0,003, 0,023	0,140	0,009
	Tabagismo	-0,035	-0,050, -0,020	-0,247	< 0,001
	Escolaridade	0,010	0,001, 0,019	0,121	0,023

IC: intervalo de confiança.

⁽¹⁾ padronizado.

5.4 Circunferência cefálica ao nascer

Não houve associação entre os poluentes avaliados durante a gestação e a CC do RN. Pode-se identificar, nas tabela 12 e 13, as associações positivas entre CC e idade gestacional, sexo masculino do RN, paridade e via de parto alta. O tabagismo teve influência negativa na CC.

Tabela 12 – Estimativas dos coeficientes e valores de p da circunferência cefálica ao nascer do modelo de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
CC	NO ₂ tri 1	2,9x10 ⁻⁴	-1,0x10 ⁻⁴ , 0,001	0,105	0,146
n = 199	NO ₂ tri 2	2,9x10 ⁻⁴	-1,1x10 ⁻⁴ , 0,001	0,107	0,157
	NO ₂ tri 3	-1,1x10 ⁻⁴	-4,7x10 ⁻⁴ , 2,4x10 ⁻⁴	-0,049	0,532
	O ₃ tri 1	-0,003	-0,008, 0,003	-0,063	0,357
	O ₃ tri 2	0,003	-0,001, 0,006	0,105	0,134
	O ₃ tri 3	-0,001	-0,006, 0,004	-0,018	0,801
	IG	0,010	0,005, 0,014	0,301	<0,001
	Sexo = masculino	0,011	4,7x10 ⁻⁴ , 0,022	0,137	0,041
	IP_umbilical	-0,015	-0,056, 0,026	-0,052	0,460
	Idade	-3,1x10 ⁻⁵	-0,001, 0,001	-0,005	0,956
	IMC	-3,9x10 ⁻⁴	-0,001, 0,001	-0,048	0,485
	Paridade	0,021	0,008, 0,034	0,252	0,002
	Tabagismo	-0,028	-0,045, -0,011	-0,233	0,001
	Bebida	0,010	-0,005, 0,026	0,089	0,188
	Cor	0,004	-0,007, 0,014	0,043	0,515
	Estado civil	0,005	-0,007, 0,017	0,058	0,429
	Escolaridade	0,002	-0,007, 0,012	0,034	0,624
	Via de parto = alta	0,013	0,002, 0,024	0,159	0,019

IC: intervalo de confiança; CC: circunferência cefálica; NO₂: dióxido de nitrogênio; O₃: ozônio; tri: trimestre; IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade; IMC: índice de massa corpórea.

⁽¹⁾ padronizado.

Tabela 13 – Estimativas dos coeficientes e valores de p da circunferência cefálica ao nascer do modelo final de regressão linear – HCFMUSP – 2011 a 2014

Variáveis (Log Transformada)	Covariáveis	Beta	95% IC	Beta ⁽¹⁾	p-Valor
CC n = 259	Idade gestacional	0,010	0,007, 0,014	0,335	<0,001
	Sexo = masculino	0,009	1,6x10 ⁻⁴ , 0,018	0,114	0,046
	Paridade	0,013	0,004, 0,022	0,159	0,006
	Tabagismo	-0,025	-0,039, -0,012	-0,213	<0,001
	Via de parto = alta	0,012	0,003, 0,021	0,146	0,010

IC: intervalo de confiança; CC: circunferência cefálica.

⁽¹⁾ padronizado.

5.5 Crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto

5.5.1 Circunferência cefálica

Houve relação linear entre a CC do terceiro trimestre e a idade gestacional, em que esse efeito principal da idade gestacional foi suficiente para validar o modelo das curvas transversais do terceiro trimestre e parto. Foi possível realizar a razão entre o percentil da CC do parto e o percentil da CC do 3º trimestre em 260 casos, houve

diminuição do percentil em 53,5% dos casos e houve aumento em 46,5% dos casos. Além disso, no terceiro trimestre, 8,4% dos casos tinham CC abaixo do percentil 10 com um n total de 367 casos, e ao considerar a CC após o parto, 7,6% dos casos estavam abaixo do percentil 10 com um n total de 262 casos.

5.5.2 Avaliação da correlação entre os poluentes e o crescimento do polo cefálico

Na tabela 14, pode-se observar correlação fraca entre a razão do percentil da CC do RN e o percentil da CC do 3º trimestre e os poluentes, avaliados por monitoramento pessoal.

Tabela 14 – Correlação entre NO₂ e O₃ avaliados pelo monitoramento pessoal com os percentis da CC no terceiro trimestre e ao nascer e com a razão da CC entre parto e 3º trimestre – HCFMUSP – 2011 a 2014

Coeficientes de Correlação de Pearson						
	NO ₂ tri 1	NO ₂ tri 2	NO ₂ tri 3	O ₃ tri 1	O ₃ tri 2	O ₃ tri 3
CC_perc tri 3	0,04	0,09	0,05	-0,09	0,01	0,06
CC_perc RN	-0,04	0,14	-0,01	-0,08	0,09	-0,02
Razão CC	0,02	-0,05	-0,09	0,14	-0,01	0,10

NO₂: dióxido de nitrogênio; O₃: ozônio; CC: circunferência cefálica; perc: percentil; RN: recém-nascido.

5.6 Sexo do RN

No período entre 2011 e 2014, a distribuição do sexo dos RNs foi: 50,9% do sexo feminino e 49,1% do sexo masculino. Pode-se constatar, na tabela 15, diferença significativa do tipo de sexo do RN em relação à exposição aos 2 poluentes avaliados

no ano prévio à concepção, em que, em média, o sexo feminino teve maior concentração dos poluentes. Na tabela 16 e 17, nota-se o modelo de regressão logística inicial e final, em que foi observada associação significativa entre exposição ao NO_2 e chance de ser do sexo feminino, ou seja, para cada aumento de 1 unidade do poluente do NO_2 , constatou-se um aumento de 10% na chance de ser do sexo feminino. A tabela 18 mostra o modelo inicial de regressão logística da variável sexo do RN, e o MP_{10} e as variáveis controle. Na tabela 19, nota-se que para cada aumento de 1 unidade do poluente MP_{10} , observou-se um aumento de 18 % na chance de ser do sexo feminino. As variáveis tabagismo, idade materna e paridade não foram significativas em nenhum dos modelos.

Além disso, nas figuras 7 e 8, notam-se as curvas da razão de nascimentos do sexo feminino versus o total de nascimentos no período entre 2011 e 2014 e a concentração média dos poluentes avaliados no período preconcepcional.

Tabela 15 – Associação entre exposição aos poluentes no ano prévio à concepção e sexo do RN – HCFMUSP – 2010 a 2014

Ano prévio à concepção	Média $\pm$ DP / n	Média $\pm$ DP/ n	Teste Mann-Whitney
	feminino	masculino	p
NO_2	72,67 $\pm$ 3,96 / 189	71,35 $\pm$ 3,46 / 182	0,002
MP_{10}	37,08 $\pm$ 1,83 / 189	36,50 $\pm$ 1,96 / 182	0,004

DP: desvio-padrão; NO_2 : dióxido de nitrogênio; MP_{10} : material particulado com tamanho menor que 10 μg .

Tabela 16 – Razão de chances entre exposição ao poluente NO₂ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino), com variáveis controle – HCFMUSP – 2010 a 2014

Variável	Covariável	Beta	RC	95% IC	p-Valor
Sexo do RN				da RC	
N = 369	NO ₂	0,096	1,101	1,040, 1,165	0,001
	Tabagismo	-0,121	0,886	0,473, 1,658	0,705
	Idade materna	0,011	1,011	0,975, 1,049	0,551
	Paridade	-0,158	0,854	0,530, 1,376	0,516

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança; NO₂: dióxido de nitrogênio.

