



Estudo longitudinal dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde infantil

PROJETO PIPA UFRJ

PLANO DE PESQUISA

1. Proposta

Este estudo tem como proposta fornecer informação que permita a investigação e análise dos efeitos dos poluentes ambientais sobre o desenvolvimento das crianças, desde o período de gestação e nascimento, até os 4 anos de idade. Este é um estudo de coorte prospectivo com foco nos efeitos sobre a saúde infantil da exposição a substâncias químicas (especificamente metais, pesticidas e plastificantes), dispersas no ambiente ao qual as crianças estão expostas desde a concepção. A população de estudo será constituída por todas as crianças nascidas na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, durante o período de 12 meses. O estudo prevê a coleta de informações sociodemográficas e de saúde e amostras biológicas dos genitores durante o período de gestação; a avaliação clínica e coleta de amostras biológicas das crianças no momento do nascimento; e a coleta de amostras biológicas e monitoramento clínico da população de estudo durante os primeiros 48 meses de vida, quanto aos parâmetros relativos ao crescimento pândero-estatural, intercorrências clínicas e desenvolvimento neurológico, motor, emocional e cognitivo.

2. Justificativa

O Brasil é um dos países da região das Américas que incorpora uma ampla variedade de fatores e condições ambientais que podem constituir um risco para a saúde infantil. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mais de 80% da população brasileira vive em áreas urbanas (IBGE, 2015). Ainda segundo este Instituto, em 6 regiões metropolitanas do país, as concentrações máximas de particulados (PM10) no ar ambiente estavam acima dos limites estabelecidos pela OMS (embora dentro dos limites permitidos

pela legislação brasileira), em todos os anos do período entre 1995 e 2012 (IBGE, 2015). O uso de agrotóxicos é disseminado e crescente em áreas rurais e urbanas de todo o país. No período de 2007 a 2013 houve um crescimento de 90,49% no comércio de pesticidas, em relação a um aumento de 19,5% da área plantada (Brasil 2014b). Em áreas urbanas estas substâncias são utilizadas para o combate aos vetores transmissores de doenças. No entanto, elas também têm um amplo uso doméstico contra mosquitos, insetos, roedores, entre outros, eventualmente sem informação adequada.

A cidade do Rio de Janeiro se caracteriza pelo amplo uso de agrotóxicos, principalmente os denominados piretróides, nas ações de combate aos vetores transmissores das arboviroses (Dengue, Chicungunha, Zika). Adicionalmente, existe uma prática de uso intradomiciliar generalizada destes compostos químicos, o que determina a exposição particular de gestantes (e do feto, por consequência), recém-nascidos e crianças pequenas, devido ao seu maior tempo de permanência dentro de casa.

Adicionalmente, a cidade do Rio de Janeiro é caracterizada por situações ou condições de violência urbana frequentes. A exposição frequente às condições ou situações de violência em geral, considerada como parte de um ambiente socioeconômico adverso, pode atuar como um fator de estresse tóxico (“toxic stress” - Kristiansson et al, 2015). Alguns estudos (Chiu et al, 2014; Bilbo et al, 2012; Clougherty et al, 2007) têm indicado que a exposição durante à infância à condições ou fatores crônicos de estresse poderia ter um impacto negativo sobre o desenvolvimento dos sistemas imunológico e neurológico.

3. Objetivo geral:

Investigar os efeitos individuais e combinados das exposições a poluentes químicos ambientais, assim como das interações entre estas exposições e o ambiente sociocultural e padrões genéticos, sobre o desenvolvimento e saúde das crianças.

4. Hipóteses

1. “A exposição a poluentes químicos ambientais determina alterações no desenvolvimento e formação do feto, com ocorrência de efeitos adversos no nascimento, e no desenvolvimento neuromotor e cognitivo da criança”.
2. “Os efeitos sobre a saúde de fetos e crianças decorrentes da exposição a poluentes químicos ambientais são modulados pela interação com o ambiente sociocultural e padrões genéticos”.
3. “A exposição crônica às situações ou condições de violência, atua como um fator de estresse que altera a susceptibilidade aos efeitos dos poluentes químicos ambientais sobre a saúde infantil”.

5. Desenho do Estudo e Métodos

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo cuja população de estudo será constituída por todas as crianças nascidas na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, durante o período de 1 ano. Estas crianças serão monitoradas desde o momento do nascimento até a idade de 4 anos através de avaliações periódicas, clínica e laboratorial, segundo cronograma estabelecido.

5.1 Critérios de Elegibilidade

1. Todas as crianças nascidas no período definido, sem exclusão devido a intercorrências clínicas de qualquer natureza durante a gestação ou parto; parto normal ou cesáreo; sem limite de idade gestacional; incluindo gestações gemelares.

