



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

ANA PAULA NATIVIDADE

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A POLUENTES AMBIENTAIS NO PESO DE
NASCIMENTO E GANHO DE PESO NOS SEIS PRIMEIROS MESES DE VIDA

Rio de Janeiro

2021

ANA PAULA NATIVIDADE

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A POLUENTES AMBIENTAIS NO PESO DE
NASCIMENTO E GANHO DE PESO NOS SEIS PRIMEIROS MESES DE VIDA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.^a Dra. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus

Coorientadora: Dra. Nataly Damasceno Figueiredo

Rio de Janeiro

2021

N278 Natividade, Ana Paula.

Efeitos da exposição pré-natal a poluentes ambientais no peso de nascimento e ganho de peso nos seis primeiros meses de vida / Ana Paula Natividade. – Rio de Janeiro, 2021.

156 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus.

Coorientadora: Nataly Damasceno Figueiredo.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

Referências: f. 95-111.

1. Efeitos tardios da exposição pré-natal. 2. Poluentes ambientais. 3. Peso ao nascer. 4. Ganho de peso. I. Asmus, Carmen Ildes Rodrigues Fróes. II. Figueiredo, Nataly Damasceno. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. IV. Título.

CDD 618.9201

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA PAULA NATIVIDADE

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A POLUENTES AMBIENTAIS NO PESO DE
NASCIMENTO E GANHO DE PESO NOS SEIS PRIMEIROS MESES DE VIDA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Doutora em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 22 de setembro de 2021.

Prof^a. Dra. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus (Orientadora)
IESC/UFRJ

Prof. Dr. Ronir Raggio Luiz
IESC/UFRJ

Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara
IESC/UFRJ

Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa
I'DOr

Prof^a. Dra. Kelly Polido Kaneshiro Olympio
USP

Dedico este trabalho a todas as gestantes, puérperas e crianças que constituíram a população de estudo e contribuíram para a viabilidade da pesquisa.

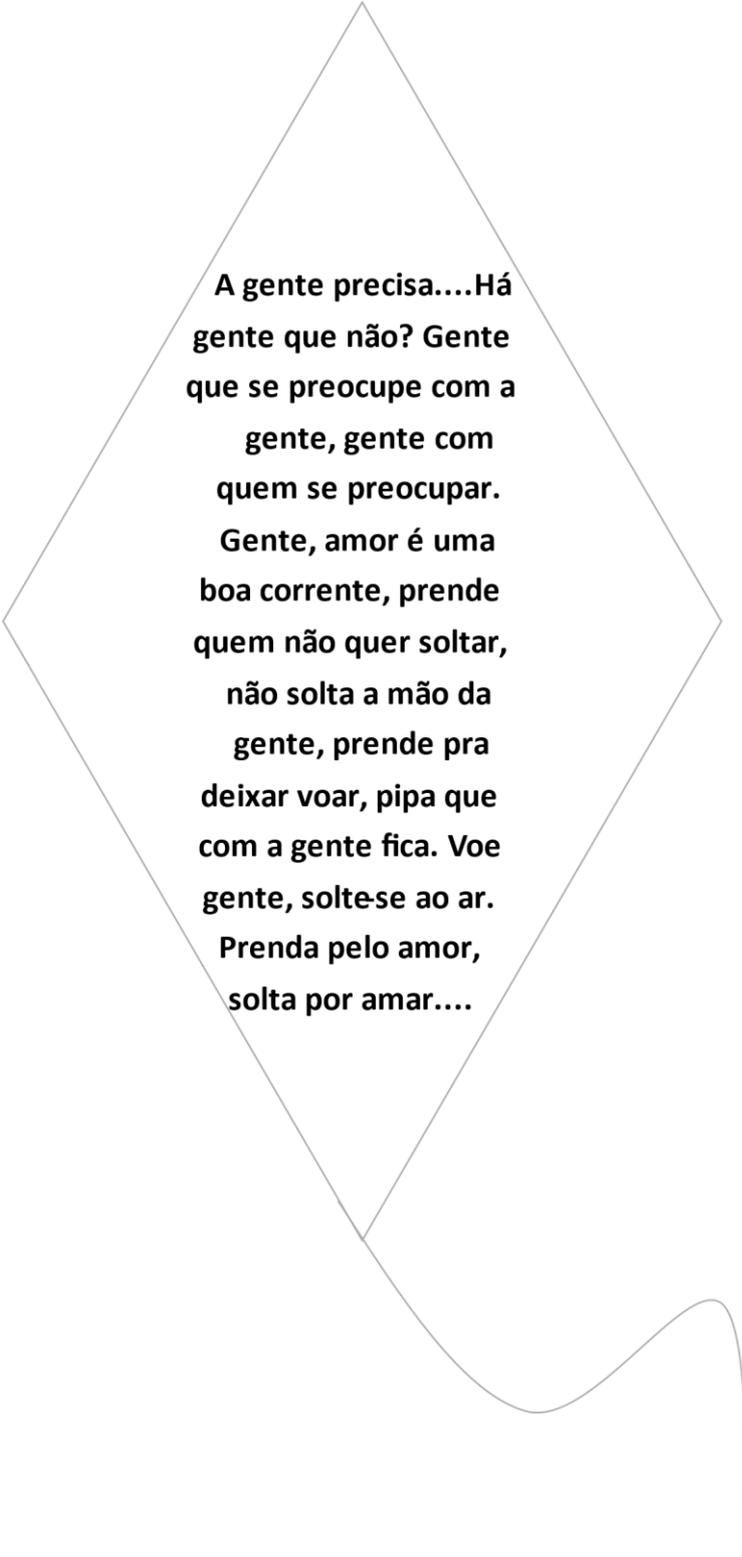
AGRADECIMENTOS

Grata! Sou muito grata a inúmeras pessoas e fatores. Quero agradecer inicialmente a toda equipe do projeto Pipa, que em conjunto, em voz uníssona, tornaram possível a elaboração do trabalho, e pela ajuda nos momentos difíceis. A maioria, não considero apenas uma equipe de trabalho, mas sim, amigxs que fiz ao longo deste processo.

Agradeço aos meus familiares pela compreensão dos momentos de ausência, suporte e incentivo.

Meu agradecimento aos companheiros e companheiras do Cetab/Ensp/Fiocruz por todo apoio, compreensão e pela liberação das atividades de trabalho para dedicação ao projeto de tese.

Meu agradecimento especial à minha orientadora Carmen Ildes Rodrigues Froes Asmus e à minha coorientadora Nataly Damasceno pela disponibilidade, dedicação, atenção, generosidade dispensadas a mim. Uma honra!



**A gente precisa....Há
gente que não? Gente
que se preocupe com a
gente, gente com
quem se preocupar.
Gente, amor é uma
boa corrente, prende
quem não quer soltar,
não solta a mão da
gente, prende pra
deixar voar, pipa que
com a gente fica. Voe
gente, soltase ao ar.
Prenda pelo amor,
solta por amar....**

Ronir Raggio

RESUMO

NATIVIDADE, Ana Paula. **Efeitos da exposição pré-natal a poluentes ambientais no peso de nascimento e ganho de peso nos seis primeiros meses de vida.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

O período intraútero e os primeiros meses após o nascimento são períodos críticos para a exposição a poluentes, pois nestes períodos o feto e bebê são especialmente vulneráveis a poluentes disruptores do desenvolvimento. Poluentes ambientais podem atravessar a barreira placentária, e promover alterações no crescimento e desenvolvimento intraútero, o que pode levar a repercussões no peso de nascimento, bem como alterações que podem se manifestar somente na vida adulta. O peso de nascimento e avaliação do crescimento e desenvolvimento são indicadores importantes da saúde da criança. Este estudo avaliou a relação da concentração de poluentes nas amostras biológicas com o peso de nascimento e o ganho de peso nos primeiros seis meses de vida. Foram utilizados dados do estudo piloto do Projeto PIPA-UFRJ, avaliando a concentração dos metais (chumbo, mercúrio, cádmio, arsênio), organoclorados (4'4 DDE), e substâncias perfluoroalquils (PFOS) no sangue do cordão umbilical e piretroides (3BPA) na urina de gestantes, e as medidas de peso de nascimento e ganho de peso aos 6 meses, em 125 e 58 crianças, respectivamente, nascidas na Maternidade Escola da UFRJ no período de outubro/2017 a agosto/2018. A exposição intraútero ao 4'4 DDE representou seis vezes mais chances de ganho de peso elevado (escore $Z > 2$) aos seis meses de idade, com média das concentrações significativamente maiores nas crianças com ganho de peso elevado. A média das concentrações de arsênio também foi significativamente maior nas crianças com ganho de peso elevado (escore $Z > 2$) aos seis meses de idade, embora o peso médio de nascimento tenha sido menor no grupo exposto do sexo masculino. O peso médio de nascimento foi menor nos recém-natos do sexo feminino expostos ao 3 BPA, e o ganho de peso aos seis meses de idade obteve correlação moderada e inversa com 3 BPA. O estudo piloto do Projeto PIPA- UFRJ foi o primeiro estudo no Brasil que avaliou poluentes ambientais no sangue do cordão umbilical em relação ao peso de nascimento e o ganho de peso aos 6 meses. Estes resultados indicam a necessidade de realização de estudos que investiguem a relação entre a exposição pré-natal a poluentes ambientais e o ganho de peso na população de crianças brasileiras.

Palavras-chave: exposição pré-natal; poluentes ambientais; peso ao nascer; disruptores endócrinos; efeitos tardios da exposição pré-natal; poluentes ambientais; peso ao nascer; ganho de peso.

ABSTRACT

NATIVIDADE, Ana Paula. **Prenatal environmental pollutant exposure effects on birth weight and weight gain in the first six months of life.** Thesis (Doctorate in Public Health) – Institute for Studies in Public Health, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

The intrauterine period and first months after birth are critical concerning pollutant exposure, as the fetus and infant are especially vulnerable to developmental disrupting pollutants during these timeframes. Environmental pollutants can cross the placental barrier and affect intrauterine growth and development, which can lead to birth weight effects, as well as changes that may only manifest in adulthood. Birth weight and growth and development assessments are important child health indicators. This study evaluated the relationship between biological sample pollutant concentrations and birth weight and weight gain in the first six months of life. Data from the PIPA-UFRJ Project pilot study were used, evaluating metal (lead, mercury, cadmium, arsenic), organochlorine (4'4 DDE), and perfluoroalkyl substances (PFOS) concentrations in umbilical cord blood and pyrethroids (3BPA) in the urine of pregnant women, as well as birth weight and weight gain at 6 months in 125 and 58 children, respectively, born at the UFRJ Maternity School from October/2017 to August/2018. Intrauterine exposure to 4'4 DDE was six times more likely to lead to high weight gain (Z score >2) at six months of age, with mean concentrations significantly higher in children presenting high weight gain. Mean arsenic concentrations were also significantly higher in children with high weight gain (Z score >2) at six months of age, although mean birth weight was lower in the exposed male group. Mean birth weight was lower in female newborns exposed to 3 BPA, and weight gain at six months of age was moderately and inversely correlated with 3 BPA. The PIPA-UFRJ Project pilot study was the first in Brazil to evaluate umbilical cord blood environmental pollutants in relation to birth weight and weight gain at 6 months. These results indicate the need for further studies to investigate the relationship between prenatal environmental pollutant exposure and weight gain in the Brazilian child population.

Keywords: prenatal exposure; environmental pollutants; birth weight; endocrine disruptors; late prenatal exposure effects; environmental pollutants; birth weight; weight gain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração esquemática dos períodos sensíveis ou críticos no desenvolvimento	20
Figura 2 - Fluxograma de seleção da amostra	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico, segundo recomendações do SISVAN.....	25
Quadro 2 - Índices Antropométricos para acompanhamento do crescimento	27
Quadro 3 - Peso no nascimento e exposição pré-natal a poluentes ambientais.....	57
Quadro 4 - Ganho de peso na infância e exposição a poluentes ambientais	57
Quadro 5 - Diferenças no efeito da exposição pré-natal a poluentes ambientais em relação ao sexo.....	59
Quadro 6 - Dados e amostras coletados ao longo do estudo	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incremento de ganho de peso em gramas por dia entre meninos e meninas, de acordo com escore Z.....	26
Tabela 2 - Características sociodemográficas e perfil de saúde das gestantes	72
Tabela 3 - Perfil de saúde no nascimento da população de bebês estudados	74
Tabela 4 - Peso no nascimento e classificação da idade gestacional considerando sexo	75
Tabela 5 - Perfil de exposição dos Recém-nascidos a poluentes ambientais	76
Tabela 6 - Concentração dos poluentes no sangue do cordão e urina, estratificada por sexo..	77
Tabela 7 - Correlação da concentração de poluentes na população de bebês e peso de nascimento.....	78
Tabela 8 - Comparação de médias de peso de nascimento entre os expostos e não expostos aos poluentes.....	79
Tabela 9 - Características sociodemográficas e perfil de saúde das mães no terceiro seguimento	80
Tabela 10 - Características demográficas, de saúde e dados antropométricos dos bebês no terceiro seguimento.....	81
Tabela 11 - Classificação do ganho de peso no terceiro seguimento de acordo com escore Z, considerando idade gestacional e sexo	82
Tabela 12 - Ganho de peso no terceiro seguimento estratificado por sexo e por idade gestacional.....	82
Tabela 13 - Correlação entre concentração de poluentes e ganho de peso no terceiro seguimento.....	83
Tabela 14 - Comparação das médias de ganho de peso no terceiro seguimento e exposição aos poluentes.....	84
Tabela 15 - Comparação entre as médias da concentração de poluentes e classificação do ganho de peso no 3º seguimento de acordo com escore Z	85
Tabela 16 - Razão de chances (Odds Ratio) de expostos aos poluentes e ganho de peso elevado no terceiro seguimento.....	86
Tabela 17 - Concentração de poluentes e classificação do escore Z do ganho de peso no terceiro seguimento: Risco Relativo (RR), Odds Ratio (OR)	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3BPA	Ácido 3-Fenoxibenzóico
AIG	Adequado para idade gestacional
AP	Área Programática
CIUR	crescimento intrauterino restrito
DDE	Dicloro- difenil- dicloroetileno
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DOHaD	Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença
DP	Desvio Padrão
GIG	Grande para idade gestacional
HCB	Hexaclorobenzeno
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de massa corporal
ME	Hospital Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
ODM	Objetivos do Milênio
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OR	Odds Ratio
p	P valor
PBDE	Éteres Difenílicos Polibromados
PBDE	Éteres difenílicos polibromados
PCB	Bifenilas Policloradas
PFAAs	Substâncias perfluoroalquílicas
PFOS	Ácido perfluorooctanóico
PIG	Pequeno para idade gestacional
PIPA	Projeto Infância e Poluentes Ambientais
PN	Peso de nascimento
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
RN	Recém-nascido
SEG	Seguimento

SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
TORCHS (acrônimo)	Toxoplasmose, outras (malária, doença de Chagas, parvovirose), rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
WHO/OMS	World Health Organization/ Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

NOTA INTRODUTÓRIA.....	15
1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 ORIGENS DO DESENVOLVIMENTO DA SAÚDE E DA DOENÇA (DOHAD)	18
2.2 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL	21
2.2.1 Crescimento e desenvolvimento da criança prematura:.....	27
2.3 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A POLUENTES AMBIENTAIS	28
2.3.1 Disruptores Endócrinos	29
2.4 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL E PESO NO NASCIMENTO E NA INFÂNCIA	31
2.5 PRINCIPAIS POLUENTES AMBIENTAIS ENVOLVIDOS COM PESO DE NASCIMENTO E GANHO DE PESO NA INFÂNCIA	34
2.5.1 Poluentes Orgânicos Persistentes	34
2.5.1.1 <i>Agrotóxicos</i>	34
2.5.1.2 <i>PFAAS- Ácidos perfluoroalquílicos</i>	40
2.5.1.3 <i>Retardantes de Chamas (PBDEs)</i>	42
2.5.2 Bisfenol A – BPA	44
2.5.3 Metais.....	45
2.5.3.1 <i>Cádmio</i>	46
2.5.3.2 <i>Chumbo</i>	48
2.5.3.3 <i>Arsênio</i>	50
2.5.3.4 <i>Mercúrio</i>	51
2.5.4 Ftalatos	53
2.5.5 Piretróides	54
2.6 JUSTIFICATIVA	56
3 OBJETIVOS	61
3.1 OBJETIVO GERAL.....	61
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	61
4 METODOLOGIA.....	62
4.1 DESENHO DO ESTUDO	62
4.2 BASE POPULACIONAL DO ESTUDO	62
4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO	63
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	64

4.4.1 Variáveis de Exposição	64
4.4.2 Variáveis de Desfecho	65
4.4.3 Variáveis Descritivas	67
4.4.4 Variáveis do perfil de saúde no nascimento	67
4.4.5 Variáveis de Controle	67
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	68
4.6 ANÁLISE LABORATORIAL.....	69
4.6.1 Metais	69
4.6.2 Piretróides	70
4.6.3 Organoclorados	70
4.6.4 PFAS	71
5 RESULTADOS	72
6 DISCUSSÃO	88
6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	92
6.2 PONTOS FORTES DO ESTUDO	93
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
REFERÊNCIAS	95
APÊNDICES	112
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DA GESTANTE.....	113
APÊNDICE B – FORMULÁRIO DO RECÉM-NASCIDO.....	128
APÊNDICE C – FORMULÁRIO DO SEGUIMENTO.....	132
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE... 140	
APÊNDICE E – CURVA DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO.....	150
APÊNDICE F – INTERGROWTH-21 MENINOS E MENINAS.....	151
APÊNDICE G – PADRÃO DE AVALIAÇÃO DE PESO POR IDADE, OMS.....	153
APÊNDICE H – INCREMENTO DE PESO COM INTERVALO DE 6 MESES PARA MENINOS E MENINAS	154
APÊNDICE I – CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS PARA CADA ÍNDICE ANTROPOMÉTRICO, SEGUNDO RECOMENDAÇÕES DO SISVAN	155
APÊNDICE J – SUBSTÂNCIAS ORGANOCLORADAS E LIMITES DE DETECÇÃO E DE QUANTIFICAÇÃO NA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	156

NOTA INTRODUTÓRIA

Este projeto é componente do corpo de estudos e pesquisas que compõem a coorte de nascimentos denominada “Estudo longitudinal dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde infantil” - Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA). O Projeto PIPA 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 4 anos de vida, quanto aos parâmetros relativos ao crescimento pândero-estatural, intercorrências clínicas e desenvolvimento neurológico, motor, emocional e cognitivo. Esta coorte é coordenada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz, tendo sido aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola (número do Parecer: 2.092.440) e da Fundação Oswaldo Cruz (número do Parecer: 2.121.397).

Em setembro de 2017 foi iniciado na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ) um Estudo Piloto preparatório para a realização desta coorte, com término em agosto de 2018. A população de estudo foi constituída por 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. De outubro a novembro de 2017, as gestantes presentes nas reuniões do Cegonha Carioca do Município do Rio de Janeiro (MRJ), realizadas na ME/UFRJ, foram convidadas a fazer parte deste Estudo Piloto, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo excluídas as gestantes menores de 16 anos.

Os dados a serem analisados neste projeto são oriundos deste Estudo Piloto.

1 INTRODUÇÃO

Um dos maiores desafios para a saúde e o desenvolvimento sustentável no Século XXI é o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis, tanto pelos danos que acarretam à saúde das pessoas, como também pelos prejuízos socioeconômicos, sobretudo nos países de baixa e média renda. As doenças crônicas não transmissíveis representam um percentual de mortalidade na casa de 72% em todo o mundo, e destas, as principais doenças relacionadas à mortalidade são câncer, diabetes, doenças do aparelho cardiovascular e doenças pulmonares. (WHO, 2014). Dentre os fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes tipo II estão a obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e disglícemia. Estes fatores de risco em conjunto compõem a síndrome metabólica, responsável por uma alta carga de mortalidade e morbidade (ROSENBAUM *et al.*, 2017)

Em 2016, 41 milhões de crianças menores de 5 anos tinham excesso de peso ou obesidade, e o número de crianças com sobrepeso com menos de 5 anos aumentou quase 50 por cento desde 2000. A obesidade infantil está associada a uma maior chance de obesidade, morte prematura e incapacidade na idade adulta. Além de aumentar os riscos futuros, as crianças obesas experimentam dificuldades respiratórias, aumento do risco de fraturas, hipertensão, marcadores precoces de doenças cardiovasculares, resistência à insulina e efeitos psicológicos (WHO, 2018).

A exposição precoce, intraútero, a agentes químicos ambientais tem sido considerada como causa contributiva para obesidade e ganho de peso, além das causas já conhecidas como dieta, atividade física e susceptibilidade genética subjacente (VRIJHEID *et al.*, 2016; LA MERRILL; BIRNBAUM, 2011). O período intraútero e os primeiros meses após o nascimento são períodos críticos para a exposição a poluentes, pois nestes períodos o feto e bebê são especialmente vulneráveis a poluentes disruptores do desenvolvimento. Estes agentes estressores, por vezes, geram alterações permanentes na estrutura fisiológica e corporal e predispõem os indivíduos ao desenvolvimento de patologias crônicas que podem somente se manifestar anos após o período de exposição, tais como doenças cardiovasculares, metabólicas, patologias respiratórias e doenças neurodegenerativas (HEINDEL *et al.*, 2015 *apud* VRIJHEID *et al.*, 2016).

Atualmente, existem evidências científicas consistentes de que vários poluentes ambientais podem estar envolvidos com ganho de peso e obesidade. Destacam-se, dentre outros, os Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) como dioxinas; plastificantes como

Ftalatos e Bisfenol, agrotóxicos organoclorados, Perfluoroalquils (PFAs); Éteres de difenil polibromados (PBDE) (VRIJHEID *et al.*, 2016; LA MERRILL; BIRNBAUM, 2011).