Tabela 17 – Razão de chances entre exposição ao poluente NO₂ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino) – HCFMUSP – 2010 a 2014

Variável	Covariável	Beta	RC	95% IC	p-Valor
Sexo do RN				da RC	
N = 371	NO ₂	0,096	1,100	1,040, 1,164	0,001

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança; NO₂: dióxido de nitrogênio.

Tabela 18 – Razão de chances entre exposição ao poluente MP₁₀ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino), com variáveis controle – HCFMUSP – 2010 a 2014

Variável	Covariável	Beta	RC	95% IC	p-Valor
Sexo do RN				da RC	
N = 369	MP ₁₀	0,164	1,178	1,056, 1,316	0,003
	Tabagismo	-0,155	0,856	0,458, 1,599	0,626
	Idade materna	0,009	1,009	0,973, 1,046	0,639
	Paridade	-0,126	0,882	0,549, 1,416	0,602

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança; MP₁₀: material particulado com tamanho menor que 10 µg.

Tabela 19 – Razão de chances entre exposição ao poluente MP₁₀ no ano prévio à concepção e sexo do RN (0 = feminino; 1 = masculino) – HCFMUSP – 2010 a 2014

Variável	Covariável	Beta	RC	95% IC	p-Valor
Sexo do RN				da RC	
N = 371	MP ₁₀	0,162	1,176	1,054, 1,311	0,004

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança; MP₁₀: material particulado com tamanho menor que 10 µg.

Figura 7 - Relação de nascimentos do sexo feminino versus o total de nascimentos no período entre 2011 e 2014 e a concentração média de NO₂

Figura 8 - Relação de nascimentos do sexo feminino versus o total de nascimentos no período entre 2011 e 2014 e a concentração média de MP_{10}

5.7 Correlação entre exposição à poluição medida por monitoramento pessoal e medida por meio das estações fixas

A tabela 20 mostra as correlações entre o poluente NO_2 , medido por monitoramento pessoal e por meio da estação fixa de ar da CETESB. Observa-se, ainda, que houve correlação moderada entre a exposição ao poluente NO_2 no terceiro trimestre avaliado por monitoramento pessoal e a exposição ao NO_2 entre as 28 semanas e o parto avaliado por meio da estação fixa.

Tabela 20 – Coeficientes de correlação de Pearson entre o poluente NO₂ avaliado pelo API e pela estação fixa nos diferentes trimestres – HCFMUSP – 2011 a 2014

Coeficientes de Correlação de Pearson			
	NO ₂ tri 1 API	NO ₂ tri 2 API	NO ₂ tri 3 API
⁽¹⁾ NO ₂ tri 1 fixas	0,15	0,03	0,03
⁽²⁾ NO ₂ tri 2 fixas	0,22	0,38	0,27
⁽³⁾ NO ₂ tri 3 fixas	-0,01	0,09	0,43

Tri: trimestre; NO₂: dióxido de nitrogênio; API: amostrador passivo individual.

⁽¹⁾ período entre concepção e 13 semanas 6 dias.

⁽²⁾ período entre 14 semanas e 27 semanas e 6 dias.

⁽³⁾ período entre 28 semanas e parto.

DISCUSSÃO

---

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi o primeiro a investigar os efeitos da poluição do ar nos desfechos gestacionais, nos três trimestres da gravidez em todo o grupo amostral, pela técnica do monitoramento individual. Foi observado que não houve associação dos poluentes com a idade gestacional e as medidas antropométricas do RN. Ao avaliar a exposição à poluição, no ano prévio à concepção, por meio das estações fixas, foi observada associação significativa entre poluentes e tipo de sexo do RN.

6.1 Idade gestacional ao nascer

Não foi observada associação entre idade gestacional ao nascer, avaliada como variável contínua e poluentes. A associação positiva entre poluentes e incidência de TPP foi investigada por diversos estudos com coortes retrospectivas ^(19, 73, 122, 123) e por um número menor de estudos com coorte prospectiva, como o de Gehring et al. ⁽²⁰⁾, em que houve associação fraca com TPP, e o de Barnett et al. ⁽¹⁸⁾, em que houve associação entre poluentes e redução do tempo da gestação. Além disso, em recente meta-análise ⁽¹²⁴⁾ com 23 artigos para avaliar os efeitos do MP_{2,5} na prematuridade, foi constatado aumento do risco relativo de TPP a cada incremento de um quartil na exposição ao MP_{2,5}, mas nenhum artigo utilizou o monitoramento individual, ou seja, todos prognosticaram a exposição individual por meio de outros métodos, o que introduz estimativas de erro, e apenas um desses 23 artigos tinha coorte prospectiva ⁽²⁰⁾, o que pode explicar a divergência de resultados com o presente estudo. Apesar de alguns fatores de risco serem conhecidos como: antecedente de prematuridade, colo curto,

cirurgia prévia de colo uterino, baixo índice de IMC, comorbidades maternas e raça negra, o entendimento sobre os mecanismos que levam ao parto prematuro ainda é escasso, sendo considerado de causa multifatorial a princípio ^(125, 126). Além disso, no presente estudo, nenhuma das covariáveis que podem influenciar os defechos da gestação tiveram associação com a idade gestacional ao nascer, como idade materna, IMC, paridade, tabagismo ativo, consumo de álcool, cor, o mais alto nível de escolaridade completado e estado civil. Dessa forma, apesar de a literatura recente sugerir que a poluição possa influenciar a idade gestacional ao nascer, ainda há poucos estudos com cortes prospectivos e que utilizaram a técnica de monitoramento individual.

6.2 Peso e comprimento do RN

No presente estudo, não foi observada associação entre os poluentes NO₂ e O₃ e as medidas antropométricas do RN de peso e comprimento. Uma diferença do nosso estudo para a literatura foi que avaliamos os três trimestres da gestação separadamente medindo diretamente a poluição a que a gestante era exposta por meio dos APIs. A amostra do projeto foi restrita às gestações de baixo risco, sendo excluídas as gestantes com doenças de base ou comorbidades desenvolvidas durante a gestação como Diabetes Gestacional e Doença Hipertensiva Específica da Gestação, para que fossem limitados os fatores que influenciam os defechos gestacionais ^(127, 128). Na literatura, há muitos estudos publicados sobre a associação entre comprimento e peso ao nascer e poluição, com resultados divergentes ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾. A discrepância entre os estudos pode ser impulsionada pelas diferenças de concentração de poluentes, o tempo de exposição e a classificação errônea de poluentes. Além disso, a falta de consideração da colinearidade

entre diferentes poluentes em outros estudos também pode ser uma razão importante de viés dos resultados. No presente estudo, os poluentes NO₂ e O₃ tiveram baixa correlação, o que descarta problema de multicolinearidade.

Os mecanismos pelos quais a poluição poderia exercer influência negativa nos desfechos da gestação como peso e comprimento ao nascer ainda não foram bem elucidados, mas foram objeto de pesquisa pela comunidade científica. Pedersen et al.⁽¹³²⁾, em 2009, encontraram micronúcleos de DNA em sangue de cordão umbilical, após exposição materna à poluição do tráfego veicular, mostrando que os poluentes do ar podem causar danos ao DNA humano. Veras et al.⁽¹³³⁾, em 2012, em São Paulo, demonstraram que ratos expostos a uma câmara não filtrada de ar apresentaram um volume menor do cordão umbilical do que aqueles expostos a uma câmara filtrada, concluindo-se que o fluxo de sangue do cordão umbilical pode também ser prejudicado pela exposição à poluição do ar. Além disso, alguns estudos recentes têm investigado a aplicação de técnicas de array e metilação do DNA com a finalidade de compreender as características moleculares da placenta que se relacionam tanto com exposições pré-natais quanto com os resultados de saúde ⁽¹³⁴⁾. Esses estudos sugerem ainda padrões sexualmente diferentes nos perfis de metilação do DNA na placenta que podem elucidar respostas diferenciais a estímulos ambientais como exposição aos poluentes e susceptibilidade a doenças ⁽¹³⁵⁾. Além disso, dois estudos publicados pelo grupo ProcriAR mostraram efeitos da poluição na hemodinâmica e vascularização placentárias. Hettfleisch et al. constataram que a exposição materna a maiores valores de NO₂ influenciou negativamente a vascularização placentária no primeiro trimestre ⁽¹³⁶⁾. Em estudo complementar, Carvalho et al. observaram que a exposição ao O₃ durante a gestação, avaliada por monitoramento pessoal, exerceu efeito na resistência placentária, medido pelo IP da artéria umbilical fetal ⁽¹³⁷⁾. Contudo, esses efeitos dos

poluentes na hemodinâmica e na vascularização placentárias não exerceram influência nos desfechos peso e o comprimento ao nascer.