2. Recém-natos de mães menores de 16 anos (até 15 anos e 11 meses) serão excluídos.

OBS: Na ocorrência de **Óbito fetal*** / **Aborto*** / **Morte neonatal**: será realizada entrevista com os genitores para identificação de fatores/condições que possam ter contribuído para este desfecho.

5.2 Recrutamento

O Hospital Maternidade-Escola (ME) da UFRJ realiza cerca de 2000 a 2200 partos por ano tanto de gestações de risco como centro de referência para todo o município do Rio de Janeiro, como para gestações normais de mulheres acompanhadas pelos centros municipais de saúde da área programática 2.1 (AP 2.1) do município do Rio de Janeiro (Projeto Cegonha). O número total médio de partos realizados através do Projeto Cegonha é cerca de 1200 ao ano, com cerca de 100 a 120 partos de gestações sem intercorrências clínicas por mês.

A todas as mulheres grávidas que estejam inseridas nos critérios de elegibilidade definidos acima, encaminhadas para parto na ME, será apresentada a possibilidade de participar do estudo e solicitado termo de consentimento por escrito.

Paralelamente à Coorte será desenvolvido um “Programa de Educação em Saúde, Ambiente e Desenvolvimento infantil” como uma estratégia para fidelização da população de estudo. Ele propõe o desenvolvimento de atividades de educação em saúde para gestantes e responsáveis atendidos na ME, tendo como foco a discussão dos efeitos da exposição aos poluentes ambientais sobre a saúde infantil, desde a gestação até a adolescência, e incluindo momentos presenciais na ME e nas unidades de saúde do Município e o uso de ferramentas interativas digitais, através da elaboração de um Portal de Saúde Ambiental Infantil.

5.3 Fontes de dados

O protocolo do estudo inclui avaliações a partir do período gestacional (32ª semana) no nascimento e pós-natal até a idade de 4 anos, conforme esquema delineado no quadro 1.

a) Entrevistas

Serão realizadas entrevistas com a aplicação de questionários padronizados em três etapas do estudo: durante a gestação quando a grávida for admitida no estudo (questionário gestante); no nascimento (questionário nascimento); no pós-natal quando a criança retornar para avaliação (questionário seguimento)

b) Exame físico e aplicação de testes específicos

c) Registros hospitalares e de outros centros: carteira da gestante; cadernetas de vacinação.

d) Amostras biológicas

Quadro 1: Esquema de coleta de dados

	Pré-NASC	Nascimento	3m	6m	12m	18m	24m	36m	48m
Avaliação Clínica									
Antropometria		X	X	X	X	X	X	X	X
Exame físico		X	X	X	X	X	X	X	X
DNPM ¹			X	X	X	X	X	X	X
Amostras biológicas									
Sangue do cordão umbilical		X							
Leite materno			X	X					
Urina (crianças)			X	X	X	X	X	X	X
Urina (materna)	X								
Sangue (materno)	X								
Questionários									
Gestação: 32ª sem	X								
Nascimento		X							
Seguimento		X	X	X	X	X	X	X	X

¹DNPM: Desenvolvimento Neuropsicomotor;

5.4 Variáveis do Estudo

- Exposição:

1. Análise das concentrações em amostras biológicas dos compostos descritos no quadro 2, abaixo.

MATRIZ BIOLÓGICA	GRUPOS DE COMPOSTOS OU SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS	COLETA
Durante a gestação: 30ª a 32ª semana.		
Sangue	Metais; agrotóxicos (organoclorados, e piretróides); Bifenilas policloradas (PCBs); Ftalatos; Bisphenol A;	Genitores: mãe
Urina	Metais; agrotóxicos (piretróides);	Genitores: mãe
No nascimento		
Sangue do cordão umbilical.	Metais; agrotóxicos (organoclorados); Bifenilas policloradas (PCBs); compostos Ftalatos; Bisphenol A;	Recém-nato

Após o Nascimento até 4 anos		
Urina	Metais; agrotóxicos (piretróides); compostos Ftalatos; Bisphenol A;	Recém-nato
Leite materno	Metais; agrotóxicos (organoclorados); Bifenilas policloradas (PCBs);	Mãe

2. Informações sobre exposição ambiental (incluindo domiciliar) e ocupacional aos compostos definidos: uso de domissanitários – (tipo, frequência, tempo durante a gestação); consumo de alimentos (frutas e verduras, peixe, carnes e ovos); uso de potes de plástico para aquecer comida; local e zona de residência (poluentes atmosféricos); atividade ocupacional dos genitores; acesso à água potável.

- Desfecho:

1. Eventos adversos do Nascimento: alterações do peso de nascimento; nascimento prematuro; malformações congênitas; aborto; crescimento intrauterino anormal; óbito perinatal; morte fetal; queda do Índice de Apgar; alteração do perímetro cefálico.