De acordo com Landrigan e Baker (2015) estudos de coorte de nascimentos (“birth-cohort study”) com seguimento de médio a longo prazo são o melhor tipo de estudo para investigar possíveis associações entre exposições precoces (intrauterinas e/ou no período pós-natal imediato) a poluentes químicos ambientais e a ocorrência de doenças ou alterações de saúde tardias. Estudos observacionais prospectivos permitem que a avaliação dos efeitos da exposição aos poluentes químicos ambientais considere não somente os efeitos adversos no nascimento, tais como prematuridade e malformações congênitas, mas também efeitos tardios, como os impactos sobre o desenvolvimento (SCHMIDT, 2015).

No Brasil não há estudos de coorte com avaliação de exposição pré-natal a poluentes ambientais. Uma revisão sistemática buscou estudos realizados no Brasil sobre os efeitos dos poluentes ambientais na saúde infantil. Ficaram evidentes os efeitos deletérios da poluição do ar sobre a saúde das crianças desde a exposição pré-natal, com repercussões imediatas e até na vida adulta. No entanto, os autores observaram poucos estudos no Brasil que evidenciavam efeitos dos agrotóxicos e metais para a saúde das crianças expostas, sobretudo associados com o ganho de peso (ASMUS *et al.*, 2016).

Este estudo foi desenvolvido na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro - ME-UFRJ, situada na área programática 2.1, (AP2.1), a qual é referência para parto das gestantes encaminhadas das unidades de saúde compreendidos nesta AP2.1. O perfil de atendimentos desta maternidade é de gestantes de baixo risco, ou seja, sem intercorrências clínicas durante a gestação, que são encaminhadas pelas unidades de saúde da área adstrita, bem como gestantes com intercorrências clínicas durante a gestação, com pré-natal realizado nos diversos ambulatórios de especialidades da Maternidade.

Este estudo pretende avaliar a relação da exposição pré-natal a poluentes ambientais com o peso de nascimento e o ganho de peso, a partir dos dados do estudo piloto do Projeto PIPA, realizado no período de setembro de 2017 a agosto de 2018, com avaliação da exposição a poluentes ambientais em matrizes biológicas da mãe e bebês, e análise dos dados antropométricos de crianças a partir do nascimento até os seis meses de idade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ORIGENS DO DESENVOLVIMENTO DA SAÚDE E DA DOENÇA (DOHAD)

A Hipótese de David Barker, como era conhecida inicialmente a DOHaD, propõe uma relação das doenças da vida adulta com o período da gestação. Esta teoria levantou a hipótese de que a privação de alimentos em gestantes, durante a segunda guerra mundial na Holanda (“Fome Holandesa”), se correlacionava com o aumento do risco de doenças cardiovasculares e metabólicas na prole na idade adulta. Após alguns anos, essa hipótese passou a se chamar a “Origem Fetal da Doença do Adulto”, e hoje é conhecida como “Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença “(DOHaD- Developmental origins of health and disease) (BARKER, 1998 *apud* HEINDEL *et al.*, 2015).

Os mecanismos pelos quais fatores ambientais influenciam no desenvolvimento embriogênico podem ser explicados pela interferência nos hormônios que regulam a diferenciação celular intensa neste período da embriogênese, onde células embrionárias geram todos os tecidos do corpo, e cada tecido é formado em uma fase/período da embriogênese (HEINDEL *et al.*, 2015). Outro mecanismo de atuação dos poluentes ambientais sobre o desenvolvimento embrionário seria pela influência no epigenoma, e conseqüentemente na expressão gênica - que pode predispor essas células e tecidos a doenças / disfunções durante toda a vida (HOCHBERG *et al.*, 2012 *apud* HEINDEL *et al.*, 2015). O termo epigenética cunhado por Conrad Waddington refere-se aos estímulos sobre genes já existentes desde a embriogênese (DEANS; MAGGERT, 2015).

Existem muitas definições sobre epigenética. Uma das mais atuais a define como o estudo das alterações hereditárias na expressão do gene que não podem ser atribuídas às alterações na sequência do ácido desoxirribonucleico _ DNA (CAVAGNARI, 2012; MORANGE, 2002; GAYON, 2016). O conjunto de alterações químicas que ocorrem no genoma e na cromatina formam um código epigenético que orienta o genoma sobre quando e onde os genes devem ser expressos, esse conjunto de alterações denomina-se epigenoma. É a interação complexa entre nosso genoma, epigenoma e ambiente que molda nosso desenvolvimento em indivíduos únicos e, portanto, que influencia nossa saúde e potencialmente a saúde de nossos futuros filhos (MARCZYLO; JACOBS; GANT, 2016).

Os mecanismos bioquímicos que determinam as modificações epigenéticas ocorrem por várias formas, dentre estas, modificações de histonas, RNAs (ácido ribonucleico) não codificadores e metilação do DNA, produzindo a metil-citosina. Esses mecanismos modulam

a expressão fenotípica do gene (DEANS; MAGGERT, 2015). Alguns fatores podem ter influência sobre os processos de expressão gênica, entre eles os fatores ambientais, como arsênio, bisfenol A (BPA), hidrocarbonetos aromáticos, tabaco. No entanto, ainda não se tem evidências suficientes para esclarecer como estes mecanismos ambientais podem induzir mudanças fenotípicas através de várias gerações, e sendo transmitidas aos seus descendentes (MARCZYLO; JACOBS; GANT, 2016).

As alterações epigenéticas podem derivar de exposições ambientais ainda intraútero (MARCZYLO; JACOBS; GANT, 2016) e o epigenoma, incitado no ambiente uterino por fatores como dieta materna, fatores endócrinos, diabetes materna, dentre outros, pode continuar a sofrer alterações ao longo da vida. Um exemplo disso é a variação da adiposidade, que pode ser expressa no feto e também no bebê após o nascimento, que ocorre em função da dieta materna, e que pode influenciar na expressão fenotípica da adiposidade, ou seja, efeitos epigenéticos secundários à ingestão alimentar (MUMMERT; SCHOEN; LAMPL, 2017).

Importante enfatizar que as mudanças epigenéticas não relativizam a importância dos genes, mas fazem parte dos mecanismos para a regulação da expressão gênica controlada pelo genoma (DEICHMANN, 2016)

Devido à massiva diferenciação celular no período da embriogênese e período fetal, o desenvolvimento dos sistemas orgânicos é acelerado, e tornam o embrião/feto mais vulneráveis à exposição aos agentes ambientais. Cada período de desenvolvimento cria uma “janela crítica” ou “janela de suscetibilidade” e a mesma dose de exposição a um produto químico, durante os diferentes períodos do desenvolvimento, pode ter consequências diferentes, ou seja, dependendo do período, a exposição pode levar a uma malformação congênita, baixo peso ao nascer, prematuridade etc. ou a uma alteração orgânica que vai se manifestar apenas na idade adulta (EPA, 2018). A figura (1) abaixo mostra as janelas críticas de exposição do embrião/feto a fatores teratogênicos.

Os primeiros mil dias da vida são fundamentais para uma boa saúde, não só na infância, mas no transcurso de toda a vida. Nesse período, uma nutrição adequada é crucial para um crescimento e desenvolvimento saudáveis, pois a criança em desenvolvimento é mais suscetível a ações danosas decorrentes de ambientes adversos (DARLING *et al.*, 2020). Os primeiros anos das crianças são extremamente importantes para o desenvolvimento cognitivo, de linguagem e socioemocional (ALDERMAN *et al.*, 2017). Segundo Walker *et al.* (2011 *apud* ALDERMAN *et al.*, 2017), os fatores que influenciam a desnutrição, tanto fatores de risco (deficiência nutricional), como fatores protetores (amamentação), podem, também, influenciar o desenvolvimento cognitivo e socioemocional.

Para efeitos sobre a saúde, a longo prazo, é importante a promoção da saúde e prevenção de doenças desde os primeiros mil dias de vida das crianças, o que abrange serviços de saúde eficazes, incluindo saúde mental, promoção da interação socioemocional dos pais com as crianças, promoção da amamentação, entre outras ações que permitam evitar danos à saúde no decorrer da infância e da vida (DARLING *et al.*, 2020).

Assim sendo, o conceito dos primeiros mil dias, aponta que intervenções, ainda intraútero e nos três primeiros anos de vida, podem determinar redução da mortalidade infantil, melhoras na saúde ao longo da vida e, conseqüentemente, ter impacto na renda e nível socioeconômico do indivíduo adulto. Estas ações se coadunam com os Objetivos do Milênio (ODMs) e, também, com os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), da agenda 2030 da Organização Mundial de Saúde, cujo escopo é uma vida digna para todos. Evidências científicas são apresentadas em uma série de publicações sobre desenvolvimento na primeira infância: Science to Scale (LANCET, 2016) que realçam a importância crítica dos primeiros 3 anos de vida, ou dos primeiros 1000 dias (WHO, 2020). Portanto, os primeiros mil dias de vida, período que começa após a concepção, deve ser encarado como uma janela de oportunidades para melhorar a saúde dos indivíduos, além de um conjunto de intervenções altamente efetivas para melhorar a saúde das crianças, e como uma estratégia de saúde pública que irá favorecer a saúde da população e, também, a saúde no nível individual. Nesse sentido, deve-se dar atenção à primeira infância com vistas a buscar um desenvolvimento equilibrado e saudável para a saúde da criança e dos adultos (CUNHA *et al.*, 2015).

2.2 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL

Crescimento e desenvolvimento são processos que devem ocorrer de forma integrada, e por isso, muitos autores tratam de forma conjunta, pois os processos se entrelaçam desde a

concepção do ser humano. Alguns autores definem crescimento como um aumento da massa corporal, resultante da multiplicação e da diferenciação celular, acompanhada de um processo de remodelação morfológica e maturação funcional, que engloba uma série de alterações que resultam no aumento do tamanho e complexidade das funções dos sistemas orgânicos, e é o traço fisiológico que define a criança e a diferencia do adulto (TRAVÉ; TORRES; OLASCOAGA, 2009; JACKSON *et al.*, 2010). Para Lampl *et al.* (2007), a variabilidade que ocorre em células, tecidos, mediada pela inter-relação entre genoma e fisiologia de cada sistema é registrada fenotipicamente pelo aumento do tamanho do corpo. Estes mesmos autores consideram o crescimento como o maior evento biológico da infância, pois é um processo dinâmico com diversidades de resultados.

Desenvolvimento é caracterizado por modificações evolutivas em órgãos e sistemas do organismo humano que induzem ao aperfeiçoamento de suas complexas funções (ROCHE; SUN, 2003 *apud* GUEDES, 2011).

Desenvolvimento infantil é um processo que vai desde a concepção, envolvendo vários aspectos, indo desde o crescimento físico, passando pela maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva da criança. Tem como produto tornar a criança competente para responder as suas necessidades e às do seu meio, considerando seu contexto de vida. (FIGUEIRAS *et al.*, 2005, p. 11).

Nesse sentido, o termo desenvolvimento se torna mais amplo e abrange uma transformação complexa, contínua, dinâmica e progressiva, que inclui, além do crescimento, maturação, aprendizagem e aspectos psíquicos e sociais (RAPPAPORT, 1981 *apud* BRASIL, 2012).

Crescimento e desenvolvimento, desde a concepção até a estatura máxima do indivíduo, são influenciados pela genética, por fatores pré-natais, como saúde materno-fetal e qualidade de vida, e por fatores pós-natais, como nutrição e doenças que afetem o crescimento. No desenvolvimento físico, dois componentes distintos têm influência na adiposidade, são eles: o crescimento em altura, que continua na infância e puberdade até atingir a estatura final aos 18 anos de idade, e o ganho de peso, que é influenciado pela estatura durante a infância e determina o status de adiposidade mesmo após a estatura final ser atingida (YAP; LEE; HY AW, 2018).

Em um organismo saudável, o crescimento é o resultado de um impulsionamento genético que através dos sistemas endócrino e nervoso promovem a multiplicação e

diferenciação celulares. Além disso, fatores extrínsecos como a dieta e o meio ambiente também podem influenciar no processo de crescimento (BRASIL; SANTOS; MOTTA, 1995).

O crescimento adequado é o melhor indicador de saúde na criança, e pode ser avaliado através dos gráficos de padrões de crescimento da Organização Mundial de Saúde, e score Z, dentre outros (BRASIL; SANTOS; MOTTA, 1995; WHO, 2006). A relação do peso/comprimento do nascimento- com a idade gestacional, reflete a qualidade de crescimento fetal e permite a determinação do risco para intercorrências e até morte perinatais (BRASIL, 2012). Para avaliar o recém-nascido em relação ao tamanho adequado (AIG), pequeno (PIG) ou grande (GIG) para idade gestacional, a Maternidade Escola da UFRJ utiliza o Intergrowth 21st, um instrumento validado, utilizado em estudos multicêntricos populacionais que avalia o crescimento e desenvolvimento da 14^a semana de gestação até 2 anos de idade (INTERGROWTH-21st [2009-2014]); KALE *et al.*, 2018). No Brasil, vários serviços de saúde avaliam o tamanho para idade gestacional pela curva de Alexander, que também classifica o recém-nascido em PIG, GIG, AIG, a partir de curvas de percentis, sendo abaixo do percentil 10 classificado como PIG, e acima do P 90 como GIG (ALEXANDER *et al.*, 1996) (Apêndices E, F, G).

O peso ao nascer é determinante da saúde do bebê, da criança e até mesmo na vida adulta, pois crianças com baixo peso ao nascer tem 20 vezes, ou mais, chances de morte no primeiro ano de vida, do que um bebê com peso de nascimento normal, podendo também, estar relacionado com doenças crônicas na idade adulta (WILCOX, 2001). A OMS define baixo peso ao nascer como medidas menores que 2500 g de peso no nascimento em crianças. O diagnóstico do baixo peso ao nascer permite a adoção de ações preventivas para a redução da ocorrência de baixo peso e, sobretudo, consubstancia alcançar a meta do quarto objetivo do milênio (ODM) de redução da mortalidade infantil. Mais de 20 milhões de crianças em todo o mundo, representando 15,5% de todos os nascimentos, nascem com baixo peso ao nascer, 95,6% deles em países em desenvolvimento (UNICEF; WHO, 2004).

É do período embrionário e fetal, até o segundo ano de idade, que ocorre um crescimento exponencial a partir da diferenciação e multiplicação celular. Neste período, como os órgãos ainda estão se desenvolvendo/amadurecendo, ocorre também uma maior vulnerabilidade a agentes externos, como poluentes ambientais, alimentação inadequada, condições socioeconômicas, entre outros fatores, que podem influenciar no desenvolvimento do bebê e da criança (BRASIL; SANTOS; MOTTA, 1995). Nas crianças abaixo de 5 anos de idade, os fatores ambientais têm uma influência maior no crescimento/desenvolvimento do que fatores genéticos, na medida em que os fatores genéticos para o crescimento só terão sua

maior expressão na adolescência. Fatores externos, como acesso a alimentação saudável, estímulo, afeto, exposição a poluentes, condições socioeconômicas, entre outros, têm atuação aparente no crescimento e desenvolvimento das crianças até os cinco anos de idade. Quanto mais jovem, e mais dependente a criança, mais vulnerável o seu crescimento/desenvolvimento em relação aos fatores ambientais (TANNER, 1978; OPAS, 2005; BRASIL, 2002).

O acompanhamento sistemático do crescimento da criança, através do gráfico peso/idade, constitui o eixo central para uma análise integrada e preditiva de sua saúde, indicando sinais de alerta para possíveis morbidades que cursam com diminuição do peso/crescimento (BRASIL, 2012). Para um crescimento adequado, espera-se que crianças apresentem um ganho ponderal satisfatório. O ganho ponderal de peso por dia para bebês é calculado baseado na distribuição em escore Z do referencial de padrões de crescimento da OMS, que é diferente para meninos e meninas (WHO, 2006). O escore Z descreve quantos desvios padrão uma determinada medida está acima ou abaixo de uma média populacional (GOULART, 1997). Esta é uma alternativa mais precisa aos percentis e simplifica a interpretação clínica, pois quantifica o status de crescimento fora dos limites percentuais. O escore Z proporciona uma medida padronizada que permite a comparação entre diferentes idades, gêneros e outras medidas, e também uma variável contínua que gera estatísticas resumidas como média e desvio padrão (CURTIS *et al.*, 2016).

Para avaliação dos dados antropométricos de crianças observa-se que a adequação de peso está compreendida entre os valores +2 e -2 do escore Z, da área da curva de peso. Acima de +2 escores indica peso elevado da criança para idade. Já a área abaixo dos valores -2 escore Z indica que a criança está sob situação de risco ou alerta nutricional e, valores inferiores à -3 escore Z, indica peso baixo para a idade (WHO, 2006). O quadro I, abaixo, apresenta um resumo das classificações do estado nutricional de crianças recomendadas pelo SISVAN (Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional) para cada índice antropométrico, com uma leitura do escore Z.

Quadro 1 - Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico, segundo recomendações do SISVAN

VALORES NAS CURVAS DE REFERÊNCIA		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA MENORES DE 5 ANOS			
		Peso para-idade	Peso para-estatura	IMC para-idade	Estatura para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥Percentil 3 e < Percentil 15	≥Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Eutrofia	Estatura adequada para a idade
≥Percentil 15 e ≤ Percentil 85	≥Escore-z -1 e ≤Escore-z +1		Risco de sobrepeso	Risco de sobrepeso	
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤Escore-z +2		Sobrepeso	Sobrepeso	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤Escore-z +3	Peso elevado para a idade	Obesidade	Obesidade	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3				

Fonte: Adaptado de: SISVAN (BRASIL, 2011).

Segundo WHO (2009), alguns autores consideram a velocidade de crescimento uma medida melhor do que a avaliação de comprimento/estatura para idade. Isto fica evidente na vigência de algum ou alguns fatores patogênicos em crianças, os quais afetam de imediato a velocidade de crescimento, enquanto o impacto sobre a curva de comprimento e estatura para idade só será alterada depois de algum tempo. Em outras palavras, avaliar a velocidade de crescimento pode gerar um diagnóstico de problemas de crescimento mais precocemente. O quadro 2, abaixo, ilustra o incremento de ganho de peso diário em gramas de acordo com o escore Z, com base no referencial da OMS, levando em consideração sexo e idade.

Tabela 1 - Incremento de ganho de peso em gramas por dia entre meninos e meninas, de acordo com escore Z

Idade em meses	Score Z		
	Meninos		
	- 1	0	+ 1
0 - 1	24,5	36,5	44,0
1 - 2	30,0	40,0	50,5
2 - 3	19,5	27,0	35,5
3 - 4	14,0	20,5	28,0
4 - 5	10,5	17,5	25,0
5 -6	7,5	14,0	21,0
	Meninas		
	- 1	0	+ 1
0 - 1	22,0	33,5	41,5
1 - 2	25,0	33,5	45,0
2 - 3	17,0	24,0	31,5
3 - 4	13,0	20,0	26,5
4 - 5	10,0	20,0	26,5
5 -6	7,0	13,5	20,0

Fonte: SPB (2009); WHO (2006); NCHS (1977).

Além do gráfico de peso/idade, existem outros indicadores importantes para verificar o crescimento e, segundo Barros e Victora (2008 *apud* BRASIL, 2012), o melhor método de acompanhamento do crescimento infantil é o registro periódico do peso, da estatura e do IMC da criança na Caderneta de Saúde da Criança. A Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde utiliza como parâmetros para avaliação do crescimento das crianças (menores de 10 anos) os seguintes gráficos: perímetro cefálico (de 0 a 2 anos), peso para a idade, comprimento/estatura para a idade, e índice de massa corporal (IMC) para a idade (BRASIL, 2012). O estudo de Rerksupphol (2017), assim como o estudo de Talma *et al.* (2019), consideram a circunferência do braço como medida válida para detectar sobrepeso e obesidade em crianças. O quadro 3 mostra os principais indicadores de antropometria infantil utilizados para avaliação de crescimento e disponibiliza os links de acesso aos gráficos

padrões de avaliação antropométrica preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Quadro 2 - Índices Antropométricos para acompanhamento do crescimento

Índice/ Indicador	Objetivo	Referência OMS
Peso por idade	Análise integrada e preditiva da saúde;	https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/
Estatura por idade	Avaliar déficits de estatura;	https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/
Peso por comprimento/ estatura	Importante para detectar deficiências recentes de peso (desnutrição aguda) e é também o índice recomendado pela OMS para avaliar sobrepeso;	https://www.who.int/childgrowth/standards/chts_wflh_girls_z/en/
Perímetro cefálico por idade	Avaliar crescimento, mais acelerado nos primeiros dois anos de vida e após, passa a ser mais lento;	https://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/
Circunferência do braço por idade	Avaliar casos de desnutrição entre os seis meses e os cinco anos de idade;	https://www.who.int/childgrowth/standards/ac_for_age/en/
O índice de massa corporal (IMC)	Bom marcador de adiposidade e sobrepeso, seu valor na infância pode ser preditivo do IMC da vida adulta (TANAKA <i>et al.</i> , 2001 <i>apud</i> BRASIL, 2002). Recomenda-se a plotagem de peso, estatura/comprimento nas curvas de IMC por idade e gênero desde o nascimento (LYNCH; WANG; WILCKEN, 2000 <i>apud</i> BRASIL, 2012).	https://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/

Fonte: criação autoral com base nas referências: Brasil (2002, 2012); Tanaka *et al.* (2001); WHO (2006).

2.2.1 Crescimento e desenvolvimento da criança prematura:

Os bebês prematuros são aqueles que nascem com menos de 37 semanas de idade gestacional (SBP, 2009). Do total de crianças que nascem por ano, cerca de 15 milhões são prematuras (ROVER *et al.*, 2015). Como os bebês pré-termo nascem antes de completar o crescimento intraútero, que no terceiro trimestre da gestação é acelerado, geralmente apresentam baixo peso (2500g). Os bebês prematuros perdem após o nascimento cerca de 15% de seu peso de nascimento (ROVER *et al.*, 2015; RUGOLO, 2005) porém, após estabilização clínica e melhora do aporte calórico, entra numa fase de crescimento acelerado, ou *catch-up*, com valores acima dos esperados nas curvas de crescimento. Geralmente, este crescimento acelerado (*catch-up*) ocorre primeiro no perímetro cefálico, seguido pelo comprimento e depois pelo peso (HACK, 1997; ROVER *et al.*, 2015). Este crescimento rápido compensatório é definido como o ganho de peso superior a 0,67 no escore Z de peso por idade (SINGHAL, A, 2017). Aproximadamente 80% das crianças prematuras apresentam recuperação do crescimento nos primeiros dois anos de vida (RUGOLO, 2005; EUSER, *et al.*, 2008). No seguimento do prematuro, após a alta hospitalar, é importante avaliar o ganho

ponderal, pois é considerado um elemento importante para diagnóstico da condição de saúde dos prematuros (VARGAS *et al.*, 2017).