É importante ressaltar também as variáveis controle que tiveram associação com o peso e o comprimento do RN. O tabagismo teve associação negativa com as variáveis peso e comprimento do RN; o IP da artéria umbilical no terceiro trimestre teve associação negativa apenas com a variável peso do RN; e o sexo masculino do RN foi associado positivamente com o peso. Tanto o tabagismo materno ⁽¹³⁸⁾ quanto o tipo de sexo do RN ⁽¹³⁹⁾ são fatores já bem estabelecidos na literatura em influenciar o peso e comprimento ao nascer. Quanto aos valores do IP da artéria umbilical avaliados no 3 trimestre terem influenciado o peso do RN é um resultado interessante a ser discutido, pois todos os casos apresentaram valores do IP da umbilical dentro na normalidade para a idade gestacional. Contudo, essa influência pode ter ocorrido por não ter sido diferenciado os RNs classificados como pequeno para idade gestacional dos que eram adequados para a idade gestacional.

6.3 Circunferência cefálica ao nascer

Neste estudo, não houve associação da CC ao nascer e da razão de crescimento entre os percentis da CC do RN e da CC do terceiro trimestre, com os poluentes NO₂ e O₃. Dos estudos incluídos na revisão sistemática, 4 utilizaram como método de exposição o monitoramento individual, mas nenhum avaliou a exposição nos 3 trimestres em todo o grupo amostral, e os poluentes mensurados (HAP, o MP_{2,5} e o benzeno) foram diferentes dos avaliados no presente estudo. Em 3 estudos, foi observado que os poluentes avaliados influenciaram negativamente a CC, sendo que no estudo de Slama et al., que avaliou o benzeno, o p não chegou a ser significativo,

existindo apenas uma tendência, e no estudo de Choi et al., apenas em um dos dois grupos estudados (Krakov e New York), foi observada associação negativa. Na tentativa de verificar se a poluição poderia influenciar o crescimento do polo cefálico desde o período intrauterino até o nascimento, foi proposta a avaliação do percentil nesses dois momentos (terceiro trimestre e parto), e constatou-se que os poluentes NO₂ e O₃ não apresentaram influência na curva de crescimento. O interesse em verificar o crescimento do polo cefálico e a sua medida ao nascer deve-se à constatação de que a CC tem associação direta com o volume cerebral em neonatos ⁽¹⁴⁰⁾ e que o padrão de crescimento cefálico reduzido na vida intrauterina e após o nascimento podem ter associação com déficits cognitivos na infância ^(141, 142). Além disso, outro estudo demonstrou que o tamanho da CC está associado ao coeficiente de inteligência ⁽¹⁴³⁾.

Apesar de, na cidade de São Paulo, os poluentes estudados não apresentarem associação com a CC do RN, não podemos afastar completamente a hipótese de que os poluentes exerçam efeito no desenvolvimento neurológico. Alguns estudos na literatura têm investigado os efeitos dos poluentes no desenvolvimento cerebral dos RNs. Saenen et al. ⁽¹⁴⁴⁾ observaram que a maior exposição ao MP_{2,5}, no primeiro trimestre da gestação, teve associação com a menor expressão, no tecido placentário, de dois genes BDNF e SYN1, os quais têm relação com o neurodesenvolvimento normal. Além desse, um estudo experimental, mostrou que ratos submetidos a câmaras expostas ao MP_{2,5} e às alterações no ciclo circadiano dia e noite, tiveram aumento na regulação de citocinas neuroinflamatórias, assim como apresentaram alterações estruturais morfológicas no hipocampo ⁽¹⁴⁵⁾, e, em 2017, foi publicada uma revisão sistemática que mostrou que a exposição à HAP, MP_{2,5} e óxidos de azoto (NO_x) teve associação negativa com o neurodesenvolvimento infantil ⁽¹⁴⁶⁾. Dessa forma, outra linha de

pesquisa a ser abordada é a investigação do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas aos poluentes na cidade de São Paulo.

6.4 Sexo do RN

A associação entre poluentes e determinação do sexo do RN foi verificada ao considerar a exposição preconcepcional à poluição, durante o período de 12 meses prévios à concepção para cada gestante da coorte. No presente estudo, elevados níveis de NO_2 e MP_{10} no ano prévio à concepção tiveram associação positiva com a chance de ser do sexo feminino (Tabelas 16 e 18). Esse achado sugere que os poluentes podem influenciar na razão secundária do sexo feminino versus total de nascimentos no período preconcepcional. Ao investigar os mecanismos que poderiam levar a essa seleção, um estudo avaliou as taxas primárias de espermatozoides X e Y no esperma, e foi observada associação positiva entre os poluentes MP_{10} e $\text{MP}_{2,5}$ nos 3 meses que precederam a coleta do esperma de um grupo de homens de uma clínica de fertilidade na Escócia e menores proporções de espermatozoides Y; esse grupo de homens tinha concentração normal de espermatozóides ⁽¹⁴⁷⁾. A plausibilidade dessa observação está associada à possibilidade de que a poluição interfira na distribuição do sexo, por alterar a função testicular como um todo e conduzir à produção aumentada de espermatozoides X.

Em relação às covariáveis avaliadas nos modelos de regressão, não foi observada influência significativa de paridade, idade, e tabagismo materno na determinação do sexo. Alguns estudos encontraram uma influência dose-resposta entre tabagismo ativo e diminuição na proporção de nascimentos do sexo masculino ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾,

no entanto, no presente estudo não foi observada essa associação, talvez devido ao pequeno número de mulheres que fumaram em nossa coorte.

Além do mais, foi observado que a variação na razão do sexo feminino versus total de nascimentos de cada ano, entre o período de 2011 a 2014, foi correlacionada positivamente com o decréscimo da exposição ao NO_2 e MP_{10} nesse período (figuras 7 e 8). A melhora nos parâmetros de qualidade do ar, durante esse período, pode ser explicada pela execução do programa nacional de controle da poluição por veículos automotores, que promoveu o controle de emissões de poluentes de carros e motos novos, e pela implementação do programa de inspeção de limites de emissões para veículos antigos e usados em São Paulo. Essa tendência foi observada anteriormente por 2 estudos ao estimar a exposição ao MP_{10} ^(49, 50). Contudo, a principal crítica em relação à esses 2 estudos é que o período de exposição considerado foi o do ano de nascimento da criança, o que não representa o tempo de exposição que influenciaria a determinação do sexo, visto que o poluente foi medido após a criança ter sido concebida. ⁽¹⁵⁵⁾. Dessa forma, o presente estudo avalia adequadamente o período de exposição à poluição (preconcepcional) e corrobora os resultados anteriores.