2. Pós-nascimento: malformações congênitas; comprometimento do crescimento pândero-estatural (retardo no crescimento; déficit no peso; sobrepeso); disfunção neuromotora (atraso do desenvolvimento motor, hipertonia, hipotonia, distonia, assimetria, incoordenação sucção-deglutição); vício de postura; distúrbio no desenvolvimento da linguagem (atraso; alterações na linguagem e na fala; síndrome do espectro autista); deficiência cognitiva; distúrbio de comportamento (síndrome comportamental de hiperatividade e déficit de atenção; síndrome do comportamento autista); perda auditiva; alterações visuais (visão subnormal, estrabismo, defeito de refração); infecções respiratórias recorrentes; asma; afecções respiratórias de base imunológica.

- Confundimento e modificadoras de efeito:

1. Morbidades pré-gestacionais e durante a gestação;
2. Uso de álcool, tabaco e outras drogas;
3. Uso de medicamentos, suplementos e complementos
4. Características sócio demográficas: escolaridade, renda familiar, densidade do domicílio; condições de saneamento.
5. Informações sobre gestações anteriores: peso, prematuridade, aborto, fertilização artificial.
6. Informações sobre o nascimento da gestante: peso, prematuridade.
7. Informações sobre o pré-natal: anticoncepção, fertilização artificial, peso, vacinas.
8. Realização de atividade física.
9. Informações sobre Percepção de saúde – Felicidade e Depressão.

6. Análise estatística

Será feita análise descritiva dos dados a partir de medidas de frequência, medidas de tendência central e de variabilidade. Posteriormente, serão utilizadas técnicas de análise múltipla apropriadas para cada variável de desfecho e exposições.

Considerando que os principais resultados de interesse são dicotômicos os modelos de regressão logística binária múltipla são a opção de escolha, os modelos serão ajustados levando em consideração possíveis fatores de confusão e modificadores de efeito de acordo com modelos hierárquicos. Para avaliar a qualidade do ajuste dos modelos de regressão logística, as técnicas de diagnóstico serão utilizadas a partir da análise de resíduos.

Para as análises de medidas nas quais teremos medições repetidas ao longo do seguimento, como o peso da criança por exemplo, técnicas e modelos específicos (GEE ou modelos de efeitos mistos) serão incorporados, de modo a considerar a estrutura de dependência interna das observações, característica desta situação.

Confundimento

O modelo hierárquico será desenvolvido para identificar e diferenciar possíveis fatores de confusão e modificadores de efeito em diferentes níveis de causalidade. Os fatores modificadores devem ser detectados por testes estatísticos específicos e as variáveis de exposição ajustadas em conformidade. Entre as potenciais variáveis modificadoras a serem avaliadas, incluiremos:

1. Morbidades pré-gestacionais e gestacionais;
2. Uso de álcool, tabaco e outras drogas;
3. Uso de medicamentos, suplementos e suplementos
4. Exposição à violência

Estratégias para minimizar viés de seleção e informação

Questionários e medidas específicas serão validados para evitar viés de informação. Além disso, todos os profissionais envolvidos na coleta de dados serão treinados e avaliados periodicamente. Isso inclui:

1. Aplicação de questionários
2. Avaliações clínicas e antropométricas
3. Coleta, armazenamento e análise de amostras biológicas.

7. Estudo piloto

Um estudo piloto foi realizado com todas as crianças nascidas na ME/UFRJ, entre outubro de 2017 e fevereiro de 2018, com monitoramento clínico e coleta de amostras biológicas nos primeiros 6 meses de vida. A realização deste Estudo Piloto teve suporte

financeiro da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS).

O Estudo Piloto permitiu a testagem e avaliação dos instrumentos referentes à coleta de informações sociodemográficas e de saúde; das metodologias e técnicas referentes à coleta e análise das amostras biológicas dos genitores e das crianças; das estratégias referentes à fidelização da população de estudo; e das ferramentas utilizadas para o monitoramento clínico desta população, quanto aos parâmetros relativos ao crescimento pântero-estatural, intercorrências clínicas e desenvolvimento neurológico, motor, emocional e cognitivo.

Adicionalmente, possibilitou um dimensionamento mais efetivo das possíveis perdas referentes aos dados a serem coletados, além da verificação da ocorrência de erros sistemáticos de informação.

8. Cronograma

ETAPAS	PERÍODO: MÊS
1. Seleção e treinamento da equipe	1 - 2
2. Sensibilização da população de estudo	1 – 48
3. Coleta dos dados	3 - 48
4. Análise dos dados e publicação dos resultados	7 - 48

9. Financiamento

O Projeto PIPA_UFRJ tem suporte financeiro do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS); do Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador (DSAST) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS); do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).