Existem uma multiplicidade de métodos de avaliação das variáveis antropométricas do prematuro e não há um consenso de padrão adotado para esta avaliação (ROVER *et al.*, 2015). Neste estudo adotamos os gráficos de acompanhamento do prematuro do INTERGROWTH 21, que é a curva utilizada pela Maternidade Escola para avaliação dos parâmetros antropométricos do recém-nascido prematuro.

Para avaliação ambulatorial de acompanhamento de um bebê prematuro, é necessário que sua idade seja ajustada para que seja comparável com os bebês de mesma idade a termo, para cada fase e desempenho esperado. Este ajuste é a idade corrigida (IC). Para o seu cálculo, diminui-se o número de semanas (idade gestacional) com que o bebê nasceu do total de 40 semanas; esta diferença (número de semanas que faltam para completar 40 semanas) é subtraída da idade cronológica referida no momento da consulta. Portanto, se uma criança nasce com 32 semanas e chega com 3 meses (12 semanas) no ambulatório, o cálculo a ser feito é: $40 - 32 = 8$ semanas; idade cronológica: $12 - 8 = 4$ semanas, sendo sua idade corrigida de 4 semanas (BRASIL, 2015). Caso não se faça essa adequação, a criança apresentaria atrasos no desenvolvimento durante a avaliação de puericultura, pois estaria se estimando que tivesse idade mais avançada.

2.3 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A POLUENTES AMBIENTAIS

Os produtos químicos sintéticos são onipresentes na sociedade moderna, mais de 80.000 substâncias químicas estão listadas para uso humano pela Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos EUA e são encontrados em uma grande variedade de produtos de consumo, incluindo limpeza, produtos para cuidados pessoais, materiais de construção e mobiliário doméstico, eletrônicos, embalagens de alimentos, produtos farmacêuticos e agrotóxicos, o que acarreta exposição humana generalizada (WOODRUFF 2011 *apud* MITRO; JOHNSON; ZOTA, 2015). A exposição das mulheres grávidas a produtos químicos sintéticos é especialmente importante, pois muitas destas substâncias podem ser transferidas de mãe para filho, porque são capazes de atravessar a barreira placentária, bem como se acumularem no leite materno (AYLWARD *et al.*, 2014 *apud* MITRO; JOHNSON; ZOTA, 2015).

Para o feto e recém-nascido, as exposições a substâncias tóxicas ambientais podem resultar em uma gama de consequências adversas para a saúde ao longo do curso da vida, e potencialmente serem transmitidas para a próxima geração (WOODRUFF, 2011 *apud* MITRO; JOHNSON; ZOTA, 2015). Além disso, mecanismos epigenéticos, alguns dos quais são regulados por hormônios, podem mediar alguns dos efeitos das exposições precoces aos poluentes considerados como disruptores endócrinos, afetando a saúde em longo prazo. A exposição a substâncias disruptores endócrinos poderia aumentar o risco de doenças infantis como a obesidade e distúrbios do neurodesenvolvimento (BRAUN *et al.*, 2017).

Na vida fetal, a formação dos tecidos e dos órgãos do corpo atravessam o que são chamados de períodos críticos de desenvolvimento. Os períodos críticos podem coincidir com períodos de rápida divisão celular. Nesses períodos, um estímulo ou insulto em um intervalo crítico pode ter efeitos duradouros ao longo da vida (BARKER, 1998). Por isso, há uma preocupação especial de que o feto, o bebê ou a criança sejam mais vulneráveis à exposição a disruptores endócrinos comparados aos adultos (BRAUN *et al.*, 2017).

O desenvolvimento ideal e as condições de saúde no início da vida são fatores-chave para a saúde e o bem-estar durante a infância e a idade adulta. A hipótese de que doenças em idade adulta têm origem na fase intraútero, e logo após o nascimento, é ancorada no conceito denominado Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença (DOHaD), como descrito em item anterior (HANSON; GLUCKMAN, 2011). Esta hipótese é ilustrada pelo estudo denominado “Dutch Hunger Winter Study”, Roseboom, Rooij e Painter, (2006) realizaram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar as consequências a longo prazo da exposição intraútero à desnutrição materna devido à privação alimentar. Foram selecionadas 2414 pessoas nascidas no período de 1943 a 1945 (período da Segunda Guerra Mundial) na Holanda, que no momento do estudo tinham entre 50 e 58 anos. Neste estudo ficou evidenciado que houve um risco aumentado de ocorrência de, dentre outras, doenças cardíacas e obesidade, nas pessoas expostas à privação alimentar no início da gestação (DEBOST-LEGRAND *et al.*, 2016).

2.3.1 Disruptores Endócrinos

Existem várias definições sobre desreguladores ou disruptores endócrinos. De forma geral são definidos como substâncias ou agentes químicos exógenos que, após serem absorvidos pelo organismo, mesmo em concentrações extremamente baixas, interferem no funcionamento do sistema endócrino, podendo agir como agonistas, mimetizando o papel de

um hormônio, como antagonistas, bloqueando a ação hormonal, ou afetando a síntese, o transporte, o metabolismo e a excreção dos hormônios, alterando as concentrações dos hormônios endógenos (AMARAL, 2009; GHISELLI; JARDIM, 2007).

Substâncias químicas desreguladoras do sistema endócrino são produtos químicos fabricados pelo homem que interferem com as vias de sinalização hormonal. Eles são usados, por exemplo, na produção de materiais domésticos comuns, em suprimentos médicos à base de resina e em agrotóxicos. Assim, eles são ambientalmente onipresentes e seres humanos e animais estão expostos a eles diariamente. Exposição precoce a disruptores tem sido associada com danos à saúde na idade adulta, como obesidade, diabetes e câncer. Mecanismos subjacentes às associações são desconhecidos, mas provavelmente são mediados por alterações epigenéticas induzidas por substâncias desreguladoras do sistema endócrino. Disruptores endócrinos podem afetar a epigenética interferindo na metilação do DNA, ou ocasionando modificações de histonas, e com isso influenciando na expressão dos genes (ALAVIAN-GHAVANINI; RÜEGG, 2018).

Existem evidências crescentes de que alguns poluentes ambientais funcionam como substâncias desreguladoras da homeostase metabólica. Pesquisas *in vivo* e *in vitro* demonstram que a exposição a poluentes químicos pode modificar a homeostase energética em mamíferos através de vários caminhos, incluindo efeitos centrais sobre a regulação do apetite, gasto energético alterado e interrupção da homeostase da glicose e/ou lipídios em tecidos metabolicamente ativos (pâncreas, fígado e tecido adiposo) (DE LONG; HOLLOWAY, 2017).

Poluentes químicos ambientais podem interferir em vários pontos da atividade hormonal, modificando o sistema fisiológico hormonal e homeostático. Isto os caracteriza como disruptores endócrinos ou substâncias desreguladoras do sistema endócrino, e incluem agrotóxicos organoclorados, poluentes orgânicos persistentes (bifenilas policloradas PCBs e Dioxinas), produtos industriais químicos (ftalatos e retardadores de chama – PBDE- Éteres Difênílicos Polibromados), metais (chumbo, arsênio e cádmio), e fitoestrógenos (isoflavonas) os quais estão presentes em commodities de alimentos vegetais como a soja (IUGHETTI; LUCACCIONI; PREDIERI, 2015).

Diversas substâncias atuam como disruptores endócrinos. Estudos demonstraram que as bifenilas policloradas (PCBs), bisphenol, ftalatos, fitoestrógenos, e pesticidas como o diclorodifeniltricloroetano (DDT) e seus compostos, dentre outros, podem interferir com a ação dos hormônios estrogênicos, androgênicos, tireoidianos ou glicocorticoides, provocando

efeitos sobre a biossíntese de esteroides (SCHNEIDER; BROZEK; KEEN-RHINEHART, 2014; MEYER *et al.*, 1999).

2.4 EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL E PESO NO NASCIMENTO E NA INFÂNCIA

Nas últimas décadas, aumentou ampla e rapidamente a prevalência de diabetes e obesidade em todo o mundo. Além dos fatores de risco tradicionais, como a história familiar, o estilo de vida sedentário e a quantidade diária de calorias ingeridas, a atenção voltou-se recentemente para as substâncias tóxicas ambientais devido à sua capacidade de interferir na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou eliminação de hormônios carreados pelo sangue, e por induzirem efeitos obesogênicos ou diabetogênicos (RANCIÈRE *et al.*, 2015).

A exposição a poluentes nos fetos, bebês e crianças pequenas pode ser aumentada devido às características peculiares destas faixas etárias, no que tange ao seu desenvolvimento, dieta, fisiologia e anatomia, e aos comportamentos típicos de cada idade, que são particularmente distintos dos adultos. No feto, a exposição se dá a poluentes que atravessam a barreira placentária e podem interferir no seu desenvolvimento, promovendo um desfecho adverso no nascimento, como prematuridade e baixo peso. A maior exposição dos bebês e crianças advém de características específicas na sua fisiologia e anatomia, o fato de ter uma superfície corporal, comparativamente, maior que adultos, os deixam mais suscetíveis à exposição. Crianças gastam mais energia, principalmente por causa do crescimento, mas, também, para a termogênese, porque têm uma área maior da superfície corporal em relação ao seu peso do que os adultos, determinando maior troca de calor corporal. Crianças apresentam maior frequência respiratória e maior absorção intestinal de nutrientes. Devido a essas características na fisiologia das crianças, a absorção de poluentes por via respiratória e intestinal pode ser maior que em adultos. No entanto, a imaturidade na síntese de enzimas digestivas e também imaturidade da mucosa intestinal podem dificultar a absorção de alguns poluentes (MILLER *et al.*, 2002; BRAUN, 2017).

Em relação ao comportamento, o hábito de brincar próximo ao solo, bem como a atividade de levar a mão à boca com frequência, expõem as crianças com maior intensidade aos poluentes mais frequentemente encontrados nas poeiras, que podem estar contaminadas por metais e agrotóxicos presentes no solo. No que concerne à dieta, bebês e crianças pequenas têm maior consumo de água e alimentos, em relação ao peso corporal. Estes bebês têm menor diversidade de hábitos alimentares, o que pode significar maior exposição a

poluentes, pela via oral, se há presença de contaminante no alimento. Alguns poluentes por sua biodisponibilidade e metabolização no organismo humano, são excretados através do leite materno, como é o caso de organoclorados, por exemplo. Isto pode significar uma via importante para exposição de bebês que se alimentam, nos primeiros meses de vida, apenas com leite materno (BRAUN, 2017). O termo suscetibilidade, como usado comumente na avaliação de risco, é uma combinação de intensidade da exposição e sensibilidade. As crianças podem ser mais suscetíveis aos efeitos dos contaminantes ambientais devido ao seu maior potencial de exposição aos mesmos (MILLER *et al.*, 2002).

A exposição a poluentes tóxicos durante a organogênese dos tecidos envolvidos na homeostase metabólica, por exemplo, tecido adiposo, fígado, músculo esquelético, pâncreas e cérebro, pode ter um importante efeito fisiopatológico no desenvolvimento da obesidade infantil. Estes tecidos se formam intraútero e continuam a se desenvolver no período pós-natal (LA MERRILL; BIRNBAUM, 2011). A exposição precoce a disruptores endócrinos pode interferir nos sistemas neuroendócrinos envolvidos no crescimento, metabolismo energético, apetite, adipogênese e homeostase glicose-insulina, podendo contribuir para a obesidade infantil, disfunção cardiometabólica e disfunção hepática. Estas alterações podem levar a um “fenótipo econômico” que promove armazenamento de energia mais eficientemente, ganho de peso rápido no início da vida e excesso de massa adiposa. O crescimento rápido e o excesso de adiposidade levam a níveis circulantes aumentados de ácidos graxos livres, causando uma cascata de alterações metabólicas que reduzem a capacidade hepática e muscular para absorver, armazenar e metabolizar glicose, o que, por sua vez, aumenta a secreção e a resistência à insulina pancreática. No contexto da resistência à insulina, a lipólise do tecido adiposo em excesso contribui para aumentar o aporte de ácidos graxos livres ao fígado, o que leva à lipogênese hepática, acumulação de triglicerídeos nos vacúolos hepáticos e esteatose hepática (BRAUN, 2017).

Existem vários parâmetros no início da vida que são indicadores para o desenvolvimento, tanto na infância como na vida adulta. O peso ao nascer (baixo peso ou macrossomia fetal) está associado à obesidade na infância ou na vida adulta. O crescimento rápido na infância, em termos de peso e altura, é considerado um fator de risco para obesidade infantil (COCK *et al.*, 2014). Crescimento rápido ou “crescimento de recuperação” ocorre para compensar uma situação adversa, como crescimento intrauterino restrito, e é uma resposta fisiológica para melhorar as condições de sobrevivência. No entanto, os benefícios imediatos do maior desenvolvimento neurológico, e maturidade reprodutiva, podem ter repercussões mais tarde na vida adulta, e redundar em obesidade e outras doenças crônicas no

adulto (SINGHAL, 2017). Crescimento rápido consiste no ganho de peso superior a 0,67 no escore Z de peso por idade, esta é a definição mais frequentemente adotada nos estudos científicos, segundo a revisão sistemática de Monteiro e Victora (2005). Esta revisão mostra, ainda, que a maioria dos estudos indicou uma associação positiva entre crescimento rápido e sobrepeso e obesidade. Portanto, avaliar os dados antropométricos desde o nascimento pode ser preditivo para estabelecer a possibilidade de obesidade e sobrepeso tardios (COCK *et al.*, 2014).

Com o mundo globalizado, onde têm sido amplamente utilizados produtos de consumo, a exposição pode ocorrer a vários produtos químicos concomitantemente, através de inúmeras fontes, como inalação de poeira, ingestão de alimentos contaminados e contato cutâneo com produtos de cuidados pessoais, entre outros (YE *et al.*, 2014). Isto pode acarretar interações entre as diversas substâncias, não somente com efeitos adversos para a saúde, mas também como efeito protetivo de uma substância em relação a outra (KIM *et al.*, 2017) o que denota a necessidade de pesquisas com foco nos efeitos sobre a saúde humana decorrentes da exposição simultânea aos poluentes que mais frequentemente estão presentes no ambiente (BRADLEY *et al.*, 2013; WEI; ZHU; NGUYEN, 2014). No entanto, esta interação entre substâncias cria uma dificuldade para a precisão das estimativas para estas avaliações.

Uma estratégia para avaliação da exposição simultânea é medir os compostos excretados, ou seus metabólitos representativos. No estudo de Zhang *et al.*, (2018), vários fenóis urinários, pesticidas e metabólitos dos ftalatos foram analisados, pois estudos anteriores demonstraram correlações entre as concentrações urinárias isoladas desses produtos químicos e a obesidade. Os autores utilizaram os dados originários de participantes da pesquisa americana NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) realizada pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC/EUA) dos anos 2013 e 2014, destacando a importância da avaliação de exposições ambientais mistas, e suas complexas interações não lineares, para estudar causalidade, através de modelos de regressão logística e linear. O principal resultado observado neste estudo foi um aumento de 63% (OR = 1,63, IC 95%: 1,21–2,20) na chance de ocorrência de obesidade nos participantes expostos a ftalatos (mono carboxioctil – MCOP, média geométrica = 19,18 µg / L, 95º percentil = 221,25 µg /L) e a bisfenóis (BPA, média geométrica = 1,33 µg / L, 95º percentil = 8,50 µg / L, e BPC, média geométrica = 0,46 µg / L, 95º percentil = 3,90 µg / L).

Estudos sobre a gênese da obesidade pediátrica, para além dos fatores de risco já evidenciados (dieta, atividade física etc.), com foco na saúde ambiental infantil, podem ajudar

a desvendar a multiplicidade de causas associadas e, conseqüentemente, a elaboração de estratégias eficazes de prevenção (LIU; PETERSON, 2015).

2.5 PRINCIPAIS POLUENTES AMBIENTAIS ENVOLVIDOS COM PESO DE NASCIMENTO E GANHO DE PESO NA INFÂNCIA

2.5.1 Poluentes Orgânicos Persistentes

2.5.1.1 Agrotóxicos

Embora as ações tóxicas dos agrotóxicos sejam direcionadas em espécies de pragas específicas, eles podem ter potenciais efeitos adversos na saúde humana que ainda não são completamente caracterizados, especialmente em lactentes e crianças pequenas (IUGHETTI; LUCACCIONI; PREDIERI, 2015; DE LONG; HOLLOWAY, 2017). Quando utilizados no ambiente, os agrotóxicos persistentes são decompostos muito lentamente e por isso permanecem no ar, no solo, na água e nos organismos vivos por muito tempo, interferindo na cadeia alimentar (IUGHETTI; LUCACCIONI; PREDIERI, 2015).

Muitas evidências apontam para a relação de poluentes orgânicos persistentes (POPs), entre eles os agrotóxicos persistentes, com obesidade e diabetes tipo 2. Alguns agrotóxicos e seus subprodutos como o diclorodifeniltricloroetano (DDT), Hexaclorobenzeno (HCB) e algumas bifenilas policloradas, dentre outros, têm características de alta persistência (POPs - não são facilmente degradadas), e por sua característica lipofílica, se acumulam em tecidos gordurosos dos organismos vivos (YANG *et al.*, 2017). Em pessoas obesas as concentrações de poluentes orgânicos persistentes e seus subprodutos são mais elevadas do que em pessoas com Índice de Massa Corporal (IMC) normal (PELLETIER *et al.*, 2002 *apud* MCCLAFFERTY *et al.*, 2008). Estas substâncias além de persistentes, têm função desreguladora endócrina, interferindo na função normal da tireóide, e por esse mecanismo podem estar associadas à obesidade e sobrepeso (MCCLAFFERTY *et al.*, 2008).

Em estudos experimentais, *in vitro*, o DDT e seu principal subproduto, diclorodifenildicloroetileno (DDE) aumentaram a diferenciação de adipócitos alterando os principais fatores de transcrição que regulam o processo adipogênico, evidenciando que a exposição ao DDT e ao DDE está associada à disfunção adiposa (KIM *et al.*, 2016; WARNER *et al.*, 2017). Em relação aos pesticidas organoclorados, parece ser mais consistente a hipótese

do efeito obesogênico estar relacionado com o diclorodifenilcloroetileno (DDE) (DELVAUX *et al.*, 2014; LA MERRILL; BIRNBAUM, 2011 *apud* AGAY-SHAY *et al.*, 2015).

Um estudo transversal iraniano avaliou a relação de agrotóxicos organoclorados com obesidade infantil, em 242 crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos. O estudo encontrou médias geométricas dos poluentes dosados na urina mais elevadas entre as crianças obesas e com sobrepeso. O 2,5-diclorofenol (2,5 DCP) (média geométrica de 7 µg/l e o percentil 95 de 14µg/l) aumentou o risco de obesidade em 1,09 vezes (OR 1,09 IC95% 1,1 – 1,19; $p = 0,03$). A exposição ao 2,5 DCP encontrou uma associação positiva e significativa com o valor de 0,07 do escore z do IMC (IC95%: 0,04 - 0,1) e com o aumento de 0,79cm (IC95%: 0,54, 1,03) na circunferência da cintura, ambos com $p < 0,01$ (PARASTAR *et al.*, 2018).

Utilizando dados da coorte de nascimentos do Centro de Avaliação de Saúde de Mães e Filhos de Salinas (CHAMACOS), na Califórnia, foi avaliada a associação da exposição intraútero ao diclorodifeniltricloroetano (DDT) e diclorodifeniletileno (DDE) com adiposidade infantil aos 12 anos. As concentrações séricas maternas de *o, p'*-DDT, *p, p'*-DDT e *p, p'*-DDE coletadas durante a gravidez tiveram médias geométricas e desvios-padrão geométricos de 1,76 (4,8), 22,6 (5,9) e 1.511,1 (3,6), respectivamente. O score z do IMC aos 12 anos foi em média de 1,09 ($\pm 1,03$) e 55,4% das crianças estavam com sobrepeso ou obesidade. A exposição pré-natal ao DDT e ao DDE foi associada a várias medidas de adiposidade em meninos, mas não em meninas. Entre os meninos, aumentos de 10 vezes nas concentrações de DDT e DDE no pré-natal foram associados ao aumento do escore Z. Os resultados para as meninas não foram significativos (WARNER *et al.*, 2017).

Para avaliar a relação de poluentes orgânicos persistentes e crescimento rápido dos bebês, Criswell *et al.* (2017), utilizando dados de uma coorte multicêntrica norueguesa, HUMIS (Norwegian Human Milk Study), avaliaram as concentrações de agrotóxicos, metais e bifenilas policloradas no leite materno, obtidas de um subgrupo de mulheres com sobrepeso e obesidade. Os autores definiram crescimento rápido como uma mudança no escore Z acima de 0,67 entre 0 e 6 meses de idade. Entre os bebês, 19,2% apresentaram crescimento rápido, no entanto, nenhuma associação significativa com os poluentes foi encontrada. Os recém-nascidos expostos a altos níveis de β -hexaclorociclo-hexano (β -HCH) (média do Intervalo Inter Quartil IQR= 4.03 (2.90–5.94) ng/g)) apresentaram crescimento infantil reduzido ($\beta = -0,03$, IC 95% -0,05 a -0,01).