6.5 Poluentes avaliados pela técnica de monitoramento individual: NO_2 e O_3

Os poluentes NO_2 e O_3 foram selecionados como marcadores de exposição à poluição do ar, neste estudo, devido às suas características. O NO_2 é produzido por quase todos os processos de combustão e correlaciona-se bem com outros poluentes primários, tais como MP e monóxido de carbono (CO) na cidade de São Paulo ⁽¹⁴⁸⁾. O O_3 representa um bom estimador da exposição aos poluentes gerados por processos fotoquímicos (raios ultravioletas sobre as moléculas de oxigênio). Dessa forma, NO_2 e

O₃ foram considerados, neste estudo, como estimadores de proxy da mistura complexa que compõe a poluição urbana. As principais vantagens do método de monitoramento individual são: a observação de padrões individuais específicos das atividades diárias, levando em consideração a relação espaço-tempo e também a medição da poluição tanto de áreas externas, quanto de ambientes internos como casas, escritórios, centro de compras, etc. ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾. Além do mais, diversos estudos compararam os métodos de medição da poluição atmosférica e mostraram que o uso do monitoramento pessoal é o método mais confiável de avaliação da exposição à poluição, pois as pessoas se movem o tempo todo, sendo expostas a diferentes concentrações de poluentes do ar ao longo do dia ⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁶⁾.

6.6 Poluentes avaliados por meio da estação fixa: NO₂ e MP₁₀

A estação fixa de Taboão da Serra, localizada próxima ao domicílio das gestantes participantes do projeto, avalia, diariamente, três poluentes: NO₂, MP₁₀ e CO. O poluente CO não foi utilizado neste estudo para verificar a influência da poluição no ano prévio à concepção, por ter ocorrido falha na validação das medidas entre janeiro e outubro de 2011, o que restringiria significativamente o tamanho amostral para esse poluente. Neste estudo, a estação fixa foi somente utilizada como método de estimativa da poluição em relação ao desfecho tipo de sexo do RN, pois é o único método de medição da poluição disponível que poderia ser utilizado no período preconcepcional. Apesar de não ser considerado o melhor método para estimar a exposição à poluição, as estações fixas são extremamente úteis em: fornecer informações sobre os mais altos níveis de concentração de poluentes esperados para a área de abrangência da rede de medição da poluição; informar sobre as concentrações representativas das áreas de

maior densidade populacional; avaliar o impacto da poluição no meio ambiente devido a determinadas fontes ou grupos de fontes, e estimar os níveis médios de concentração de poluentes na atmosfera para a região, assim como avaliar diferenças entre áreas de uma mesma cidade, ou entre regiões do interior e da capital ⁽⁵²⁾.

6.7 Correlação entre poluentes

Pode-se observar que as correlações entre os diferentes trimestres de cada poluente, medidas pelo monitoramento individual, não foram altas, sendo inclusive baixas entre os períodos de exposição ao O₃ (tabela 4). Esses achados demonstraram que as gestantes dessa coorte tiveram um comportamento diferente ao longo da gestação. Em relação à comparação entre os métodos monitoramento individual e estação fixa, é interessante observar que a correlação foi fraca entre o NO₂ medido pelo API e pela estação fixa (próxima ao endereço residencial da gestante) no primeiro e segundo trimestres, e que apenas no terceiro trimestre a correlação foi moderada (tabela 20), o que confirma a hipótese de que a correlação é maior no período em que a gestante diminui as atividades de trabalho, passando maior tempo no ambiente domiciliar, o que valida ainda mais a importância do método do monitoramento individual.

Dessa forma, o ponto mais forte deste estudo foi o uso dos APIs em todos os trimestres da gravidez para avaliar a exposição ao NO₂ e O₃, pois existem poucos estudos na literatura que utilizaram o monitoramento individual, devido à necessidade de ser realizado um estudo prospectivo em que a exposição à poluição é medida de forma direta e individual, obtendo dados mais precisos e de maior acurácia. Em contraste, os outros métodos (LUR, modelos de dispersão e estações fixas) apenas hipotetizam a exposição individual, o que introduz erros de estimativa. Além disso,

estudos anteriores mostram que entre 22 e 33% das mulheres mudam de endereço residencial durante a gravidez, o que pode levar a resultados errôneos, uma vez que a exposição está sendo avaliada incorretamente ⁽¹⁵⁷⁻¹⁶⁰⁾.

6.8 Limites do estudo

A principal limitação do presente estudo foi que não há um grupo controle em uma região com níveis mais baixos de poluição do ar, pois todas as gestantes residiam na mesma cidade. A dificuldade em realizar tal estudo é que mesmo as populações rurais no Brasil podem sofrer exposição a altos níveis de poluentes liberados pela queima da cana-de-açúcar, por exemplo ^(156, 157). Além disso, o tamanho relativamente pequeno da coorte para verificar o desfecho tipo de sexo do RN também pode ser considerado uma crítica. No entanto, este é o primeiro estudo a averiguar a exposição preconcepcional em populações urbanas não selecionadas sob a variável desfecho sexo do RN, pois os estudos anteriores investigaram principalmente a exposição de grupos específicos a riscos ocupacionais, como pesticidas, dioxinas e metais ⁽⁹⁵⁾.

6.9 Considerações finais

A observação da associação entre o tipo de sexo do RN e a exposição à poluição no período preconcepcional, na cidade de São Paulo, deve estimular o surgimento de estudos com coortes maiores em nosso País ou em outros países para confirmar os efeitos da poluição, durante o período preconcepcional, na determinação do sexo. Além disso, a inclusão de estudos com grupo controle localizado em locais com baixos níveis de poluição seria desejável em futuras coortes, que estimem a poluição por meio do

monitoramento individual, para confirmar a presença ou ausência de efeitos adversos da poluição nos desfechos da gestação. Outro questionamento ainda não elucidado e que deve ser motivo de futuros trabalhos é a dúvida se os poluentes podem afetar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças na cidade de São Paulo.

Além do mais, o surgimento de novos estudos sobre os efeitos da poluição na saúde materno-infantil podem auxiliar a sociedade a ter mais ferramentas para pressionar os governos em implementar políticas mais eficazes de controle da poluição.

CONCLUSÃO

---

7 CONCLUSÃO

As conclusões deste estudo foram:

- 1- A idade gestacional do parto não teve associação com os poluentes NO₂ e O₃.
- 2- O peso ao nascer não sofreu influência dos poluentes avaliados.
- 3- O comprimento do RN não teve associação com os poluentes avaliados.
- 4- Não foi observada associação entre a CC ao nascer e os poluentes NO₂ e O₃.
- 5- O crescimento do polo cefálico entre o terceiro trimestre e o parto não teve associação com os poluentes avaliados.
- 6- A maior concentração de exposição aos poluentes NO₂ e MP₁₀ prévio à concepção esteve associada à maior chance de ser do sexo feminino.
- 7- Houve correlação moderada entre a exposição ao poluente NO₂, no terceiro trimestre, avaliado por meio de monitoramento pessoal, e a exposição ao NO₂, entre as 28 semanas e o parto, avaliado pela estação fixa do ar de Taboão da Serra.

8 ANEXOS

8.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2011

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

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24 de Abril de 2013, **TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no 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**.

•Inclusão das pesquisadoras Lisandra Stein Bernardes, Karen Hettfleisch e Mariana Azevedo Carvalho.

Pesquisador (a) Responsável: **Rossana Pulcineli Vieira Francisco**

CEP-FMUSP, 29 de Abril de 2013.

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

8.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2016

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **08.06.16** Aprovou o Projeto de Pesquisa intitulado “**AValiação dos efeitos das exposições do binômio materno-fetal à poluição atmosférica na cidade de São Paulo.**”, apresentado pelo Departamento de Clínica Obstétrica, e por não haver nenhum óbice ético , **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador(a) Responsável: Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Pesquisador(a) Executante: Mariana Azevedo Carvalho

CEP-FMUSP, 08 de Junho 2016.

Profa. Dra. Maria Apécida de Azevedo Koike
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – “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

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME: .....

SEXO : .M ☐ F ☐

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

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

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

SEXO : .M ☐ F ☐

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "Impacto das exposições à poluição atmosférica durante a vida intrauterina e pós-natal sobre a saúde respiratória da criança"

PESQUISADOR: Sandra Elisabete Vieira (Médica pediatra do Instinto da Criança, responsável pelo projeto).