Diversos autores têm apontado que a obesidade e ganho de peso excessivo da mãe durante a gestação pode ser um fator de risco para obesidade e sobrepeso nas crianças (JOSEY *et al.*, 2019). O estudo de Shao *et al.* (2016) evidenciou que tanto o IMC alto antes da

gravidez, quanto o ganho inadequado de peso durante a gestação, estão associados a um maior IMC da prole. Um estudo de coorte prospectiva para explorar a associação de poluentes orgânicos persistentes (POPs) com ganho de peso gestacional, mostrou que os níveis pré-gestacionais dos POPs p, p'-diclorodifenil tricloroetano (p, p'-DDT) e perfluorooctanossulfonato (PFOS), foram associados ao ganho de peso na gestação. O DDT apresentou associação negativa com o ganho de peso ($\beta = -378,03$; IC95%: $-724,02, -32,05$) e o PFOS associação positiva com o ganho de peso, porém, apenas em mulheres com IMC $<25 \text{ kg} / \text{m}^2$ ($\beta = 280,29$; IC95%: $13,71, 546,86$) (JAACKS *et al.*, 2016).

O estudo Karmshaus *et al.* (2009) encontrou uma associação positiva entre exposição pré-natal ao DDE e obesidade em mulheres adultas. Concentrações séricas de DDE maternas acima de 2,9mcg/l levariam a um aumento de 9,22 kg no peso das filhas na idade adulta ($p=0,001$).

Uma revisão realizada por Liu e Peterson, (2015) encontrou estudos com resultados que documentaram uma associação entre níveis elevados de DDT, ou seu principal metabólito DDE, durante a gravidez, com obesidade pós-natal na prole. Embora esta revisão tenha encontrado 22 estudos que avaliaram 11 poluentes (DDT, DDE, PCB, PBDE, perfluoroalquils, HCB, HCH, tributilestano, (TBE), ftalatos e Bisfenol A), apenas o DDE teve forte evidência de associação com obesidade infantil. Os pesquisadores se basearam principalmente em medidas antropométricas, incluindo ganho de peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura.

O estudo de Tang-Péronard *et al.* (2015) utilizou dados do componente dinamarquês do European Youth Heart Study (EYHS), para avaliação da exposição aos Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) durante a infância. Este estudo avaliou os níveis das bifenilas policloradas (PCBs) e dos organoclorados p, p'-diclorodifenildicloroetileno (DDE) e hexaclorobenzeno (HCB) no sangue de crianças de 8 a 10 anos, correlacionando com dados de IMC, circunferência da cintura, e percentual de gordura destas crianças até os 22 anos de idade. Os autores não observaram associação entre a exposição aos poluentes avaliados e o ganho de peso subsequente.

Para avaliar a exposição infantil aos agrotóxicos utilizando dados de participantes da pesquisa americana NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) entre 2007-2010, o estudo de Buser; Murray; Scinicariello (2014) examinou a associação entre os níveis urinários das substâncias 2,5-diclorofenol, 2,4-diclorofenol e triclosan com as medidas de peso corporal em crianças e adolescentes. Esta pesquisa encontrou uma associação positiva estatisticamente significativa ($P <0,05$) entre o 2,5-diclorofenol e o 2,4-diclorofenol, com

obesidade em crianças e adolescentes. Após a estratificação por idade, as associações significativas permaneceram apenas em adolescentes (12 a 19 anos). Não foram encontradas associações entre o triclosan e alterações do peso corporal. Resultados semelhantes haviam sido encontrados no estudo de Twun e Wey (2011) entre participantes da NHANES no período de 2003 a 2006.

O Estudo “Rhea Mãe-Filho” é uma coorte prospectiva tendo como população de estudo uma amostra populacional de mulheres grávidas e seus filhos, realizada em Creta, Grécia. Vafeiadi *et al.* (2015), utilizando dados desta coorte, avaliaram a relação da exposição a POPs no útero com a ocorrência de obesidade nos filhos aos 4 anos de idade. Os autores correlacionaram as concentrações de bifenilas policloradas (PCBs), diclorodifenildicloroetileno (DDE) e hexaclorobenzeno (HCB) no soro materno do primeiro trimestre, com peso, altura, circunferência da cintura, espessura das dobras cutâneas, pressão arterial, níveis sanguíneos de lipídios, proteína C reativa e adipocinas na prole aos 4 anos de idade. Os resultados mostraram que um aumento de 10 vezes no HCB foi associado a um maior escore z de IMC (β ajustado = 0,49; IC 95%: 0,12, 0,86), obesidade [RR = 8,14; IC95%: 1,85, 35,81]. A exposição pré-natal ao DDE esteve associada a maior escore z de IMC (β = 0,27; IC 95%: 0,04, 0,5), obesidade (RR = 3,76; IC 95%: 1,70, 8,30). As PCBs não foram significativamente associadas à obesidade dos filhos ou a fatores de risco cardiometabólicos. A exposição pré-natal a DDE e HCB foi associada a excesso de adiposidade e níveis mais altos de pressão arterial na primeira infância.

Verhulst *et al.* (2009) utilizando dados de uma coorte de nascimentos prospectiva, na Bélgica, estudou a exposição pré-natal a poluentes ambientais e índice de massa corporal durante os três primeiros anos de vida. Neste estudo, ficou evidenciado que o aumento da concentração de DDE determinou um aumento nos valores da média quadrática de IMC em crianças com 1 ano de idade. Para as concentrações de DDE de 63,7 ng/g de lipídio (10º percentil), 138,9 ng/g de lipídio (mediana) e 450,0 ng / g de lipídeo (90º percentil), verificaram-se valores de IMC de $0,74 \pm 0,15$, $0,80 \pm 0,13$ e $1,03 \pm 0,15$, respectivamente. O tabagismo aumentou esta associação. PCBs também foram associados a valores mais altos de IMC, porém essa associação não foi modificada pelo tabagismo da mãe, nem mudou com a idade da criança.

Na mesma direção de investigação da exposição pré-natal aos POPs relacionados ao crescimento infantil como um preditor de obesidade, um estudo reuniu dados de sete coortes de nascimentos europeias. Biomarcadores de PCB e p, p'-DDE foram associados à medida do score z de peso para idade, entre o nascimento e os 24 meses de idade. O estudo encontrou um

aumento significativo no crescimento associado ao p, p'-DDE, devido à exposição pré-natal (por aumento interquartil da exposição, β ajustado = 0,12; IC 95%: 0,03, 0,22). Uma diminuição significativa no crescimento foi associada à exposição pós-natal ao PCB -153 (β = -0,10; IC 95%: -0,19, -0,01) (ISZATT *et al.*, 2015).

A revisão de Khalil; Chen; Lee (2014) que investigava a exposição intraútero a disruptores endócrinos e obesidade infantil, mostrou que evidências atuais sugerem uma ligação entre a exposição precoce a alguns subprodutos industriais, hormônios sintéticos e fumaça de cigarro com ganho de peso. No entanto, existem evidências inconclusivas de uma associação entre exposição a fungicidas, dioxinas, fitoestrogênios, retardadores de chama, metais pesados e obesidade infantil (KHALIL; CHEN; LEE, 2014).

Um estudo de coorte avaliou 247 crianças, filhos de gestantes trabalhadoras de estufas expostas a piretróides, organofosforados e outros agrotóxicos, para investigar adiposidade na infância e adolescência decorrente da exposição intraútero. Este estudo também investigou a interação de genes específicos com esta exposição, avaliando o impacto potencial do genótipo PON1 Q192R materno e infantil sobre as medidas de adiposidade. O estudo se baseou em dados da literatura que apontam associações entre exposição pré-natal a pesticidas e o conteúdo de gordura corporal encontrado em crianças que tinham uma variante genética comum, ou seja, uma substituição de glutamina (Q) por arginina (R), na posição 192 na região codificadora do gene PON1 (ANDERSEN *et al.*, 2012 *apud* TINGGAARD *et al.*, 2016). Os resultados mostraram que a exposição pré-natal aos agrotóxicos foi associada ao aumento do percentual de gordura total, andróide e ginóide, na idade de 10 a 15 anos. Estratificadas por sexo, as associações foram significativas nas meninas (gordura total: β = 0,7 DP, razão andróide-ginóide: β = 0,1, ambas $p < 0,05$), mas não nos meninos. As crianças com alelos RR / QR expostas de mães com RR / QR apresentaram maior percentual de gordura corporal andróide / ginóide em comparação com crianças não expostas [β = 0,11 (0,02-0,20)]. Aos 11-16 anos, crianças expostas tendiam a ter um maior percentual de gordura total estimado por dobras cutâneas do que crianças não expostas (p = 0,06). O estudo conclui que a associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos e aumento da gordura corporal na adolescência depende do genótipo *PON1* Q192R materno e infantil, já que o acúmulo de gordura corporal só foi aumentado se a criança, a mãe ou ambas portassem o *PON1* 192 R-alelo (TINGGAARD *et al.*, 2016).

O estudo de Cock *et al.* (2014), avaliou exposição pré-natal a produtos químicos desreguladores endócrinos (medidos no sangue do cordão e leite materno) e crescimento infantil no primeiro ano de vida. Os resultados demonstraram que meninos expostos a ftalatos

(2-etil-5-hidroxi-hexil; e 2-etil-5-oxo-hexil) tiveram IMC e perímetro cefálico (PC) aumentados. Em meninas expostas, as substâncias que tiveram associação com aumento do PC foram o mono (2-etil-5-carboxipentil) ftalato (MECPP) e o DDE. O estudo evidenciou que a exposição a ftalatos e DDE pode aumentar o IMC durante o primeiro ano após o nascimento, porém, alguns ftalatos e o DDE apresentaram desfechos apenas no sexo feminino, e outros ftalatos tão-só no sexo masculino.

Valvi *et al.* (2014) utilizando dados de uma coorte de nascimentos espanhola, avaliou o crescimento infantil entre 6 e 14 meses de vida com a exposição pré-natal a POPs. DDE e HCB (medidos no soro materno no primeiro trimestre). Estes compostos foram positivamente associados ao crescimento rápido (ganho de peso no escore $z > 0,67$ DP entre o nascimento e os 6 meses de idade) e ao excesso de peso (escore z do IMC $\geq 85^{\circ}$ percentil).

Uma pesquisa prospectiva na Dinamarca avaliou a exposição pré-natal a agrotóxicos não persistentes (fungicidas, herbicidas, inseticidas), correlacionando dados da exposição materna com percentual de gordura corporal das crianças ao nascimento, com 3 meses e depois dos 6 aos 11 anos de idade. O estudo avaliou mais de cem substâncias e por este motivo os efeitos não podem ser atribuídos a nenhum agrotóxico individualmente. A pesquisa demonstrou que a exposição materna a combinações de agrotóxicos não persistentes, durante o início da gravidez, foi associada com menor peso ao nascer, seguido por um maior acúmulo de gordura corporal desde o nascimento até a idade escolar. As associações foram mais fortes em crianças com maior exposição (diferença de média do escore Z do IMC: ,055; IC95%: 0,1;1,0). Crianças mais expostas apresentaram 2,2 (IC95% 1,0;4,5) vezes mais chance (OR) de aumento na diferença de média do escore z do IMC do que as crianças menos expostas. Os efeitos no conteúdo de gordura corporal em idade escolar foram potencializados pelo tabagismo materno na gravidez (WOHLFAHRT-VEJE *et al.*, 2011).

O estudo de Smink *et al.* (2008) utilizando dados da coorte de Menorca, na Espanha avaliou a exposição pré-natal à HCB (Hexaclorobenzeno) no sangue do cordão umbilical, e o peso e estatura no nascimento e com 6,5 anos de idade. O estudo constatou que a exposição pré-natal ao HCB está associada a um aumento do IMC aos 6,5 anos de idade.

Com objetivo de avaliar a exposição de crianças e gestantes aos agrotóxicos, poluição do ar, piretróides, metais, Bisfenol A (BPA), fumaça do tabaco, uma revisão avaliou as diversas coortes de nascimento da Ásia, a partir do consórcio BiCCA (Birth Cohort Consortium in Asia). No total, 106 estudos foram selecionados nesta revisão. As evidências mostraram que a poluição do ar e agrotóxicos podem afetar o crescimento durante a infância, e estão associados a alterações no desenvolvimento bem como no comportamento e

neurodesenvolvimento. Em relação à exposição pré-natal aos metais, chumbo e manganês foram associados a alterações no desenvolvimento geral e neurológico, e arsênio e cádmio a déficits no crescimento fetal (TSAI *et al.*, 2019).

Mendez *et al.* (2011) avaliou a associação entre exposição pré-natal ao DDE e crescimento rápido em crianças, do nascimento aos seis meses e, também, com IMC aos 14 meses de idade. O estudo mostrou que a exposição pré-natal ao DDE está associada ao rápido ganho de peso nos primeiros 6 meses (RR2,4 IC95% 1,22–5,00) e ao IMC elevado aos 14 meses de idade (RR1,5 IC95%: 1,11 a 2,0), entre os bebês de mães com peso normal. Embora sem significância estatística, essa associação foi mais forte entre meninos ($p > 0,10$).

Uma gama expressiva de estudos longitudinais examinaram associações entre exposição pré-natal ao DDT e DDE e adiposidade infantil (VALVI *et al.*, 2012; WARNER *et al.*, 2013; DELVAUX *et al.*, 2014; TANG-PERONARD *et al.*, 2014; WARNER *et al.*, 2014; AGAY-SHAY *et al.*, 2015 *apud* WARNER *et al.*, 2017). No entanto, ainda há lacunas importantes sobre as correlações entre inúmeros poluentes persistentes com exposição pré-natal e desfechos do nascimento e repercussões na saúde da criança.

2.5.1.2 PFAAS- Ácidos perfluoroalquílicos

Os PFAAS são uma classe de produtos químicos fluorados feitos pelo homem usados em revestimentos resistentes a manchas / água para tecidos, painéis antiaderentes, revestimentos para recipientes de alimentos, polidor de pisos, espuma de combate a incêndios e surfactantes industriais. PFAAS são extremamente resistentes à degradação térmica, química e biológica, que resulta em bioacumulação e persistência em tecidos humanos por anos. Quatro ácidos perfluoroalquílicos - ácido perfluorooctanóico (PFOA), perfluorooctanossulfonato (PFOS), ácido perfluorononanoico (PFNA) e o perfluoro-hexano sulfonato (PFHxS) - são detectados quase que universalmente no soro de mulheres grávidas, recém-nascidos e crianças em todo o mundo, indicando que a exposição é onipresente a esses produtos químicos, que podem atravessar a placenta (ATSDR, 2017).

As vias de exposição a PFAAS variam de acordo com fatores comportamentais e padrões dietéticos relacionados à idade. Após o nascimento, o leite materno ou a fórmula podem contribuir quase exclusivamente para a exposição do bebê, uma vez que os PFAS são encontrados no leite materno e na água, e os bebês consomem até 6 vezes mais líquido que os adultos (150 vs. 26 ml / kg / dia) (BRAUN *et al.*, 2017).

Os PFAAS podem atuar em várias vias endócrinas e representam o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento e obesidade. Em estudos epidemiológicos, as exposições ao PFOA e ao PFOS estão associadas à menor metilação global de DNA da citosina. O PFOA e o PFOS podem se ligar e ativar o metabolismo do colesterol, aumentar a diferenciação de adipócitos e aumentar a gordura corporal e o crescimento (BRAUN *et al.*, 2017).

Existe um corpo convincente de evidências sugerindo que a exposição pré-natal ao PFAAS poderia afetar o crescimento fetal e o risco subsequente de obesidade infantil. Padrões de crescimento fetal alterados relacionados a exposição ao PFAAS poderiam aumentar o risco de obesidade subsequente e distúrbios cardiometabólicos (BRAUN *et al.*, 2017).

Para avaliar a relação da exposição pré-natal e no início da infância a perfluorooctanossano (PFOA) com o excesso de peso em adultos, Barry *et al.* (2014), avaliou 8764 residentes de Ohio entre 20 e 40 anos de idade. As concentrações séricas retrospectivas de PFOA foram estimadas a partir da história residencial e de plantas químicas próximas. Nos primeiros três anos de vida foi estimada uma concentração sérica de PFOA em média de 3,8ng/mL (média geométrica = 6,6 ng/mL e variou de 1,3ng/mL a 2272,7ng/mL). O estudo concluiu que níveis elevados de PFOA até o terceiro ano de vida não estavam relacionados com sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ou obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) na idade adulta.

Maisonet *et al.* (2012) estudaram uma amostra de 447 meninas participantes do Estudo Longitudinal de Pais e Filhos Avon (ALSPAC) para avaliar exposição pré-natal aos compostos perfluoroalquil e medidas antropométricas no nascimento e pós-natal. Dados sobre peso e comprimento foram avaliados no nascimento, aos 2, 9 e 20 meses de idade. Em todas as amostras de sangue das gestantes foram detectados compostos perfluoroalquil e a concentração de perfluorooctanossulfonato (PFOS) obteve mediana de 19,6 ng/mL. Em média, as meninas nascidas de mães com concentrações pré-natais no tercil superior pesavam 140 g menos (IC95%: -238, -42) no nascimento do que as meninas nascidas de mães com concentrações no tercil inferior. Aos 20 meses, no entanto, as meninas nascidas de mães com concentrações pré-natais de PFOS no tercil superior pesavam 580 g a mais (IC 95%: 301, 858) quando comparadas às do tercil inferior.

Em uma revisão sistemática Khalil (2014) evidencia que as substâncias perfluoroalquílicas aumentam a glicemia e a gordura corporal em crianças e adultos decorrente da exposição pré-natal. E o estudo de Halldorsson, (2012) observou sobrepeso e obesidade em meninas adultas de 20 anos de idade decorrente de exposição pré-natal ao PFOA com concentrações maternas no quartil mais elevado de PFOA (RR 3,1 - IC95% 1,4 a 6,9).

2.5.1.3 Retardantes de Chamas (PBDEs)

A exposição aos polibromi-éteres difenílicos (PBDEs) (retardadores de chama) ocorre normalmente dentro da própria casa, através de produtos de limpeza e de cuidados pessoais, produtos químicos, poeira doméstica e água potável. O PBDE é lipofílico e se acumula em tecido adiposo e fígado, podendo alterar o mecanismo de lipólise e liberação de insulina (DE LONG; HOLLOWAY, 2017). Um estudo de caso realizado por Fisher *et al.* (2006), dosou PBDE no soro de uma mesma família em dois tempos diferentes. O estudo demonstrou que os níveis de PBDE nas crianças foi 2 a 5 vezes maior que os níveis de seus pais, e que a poeira doméstica contribui para os níveis mais altos de PBDE das crianças. Estes níveis reduzem rapidamente quando se diminui a exposição. Este estudo de caso sugeriu que as crianças têm maior risco de exposição ao PBDE e, conseqüentemente, enfrentam maiores riscos de efeitos na saúde relacionados ao PBDE do que os adultos.

Um estudo chinês (LI *et al.*, 2020) avaliou o efeito da exposição ao PBDE no desenvolvimento de bebês com restrição de crescimento intrauterino (CIUR) e utilizou os gráficos de padrão de crescimento da OMS (score Z): perímetro cefálico, peso para idade, e comprimento para idade. O estudo verificou que as crianças com CIUR apresentaram maior nível de exposição ao PBDE e maior velocidade de crescimento após 42 dias de vida até os seis meses de idade. Cada aumento de 10 ng / g de lipídios na concentração de BDE154 foi correlacionado com um aumento de 0,16 no score Z de peso. Nenhuma associação significativa foi encontrada nas meninas.

O primeiro estudo a avaliar amostras de sangue seco de recém-nascidos utilizou dados da coorte Upstate KIDS Study, no estado de Nova York, para avaliar características do nascimento e associação com a exposição ao éter difenílico-47 polibromado (PBDE-47) e outros poluentes orgânicos persistentes, como bifenilas policloradas (PCBs), e p, p'-diclorodifenildicloroetileno (p, p'-DDE). As seguintes características foram avaliadas: grande para idade gestacional (GIG - acima do percentil 90), pequeno para idade gestacional (PIG - abaixo do percentil 10), e prematuros (menor que 37 semanas de idade gestacional). O risco de nascer GIG foi maior entre os recém-nascidos com maiores concentrações de poluentes orgânicos persistentes e mais significativamente (p 0,02) relacionado com PCBs (BELL *et al.*, 2019).

Um estudo utilizando dados de uma coorte de nascimentos em Cincinnati, Ohio, (2003-2006), investigou a associação entre as concentrações séricas de PBDE e adiposidade em 206 crianças de 1 até 8 anos idade. Foram observadas associações inversas significativas entre o

metabólito BDE-153 e todas as medidas de adiposidade. Um aumento de 10 vezes no BDE-153 nas idades de 1 e 8 anos foi associado a 2% (IC95% -3,9, -0,1) e 7% (IC95% -9,1, -4,7) menor gordura corporal, respectivamente. O estudo concluiu que as associações inversas podem ser decorrentes do maior armazenamento de PBDEs no tecido adiposo de crianças com maior adiposidade (VUONG *et al.*, 2019).

Sjödín *et al.* (2018) utilizando dados de uma coorte de nascimentos de famílias hispânicas de baixa renda do Vale das Salinas/Califórnia (CHAMACOS), avaliaram congêneres PBDEs em gestantes e nas crianças entre 7 e 9 anos, para relacionar com ganho de peso. Os resultados mostraram uma redução na concentração de todos os congêneres dos PBDES ao longo dos anos. As crianças de 9 anos apresentaram concentrações séricas decrescentes de todos os congêneres PBDE, com uma redução de -0,9% a -2,6% por quilograma de ganho de peso durante o período do estudo ($p < 0,05$). A conclusão deste estudo atribui essas reduções à provável redução da exposição, possivelmente amplificada por uma meia-vida biológica dos PBDEs mais curta do que outros Poluentes Orgânicos Persistentes (SJÖDIN *et al.*, 2018).

O Estudo HOME (Health Outcomes and Measures of the Environment Study) é um estudo prospectivo de coorte de nascimentos em Cincinnati, Ohio. Woods *et al.* (2017), avaliaram 272 gestantes participantes desta coorte, entre 2003 e 2006, quanto à exposição gestacional a 5 classes diferentes de disruptores endócrinos (ftalatos e BPA, PFAS, PCBs, PBDEs e OCPs), 2 pesticidas organofosforados (OPPs) e 2 metais, chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) e o peso ao nascer da prole. Seus resultados demonstraram que um aumento de 10 vezes na exposição à classe PFAS foi associada a uma alteração de -11 g no peso ao nascer, (50% CI: -21, -2). Um aumento de 10 vezes na exposição ao Pb se relacionou com uma redução de -45 g no peso ao nascer (50% CI: -68, -22). O aumento da exposição a organofosforado foi associada a uma redução de -57 g (50% CI: -79, -34) no peso ao nascer. Houve associação nula ou pequena entre PBDE e as outras substâncias com peso ao nascer (WOODS *et al.*, 2017).

Vuong *et al.* (2016) usando dados do mesmo estudo HOME, avaliou dosagem sérica de PBDE e obesidade infantil em 318 pares de mãe e filho entre 1 e 8 anos. Foram medidos altura, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura e gordura corporal e PBDEs sérico na gestação. Não foram encontradas associações estatisticamente significantes entre PBDEs pré-natal e escore z de altura ou peso ao nascimento. Os resultados obtidos a partir de modelos de regressão linear mostraram que um aumento de 10 vezes no soro materno do congênere do PBDE, BDE-153, foi associado a menor escore z de IMC ($\beta = -$

0,36; IC 95%: -0,60, -0,13) dos 2 até 8 anos, menor circunferência da cintura ($\beta = -1,81$ cm; IC95%: -3,13, -0,50) aos 4-8 anos, e menor percentual de gordura corporal ($\beta = -2,37\%$; IC95%: -4,21, -0,53) aos 8 anos. Observou-se uma diminuição na circunferência da cintura aos 4-8 anos, com um aumento de 10 vezes no congênere do PBDE, BDE-100, ($\beta = -1,50$ cm; IC95%: -2,93, -0,08) e Σ PBDEs ($\beta = -1,57$ cm; 95% CI: -3,11, -0,02). Os autores concluíram que havia associação inversa entre PBDE e obesidade infantil.

O Estudo Longitudinal de Investigação de Fertilidade e Meio Ambiente (LIFE), uma de coorte de nascimento, foi realizado entre 2005 e 2009. Robledo *et al.* (2015) avaliaram o impacto de produtos químicos ambientais persistentes no peso ao nascer, através das dosagens séricas de organoclorados, 1 bifenil polibromado (PBB), substâncias perfluoroalquil (PFAs), difenil polibromados (PBDEs) e bifenilas policloradas (PCBs) em 234 casais participantes do estudo LIFE (concentrações maternas e paternas). Os resultados apontaram que entre as meninas ($n = 117$), o peso ao nascer foi significativamente menor (variação: 84-195 g) em associação com um aumento do desvio padrão nas concentrações séricas maternas de DDT e PBDE, e concentrações séricas paternas de PBDE e PCB. Entre os meninos ($n = 113$), as concentrações séricas maternas (PCBs e PFAS) e paternas (PCBs) de vários POPs foram associadas estatisticamente a menor peso ao nascer (variação, 98-170 g), enquanto as concentrações paternas de PBDEs foram associadas a maior peso ao nascer. Diferenças na circunferência da cabeça, comprimento e índice ponderal da prole também foram associadas à exposição paterna. Os autores concluíram que as concentrações séricas de poluentes orgânicos persistentes, maternas e paternas, antes da concepção, tem forte associação com o peso de nascimento dos bebês.

2.5.2 Bisfenol A – BPA

O Bisphenol A (BPA) está presente na quase totalidade de utensílios da vida cotidiana, desde louças de plástico, equipamentos de segurança resistentes a impactos, peças de automóveis e até em brinquedos infantis. A exposição da população ao BPA vem da ingestão de alimentos ou água potável armazenados em recipientes com BPA. Crianças pequenas podem ser expostas por via oral através de materiais contendo BPA. Além disso, pode ocorrer exposição ocupacional de trabalhadores que fabricam produtos que contêm BPA. Os efeitos na saúde humana do BPA em baixas exposições ambientais não estão totalmente esclarecidas. Evidências mais consistentes apontam que a exposição ao BPA afeta os sistemas reprodutivos. Alguns estudos demonstraram que o Bisfenol A pode ter efeito sobre o desenvolvimento do

tecido adiposo (adipogênese) e devido a isso estar associado ao risco aumentado de obesidade (DE LONG; HOLLOWAY, 2017). Dados da população estadunidense, obtidos através da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) do CDC, mostraram que em quase todas as amostras estudadas era detectado BPA indicando exposição da maior parte da população norte americana ao BPA (CDC, 2017).

Um estudo usando dados da coorte de nascimentos realizado pelo Columbia Center for Children's Environmental Health (CCCEH) New York City, avaliou a hipótese da exposição pré-natal ao bisfenol A estar relacionada com adiposidade na infância. Foram avaliadas as concentrações urinárias do bisfenol durante a gestação e na criança, dados antropométricos das crianças desde o nascimento, com 3, 5 e 7 anos de idade, bem como o índice de gordura corporal e o percentual de gordura corporal. A conclusão do estudo apontou que a exposição pré-natal ao bisfenol pode estar associada com aumento da gordura corporal na infância após os três anos de idade (% GC ($\beta = 0,79$; IC95%: 0,03, 1,55, $p = 0,04$)). Esta associação não foi confirmada antes da idade de 3 anos, neste estudo (HOEPNER *et al.*, 2016).

Uma revisão sistemática com metanálise realizada por Rancière *et al.* (2015), evidenciou que a exposição ao bisfenol A (BPA) na população geral está relacionada com transtornos cardiometabólicos, dentre estes: diabetes, hiperglicemia, sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, entre outros, em adultos. Os autores enfatizaram a necessidade de estudos de coortes prospectivos com avaliação das janelas críticas de exposição, para melhorar o conhecimento sobre possíveis ligações causais entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de doenças crônicas.

2.5.3 Metais

Exposição a metais ocorre de forma generalizada, uma vez que estão presentes de forma natural no ambiente, e em vários aspectos do cotidiano da vida humana através dos processos antropogênicos. Na dieta e na ingestão de água estamos expostos ao cádmio, mercúrio chumbo, manganês, arsênio, dentre outros (HINWOOD *et al.*, 2013; SANDERS *et al.*, 2015). Outra importante forma de exposição a metais, principalmente o cádmio, é o tabagismo, tanto ativo como passivo (ATSDR, 2008).

O conhecimento da atuação dos metais sobre o desenvolvimento neurológico parece ser um consenso na literatura. Da mesma forma os efeitos sobre o peso ao nascer e a idade gestacional de nascimento também têm sido amplamente estudados (SABRA *et al.*, 2017). Adicionalmente, associações significativas entre a exposição a metais e o Índice de massa

corporal (IMC), bem como com o aumento da circunferência da cintura também têm sido observadas (PADILLA *et al.*, 2010).

Uma revisão sistemática da literatura realizada por Kadawathagedara *et al.* (2018), que incluiu estudos prospectivos e metanálise, descreve uma associação negativa entre o crescimento pré-natal e a exposição a metais (chumbo, mercúrio, cádmio e arsênio), classificando as evidências como moderadas. Em relação ao crescimento pós-natal, os autores classificaram as evidências como insuficientes, devido ao número limitado de estudos com metais pesados específicos.

2.5.3.1 Cádmio

O cádmio (Cd) é um contaminante ambiental onipresente e consta na lista de substâncias perigosas para a saúde, classificadas pela Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (ATSDR). O cádmio é utilizado na fabricação de fertilizantes e baterias de níquel-cádmio, que representam algumas das fontes de exposição, bem como a ingestão de alimentos contaminados com Cd, fumaça de cigarro e respiração de ar contaminado em ambientes ocupacionais, ou em bairros próximos a instalações industriais (ATSDR, 2019).

Os mecanismos pelos quais o Cd provoca toxicidade não são totalmente claros, embora uma hipótese seja a indução de estresse oxidativo. O cádmio possui uma meia-vida longa, estimada entre 10 e 45 anos e seus sítios de acumulação no organismo humano são rim, fígado, pulmão e pâncreas. Seus efeitos mais conhecidos para a saúde humana são como carcinógeno, bem como alterações respiratórias, renais, neurológicas e ósseas (GREEN *et al.*, 2018). Atualmente, alguns estudos vêm demonstrando que níveis baixos (0.051-0.096 µg/L) de Cd na urina se relacionam com doenças cardiovasculares e metabólicas (LI XIU TING *et al.*, 2017). Vale destacar que o nível mínimo de risco do cádmio para seres humanos é de 0,247 µg/g de creatinina, valor baseado na população dos Estados Unidos (ATSDR, 2019).

A exposição ao Cd tem sido associada ao menor peso ao nascer (VIDAL *et al.*, 2015) e considerada como um fator de risco para ganho acelerado de adiposidade em crianças pequenas, o que pode ocasionar comprometimento do metabolismo e conseqüentemente provocar doenças como diabetes, hipertensão arterial, obesidade, entre outras, na vida adulta (KROON *et al.*, 2019; BARKER *et al.*, 2004). Exposições que ocorrem durante janelas críticas do desenvolvimento têm mostrado possibilidade de risco para doenças cardiometabólicas tardiamente (GREEN *et al.*, 2018).

Estudos experimentais em animais indicaram que a exposição ao cádmio intraútero e neonatal pode alterar a programação dos sistemas endócrinos envolvidos no crescimento, metabolismo energético, adipogênese, apetite e homeostase glicose-insulina do feto em desenvolvimento e conseqüentemente estar associada ao menor peso ao nascer (GREEN *et al.*, 2018).

Embora existam evidências de resultados adversos ao nascimento decorrentes da exposição pré-natal ao cádmio, ainda pouco se sabe sobre o impacto dessa exposição na infância, no crescimento, obesidade e características metabólicas. Chatzi *et al.* (2019) utilizando dados de um estudo de coorte de nascimentos avaliou a exposição intraútero ao cádmio e crescimento infantil aos 4 anos de idade. Os autores depreenderam que a exposição pré-natal elevada (concentração média de cádmio na urina de gestantes, 0,55 µg / L; faixa de 0,12 a 2,66 µg/L) ao cádmio, estava associada a atrasos nos padrões de crescimento infantil, especialmente a altura, e que as associações eram mais fortes em meninas e em crianças nascidas de mães que fumaram durante o primeiro trimestre da gravidez. Os autores não observaram associação entre a exposição pré-natal ao cádmio e adiposidade infantil ou outras alterações metabólicas.

O estudo de Kippler *et al.* (2012), a partir de dados de uma coorte prospectiva de nascimentos realizada em zona rural de Bangladesh, avaliou os efeitos da exposição materna ao cádmio (Cd) na gravidez sobre as medidas antropométricas ao nascer. As análises evidenciaram que níveis de cádmio mais elevados (mediana, 0,63 µg / L) na urina das gestantes foram associados à diminuição do peso ao nascer e do perímetro cefálico. Um aumento de 1 µg/L no Cd urinário materno estava associado a um decréscimo de 45 g (IC95%: -82,5, -7,3) no peso médio ao nascer, assim como uma diminuição de 0,26 cm (IC 95%: -0,43, -0,088 cm) na média do perímetro cefálico ao nascimento. No entanto, as associações pareciam estar limitadas às meninas, com poucas evidências de efeitos nos meninos.

Johnston *et al.* (2014), realizaram uma pesquisa a partir de uma coorte prospectiva de gestantes em Durham, Carolina do Norte. Neste estudo foram examinadas as relações entre os níveis de cádmio durante a gravidez, e os desfechos do parto, como baixo peso ao nascer, prematuridade, comprimento e perímetro cefálico. As participantes do estudo apresentaram um nível médio de Cd no sangue de 0,46 µg/L com um intervalo de <0,08 a 2,52 µg/L. Altos níveis de Cd no sangue materno ($\geq 0,50$ µg/L) durante a gravidez foram inversamente associados ao percentil do peso ao nascer por idade gestacional ($p = 0.007$) e associada ao aumento da chance de 1,98 (IC 95%: 1,30, 3,02) de bebês nascerem pequenos para a idade

gestacional ($p < 0,001$). Esses efeitos observados foram independentes do status de tabagismo (JOHNSTON *et al.*, 2014).

Em um estudo de revisão sistemática realizada por Tsai *et al.* (2019), em coortes asiáticas, no que tange a exposição ao cádmio, constatou que a exposição pré-natal ao cádmio estava associada a desfechos ao nascer, especialmente ao peso ao nascer. Essa revisão apontou que alguns estudos de coorte de nascimentos entre mulheres grávidas na Ásia evidenciaram níveis mais altos de Cd na urina ($< 0,5 \mu\text{g/L}$), em comparação aos níveis de cádmio na população feminina estadunidense (MG: $0,160 \mu\text{g} / \text{L}$) de acordo o CDC (Centers for Disease Control and Prevention / USA).

Dentre os metais, o cádmio parece ser o mais implicado com baixo peso ao nascer (TSAI *et al.*, 2019). Até recentemente, este resultado era atribuído apenas às mães tabagistas (PEREIRA *et al.*, 2017), onde há uma forte associação com a exposição ao cádmio (PARK *et al.*, 2017). Os estudos de coortes, que perscrutam as exposições das gestantes e seus efeitos sobre o feto e a criança, indicaram outros efeitos ao longo da infância, e até mesmo da vida adulta, paradigma ancorado na teoria das origens fetais das doenças (BARKER *et al.*, 2004). Ainda existem muitas interrogações sobre os efeitos tardios da exposição pré-natal ao cádmio, dúvidas que serão sanadas com o avanço destes estudos longitudinais.

2.5.3.2 Chumbo

O chumbo pode ser encontrado em todos os meios ambientais. Oriundo de atividades humanas, incluindo queima de combustíveis fósseis, mineração e manufatura, o chumbo tem muitos usos diferentes. É usado na produção de baterias, munições, produtos de metal (solda e tubos) e dispositivos para proteção da emissão dos raios-X. Por seus efeitos danosos à saúde, o chumbo componente da gasolina, tintas e produtos cerâmicos, calafetagem e solda de tubos foi reduzido nos últimos anos em quase todos os países (ATSDR, 2019).

O limite atual aceitável para Chumbo (Pb) no sangue em crianças é de $5 \mu\text{g/dL}$ (CDC, 2016); no entanto, a Agência de Proteção Ambiental (EPA), os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Academia Americana de Pediatria reconhecem que não há um nível seguro. A gravidez é uma das janelas mais vulneráveis à exposição à poluição, e o Pb é um metal reconhecidamente tóxico que pode atravessar a placenta, e pode estar associado à restrição do crescimento fetal, parto prematuro e ruptura prematura de membranas (SANCHEZ-GUERRA *et al.* 2019).

A exposição materna ao chumbo resulta da inalação, dieta e / ou alimentação em áreas

de trabalho contaminadas por chumbo. Este metal se acumula no tecido ósseo e se mobiliza durante a gravidez e lactação. A exposição ao chumbo é reconhecidamente tóxica para o neurodesenvolvimento. Recentemente, estudos sobre exposição pré-natal ao chumbo identificaram uma ação como obesogênico tardio, ou seja, podendo levar à obesidade na infância ou na vida adulta. Embora o mecanismo molecular responsável pela obesidade tardia induzida por chumbo seja desconhecido, existem algumas hipóteses: polimorfismos genéticos no receptor de vitamina D devido à sua ação tóxica de inibição do metabolismo do cálcio regulado pelo receptor da vitamina D; atividade como disruptor endócrino, interrompendo as vias de sinalização endócrina e, assim, contribuindo para a obesidade (LEASURE *et al.*, 2008).

A revisão sistemática de La Merrill e Birnbaum (2011) avaliou a exposição pré-natal a poluentes químicos com obesidade infantil. Em relação ao chumbo, o estudo encontrou evidências robustas de neurotoxicidade do chumbo nas exposições pré-natais, com conseqüente impactos no neurodesenvolvimento. No entanto, as evidências científicas sobre a ação obesogênica do chumbo ainda são escassas.

Um estudo experimental com camundongos estimou a exposição pré-natal ao chumbo e o efeito obesogênico tardio na prole. A pesquisa assinalou que a exposição a doses baixas a moderadas do chumbo durante a gestação, produziu obesidade tardia e disfunção motora e de coordenação na prole; efeito observado apenas nos ratos machos. Seus resultados indicam que com doses altas de chumbo na gestação não foi observado efeito obesogênico, assim como a exposição a níveis baixos e médios da prole após o nascimento não redundou em aumento do peso corporal (FOX *et al.* 2012).

Wang *et al.* (2019), através de informações da coorte de nascimento da Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, investigaram a associação do chumbo nos eritrócitos das gestantes, com sobrepeso ou obesidade em seus filhos. Esta pesquisa também dosou o chumbo no sangue total das crianças, com média de idade de 8 anos. Nesta amostra de uma população urbana dos Estados Unidos da América, os resultados sugerem que a exposição materna elevada ao chumbo foi associada a um risco aumentado de sobrepeso ou obesidade intergeracional. Além disso, a administração de folato na gestação parece ter um efeito protetor para efeitos adversos do chumbo nas crianças.

Para avaliar a hipótese de que a exposição pré-natal ao chumbo altera a metilação do DNA de alguns genes, resultando em menor peso ao nascer e crescimento rápido, o estudo de Nye *et al.* (2016) utilizando dados da coorte NEST (Newborn Epigenetic Study) concluiu que crianças nascidas de mulheres com níveis de chumbo no tercil superior (0,62–9,37 µg / dl)

apresentaram menor peso ao nascer ($\beta = -0,41$, EP = 0,15, $p = 0,01$) e ganho rápido de peso aos 2-3 anos de idade (OR = 12,32, IC 95% = 1,25-121,30, $p = 0,03$). Dentre os resultados, também observaram alteração na metilação do gene *MEG3* DMR ($\beta = 1,57$, EP = 0,82, $p = 0,06$), influenciando a expressão fenotípica do gene.

Perng *et al.* (2019) fazem uma descrição das várias etapas e cortes do estudo ELEMENT (Projeto de Exposição Precoce a Tóxicos Ambientais no México). O estudo avaliou o risco de mobilização óssea das reservas de chumbo maternas interferirem no desenvolvimento fetal e dos bebês. Os resultados, em relação aos desfechos perinatais, sugeriram que a mobilização óssea do chumbo durante a gravidez poderia aumentar o risco de abortamento, baixo peso ao nascer e menor perímetro cefálico. Indicaram ainda que, a ingestão de níveis adequados de cálcio durante a gravidez e lactação, reduzia a reabsorção de chumbo do osso materno e, portanto, os níveis de chumbo em circulação. Com dados do mesmo estudo ELEMENT, Afeiche *et al.* (2011) evidencia que um aumento de 1 desvio padrão no chumbo patelar materno em ($\mu\text{g/g}$) foi associado a uma diminuição de 130,9g no peso de nascimento IC 95% (-227 a -34,4).

O chumbo é um dos produtos químicos mais estudados ao redor do mundo. Seus efeitos deletérios para a saúde humana são inequívocos, e várias evidências científicas resultaram em políticas de redução de chumbo nos processos produtivos e nos respectivos produtos para diminuir a exposição da população em vários países. No entanto, ainda há grande exposição ao chumbo de diversas origens, inclusive em processos de trabalhos não formais, sobretudo em países em desenvolvimento, que expõem indivíduos e comunidades a este metal. Seus mecanismos de ação na fisiologia humana não estão totalmente esclarecidos, e ainda há lacunas do conhecimento sobre todo seu potencial de efeitos danosos à saúde humana e ao ambiente. Neste sentido, torna-se fundamental a realização de pesquisas que esclareçam os possíveis danos para a saúde, e principalmente aquelas que investiguem as exposições intraútero, que possam trazer à baila, discussões e elucidações sobre o processo de origem das doenças e que possibilitem gerar novas políticas de prevenção e mitigação dos malefícios das exposições para a saúde das crianças.

2.5.3.3 Arsênio

O Arsênio é utilizado para fabricar madeira. Seus compostos orgânicos são usados como agrotóxicos, principalmente em cultura de algodão e arroz. As formas de exposição ao arsênio podem ser através da alimentação e da água ou através do ar contendo arsênio;

inalação de serragem ou queima de fumaça de madeira tratada com arsênio; ou exposição ocupacional, em um trabalho que envolva fundição de cobre ou chumbo, tratamento de madeira ou aplicação de pesticidas. De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, o nível de arsênio na água potável não deve exceder 10 µg/L (SMITH; LINGAS; RAHMAN, 2000). O arsênio é tóxico para a saúde humana e a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classifica o arsênio inorgânico como cancerígeno. Estudos em animais mostram que grandes doses de arsênio durante a prenhez podem causar baixo peso ao nascer, malformações fetais e até morte fetal. O arsênio pode atravessar a placenta e estar presente no leite materno (ATSDR, 2013).

O estudo de Lin *et al.* (2014) buscou avaliar a relação de concentração urinária de arsênio e obesidade em crianças escolares do ensino fundamental e ensino médio em Taiwan. A média de idade das crianças variou de 8 a 12 anos, e a concentração média de arsênio da água da torneira na cidade de Taipei foi de 0,7 µg/L (variação de não detectável até 4,0 µg/L). Os resultados mostraram que níveis mais altos de IMC ($24,23 \pm 0,21$) e maiores concentrações de arsênio total ($23,01 \mu\text{g/L} \pm 1,16$) aumentaram significativamente os valores do índice de resistência à insulina-HOMA-IR ($4,39 \pm 0,33$; $p < 0,0001$), podendo resultar em diabetes e obesidade e outros distúrbios cardiometabólicos na idade adulta.