CARGO/FUNÇÃO: Médica - docente. Inscrição no Conselho Regional N°57724

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Pediatria da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☐	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	x	RISCO MAIOR	☐

3.DURAÇÃO DA PESQUISA : 42 meses

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

Serão colocados filtros (papel especial) em pequenos crachás entregues durante consultas de rotina ou na sua casa. Os crachás podem ser presos à roupa, bolsa ou sacola para que permaneçam o mais próximo possível do seu corpo por 15 dias seguidos e serão trocados a cada 3 meses durante a gestação. A senhora irá realizar 3 exames de ultrassonografia durante a gravidez. Esse exame será feito de forma rotineira, no Hospital das Clínicas. Para isso o projeto arcará com os custos de sua locomoção ao Hospital das Clínicas. Durante esse exame, serão avaliadas sua frequência cardíaca, pressão arterial e será feito um exame para saber os efeitos da poluição no seu pulmão. Esse exame se chama espirometria. A senhora terá que soprar em um cano (bocal) descartável. Na primeira e na terceira ultrassonografia, serão retirados 10 ml de sangue de sua veia para analisar algumas substâncias que fazem a placenta se desenvolver de forma correta. Caso seja diagnosticado algum problema nos seus exames que precise ser tratado em hospitais, a senhora terá sua consulta agendada no HC ou no HU. Após o nascimento, os crachás deverão permanecer próximos ao bebê, por 15 dias a cada 3

meses, no primeiro ano de vida. A senhora responderá perguntas sobre hábitos de vida, doenças que teve ou tem e sua alimentação. O bebê será acompanhado normalmente na Unidade Básica de Saúde. Durante visitas em sua casa ou, se preferir, durante consultas de rotina serão feitas perguntas sobre a saúde e alimentação do bebê, e medidas de peso e comprimento. Durante o primeiro ano de vida, caso a criança tenha problema respiratório que necessite avaliação médica, como chiado no peito, tosse e febre ou falta de ar, deve procurar o Hospital Universitário onde será atendida e realizará exame da secreção nasal para pesquisar vírus. Este exame é feito rotineiramente no HU nesses casos. Os resultados desta pesquisa serão utilizados para orientar a senhora e sua família sobre as melhores formas para diminuir os efeitos da poluição sobre a saúde e como prevenir infecções respiratórias. Os membros de sua família que forem fumantes e desejarem abandonar esse hábito poderão ser matriculados no grupo antitabágico do HU.

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

O principal investigador, neste estudo, é a Dra. Sandra E. Vieira que pode ser encontrada no HU-USP - Av. Lineu Prestes 2565 – Telefone: 3091 9404. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com: Comitê

de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappespq@hcnet.usp.br, ou Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde - R. Gal. Jardim, 36-1 andar - V. Buarque - fone 33972464 - email: smscep@gmail.com.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito do que li ou foi lido para mim, sobre a pesquisa: "Impacto das exposições à poluição atmosférica durante a vida intrauterina e pós-natal sobre a saúde respiratória da criança". Discuti com a Dra Sandra Vieira ou com seu substituto, participante da pesquisa, sobre minha decisão em participar do estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos, desconfortos e riscos, garantias de sigilo, de esclarecimentos permanentes e isenção de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo

_____/____/____

Assinatura do paciente/representante legal

_____/____/____

Assinatura da testemunha

(Para casos de pais menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

_____ / /

Assinatura do responsável pelo estudo

REFERÊNCIAS

---

9 REFERÊNCIAS

1. Zhu Y, Lao Y, Jang C, Lin CJ, Xing J, Wang S, et al. Development and case study of a science-based software platform to support policy making on air quality. *J Environ Sci (China)*. 2015;27:97-107.
2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43.
3. CETESB. Qualidade do ar no estado de São Paulo 2014. São Paulo 2015.
4. Barbosa SM, Farhat SC, Martins LC, Pereira LA, Saldiva PH, Zanobetti A, et al. Air pollution and children's health: sickle cell disease. *Cad Saude Publica*. 2015;31(2):265-75.
5. Arbex MA, Pereira LA, Carvalho-Oliveira R, Saldiva PH, Braga AL. The effect of air pollution on pneumonia-related emergency department visits in a region of extensive sugar cane plantations: a 30-month time-series study. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(7):669-74.
6. Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(10):777-83.
7. Jacobson LaS, Hacon SeS, de Castro HA, Ignotti E, Artaxo P, Saldiva PH, et al. Acute effects of particulate matter and black carbon from seasonal fires on peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2014;9(8):e104177.

8. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2014;122(9):906-11.
9. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2015.
10. Arbex MA, Saldiva PH, Pereira LA, Braga AL. Impact of outdoor biomass air pollution on hypertension hospital admissions. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(7):573-9.
11. Sørensen M, Lühdorf P, Ketzel M, Andersen ZJ, Tjønneland A, Overvad K, et al. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environ Res.* 2014;133:49-55.
12. Klümper C, Krämer U, Lehmann I, von Berg A, Berdel D, Herberth G, et al. Air pollution and cytokine responsiveness in asthmatic and non-asthmatic children. *Environ Res.* 2015;138:381-90.
13. Freitas F, Brucker N, Durgante J, Bubols G, Bulcão R, Moro A, et al. Urinary 1-hydroxypyrene is associated with oxidative stress and inflammatory biomarkers in acute Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(9):9024-37.
14. Organization GWH, 2017. Inheriting a sustainable world? Atlas on children's health and the environment. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Xun WW, Katsouyanni K, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology.* 2014;25(3):368-78.
16. Nuvolone D, Balzi D, Chini M, Scala D, Giovannini F, Barchielli A. Short-term association between ambient air pollution and risk of hospitalization for acute

myocardial infarction: results of the cardiovascular risk and air pollution in Tuscany (RISCAT) study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(1):63-71.

17. Checa Vizcaíno MA, González-Comadran M, Jacquemin B. Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. *Fertil Steril.* 2016;106(4):897-904.e1.

18. Barnett AG, Plonka K, Seow WK, Wilson LA, Hansen C. Increased traffic exposure and negative birth outcomes: a prospective cohort in Australia. *Environ Health.* 2011;10:26.

19. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect.* 2000;108(2):173-6.

20. Gehring U, Wijga AH, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. Traffic-related air pollution, preterm birth and term birth weight in the PIAMA birth cohort study. *Environ Res.* 2011;111(1):125-35.

21. Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, Haidong K, Roth J, Xu X. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environ Res.* 2014;134:198-204.

22. Hansen C, Neller A, Williams G, Simpson R. Low levels of ambient air pollution during pregnancy and fetal growth among term neonates in Brisbane, Australia. *Environ Res.* 2007;103(3):383-9.

23. Le HQ, Batterman SA, Wirth JJ, Wahl RL, Hoggatt KJ, Sadeghnejad A, et al. Air pollutant exposure and preterm and term small-for-gestational-age births in Detroit, Michigan: long-term trends and associations. *Environ Int.* 2012;44:7-17.

24. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect.* 2003;111(14):1773-8.

25. Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Meyer RE, Messer LC, Luben TJ. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ Res.* 2014;132:132-9.
26. Romão R, Pereira LA, Saldiva PH, Pinheiro PM, Braga AL, Martins LC. The relationship between low birth weight and exposure to inhalable particulate matter. *Cad Saude Publica.* 2013;29(6):1101-8.
27. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AM, Ballester F, et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med.* 2013;1(9):695-704.
28. Hjortebjerg D, Andersen AMN, Ketzel M, Pedersen M, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Associations between maternal exposure to air pollution and traffic noise and newborn's size at birth: A cohort study. 2016.
29. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Ratingen SW, et al. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect.* 2012;120(1):150-6.
30. Estarlich M, Ballester F, Aguilera I, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Llop S, et al. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ Health Perspect.* 2011;119(9):1333-8.
31. Jedrychowski W, Perera F, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E, Spengler JD, et al. Gender differences in fetal growth of newborns exposed prenatally to airborne fine particulate matter. *Environ Res.* 2009;109(4):447-56.

32. Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008;116(5):680-6.
33. Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology.* 2012;33(5):972-84.
34. Chiu YH, Hsu HH, Coull BA, Bellinger DC, Kloog I, Schwartz J, et al. Prenatal particulate air pollution and neurodevelopment in urban children: Examining sensitive windows and sex-specific associations. *Environ Int.* 2016;87:56-65.
35. Sunyer J, Esnaola M, Alvarez-Pedrerol M, Forns J, Rivas I, López-Vicente M, et al. Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2015;12(3):e1001792.
36. Jedrychowski WA, Perera FP, Camann D, Spengler J, Butscher M, Mroz E, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and cognitive dysfunction in children. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015;22(5):3631-9.
37. Wylie BJ, Kishashu Y, Matechi E, Zhou Z, Coull B, Abioye AI, et al. Maternal exposure to carbon monoxide and fine particulate matter during pregnancy in an urban Tanzanian cohort. *Indoor Air.* 2017;27(1):136-46.
38. Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, Aussel L, Sacco P, Bohet A, et al. Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environ Health Perspect.* 2009;117(8):1313-21.
39. Choi H, Jedrychowski W, Spengler J, Camann DE, Whyatt RM, Rauh V, et al. International studies of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):1744-50.

40. Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies-- a review. *Placenta*. 2002;23 Suppl A:S119-29.
41. Yang CY, Tsai SS, Cheng BH, Hsu TY, Wu TN. Sex ratio at birth associated with petrochemical air pollution in Taiwan. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2000;65(1):126-31.
42. Schnorr TM, Lawson CC, Whelan EA, Dankovic DA, Deddens JA, Piacitelli LA, et al. Spontaneous abortion, sex ratio, and paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect*. 2001;109(11):1127-32.
43. Ryan JJ, Amirova Z, Carrier G. Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin. *Environ Health Perspect*. 2002;110(11):A699-701.
44. Cocco P, Fadda D, Ibba A, Melis M, Tocco MG, Atzeri S, et al. Reproductive outcomes in DDT applicators. *Environ Res*. 2005;98(1):120-6.
45. Davis DL, Webster P, Stainthorpe H, Chilton J, Jones L, Doi R. Declines in sex ratio at birth and fetal deaths in Japan, and in U.S. whites but not African Americans. *Environ Health Perspect*. 2007;115(6):941-6.
46. Tragaki A. Temporal and spatial trends in the sex ratio at birth in Greece, 1960–2006: exploring potential environmental factors. In: Lasaridi K, editor.: *Popul Environ*; 2009. p. 114-28.
47. Bruckner TA, Catalano R, Ahern J. Male fetal loss in the U.S. following the terrorist attacks of September 11, 2001. *BMC Public Health*. 2010;10:273.
48. Williams FL, Lawson AB, Lloyd OL. Low sex ratios of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping. *Int J Epidemiol*. 1992;21(2):311-9.

49. Lichtenfels AJ, Gomes JB, Pieri PC, El Khouri Miraglia SG, Hallak J, Saldiva PH. Increased levels of air pollution and a decrease in the human and mouse male-to-female ratio in São Paulo, Brazil. *Fertil Steril*. 2007;87(1):230-2.
50. Miraglia SG, Veras MM, Amato-Lourenço LF, Rodrigues-Silva F, Saldiva PH. Follow-up of the air pollution and the human male-to-female ratio analysis in Sao Paulo, Brazil: a times series study. *BMJ Open*. 2013;3(7).
51. Quinn A, Koopman P. The molecular genetics of sex determination and sex reversal in mammals. *Semin Reprod Med*. 2012;30(5):351-63.
52. CETESB. Qualidade do ar no estado de São Paulo 2016. São Paulo 2017.
53. World Health Organization. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. 2005.
54. Arbex MA, Santos UdP, Martins LCM, Saldiva PHN, Pereira LAAP, Braga ALF. Air pollution and the respiratory system. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):643-55.
55. Olmo NR, Saldiva PH, Braga AL, Lin CA, Santos UeP, Pereira LA. A review of low-level air pollution and adverse effects on human health: implications for epidemiological studies and public policy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):681-90.
56. Geyh AS, Xue J, Ozkaynak H, Spengler JD. The Harvard Southern California Chronic Ozone Exposure Study: assessing ozone exposure of grade-school-age children in two Southern California communities. *Environ Health Perspect*. 2000;108(3):265-70.
57. Organization WH. Principles of characterizing and applying human exposure models. IPCS harmonization project document, no. 3. Geneva: World Health Organization; 2005. p. 74.
58. Paoletti E, De Marco A, Beddows DC, Harrison RM, Manning WJ. Ozone levels in European and USA cities are increasing more than at rural sites, while peak values are decreasing. *Environ Pollut*. 2014;192:295-9.

59. Levy I, Michele C, Lu G, Narayan J, Brook J. Evaluating multipollutant exposure and urban air quality: pollutant interrelationships, neighborhood variability, and nitrogen dioxide as a proxy pollutant. *Environ Health Perspect* 2014;122:65-72.
60. da Silva AS, Cardoso MR, Meliefste K, Brunekreef B. Use of passive diffusion sampling method for defining NO₂ concentrations gradient in São Paulo, Brazil. *Environ Health*. 2006;5:19.
61. Chow JC, Engelbrecht JP, Watson JG, Wilson WE, Frank NH, Zhu T. Designing monitoring networks to represent outdoor human exposure. *Chemosphere*. 2002;49(9):961-78.
62. Meng X, Chen L, Cai J, Zou B, Wu CF, Fu Q, et al. A land use regression model for estimating the NO₂ concentration in shanghai, China. *Environ Res*. 2015;137:308-15.
63. Jerrett M, Arain A, Kanaroglou P, Beckerman B, Potoglou D, Sahsuvaroglu T, et al. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2005;15(2):185-204.
64. Setton E, Marshall JD, Brauer M, Lundquist KR, Hystad P, Keller P, et al. The impact of daily mobility on exposure to traffic-related air pollution and health effect estimates. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011;21(1):42-8.
65. Wallace LA, Ott WR. Personal monitors—a state-of-the-art survey. *J Air Pollut Control Assoc* 1982;32:601-10.
66. Demokritou P, Kavouras IG, Ferguson ST, Koutrakis P. Development and laboratory performance evaluation of a personal multipollutant sampler for simultaneous measurements of particulate and gaseous pollutants. *Aerosol Sci Technol* 2001;35:741-52.

67. Lioy PJ. Exposure science: a view of the past and milestones for the future. *Environ Health Perspect.* 2010;118(8):1081-90.
68. Mitchell CS, Zhang JJ, Sigsgaard T, Jantunen M, Lioy PJ, Samson R, et al. Current state of the science: health effects and indoor environmental quality. *Environ Health Perspect.* 2007;115(6):958-64.
69. Elgethun K, Fenske RA, Yost MG, Palcisko GJ. Time-location analysis for exposure assessment studies of children using a novel global positioning system instrument. *Environ Health Perspect.* 2003;111(1):115-22.
70. Wu XM, Bennett DH, Lee K, Cassady DL, Ritz B, Hertz-Picciotto I. Feasibility of using web surveys to collect time-activity data. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012;22(2):116-25.
71. André CDSd, André PAd, Rocha FM, Saldiva PHN, Oliveira RCd, Singer JM. Reliability of reflectance measures in passive filters. *Atmospheric Environment.* 2014;92:178-81.
72. Carneiro MFH, Ribeiro FQ, Fernandes-Filho FN, Lobo DJA, Barbosa Jr. F, Rhoden CR, 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.* 2011;72:272-7.
73. Hansen C, Neller A, Williams G, Simpson R. Maternal exposure to low levels of ambient air pollution and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG.* 2006;113(8):935-41.
74. Pedersen M, Gehring U, Beelen R, Wang M, Giorgis-Allemand L, Andersen AM, et al. Elemental Constituents of Particulate Matter and Newborn's Size in Eight European Cohorts. *Environ Health Perspect.* 2016;124(1):141-50.

75. Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tsai WY, Bernert JT, Tu YH, et al. Molecular evidence of an interaction between prenatal environmental exposures and birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect.* 2004;112(5):626-30.
76. Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tang D, Tsai WY, Bernert JT, et al. A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology.* 2005;26(4):573-87.
77. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl 3:451-60.
78. Al-Saleh I, Alsabbahen A, Shinwari N, Billedo G, Mashhour A, Al-Sarraj Y, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as determinants of various anthropometric measures of birth outcome. *Sci Total Environ.* 2013;444:565-78.
79. Tang D, Li TY, Chow JC, Kulkarni SU, Watson JG, Ho SS, et al. Air pollution effects on fetal and child development: a cohort comparison in China. *Environ Pollut.* 2014;185:90-6.
80. Schembari A, de Hoogh K, Pedersen M, Dadvand P, Martinez D, Hoek G, et al. Ambient Air Pollution and Newborn Size and Adiposity at Birth: Differences by Maternal Ethnicity (the Born in Bradford Study Cohort). *Environ Health Perspect.* 2015;123(11):1208-15.
81. Clemens T, Turner S, Dibben C. Maternal exposure to ambient air pollution and fetal growth in North-East Scotland: A population-based study using routine ultrasound scans. *Environ Int.* 2017;107:216-26.
82. Malmqvist E, Liew Z, Källén K, Rignell-Hydbom A, Rittner R, Rylander L, et al. Fetal growth and air pollution - A study on ultrasound and birth measures. *Environ Res.* 2017;152:73-80.

83. Lamichhane DK. Air pollution exposure during pregnancy and ultrasound and birth measures of fetal growth: A prospective cohort study in Korea. In: Ha JR-HLH-CHPK-YJ-YL-CKE-H, editor. 2018. p. 834-41.
84. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, et al. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environ Health Perspect.* 2012;120(12):1753-9.
85. Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect.* 2013;121(3):267-373.
86. James WH. Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels at the time of conception. *J Theor Biol.* 1996;180(4):271-86.
87. Terrell ML. Can environmental or occupational hazards alter the sex ratio at birth? A systematic review. In: Hartnett KP, editor.: *Emerging Health Threats Journal*; 2011.
88. Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *JAMA.* 1998;279(13):1018-23.
89. van Larebeke NA, Sasco AJ, Brophy JT, Keith MM, Gilbertson M, Watterson A. Sex ratio changes as sentinel health events of endocrine disruption. *Int J Occup Environ Health.* 2008;14(2):138-43.
90. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972-8.

91. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect.* 2000;108(10):961-6.
92. Estors Sastre B, Bragagnini Rodríguez P, Fernández Atuan R, Delgado Alvira R, Rihuete Heras MA, Gracia Romero J. [Endocrine disrupting chemicals exposure and other parental factors in hypospadias and cryptorchidism etiology]. *Cir Pediatr.* 2015;28(3):128-32.
93. Virtanen HE, Adamsson A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):208-20.
94. Stuppia L, Franzago M, Ballerini P, Gatta V, Antonucci I. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health. *Clin Epigenetics.* 2015;7:120.
95. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1546):1697-712.
96. Chahnazarian A. Determinants of the sex ratio at birth: review of recent literature. *Soc Biol.* 1988;35(3-4):214-35.
97. Ruder A. Paternal-age and birth-order effect on the human secondary sex ratio. *Am J Hum Genet.* 1985;37(2):362-72.
98. Erickson JD. The secondary sex ratio in the United States 1969-71: association with race, parental ages, birth order, paternal education and legitimacy. *Ann Hum Genet.* 1976;40(2):205-12.
99. Martin JF. Length of the follicular phase, time of insemination, coital rate and the sex of offspring. *Hum Reprod.* 1997;12(3):611-6.

100. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Andersen CY, Byskov AG. Parental periconceptional smoking and male: female ratio of newborn infants. *Lancet*. 2002;359(9315):1407-8.
101. Parazzini F, Chatenoud L, Maffioletti C, Chiaffarino F, Caserta D. Periconceptional smoking and male:female ratio of newborns. *Eur J Public Health*. 2005;15(6):613-4.
102. Koshy G, Delpisheh A, Brabin L, Attia E, Brabin BJ. Parental smoking and increased likelihood of female births. *Ann Hum Biol*. 2010;37(6):789-800.
103. Gloria-Bottini F, Bottini N, La Torre M, Magrini A, Bergamaschi A, Bottini E. The effects of genetic and seasonal factors on reproductive success. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1090-4.
104. Melnikov VN. Seasonal inconstancy of human sex ratio at birth. *Early Hum Dev*. 2015;91(12):817-21.
105. Jongbloet PH, Groenewoud JM, Zielhuis GA. Further concepts on regulators of the sex ratio in human offspring. Non-optimal maturation of oocytes and the sex ratio. *Hum Reprod*. 1996;11(1):2-7.
106. James WH. Seasonality in the sex ratio of US black births. *Ann Hum Biol*. 1984;11(1):67-9.
107. James WH. The human sex ratio. Part 1: A review of the literature. *Hum Biol*. 1987;59(5):721-52.
108. Williams FL, Ogston SA, Lloyd OL. Sex ratios of births, mortality, and air pollution: can measuring the sex ratios of births help to identify health hazards from air pollution in industrial environments? *Occup Environ Med*. 1995;52(3):164-9.

109. Yang CY, Cheng BH, Hsu TY, Tsai SS, Hung CF, Wu TN. Female lung cancer mortality and sex ratios at birth near a petroleum refinery plant. *Environ Res.* 2000;83(1):33-40.
110. Novaes P, do Nascimento Saldiva PH, Kara-José N, Macchione M, Matsuda M, Racca L, et al. Ambient levels of air pollution induce goblet-cell hyperplasia in human conjunctival epithelium. *Environ Health Perspect.* 2007;115(12):1753-6.
111. Vieira SE, Stein RT, Ferraro AA, Pastro LD, Pedro SSC, Lemos M, et al. Los contaminantes atmosféricos urbanos son factores de riesgo significativo para el asma y la neumonía en niños: influencia del lugar de medición de los contaminantes. *Archivos Bronconeumol* 2012;48(11):389–395. 2012;48(11):389-95.
112. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology.* 1992;182(2):501-5.
113. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
114. Khatib N, Weiner Z, Beloosesky R, Vitner D, Thaler I. The effect of maternal supine position on umbilical and cerebral blood flow indices. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175:112-4.
115. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984;150(2):535-40.
116. Abramowicz JS, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Doppler analysis of the umbilical artery. The importance of choosing the placental end of the cord. *J Ultrasound Med.* 1989;8(4):219-21.

117. Gosling RG, King DH. Ultrasonic Angioly. In: Adamson L, editor. Arteries and Veins. Edinburgh London New York: Curchill Linvigstone; 1975. p. 346.
118. MANUAL DE ASSISTÊNCIA AO RECÉM-NASCIDO. Brasilia1994.
119. Seber GAF, Lee AJ. Linear Regression Analysis. 2nd ed. Hoboken, New Jersey, USA.: John Wiley & Sons; 2003. 549 p.
120. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. Radiology. 1984;152(2):497-501.
121. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59.
122. Liu Y, Xu J, Chen D, Sun P, Ma X. The association between air pollution and preterm birth and low birth weight in Guangdong, China. BMC Public Health. 2019;19(1):3.
123. Saldiva SRDM, Barrozo LV, Leone CR, Failla MA, Bonilha EA, Bernal RTI, et al. Small-Scale Variations in Urban Air Pollution Levels Are Significantly Associated with Premature Births: A Case Study in São Paulo, Brazil. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(10).
124. Li X, Huang S, Jiao A, Yang X, Yun J, Wang Y, et al. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: An updated systematic review and meta-analysis. 2017;227:596-605.
125. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006;19(12):773-82.
126. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(6):e015402.
127. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain

on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:23.