A exposição intraútero ao arsênio foi avaliada pelo estudo de Saha *et al.* (2012) através de uma coorte em Bangladesh que investigou a relação da concentração urinária de arsênio em gestantes (mediana: 80 µg/L; Limites: 25-400 µg/L) e na urina de crianças (mediana: 34 µg/L; Limites: 12-159 µg/L) com peso e comprimento das crianças desde o nascimento até os dois anos de idade. Os autores do estudo verificaram uma relação inversa entre as concentrações de arsênio e o peso e comprimento em meninas aos 18 e 21 meses de idade. Aos 18 meses, as meninas do quarto quintil tiveram mais chance (OR = 1,57; IC: 1,02 a 2,40) de redução de peso em 300g e redução de 0,7 cm no comprimento, em comparação às meninas do primeiro quintil; esta relação também foi observada aos 21 meses nas meninas (OR = 1,58; IC: 1,05 a 2,37).

2.5.3.4 Mercúrio

O mercúrio (Hg) é um contaminante ambiental onipresente em todo o mundo que pode persistir no meio ambiente e se bioacumula como metilmercúrio (MeHg) na cadeia alimentar. O mercúrio elementar é um metal natural que é introduzido principalmente no ar, água e alimentos de usinas de queima de carvão, atividades de mineração artesanal e

aplicações industriais. Para o público em geral, o consumo de peixe ou frutos do mar contendo MeHg é a principal fonte de exposição para mercúrio (CARDENAS *et al.*, 2017),

O mercúrio é comprovadamente tóxico e a exposição pré-natal pode levar a desfechos neurológicos e cerebrais. O caso mais emblemático da literatura é o da Baía de Minamata, onde crianças, filhos de mães que consumiram peixes e frutos do mar contaminados, apresentaram diversos comprometimentos neurológicos, malformações cerebrais, dentre outros (HARADA, 1995).

Estudos epidemiológicos prospectivos recentes mostraram que mesmo a exposição pré-natal moderada ou de baixo nível ao mercúrio no útero, típica do consumo regular de peixes, pode estar associada a deficiências cognitivas em crianças (CARDENAS *et al.*, 2017).

Efeitos neurológicos da exposição ao mercúrio estão bem consolidados na literatura científica, tanto em adultos, como na exposição pré-natal, no entanto, outros efeitos estão despontando e novas investigações são necessárias para avaliar a exposição intraútero ao mercúrio. Skalny *et al.* (2016) realizaram uma revisão para verificar a hipótese de que altas concentrações de mercúrio podem levar à obesidade e a exposição de fetos a altas concentrações de mercúrio, em mães obesas, podem estar associada aos transtornos do espectro do autismo. A quase totalidade dos estudos revistos pelos autores indicou uma correlação muito significativa entre mercúrio no sangue da mãe e no sangue do cordão, incluindo mercúrio total e metilmercúrio. Essa revisão encontrou estudos que associavam obesidade a alta concentração de mercúrio, mas não classificou a força das evidências, e concluiu que há necessidade de estudos experimentais e clínicos para demonstrarem a relação de altas concentrações de mercúrio, obesidade materna e transtornos do autismo.

O estudo de Wang *et al.* (2019) utilizando dados de uma coorte de nascimentos – “Boston Birth Cohort” (BBC), com acompanhamento até os 15 anos de idade, avaliou o mercúrio nos glóbulos vermelhos das mães (coletado de 1 a 3 dias após o parto) para correlacionar com sobrepeso ou obesidade em seus filhos. Os níveis de mercúrio materno foram associados positivamente ao sobrepeso ou obesidade infantil entre as idades de 2 a 15 anos. O risco relativo (RR = 1,24, IC 95% 1,05-1,47) da criança com sobrepeso ou obesidade associado ao maior quartil de exposição ao Hg foi 24% maior do que o do quartil mais baixo. Esses padrões de associação foram semelhantes quando os autores estratificaram as faixas etárias para crianças em idade pré-escolar (2 – 5 anos), crianças em idade escolar (6 – 9 anos) e adolescentes (10 – 15 anos). A ingestão materna adequada do folato exerceu papel protetivo e atenuou a toxicidade do Hg.

Drouillet-Pinard *et al.* (2010) avaliaram associações entre contaminação por Hg e

consumo materno de frutos do mar e crescimento fetal em mulheres grávidas francesas. A população desse estudo foi a população da coorte “EDEN (Study on the pre- and early postnatal determinants of child health and development) “mãe-filho”, e avaliou gestantes e crianças até 6 anos de idade. Os resultados demonstraram que não houve associação entre o nível de mercúrio e o crescimento fetal. A falta de associação entre o nível total de mercúrio no cabelo materno e o peso ao nascer pode ser explicada pelo baixo nível médio da concentração de mercúrio no cabelo na população do estudo (0,52µg/g). Os autores citam outros dois estudos que mostram níveis de mercúrio no cabelo mais elevados, um estudo da Guiana Francesa encontrou 12,7µg/g e outro estudo da região Amazônica 12,8µg/g. Os autores consideram que ainda há um vasto campo para pesquisas entre exposição pré-natal ao mercúrio e efeitos sobre crescimento e ganho de peso em crianças.

2.5.4 Ftalatos

Os ftalatos são usados em uma infinidade de produtos de consumo, incluindo produtos de cuidado pessoal, medicamentos e plásticos. Estudos de biomonitoramento em todo o mundo indicam que há exposição universal a ftalatos entre grávidas, lactentes e crianças. A exposição ao ftalato ocorre por ingestão, inalação ou absorção dérmica. Além disso, os ftalatos podem atravessar a placenta, resultando em exposição do conceito. Depois de absorvidos, os ftalatos são rapidamente hidrolisados em seus respectivos metabólitos. Os ftalatos não persistem no corpo e têm meia-vida biológica curta (<24 horas), no entanto, a exposição repetida e a longo prazo, pode levar à desregulação endócrina (BRAUN *et al.*, 2017).

Maresca *et al.* (2016) a partir de dados de um estudo de coorte de nascimentos realizado pela Universidade de Columbia, USA, avaliou a exposição a ftalatos, e seus nove metabólitos, para testar a hipótese de que a exposição pré-natal a ftalatos e seus metabólitos aumenta o risco de obesidade em crianças. Foram realizadas dosagens urinárias de ftalatos e metabólitos, e medidas antropométricas como peso e altura das crianças aos 3, 5 e 7 anos de idade. Os autores não observaram associação entre a exposição a estes poluentes e um maior risco de obesidade (MARESCA *et al.*, 2016).

Os ftalatos podem interferir na ação ou no metabolismo dos hormônios androgênicos, dos hormônios da tireóide e de glicocorticoides. Estudos (YAO *et al.*, 2016; JOHNS *et al.*, 2015 *apud* BRAUN *et al.*, 2017) em animais e humanos mostraram que alguns ftalatos podem reduzir a concentração de tiroxina e triiodotironina em mulheres grávidas e crianças. Além

disso, a exposição ao ftalato pode afetar a saúde da prole causando estresse oxidativo (FERGUSON *et al.*, 2015 *apud* BRAUN *et al.*, 2017), ou via reprogramação epigenética do feto e da placenta (La ROCCA *et al.*, 2015 *apud* BRAUN *et al.*, 2017). Apesar dos seus efeitos no metabolismo hormonal, a revisão sistemática de Braun *et al.* (2017) não encontrou evidências consistentes para associações entre a exposição precoce ao ftalato e a adiposidade infantil ou o risco de obesidade.

A exposição humana a disruptores endócrinos é generalizada. Bisfenol A, ftalatos e poluentes orgânicos persistentes são detectáveis em todas as faixas etárias e localizações geográficas nos EUA. Estudos epidemiológicos e em animais sugerem que os ftalatos e o bisfenol A têm efeitos adversos no peso ao nascer, promovem o desenvolvimento da obesidade infantil e afetam adversamente o desenvolvimento do trato reprodutivo masculino. No entanto, ainda não há um consenso nos estudos que apontem evidências sólidas, corroborando estas teorias (DIVALL, 2013).

2.5.5 Piretróides

Piretróides são ésteres sintéticos derivados das piretrinas que ocorrem naturalmente em plantas, mais especificamente o crisântemo. São utilizados amplamente como inseticidas, inclusive de uso doméstico. A população em geral pode estar exposta a piretróides através de alimentos, sobretudo legumes e frutas, bem como através da água contaminada pela aplicação do inseticida, através da inalação do ar ambiente após o uso do produto, e a exposição dérmica ocorre através do uso de produtos que contenham piretróide. Sua natureza lipofílica confere uma distribuição para tecidos gordurosos do corpo humano e seu alvo de ação é principalmente o sistema nervoso (ATSDR, 2003).

Uma revisão sistemática realizada por Saillenfait; Ndiaye; Sabate (2015), aponta que piretróides podem estar relacionados com efeitos sobre a fertilidade masculina e no crescimento intrauterino (SAILLENFAIT; NDIAYE; SABATE, 2015), assim como em alterações perinatais, como prematuridade e baixo peso ao nascer (LING *et al.*, 2018).

O estudo de Coker *et al.* (2018) avaliou metabólitos de piretróides na urina de gestantes coletadas antes, ou logo depois do parto, para investigar a relação desses poluentes com o peso das crianças participantes de um estudo de coorte realizado na África do Sul. Foram analisados o IMC, peso para idade e peso para comprimento medidos com 1 ano e com dois anos de idade. Os 4 metabólitos estudados foram ácido *cis*- (2,2-dibromovinil) -2,2-dimetilciclopropano-1-carboxílico (*cis*-DBCA), *c é* ácido -3- (2,2-diclorovinil) -2,2-

dimetilciclopropano carboxílico (*cis*-DCCA), ácido *trans*-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropano carboxílico (*trans*-DCCA), ácido 3-fenoxibenzoico (3PBA). Os resultados mostraram que *cis*-DCCA foi significativamente associado a menor IMC para idade ($a\beta = -0,16$ [IC de 95%: $-0,30, -0,02$], $p = 0,03$) e peso para altura ($a\beta = -0,16$ [95% IC: $-0,30, -0,02$], $p = 0,03$). Para cada metabólito piretróide, houve diferenças importantes por sexo, com associações negativas significativas observadas apenas em meninos. Nas meninas, as associações foram consideravelmente mais fracas em comparação com as associações nos meninos e não houve um padrão consistente nas associações de piretróides entre as meninas.

O estudo de Huang *et al.* (2018) analisou metabólitos de piretróides na mesma população Sul-africana que o estudo de Coker *et al.* (2018). Neste estudo, os autores analisaram a interação de metabólitos de piretróides na urina materna com IMC, peso para idade e peso por comprimento em crianças entre 3 e 5 anos de idade. O objetivo foi avaliar se esta população mantinha relação de exposição a piretróides com diminuição do IMC, como medido no outro estudo aos dois anos de idade. Nas análises de interação, os metabólitos dos piretróides foram mais fortemente associados ao tamanho dos meninos. Um aumento de 10 vezes no *trans*-DCCA foi associado a uma diminuição de $0,3 \text{ kg/m}^2$ entre os meninos (intervalo de confiança de 95% [CI] = $-0,57, -0,11$), enquanto nas meninas houve uma diminuição de $0,06 \text{ kg/m}^2$ (IC de 95% = $-0,35, 0,22$), embora houvesse evidência estatística limitada de interação ($P = 0,16$).

Uma revisão sistemática realizada por Roberts *et al.* (2012) investigou a exposição de crianças a herbicidas, inseticidas e rodenticidas. Nesta revisão fica evidente que uma das principais fontes de exposição de crianças, e até mesmo adultos, a piretróides é através de resíduos alimentares (inseticidas presentes nos produtos agrícolas) bem como em produtos domésticos de controle de pragas. Estudos desta revisão mostraram que a exposição crônica a inseticidas piretróides pode provocar sintomas neurológicos (miofasciculações, alteração de consciência, convulsões etc.) e sintomas no trato gastrointestinal (diarreias). Os autores descreveram que piretróides são possivelmente carcinógenos segundo classificação da EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Esta revisão concluiu que ainda há pouco conhecimento sobre os efeitos crônicos dos piretróides em crianças e enfatizou a necessidade de mais estudos sobre a temática.

2.6 JUSTIFICATIVA

A importância de se avaliar os efeitos dos poluentes químicos sobre o peso é decorrente da importância desta medida antropométrica, seja como peso de nascimento ou ganho de peso como preditor da saúde do recém-nascido e da criança (BRASIL, 2002). O peso de nascimento é o melhor indicador de saúde do recém-nascido, no que tange às questões do desenvolvimento intraútero, e o melhor parâmetro de avaliação para ocorrência da mortalidade infância (UNICEF; WHO, 2004). O peso ao nascer pode ser influenciado por fatores como doenças e idade maternas, infecções, paridade, peso da gestante, condições socioeconômicas, tabaco, idade gestacional, sexo dos bebês, entre outros (WILCOX, 2001; UNICEF; WHO, 2004). O acompanhamento do ganho de peso e a velocidade do ganho de peso são fundamentais na avaliação da saúde das crianças, pois o peso é o primeiro parâmetro a sofrer alteração em crianças ante a um efeito adverso à sua saúde. O ganho de peso sofre influência de fatores como, tipo e quantidade da alimentação, qualidade da atenção à saúde e condições socioeconômicas, assim como de condições intrínsecas dos agravos à saúde e fatores genéticos (ALMEIDA *et al.*, 2002; MATOS, 2011).

Muitos estudos científicos descrevem que a exposição pré-natal, e na primeira infância, aos poluentes ambientais, pode ter influência no peso de nascimento e no ganho de peso infantil, ao longo do processo de crescimento e desenvolvimento (quadros 4 e 5).

No entanto, não existe um padrão na literatura sobre o tipo de efeito decorrente da exposição a poluentes específicos sobre o peso de nascimento e o ganho de peso. A literatura mostra que a exposição a um mesmo poluente ambiental em estudos diferentes e com populações diferentes, pode ter efeitos distintos sobre o peso de nascimento e o ganho de peso em crianças. Em decorrência da exposição intraútero, o mesmo poluente pode tanto atuar diminuindo o peso de nascimento (quadro 4: chumbo – AFEICHE *et al.* (2011), como promovendo o aumento do ganho de peso (quadro 5: chumbo - NYE *et al.*, (2017). Os quadros 4 e 5, abaixo, trazem uma síntese do que foi explorado no referencial teórico, evidenciando os efeitos sobre o peso de nascimento e ganho de peso na infância, a partir da exposição aos poluentes de interesse nesse estudo.

O quadro 3 apresenta os estudos que avaliaram a exposição pré-natal, e os resultados sugerem que o chumbo, cádmio e piretroides diminuem o peso de nascimento, e as bifenilas policloradas (PCB) estão associadas com aumento do peso no nascimento.

Quadro 3 - Peso no nascimento e exposição pré-natal a poluentes ambientais

DIMINUEM O PESO DE NASCIMENTO		
Poluente	Efeito	Referência
Cádmio	Níveis elevados de Cd no sangue materno foram associados ao menor peso ao nascer ($\beta = -51.89$, $ep = 24.20$, $p = 0.03$).	Vidal <i>et al.</i> (2015)
	Correlação negativa significativa entre o Cd no sangue materno de fumantes e o peso ao nascer ($r = -0,25$; $p < 0,001$)	Menai <i>et al.</i> (2012)
	Aumento de $1 \mu\text{g} / \text{L}$ no Cd urinário materno foi associado a um decréscimo de 45 g no peso médio ao nascer (IC95%: $-82,5$, $-7,3$).	Kippler <i>et al.</i> (2012)
	Níveis elevados de Cd ($\geq 0,50 \mu\text{g} / \text{l}$) no sangue materno foram associados a percentis de peso ao nascer menores ($p = 0,0025$)	Johnston <i>et al.</i> (2014)
Chumbo	Estudo ELEMENT, México, mostra que a mobilização de chumbo ósseo na gestante pode levar baixo peso ao nascer. Um aumento de 1-DP no chumbo patelar materno ($\mu\text{g/g}$) foi associado a uma diminuição de $130,9 \text{ g}$ no peso de nascimento (IC95%, $-227,4$ a $-34,4 \text{ g}$)	Perng <i>et al.</i> (2019); Afeiche <i>et al.</i> (2011)
Piretróide	Revisão sistemática indica que a exposição pré-natal pode levar a um baixo peso ao nascer	Saillenfait; Ndiaye (2015)
AUMENTAM O PESO DE NASCIMENTO		
PCB	O risco de nascer GIG foi maior entre os recém-nascidos com concentrações maiores de $0,1 \text{ ng} / \text{mL}$ de PCB ($p = 0,02$)	Bell <i>et al.</i> (2019)

Fonte: Elaboração própria.

Em relação ao ganho de peso na infância, os principais estudos do referencial teórico, sintetizados no quadro 5, abaixo, sugerem que os organoclorados (DDE, DDT, HCB, DCP), os metais (chumbo, arsênio, cádmio e mercúrio) e substâncias perfluoroalquílicas (PFAS) estão relacionados com aumento do ganho de peso. Os poluentes arsênio, HCH, piretroides e PCBs podem diminuir o ganho de peso em crianças.

Quadro 4 - Ganho de peso na infância e exposição a poluentes ambientais

AUMENTAM O GANHO DE PESO NA INFÂNCIA				
Poluente	Exposição	Efeito/Resultado	Referência	
Substâncias Organocloradas (POPs)	DDE	Pré-natal	8 estudos com exposição pré-natal ao DDE apontaram efeitos obesogênicos com aumento de IMC na infância.	Valvi <i>et al.</i> (2014); Mendez <i>et al.</i> (2011); Iszatt <i>et al.</i> (2015); Verhulst <i>et al.</i> (2009); Liu; Peterson (2015); Karmaus <i>et al.</i> (2009); Warner <i>et al.</i> (2017); Agay-Shay <i>et al.</i> (2013)
	DDT	Pré-natal	Aumento na concentração de DDT associado a aumento de IMC aos 12 anos de idade ($\beta = 0,26$, IC 95%: $0,03$, $0,4$)	Warner <i>et al.</i> (2017)
	HCB	Pré-natal	As crianças com concentração de HCB ($> 1,03 \text{ ng} / \text{mL}$) tiveram chance de 2,5 e 3 de apresentar sobrepeso e obesidade aos 6,5 anos de idade.	Smink <i>et al.</i> (2008)
	2,4-DCP 2,5-DCP	Crianças e adolescentes	Associação com o aumento no IMC e obesidade em crianças 6 e 18 anos. O percentil 95 e 2,5 DCP e 2,4-DCP foi de 14 e $7,5 \mu\text{g} / \text{l}$ respectivamente, com um aumento	Parastar <i>et al.</i> (2018)

			de 0,07 DP (0,04, 0,1) no escore z do IMC.	
		Crianças e adolescentes	Concentrações mais elevadas de 2,5 DCP (14,71 µg / L) e de 2,4 DCP (1,31 µg / L) mostrou associação com aumento de 0,30 DP no escore z do IMC em crianças de 12 a 19 anos	Buser; Murray; Scinicariello (2014)
Metais	Chumbo	Pré-natal	Exposição ao chumbo mediada por fatores epigenéticos pode estar associada a obesidade. O estudo mostrou forte associação da exposição pré-natal ao chumbo e aumento do escore z de ganho de peso entre 2-3 anos de idade (OR = 12,32, IC de 95% = 1,25-121,30, P = 0,03).	Nye <i>et al.</i> (2017)
	Arsênio	Crianças	Estudo com escolares em Taiwan apontou que a exposição infantil a maior concentração de As (24,54 µg / L) está relacionada com maiores IMC e resistência à insulina.	Lin <i>et al.</i> (2014)
	Mercúrio	Pré-natal	Revisão sistemática encontrou estudos que associavam obesidade exposição a alta concentração de mercúrio.	Skalny <i>et al.</i> (2016)
		Pré-natal	Os níveis de mercúrio materno foram associados positivamente ao sobrepeso ou obesidade infantil entre as idades de 2 a 15 anos. (RR = 1,87; IC 95% 1,55–2,25)	Wang <i>et al.</i> (2019)
	Cádmio	Pré-natal	Níveis maternos mais elevados de Cd (0,03µg / dL) foram associados a maior risco de obesidade aos cinco anos de idade: Cd ($\beta = 3,18$, se = 1,30, p = 0,014). O aumento de 1 ng/g de Cd no sangue materno aumenta em ~25 vezes a chance de obesidade em crianças de 5 anos.	Green <i>et al.</i> , 2018
	PFOS	Pré-natal	Maior ganho de peso aos 20 meses – concentração de PFOS no tercil superior promove aumento de 580 g de peso (IC 95%: 301, 858) quando comparadas às do tercil inferior.	Maisonet <i>et al.</i> (2012)
DIMINUEM O GANHO DE PESO NA INFÂNCIA				
Metal	Arsênio	Pré-natal	Concentração de As na urina da gestante (46-96 µg / L) determinou crianças com ~ 300g a menos de peso aos 18 meses, comparadas a concentrações menores de as urinário.	Saha <i>et al.</i> (2012)
Agrotóxicos	HCH	Pré-natal	RN expostos a altos níveis de β -HCH (3.24 ng/g) apresentaram atraso no desenvolvimento, ou seja, redução de peso e estatura. (p 0,013).	Criswell <i>et al.</i> (2017)
	PCB	Crianças	Diminuição significativa no crescimento foi associada à exposição pós-natal ao PCB-153 ($\beta = -0,10$; IC 95%: -0,19, -0,01) (coortes europeias)	Izatt <i>et al.</i> (2015)
	Piretroide	Pré-natal	Exposição pré-natal em crianças Sul-Africanas, diminuição do peso aos 2 e 3,5 anos	Coker <i>et al.</i> (2018) e Huang <i>et al.</i> (2018)

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com o referencial de crescimento e desenvolvimento dos padrões da OMS (2006), as curvas e tabelas desenvolvidas para avaliação de adequação de peso por idade são diferenciadas pelo sexo da criança, tendo como pressuposto que crianças do sexo masculino nascem maiores e ganham mais peso do que crianças do sexo feminino, devido às diferenças biológicas e hormonais entre os dois sexos, mais evidente na puberdade (WHO, 2006).