128. Odell CD, Kotelchuck M, Chetty VK, Fowler J, Stubblefield PG, Orejuela M, et al. Maternal hypertension as a risk factor for low birth weight infants: comparison of Haitian and African-American women. *Matern Child Health J*. 2006;10(1):39-46.

129. He T, Zhu J, Wang J, Ren X, Cheng G, Liu X, et al. Ambient air pollution, H19/DMR methylation in cord blood and newborn size: A pilot study in Zhengzhou City, China. *Chemosphere*. 2018;212:863-71.

130. Ballester F, Estarlich M, Iñiguez C, Llop S, Ramón R, Esplugues A, et al. Air pollution exposure during pregnancy and reduced birth size: a prospective birth cohort study in Valencia, Spain. *Environ Health*. 2010;9:6.

131. Clemente DB, Casas M, Vilahur N, Begiristain H, Bustamante M, Carsin AE, et al. Prenatal Ambient Air Pollution, Placental Mitochondrial DNA Content, and Birth Weight in the INMA (Spain) and ENVIRONAGE (Belgium) Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*. 2016;124(5):659-65.

132. Pedersen M, Wichmann J, Autrup H, Dang DA, Decordier I, Hvidberg M, et al. Increased micronuclei and bulky DNA adducts in cord blood after maternal exposures to traffic-related air pollution. *Environ Res*. 2009;109(8):1012-20.

133. Veras MM, Guimarães-Silva RM, Caldini EG, Saldiva PH, Dolhnikoff M, Mayhew TM. The effects of particulate ambient air pollution on the murine umbilical cord and its vessels: a quantitative morphological and immunohistochemical study. *Reprod Toxicol*. 2012;34(4):598-606.

134. Everson TM, Armstrong DA, Jackson BP, Green BB, Karagas MR, Marsit CJ. Maternal cadmium, placental PCDHAC1, and fetal development. *Reprod Toxicol*. 2016;65:263-71.

135. Martin E, Smeester L, Bommarito PA, Grace MR, Boggess K, Kuban K, et al. Sexual epigenetic dimorphism in the human placenta: implications for susceptibility during the prenatal period. *Epigenomics*. 2017;9(3):267-78.
136. Hettfleisch K, Bernardes LS, Carvalho MA, Pastro LD, Vieira SE, Saldiva SR, et al. Short-Term Exposure to Urban Air Pollution and Influences on Placental Vascularization Indexes. *Environ Health Perspect*. 2016.
137. Carvalho MA, Bernardes LS, Hettfleisch K, Pastro LD, Vieira SE, Saldiva SR, et al. Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol*. 2016;62:9-17.
138. Witt SH, Frank J, Gilles M, Lang M, Treutlein J, Streit F, et al. Impact on birth weight of maternal smoking throughout pregnancy mediated by DNA methylation. *BMC Genomics*. 2018;19(1):290.
139. Roland MC, Friis CM, Godang K, Bollerslev J, Haugen G, Henriksen T. Maternal factors associated with fetal growth and birthweight are independent determinants of placental weight and exhibit differential effects by fetal sex. *PLoS One*. 2014;9(2):e87303.
140. Lindley AA, Benson JE, Grimes C, Cole TM, Herman AA. The relationship in neonates between clinically measured head circumference and brain volume estimated from head CT-scans. *Early Hum Dev*. 1999;56(1):17-29.
141. Babson SG, Henderson NB. Fetal undergrowth: relation of head growth to later intellectual performance. *Pediatrics*. 1974;53(6):890-4.
142. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, Kajantie E, Andersson S, Eriksson JG, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1325-33.

143. Eriksen HL, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PLoS One*. 2013;8(11):e79200.
144. Saenen ND, Plusquin M, Bijns E, Janssen BG, Gyselaers W, Cox B, et al. In Utero Fine Particle Air Pollution and Placental Expression of Genes in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway: An ENVIRONAGE Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2015;123(8):834-40.
145. Hogan MK, Kovalycsik T, Sun Q, Rajagopalan S, Nelson RJ. Combined effects of exposure to dim light at night and fine particulate matter on C3H/HeNHsd mice. *Behav Brain Res*. 2015;294:81-8.
146. Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. Air Pollution and Neuropsychological Development: A Review of the Latest Evidence. *Endocrinology*. 2015;156(10):3473-82.
147. Radwan M, Dziewirska E, Radwan P, Jakubowski L, Hanke W, Jurewicz J. Air Pollution and Human Sperm Sex Ratio. *Am J Mens Health*. 2018;1557988317752608.
148. Conceição GM, Miraglia SG, Kishi HS, Saldiva PH, Singer JM. Air pollution and child mortality: a time-series study in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 3:347-50.
149. Steinle S, Reis S, Sabel CE. Quantifying human exposure to air pollution--moving from static monitoring to spatio-temporally resolved personal exposure assessment. *Sci Total Environ*. 2013;443:184-93.
150. Valero N, Aguilera I, Llop S, Esplugues A, de Nazelle A, Ballester F, et al. Concentrations and determinants of outdoor, indoor and personal nitrogen dioxide in pregnant women from two Spanish birth cohorts. *Environ Int*. 2009;35(8):1196-201.

151. Cattaneo A, Taronna A, Garramone A, Peruzzo C, Schlitt C, Consonni D. Comparison between personal and individual exposure to urban air pollutants. *Aerosol Sci Technol.* 2010;44:370-9.
152. Greaves S, Issarayangyun T, Liu Q. Exploring variability in pedestrian exposure to fine particulates (PM_{2.5}) along a busy road. *Atmospheric Environment.* 2008;42(8):1665-76.
153. Gulliver J, Briggs DJ. Personal exposure to particulate air pollution in transport microenvironments. *Atmospheric Environment.* 2004;38(1):1-8.
154. Kaur S, Nieuwenhuijsen M, Colville R. Personal exposure of street canyon intersection users to PM_{2.5}, ultrafine particle counts and carbon monoxide in Central London, UK. . *Atmospheric Environment.* 2005;39(20):3629-41.
155. Piechocki-Minguy A, Plaisance H, Schadkowski C, Sagnier I, Saison JY, Galloo JC, et al. A case study of personal exposure to nitrogen dioxide using a new high sensitive diffusive sampler. *Sci Total Environ.* 2006;366(1):55-64.
156. Wu C-F, Delfino RJ, Floro JN, Quintana PJE, Samimi BS, Kleinman MT. Exposure assessment and modeling of particulate matter for asthmatic children using personal nephelometers. . *Atmospheric Environment.* 2005;39(19):3457-69.
157. Canfield MA, Ramadhani TA, Langlois PH, Waller DK. Residential mobility patterns and exposure misclassification in epidemiologic studies of birth defects. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006;16(6):538-43.
158. Miller A, Siffel C, Correa A. Residential mobility during pregnancy: patterns and correlates. *Matern Child Health J.* 2010;14(4):625-34.
159. Schulman J, Selvin S, Shaw GM, Malcoe LH. Exposure misclassification due to residential mobility during pregnancy in epidemiologic investigations of congenital malformations. *Arch Environ Health.* 1993;48(2):114-9.

160. Shaw GM, Malcoe LH. Residential mobility during pregnancy for mothers of infants with or without congenital cardiac anomalies: a reprint. *Arch Environ Health*. 1992;47(3):236-8.