Alguns autores observaram o efeito da exposição pré-natal a poluentes sobre o peso em apenas, ou mais significativamente, em um sexo. O quadro 6, abaixo, mostra os estudos, que avaliando meninos e meninas, observaram ocorrência distinta dos efeitos dos poluentes em relação ao sexo, na população estudada. Dentre os 18 estudos apresentados no quadro

abaixo, a maioria (12 estudos) encontrou efeitos apenas no sexo feminino. Nove estudos avaliaram o efeito do DDE, e 6 estudos observaram efeitos somente, ou com mais significância, em meninas. Os estudos que avaliaram PCBs, PFAS, arsênio e cádmio observaram os efeitos apenas no sexo feminino. Os efeitos dos piretroides foram observados apenas no sexo masculino. Nesta seleção de estudos, apenas 3 se referem à diminuição do peso de nascimento, que foram os estudos que avaliaram exposição ao 2,5 DCP, ao cádmio e ao arsênio. Todos os outros estudos (15) observaram associações com aumento de peso na infância.

Quadro 5 - Diferenças no efeito da exposição pré-natal a poluentes ambientais em relação ao sexo

Poluente	Sexo	Efeito	Referência
DDE	Masculino	Crescimento rápido em meninos aos 6 meses de idade (associação entre DDE e crescimento rápido mais forte em meninos, embora sem significância estatística ($p > 0,10$). IMC elevado aos 14 meses: RR= 1,50; IC 95%: 1,11 a 2,03	Mendez (2011)
	Feminino	Aumento de IMC em meninas entre 1 e 2 anos de idade: peso para idade ($a\beta = 0,17$ [IC 95%: 0,05, 0,29]. p da interação sexual = 0,01).	Coker <i>et al.</i> (2018)
	Masculino	Bebês até 6 meses de idade no quartil superior de exposição ($> 203,1$ ng / g de lipídio) tiveram RR=1,13 IC95%:(1,01,1,26) para crescimento rápido e RR=1,15 IC95% :1,03, 1,28 para excesso de peso aos 14 meses de idade. Associação entre DDE e crescimento rápido foi mais forte nos meninos (RR = 1,18 IC95%=1,03, 1,35; P - interação = 0,04)	Valvi <i>et al.</i> (2014)
	Feminino	O aumento da exposição ao DDE foi associado a um maior peso de nascimento em meninas ($\geq 107,50$ ng / L, +424,3 gramas, IC 95% 24,29 a 824,40).	Cock <i>et al.</i> , (2016)
	Feminino	Associação com sobrepeso em crianças aos 6,5 anos e exposição pré-natal ao DDE foi observada para o segundo tercil de exposição (0,7-1,5 ng / mL) (RR ajustado = 1,67; IC de 95%: 1,10, 2,55), associação mais forte em meninas (p 0,28)	Valvi <i>et al.</i> (2012)
	Feminino	Em meninas de mães com sobrepeso foi observada associação com aumento no IMC entre 5 a 7 anos de idade ($\beta = 1,11$, $P = 0,008$)	Tang-Péronard <i>et al.</i> (2014)
	Feminino	Avaliação da exposição pré-natal ao DDE em crianças de 10 a 16 anos observou aumento do percentual de gordura total andróide e ginóide, significativamente em meninas: (gordura total: $\beta = 0,7$ DP, razão andróide-ginóide: $\beta = 0,1$, ambas $p < 0,05$).	Tinggaard <i>et al.</i> (2016)
	Masculino	Concentrações pré-natais de DDE (mediana 1.103,6 (intervalo interquartil, 612,6-2.709,8) ng / g) foram associados a com sobrepeso ou obesidade em meninos aos 9 anos: p , p '-DDE, OR = 1,97, IC 95%: 0,94, 4,13).	Warner <i>et al.</i> (2014)
	Feminino	Níveis mais baixos de insulina e adiponectina (risco para obesidade) associadas à maior concentração de DDE foram observadas exclusivamente entre as meninas (p 0,04)	Debost <i>et al.</i> (2016)
PCB	Feminino	IMC aumentado em meninas aos 7 anos de idade, filhas de mães com sobrepeso ($\beta = 2,07$, $P = 0,007$),	Tang-Péronard <i>et al.</i> (2014)
	Feminino	Risco aumentado de sobrepeso no terceiro tercil de exposição [RR = 1,70; IC 95%: 1,09, 2,64] com p 0,01 para meninas	Valvi <i>et al.</i> (2012)

2,5 DCP	Masculino	Menor peso ao nascer em meninos: menos 210 g de diferença de peso médio ao nascer entre o terceiro tercil e o primeiro tercil de 2,5-DCP (IC de 95%, 71– 348 g)	Wolff <i>et al.</i> (2008)
PFOA	Feminino	Sobrepeso e obesidade em meninas adultas aos 20 anos de idade, expostas, intraútero, a concentrações do último quartil (5,8 ng/mL) de PFOA (RR 3,1 - IC95% 1,4 a 6,9)	Halldorrsson <i>et al.</i> (2012)
Arsênio	Feminino	Maiores concentrações no (quinto quintil (273-1.632 µg / L) de arsênio materno determinavam menor peso ao nascer e ao aos seis meses de idade em meninas (p 0,003)	Saha <i>et al.</i> (2012)
Cádmio	Feminino	Atraso no crescimento infantil em meninas entre 3 meses e 4 anos de idade (menor altura e peso) ($\beta = -0,30$ (IC 95%: -0,52, -0,09) p 0,025).	Chatzi <i>et al.</i> (2019)
	Feminino	Aumento de 1 µg / L de Cd na urina materna foi associado a uma diminuição de 45 g (IC 95%: -82,5, 7,3 g) no peso ao nascer	Kippler <i>et al.</i> (2012)
Piretróides	Masculino	Metabólitos 2,2-dimetilciclopropano-1-carboxílico (cis -DBCA) e <i>trans trans</i> - DCCA) foram inversamente relacionados ao IMC para idade e peso em meninos a os dois anos de idade (p 0,02)	Coker <i>et al.</i> (2018)
	Masculino	Aumento de 10 x na concentração do metabólito <i>cis</i> - DCCA foi associado com diminuição de 0,21 kg / m ² no IMC em meninos aos 3,5 anos de idade (IC 95% = -0,41, -0,01).	Huang <i>et al.</i> (2018)

Fonte: Elaboração própria.

O referencial teórico apresentado sugere que a exposição a poluentes ambientais durante a gestação pode influenciar no peso de nascimento e ganho de peso de crianças. No entanto, para estudar o efeito da exposição a poluentes é necessário considerar fatores intervenientes, que também influenciam no peso das gestantes e dos bebês. Alguns destes fatores têm interferência tanto na exposição ao poluente quanto no peso e outros apenas interferem no peso. Etnia, escolaridade materna, tabagismo materno, doenças maternas, prematuridade, sexo, paridade, idade materna, IMC materno, aleitamento, sexo dos bebês, (VAFEIADI *et al.*, 2015; CRISWELL *et al.*, 2017; SABRA *et al.*, 2017) devem fazer parte do rol de variáveis de controle para análises em um estudo de exposição a poluentes ambientais e peso em crianças.

Este estudo busca avaliar a relação da concentração de poluentes nas amostras biológicas com o peso de nascimento e o ganho de peso nos primeiros seis meses de vida. Neste sentido, utilizou-se os dados do estudo piloto do projeto PIPA-UFRJ, avaliando a concentração dos metais (chumbo, mercúrio, cádmio, arsênio,) organoclorados (4'4 DDE), e substâncias perfluoroalquils (PFOS) no sangue do cordão umbilical e piretróides (3BPA) na urina de gestantes, e as medidas de peso de nascimento e ganho de peso, para responder à pergunta do estudo: a exposição pré-natal a poluentes ambientais interfere com o peso de nascimento e o ganho de peso até os 6 meses de idade?

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o peso de nascimento e o ganho de peso aos 6 meses de idade em relação à exposição pré-natal a poluentes ambientais de interesse

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar o perfil socioeconômico e de exposição aos poluentes ambientais de interesse na população de estudo;
2. Analisar a associação entre a exposição a poluentes ambientais e o peso ao nascer;
3. Analisar a associação entre a exposição a poluentes ambientais e o ganho de peso aos seis meses de vida.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo exploratório, longitudinal, realizado a partir de dados oriundos do estudo-piloto do Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA - UFRJ).

4.2 BASE POPULACIONAL DO ESTUDO

Este estudo utilizou dados do Estudo Piloto do Projeto PIPA realizado na Maternidade Escola da UFRJ (ME) no período de outubro de 2017 a agosto de 2018. Foram elegíveis todas as gestantes com mais que 16 anos de idade, acompanhadas no pré-natal da ME, ou em uma das 6 unidades básicas de saúde que compõem a área programática 2.1 (AP 2.1), que têm a ME como referência para o parto. Todas as gestantes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice D). Excluídos os bebês gemelares das análises.

Após o nascimento, as crianças retornaram ao ambulatório da Maternidade Escola para seguimento com a equipe do Projeto PIPA (pediatras, nutricionistas, fisioterapeutas, enfermeiros e estudantes de graduação). Foi programado o retorno com um mês para o primeiro seguimento, três meses para o segundo seguimento e seis meses para o terceiro seguimento. Para este estudo a avaliação do ganho de peso considerou as informações do terceiro seguimento.

Foram coletados amostras e dados da população de estudo em três momentos, captação da gestante, nascimento do bebê e seguimento das crianças. Durante a captação da gestante, foram coletadas amostras de sangue e urina e preenchidos questionários com informações sobre exposição a poluentes ambientais, dados de saúde materna e hábitos alimentares e de vida. No nascimento foram coletados sangue do cordão umbilical e informações sobre a idade gestacional, dados clínicos, e antropométricos. No seguimento foram coletados dados sobre exposição ambiental da criança, hábitos alimentares e medidas antropométricas das crianças que compareceram à consulta.

Para coleta de dados foram elaborados questionários baseados em instrumentos validados de coortes nacionais e internacionais, (Coorte da Universidade de Pelotas RS/Brasil e Estudo MIREC/Canada). Os instrumentos utilizados com gestantes, recém-nascidos e bebês foram:

- Questionário da Gestante (Apêndice A);
- Formulário do Recém-nascido (Apêndice B);
- Formulário de Seguimento da criança (Apêndice C).

O quadro 6, abaixo, apresenta o esquema da coleta de dados e amostras por período ao longo do Estudo piloto.

Quadro 6 - Dados e amostras coletados ao longo do estudo

	Gestação	Nascimento	6 meses
Avaliação Clínica			
Antropometria		X	X
Matriz biológica/ poluentes avaliados			
Sangue do cordão umbilical / Metais (As, Cd, Hg, Pb), compostos organoclorados (4'4 DDE), PFOS		X	
Urina (materna)/ piretróides (3BPA)	X		
Questionários			
Gestação: terceiro trimestre	X		
Nascimento		X	
Seguimento			X

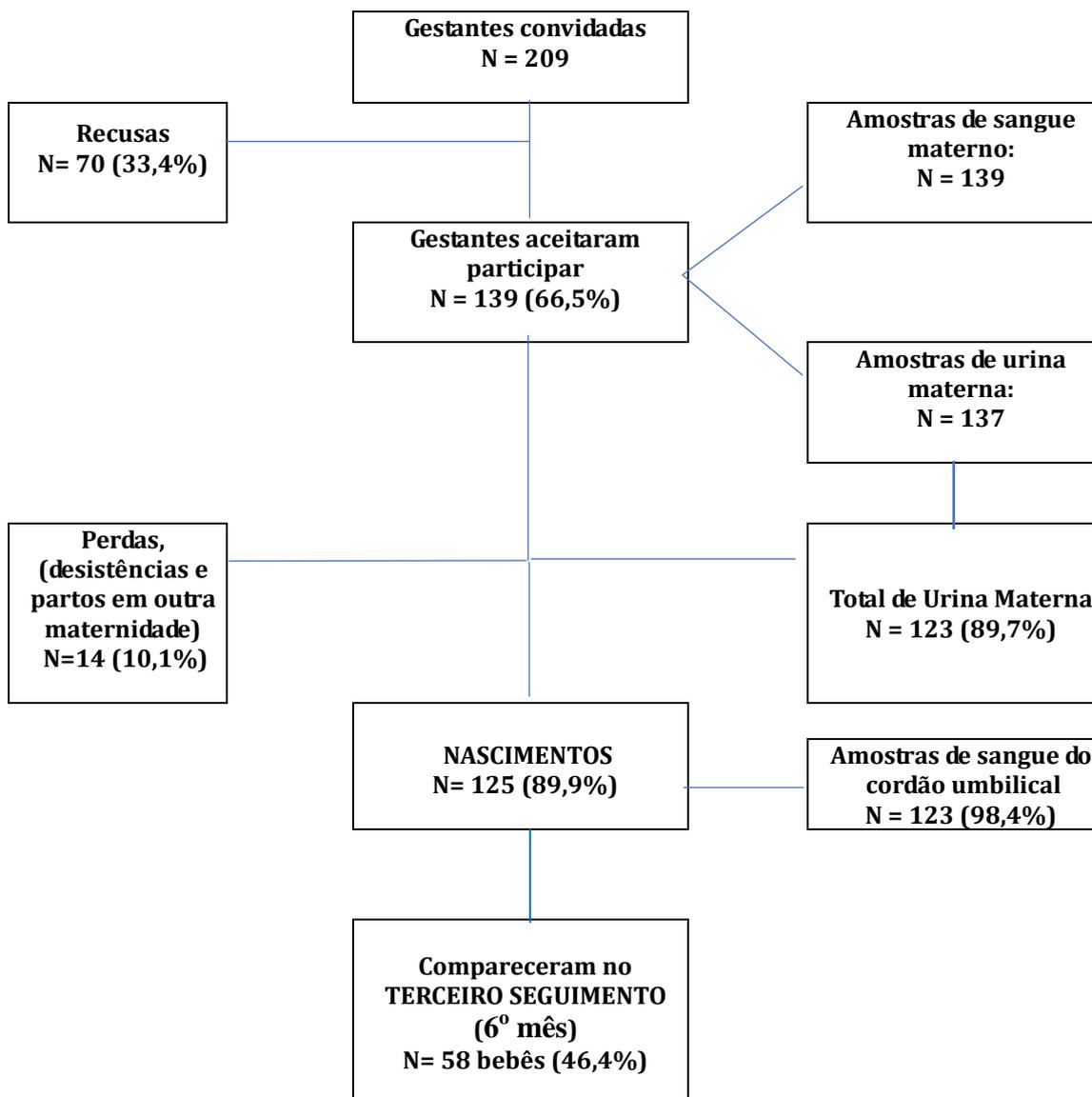
Fonte: Elaboração própria.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Bebês nascidos na Maternidade Escola cujas mães aceitaram participar do estudo, exceto gemelares. Para a análise do ganho de peso, aos seis meses de vida, a população de estudo foi constituída pelos bebês que retornaram à consulta no terceiro seguimento,

Durante a captação nas reuniões do projeto Cegonha compareceram 209 gestantes e, 139 (66,5%) destas, aceitaram participar da pesquisa. Entre as 139 gestantes participantes do projeto, 08 tiveram parto em outra maternidade e 6 desistiram de participar, o que perfaz um total de 125 (89,9%) gestantes/puérperas participantes. Houve 125 nascimentos e 58 (46,4%) bebês retornaram para a consulta no terceiro seguimento (6^o mês). A figura 2, abaixo, mostra de forma esquemática a seleção da amostra.

Figura 2 - Fluxograma de seleção da amostra



Fonte: Elaboração própria.

4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.4.1 Variáveis de Exposição

A exposição aos poluentes ambientais de interesse foi medida a partir da dosagem das concentrações das substâncias químicas, ou seus metabólitos, nas matrizes biológicas urina da gestante e sangue do cordão umbilical. Foram analisados os seguintes contaminantes ambientais:

- Metais: chumbo, arsênio, mercúrio e cádmio
- Agrotóxicos organoclorados: 4'4 DDE
- Piretroides: metabólito 3BPA
- Ácidos perfluoroalquílicos: PFOS

Os poluentes foram analisados a partir de:

- Taxa de detecção;
- Concentração dos poluentes nas matrizes biológicas.

4.4.2 Variáveis de Desfecho

Os desfechos de interesse deste estudo são o peso de nascimento e o ganho de peso nos primeiros seis meses de vida. O peso de nascimento foi obtido através do prontuário do recém-nascido. O peso dos bebês foi aferido durante as consultas de seguimento. Para calcular o ganho de peso foi diminuído o peso do nascimento do peso aferido na data da consulta do terceiro seguimento.

Para avaliar a adequação do peso do bebê ao nascimento foram utilizados os parâmetros INTERGROWTH 21 (Apêndice F) para peso de nascimento, o que permitiu a classificação em pequeno, adequado ou grande para idade gestacional. A adequação do peso dos bebês no terceiro seguimento foi balizada pelos gráficos de padrão de crescimento e desenvolvimento da OMS (Apêndice G) que utiliza o escore Z para verificação da adequação de peso por idade, sempre levando-se em consideração a idade corrigida no caso dos prematuros. Estes gráficos padrões são distintos entre meninos e meninas e, portanto, para avaliação de adequação de peso por idade, foi necessário plotar as medidas em gráficos específicos para os sexos feminino e masculino. De acordo com os padrões de peso, acima do escore Z +2, a criança está com peso elevado para idade, e abaixo do escore Z -2 a criança se encontra com peso abaixo do esperado para idade.

Para avaliação da velocidade do ganho de peso foi utilizado o mesmo padrão de crescimento e desenvolvimento da OMS, porém, através da tabela específica para velocidade de ganho de peso, que verifica a adequação do ganho de peso por faixa de idade e por sexo, de acordo com o escore Z (Apêndice H).

As medidas antropométricas do recém-nascido foram obtidas e classificadas a partir dos seguintes parâmetros:

No Nascimento:

- Peso ao nascer (dado obtido a partir do prontuário do recém-nascido)
- Baixo peso ao nascer – menor que 2500g
- Elevado peso ao nascer – maior que 4000g.
- Pequeno para idade gestacional – PIG (Abaixo do escore Z -2 do INTERGROWTH 21ST)
- Grande para a idade gestacional – GIG (Acima do escore Z +2 do INTERGROWTH 21ST)
- Adequado para idade gestacional – AIG (entre escore Z -2 e +2 do INTERGROWTH 21ST)

No Seguimento:

- Peso na consulta (balança digital, marca FILIZOLA, com a criança sem as roupas e deitada na balança, ou sentada a partir do sexto mês);
- Escore Z: maior que +2 = acima do esperado para idade; menor que -2 = abaixo do esperado para idade.
- Ganho de peso com 6 meses após o nascimento; cálculo: peso na data da consulta – peso de nascimento)
- Velocidade do ganho de peso (tabela padrão de velocidade de peso da OMS)
- Idade gestacional corrigida para os prematuros: idade cronológica no momento da consulta menos o que resta em semanas da idade gestacional para completar 40 semanas de gestação.

Portanto, as variáveis analisadas foram:

- Peso de nascimento
- Peso no terceiro seguimento (adequado ou não adequado para idade)
- Ganho de peso no terceiro seguimento (adequado ou não adequado para idade)
- Escore Z da velocidade de ganho de peso nos gráficos de padrão de crescimento por idade e por sexo

4.4.3 Variáveis Descritivas

Sociodemográficas e de saúde maternas:

- a) Estado civil
- b) Renda familiar
- c) Uso de tabaco
- d) Uso álcool
- e) Etnia
- f) Escolaridade
- g) Situação de emprego
- h) Diabetes
- i) IMC
- j) Hipertensão
- k) TORCH

4.4.4 Variáveis do perfil de saúde no nascimento

- a) Apgar
- b) Peso de nascimento
- c) Malformação
- d) Idade gestacional
- e) Adequação de peso para idade gestacional
- f) Comprimento
- g) Perímetro cefálico
- h) Crescimento intraútero
- i) Sífilis congênita

4.4.5 Variáveis de Controle

- a) Exposição ao tabaco durante a gestação (sim, não);
- b) IMC materno na gestação (Primeira consulta);
- c) Paridade (primípara, múltípara);
- d) Idade materna;
- e) Prematuridade;

- f) Amamentação com leite materno até o 6º mês de vida, exclusivo ou não;
- g) Escolaridade materna;
- h) Sexo dos bebês.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O programa SPSS (Pacote Estatístico para Ciências Sociais) para Windows, versão 21, foi utilizado para análise de dados sociodemográficos, medidas antropométricas e concentração dos poluentes nas matrizes biológicas das gestantes e bebês.

A análise descritiva dos dados foi obtida a partir de frequências simples, medidas de tendência central e variabilidade.

O perfil de exposição da população de estudo foi traçado a partir do cálculo da taxa de detecção de cada poluente no sangue e/ou na urina e da avaliação das concentrações dos poluentes nas matrizes biológicas (sangue e urina) através do cálculo das médias geométricas, mínimo e máximo e percentis destas concentrações dosadas na população de estudo.

A descrição dos desfechos estudados, peso de nascimento e ganho de peso nos primeiros seis meses de vida, foi realizada a partir do cálculo das médias, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo, das medidas de peso de nascimento dos bebês, bem como da aferição do peso e ganho de peso no terceiro seguimento de retorno.

Para avaliação da simetria ou normalidade das variáveis foram aplicados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk e verificado que o peso de nascimento obedece a uma distribuição normal ($p = 0,604$). O ganho de peso no terceiro seguimento ($p = 0,001$), assim como as concentrações de poluentes ($p = 0,000$), têm distribuição assimétrica.

A investigação da relação entre os poluentes e os desfechos de interesse (peso ao nascimento e ganho de peso) foi realizada através de 3 abordagens:

1 – Análise de correlação das concentrações de poluentes e os desfechos, peso de nascimento e ganho de peso, foi realizada utilizando-se o teste não paramétrico de correlação de Spearman.

2 – Comparação dos valores médios de peso de nascimento e ganho de peso entre os grupos de exposição, sendo:

- Detectado (exposto) e não detectado (não exposto) para os poluentes 4'4 DDE, PFOS, e 3 BPA.
- Como em todas as amostras analisadas foram detectados os 4 metais (taxa de detecção 100%) estabeleceu-se um ponto de corte no percentil 95 para os metais arsênio, cádmio e mercúrio, sendo considerado grupo exposto os bebês que apresentavam valores igual ou acima do percentil 95 e grupo não-exposto aqueles com valores abaixo desse percentil. Para o chumbo foi utilizado o valor igual ou maior do que 5µg/dL para expostos, e abaixo desse valor, para não expostos. O valor de 5µg/dL é o ponto de corte para concentração sanguínea de chumbo que representa risco à saúde para crianças até 5 anos de idade (CDC, 2016). O teste t de Student foi aplicado para a comparação das médias de peso ao nascimento entre os grupos de comparação (detectados ou $\geq P 95$ e não detectados ou $< P 95$). O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para avaliação das médias de ganho de peso entre os grupos de comparação e, também, para comparação das médias de poluentes com a classificação do ganho de peso de acordo com escore Z (adequado e não adequado).

3 – Cálculo do Risco Relativo (RR) e Odds Ratio (OR) para medir a associação entre a exposição aos poluentes (categorizados em detectado e não detectado; $\geq P 95$ ou $< P 95$) com o desfecho ganho de peso elevado (escore $z > 2$), bem como para verificar potenciais variáveis confundidoras maternas (idade, IMC, escolaridade, paridade, tabagismo) e dos bebês (sexo, prematuridade, aleitamento materno), com ajuste por meio da regressão logística para as variáveis que estiveram associadas ao desfecho ($P < 0,10$). Para p valor foram realizados os testes Qui-quadrado ou de Fisher.

4.6 ANÁLISE LABORATORIAL

4.6.1 Metais

As análises do sangue materno (SM) e do sangue do cordão umbilical (SCU) coletados, foram realizadas no laboratório do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) pelo método de Espectrometria de Massas com Fonte de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS). Após o descongelamento a amostra foi diluída acrescentando água desmineralizada à 0,5 ml da amostra até o volume de 10 ml, em seguida foi adicionado 1,0 ml de ácido nítrico 65% (HNO₃), e a amostra foi

submetida ao aquecimento a 80°C em banho maria, por 2 a 3 horas a fim de assegurar a completa digestão da matéria orgânica presente nas amostras. O limite de quantificação (LOQ) para As, Cd, PB e HG foi respectivamente foi de 0,01 µg/ 0,006 µg/L, 0,05 e 0,02 e o limite de detecção (LOD) foi 0,003 µg/ 0,002 µg/L, 0,015 e 0,007. A análise laboratorial das amostras de SM e SCU foi realizada para 117 pares completos de mãe e bebê, respectivamente 86% e 96% das amostras totais SM e SCU.

4.6.2 Piretróides

Os piretróides têm uma meia vida muito curta, por isso a avaliação laboratorial se deu através de metabolitos como o ácido 3-fenoxibenzóico (3-PBA) e o 4-fluoro,3-fenoxibenzóico (4-FPBA). A partir da urina de gestantes estes dois metabólitos foram analisados por extração em fase sólida e análise por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial com triplo quadrupolo. Foi feita a extração das amostras, sua eluição e, após isso, as amostras foram concentradas à secura, ressuspensas com padrão interno e injetadas em cromatógrafo líquido acoplado a espectrômetro de massas com triplo quadrupolo (ROSA, 2017 *apud* MARTINS, 2018).

O limite de detecção para o metabólito 3-PBA foi de 0,06 ng mL⁻¹, o limite de quantificação foi de 0,2 ng mL⁻¹ e a recuperação foi de 95%. Para o metabólito 4-FPBA o limite de detecção foi 0,05 ng mL⁻¹, de quantificação foi 0,25 ng mL⁻¹ com uma recuperação de 84% (ROSA, 2017 *apud* MARTINS, 2018).

4.6.3 Organoclorados

Os níveis de organoclorados foram avaliados pela identificação e quantificação de 26 (vinte e seis) substâncias organocloradas na população de estudo, dentre elas os HCHs (hexaclorociclohexanos), DDT (diclorodifeniltricloroetano), e derivados HCB (Hexaclorobenzeno), Mirex, PCBs bifenilas policloradas etc. Todas as 26 substâncias bem como os limites de detecção e limites de quantificação estão descritas no quadro no anexo X. Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas a 3500 rpm por 5 minutos. O plasma foi transferido para um tubo de vidro e armazenado a -20 ° C até a análise. A amostra foi preparada para procedimentos de extração e limpeza em fase sólida para, então realizar a análise de espectrometria de massa triplo quadrupolo por cromatografia gasosa (CG-MS / MS).

4.6.4 PFAS

Substâncias perfluoroalquílicas - PFOA (ácido perfluorooctanóico) e PFOS (perfluorooctanosulfonato). As amostras de soro foram armazenadas a -40 ° C em frascos de polipropileno. Os PFOA e PFOS foram determinados usando um método adaptado de Kuklenyik *et al.* (2004). Resumidamente, as amostras foram purificadas, realizada a eluição e posteriormente o extrato armazenado e reconstituído para análise por cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem. O espectrômetro de massa triplo quadrupolo com uma fonte de eletrospray API 3200 (Applied Biosystems, Foster City, CA) foi usado para detectar os analitos. Cada analito no cromatograma foi selecionado e integrado manualmente. O tempo de retenção para este gradiente foi observado em 6,9 minutos para PFOA e 7,5 e 7,9 para PFOS (e PFOS ramificado). As amostras abaixo do limite de detecção (LOD) foram excluídas das análises. Os limites de detecção para o PFOS foi de 0,24ng/mL e para o PFOA de 0,07ng/mL.

5 RESULTADOS

Houve 125 nascimentos e 58 (46,4%) bebês retornaram para a consulta no terceiro seguimento (6º mês) na ME. A apresentação dos resultados deste estudo foi dividida em 2 seções.

Na primeira seção são descritas as características socioeconômicas e de exposição aos poluentes ambientais de interesse e é analisado a associação com o peso de nascimento dos 125 recém-nascidos na ME.

Na segunda seção é analisado o ganho de peso no sexto mês de vida, em relação à exposição pré-natal aos poluentes estudados, e as características maternas e do nascimento, na população de 58 bebês que retornaram para avaliação no terceiro seguimento.

SEÇÃO 1

Com relação às características socioeconômicas familiares da população de recém-nascidos, a média de idade das gestantes foi de 28,12 anos (DP 7.01), 80% tinham mais de 10 anos de escolarização e 73,3% eram não brancas. A mediana da renda familiar foi R\$ 2.400,00, sendo o mínimo R\$165,00 e o máximo R\$8.000,00 reais. Foram consideradas com sobrepeso e obesidade 52% das gestantes. Referiram hipertensão arterial durante a gestação 13,3% e diabetes gestacional, 15,8%. O uso de álcool durante a gestação foi referido por 47,1% e exposição ao tabaco (ativo e passivo) em 50,9% das gestantes (Tabela 2).

Tabela 2 - Características sociodemográficas e perfil de saúde das gestantes

Características sociodemográficas (N)						
	Média	DP	P25	Med	P75	Min* - Max
Idade da mãe (123) (anos)	28.12	7.01	23	27	34	16 - 45
Renda familiar (119) (R\$)	2503,52	1453,70	1300,0	2400,0	3000,00	165,00 – 8000,00
Renda Per capta (119) (R\$)	891,84	641,67	477,00	766,66	1017,50	33,00 – 4000,00
% (N)						
Situação de Emprego (119)	Com Emprego		Dona de Casa			
	64,7% (77)		35,3% (42)			
Bolsa Família do Governo (121)	Sim		Não			
	20,7% (25)		79,3% (96)			

Anos de estudo (121)	< 10 anos 19,8% (24)	10 a 12 anos 52,8% (64)	>12 anos 27,2% (33)	
Etnia (120)	Não Branca 73,3% (88)	Branca 26,7% (32)		
Casada ou União estável (124)	Sim 78,5% (97)	Não 21,5% (27)		
Características clínicas e de saúde maternas				
Paridade (121)	Primíparas 39,7% (48)	Múltiparas 60,3% (73)		
IMC pré-gestacional (Kg/m ²) ** (123)	< 19,90 16,3% (20)	20 - 24,99 30,9% (38)	25 - 30 33,3% (41)	>30 19,5% (24)
Hipertensão na gravidez (120)	Sim 13,3% (16)	Não 86,2% (104)		
TORCH***(124)	Reagente 3,2 (4)	Não reagente 96,7 (120)		
Diabetes Gestacional (120)	Sim 15,8% (19)	Não 84,2% (101)		
Exposição ao tabaco	Ativo (120) 9,2% (11)	Passivo (120) 41,7% (50)		
Sim				
Não	90,8% (109)	58,3% (70)		
Consumo de álcool (121)	Sim 47,1% (57)	Não 52,9% (64)		

*Menor idade definida como 16 anos para Estudo Piloto pipa

** IMC: índice de massa corporal - (< 19,90) = Baixo; (20 - 24,99) = Normal; (25.-30) = Sobrepeso; (>30) = Obesidade

***Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes - Reagente = apenas IgG para toxoplasmose

Fonte: Elaboração própria.

Na população de recém-nascidos (125), 69 (55,2%) eram do sexo masculino, 8,0% prematuros, 6,5% apresentaram baixo peso ao nascer (< 2500g), 9,6% foram considerados GIG e 7,2% FIG, (Tabela 3).

Tabela 3 - Perfil de saúde no nascimento da população de bebês estudados

N	N (%)					
Sexo dos bebês (125)	Masc		Fem			
	69 (55,2)		56 (44,8)			
Idade Gestacional (125)	<37 semanas		37 a 42 semanas		>42 semanas	
	10 (8)		112 (89,6)		3 (2,4)	
Peso de Nascimento(g) (125)	Até 2.500		2.501 até 4.000		> 4.001	
	9 (7,2)		106 (84,8)		10(8,0)	
Tamanho por Idade Gestacional (125)	Pequeno - PIG		Adequado - AIG		Grande - GIG	
	9 (7,2)		104 (83,2)		12 (9,6)	
Peso de nascimento (g) (125)	Média	DP	P25	Mediana	P75	Mín - Max
	3288,3	506,5	3000,0	3250,0	3637,5	1755 - 4510
Perímetro cefálico (cm) (109)	Meninos a termo (60)					
	>31,9 a 36,9 Normocefálico		≤31,9 Microcefálico		>37 Macrocefálico	
	59 (98,3)		0		1 (1,7)	
	Meninas a termo (49)					
	>31,5 a 36,2 Normocefálico		≤31,5 Microcefálico		>36,2 Macrocefálico	
	44 (89,9)		2 (4,0)		3 (6,1)	
Comprimento ao nascer (107)	Meninos a termo (58)					
	≥46,3cm		<46,32cm			
	55 (94,6)		3 (5,1)			
	Meninas a termo (49)					
	≥45,6		<45,6			
	46 (93,8)		3 (6,1)			
Crescimento Intrauterino (79)	Normal			Restrito		
	74 (93,6)			5 (6,3)		
Malformação (122)	Sim			Não		
	4 (3,2)			118 (96,7)		
Apgar no 5º Minuto (123)	<7			>7		
	4 (3,3)			119 (96,7)		
Sífilis Congênita (124)	Não reagente			Reagente		
	117 (94,4)			7 (5,6)		

*Pontos de corte de peso, comprimento, perímetro cefálico, baseados no percentil 3 dos gráficos de padrões de crescimento da OMS (WHO,2006)

** Não incluídos bebês gemelares

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 4, abaixo, descreve a população de crianças do estudo de acordo com o peso de nascimento levando-se em consideração a classificação quanto à adequação do peso para idade gestacional e o sexo. Observa-se que no sexo feminino, tanto em bebês prematuros quanto a termo, a média e mediana do peso de nascimento foram maiores do que no sexo masculino, embora sem significância estatística. Todos os recém-nascidos a termo que apresentaram baixo peso (<2500g) eram do sexo masculino

Tabela 4 - Peso no nascimento e classificação da idade gestacional considerando sexo

N	Sexo (N)	Média	DP	Mediana	Mín - Máx	p
Aritmética						
Peso de Nascimento (g) (125)	Prematuros					
	Masc (7)	2603,5	653,4	2385,0	1755 - 3700	,765
	Fem (3)	2730,0	358,4	2805,0	2340 - 3045	
	A termo					
	Masc (62)	3339,9	458,3	3252,5	2040 - 4510	,988
	Fem (50)	3341,2	433,5	3315,0	2520 - 4325	
Pós-termo						
Fem (3)	3497,6	1077,6	3830,0	2293 - 4370		
Classificação do peso quanto idade gestacional (125)	Prematuros					
	Masc (7)	AIG 7 (100%)				,107
	Fem (3)	AIG 2 (66,6%)	PIG 1 (33,3%)			
	A termo					
	Masc (62)	AIG 54 (84%)	PIG 3 (4,8%)		GIG 5 (8%)	,593
	Fem (50)	AIG 40 (80 %)	PIG 4 (8%)		GIG 6 (12 %)	
Pós - termo						
Fem (3)	AIG 1 (33,3 %)	PIG 1 (33,3 %)		GIG 1 (33,3 %)		

Masc = Masculino; Fem = Feminino; AIG = adequado para idade gestacional; PIG = pequeno para idade gestacional; GIG = grande para idade gestacional; DP = Desvio Padrão

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 5 demonstra o perfil de exposição dos recém-nascidos (RNs) descrevendo as médias, percentis e limites máximo e mínimo das concentrações dos poluentes de estudo, nas matrizes biológicas, sangue do cordão umbilical e urina materna.

Todos os metais tiveram taxa de detecção de 100%, ou seja, em todas as amostras avaliadas (110) foram encontradas concentrações de metais acima do limite de detecção.

Entre as 115 amostras testadas para avaliação da exposição a compostos organoclorados, o 4'4 DDE (4'4 diclorodifenildicloroetileno) apresentou a maior taxa de detecção, 14,7% (17 amostras).

Dentre as 110 amostras analisadas para substâncias perfluoroalquílicas (PFAS), o metabólito alquílico PFOS (Ácido perfluorooctano sulfônico) foi detectado em 83 amostras (75,4%). O metabólito piretroide 3BPA foi detectado em 50,4% das amostras de urina maternas.

Tabela 5 - Perfil de exposição dos Recém-nascidos a poluentes ambientais

Concentração dos poluentes em matrizes biológicas dos recém-nascidos e lactentes									
	Amostras > DL		Média Geométrica	Min - Max	P25	P50	P75	P95	
	N	%	(IC95%)						
SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL									
Metais _ Total de amostras analisadas: 110									
Arsênio(µg/L)	110	100	10,31 (9,75 - 10,93)	4,89 - 19,94	8,65	10,71	12,81	15,96	
Cádmio (µg/L)	110	100	0,38 (0,29 - 0,50)	0,004 - 17,41	0,21	0,38	0,81	4,73	
Chumbo (µg/dL)	110	100	3,85 (3,53 - 4,19)	1,43 - 16,03	2,79	3,81	4,92	12,05	
Mercúrio(µg/L)	110	100	1,11 (0,98 - 1,28)	0,35 - 6,38	0,67	0,91	1,98	5,26	
Compostos organoclorados (ng/mL) _ Total de amostras analisadas: 115									
DDT total	30	25,6		0,030 - 6,231	0,064	0,100	0,334		
metabólitos									
4,4'- DDE	17	14,7	0,157 (0,096 - 0,255)	0,052 - 5,444	0,072	0,119	0,264	0,562	
Total PCB	11	9,48		0,050 - 1,150	0,106	0,193	0,457		
Total HCH	15	12,93		0,023 - 0,442	0,073	0,178	0,289		
Beta _ HCH	14	11,2	0,085 (0,050 - 0,143)	0,023 - 0,793	0,046	0,102	0,119	0,387	
Alfa _ HCH	6	4,8	0,154 (0,138 - 0,171)	0,138 - 0,177	0,142	0,151	0,166	0,175	
Substâncias perfluoroalquil _ Total de amostras analisadas: 110									
PFOA (ng/mL)	19	17,2	0,601 (0,418 - 0,864)	0,206 - 2,755	0,385	0,565	0,808	2,265	
PFOS (ng/mL)	83	75,4	1,498 (1,323 - 1,697)	0,512 - 5,210	0,988	1,418	2,292	3,854	
Urina da gestante 3º trimestre - Total de amostras analisadas: 123									
Metabólito 3BPA piretróide (ng mL⁻¹)	62	50,4	0,31 (0,24 - 0,38)	0,042 - 7,769	0,129	0,324	0,736	1,72	

DL = limite de Detecção;

Perdas de amostras:

Metais (As, Cd, Pb, Hg) = 15

4'4 DDE = 10

PFOS = 15

3BPA = 2

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 6 descreve o perfil de exposição da população de bebês estudados, a partir das concentrações dos poluentes metais, organoclorados (4'4 DDE), perfluoroalquis (PFOS) e piretroides (3 BPA) nas amostras biológicas, em relação a distribuição por sexo.

Os valores da concentração de chumbo no sangue do cordão umbilical, na média geométrica (4,2 µg /dL), mediana (3,99 µg /dL), mínimo (1,96 µg /dL) e máximo (16,03 µg /dL), se mostram maiores em meninas do que em meninos. A média geométrica do cádmio é maior em meninos (0,42 µg/L), e o valor máximo de cádmio se mostra mais de três vezes maior nos meninos (17,41 µg/L) do que em meninas (4,88 µg/L), porém sem significância estatística.

Observa-se que o 4'4 DDE tem média geométrica maior no sexo feminino (0,18 ng/mL) e seu valor máximo é quase 10 vezes maior nas meninas (5,44 ng/mL) do que em meninos (0,56 ng/mL). Em relação aos PFOS, as concentrações são maiores em meninos, tanto na média geométrica (1,60 ng/mL) quanto no valor máximo (5,21 ng/mL) no sangue do cordão. O metabólito 3 BPA tem média geométrica maior nas meninas (0,37 ng mL⁻¹), porém o valor máximo no sexo masculino (7,76 ng mL⁻¹) chega a cinco vezes e meia, o valor máximo das meninas (1,39 ng mL⁻¹). Nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Tabela 6 - Concentração dos poluentes no sangue do cordão e urina, estratificada por sexo

Poluente	N	Média Geométrica (IC 95%)	Mediana	Mín - Máx	N	Média Geométrica (IC 95%)	Mediana	Mín - Máx	P valor
Sangue do cordão umbilical									
Masculino					Feminino				
Chumbo (µg /dL)	61	3,6 (3,1 - 4,0)	3,36	1,43 - 14,67	49	4,2 (3,7 - 4,8)	3,99	1,96 - 16,03	,215
Arsênio (µg/L)	61	10,5 (9,8 - 11,2)	10,99	5,42 - 15,85	49	10,0 (9,8 - 11,1)	10,24	4,89 - 19,94	,625
Cádmio (µg/L)	61	,42 (.29 - ,62)	,35	,01 - 17,41	49	,34 (.23 - ,51)	,36	,00 - 4,88	,663
Mercúrio (µg/L)	61	1,0 (.92 - 1,3)	,96	,35 - 5,50	49	1,1 (.92 - 1,4)	,87	,42 - 6,38	,741
4'4 DDE (ng/mL)	61	,14 (.09 - ,23)	,13	,06 - ,56	54	,18 (.06 - ,85)	,09	,05 - 5,44	,568
PFOS (ng/mL)	60	1,60 (1,32 - 1,98)	1,42	,51 - 5,21	50	1,35 (1,15 - 1,60)	1,40	,57 - 4,10	,468
Urina Gestante									
3PBA (ng mL ⁻¹)	68	,25 (.15 - ,39)	,18	,04 - 7,76	55	,37 (.26 - ,51)	,43	,05 - 1,39	,793

Metais- chumbo, arsênio, cádmio e mercúrio; organoclorado 4'4 DDE; Perfluoroalquil - PFOS; Piretroide - 3 BPA

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 7 mostra que não houve correlação significativa ($p > 0,05$) entre o peso de nascimento e as concentrações dos poluentes analisados. Observaram-se correlações negativas entre o peso de nascimento e as concentrações de cádmio, mercúrio, 4'4 DDE e 3 BPA. Destaca-se uma correlação positiva fraca e sem significância estatística ($r = 0,141$ $p = 0,143$) entre o PFOS e o peso de nascimento. Com a estratificação por sexo, observou-se que não houve correlação significativa entre as concentrações de poluentes e o peso de nascimento, tanto na população de meninos como de meninas. O cádmio manteve uma correlação negativa com o peso de nascimento apenas no sexo masculino e o mercúrio apenas com o sexo feminino. Em relação às concentrações do metabólito piretroide (3BPA), uma correlação inversa ($r = -0,205$) com o peso de nascimento foi mantida apenas com os bebês do sexo feminino ($p = 0,133$).

Tabela 7 - Correlação da concentração de poluentes na população de bebês e peso de nascimento

Poluente	Peso Nascimento					
	N	População Total r (p valor)	N	Masculin o r (p valor)	N	Feminino r (p valor)
Sangue do cordão umbilical						
Chumbo ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	110	,044 (.647)	61	,070 (.582)	49	,007 (.963)
Arsênio ($\mu\text{g}/\text{L}$)	110	,083 (.387)	61	-,062 (.635)	49	,230 (.111)
Cádmio ($\mu\text{g}/\text{L}$)	110	-,006 (.954)	61	-,167 (.199)	49	,163 (.262)
Mercúrio ($\mu\text{g}/\text{L}$)	110	-,041 (.671)	61	,056 (.668)	49	-,188 (.195)
PFOS (ng/mL)	110	,141 (.143)	60	,204 (.117)	50	,069 (.636)
4'4 DDE (ng/mL)	115	-,003 (.977)	61	,002 (.985)	54	,034 (.807)
Urina da gestante						
3BPA (ngm/L)	123	-,058 (.525)	68	,055 (.656)	55	-,205 (.133)

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 8 foram comparadas as médias de peso de nascimento em relação a detecção ou não dos poluentes. A média de peso de nascimento foi menor no grupo exposto ao arsênio (concentração igual ou acima do percentil 95) nos recém-nascidos do sexo masculino ($p = 0,081$) e no grupo exposto ao 3 BPA nos recém-natos do sexo feminino ($p = 0,085$).

Tabela 8 - Comparação de médias de peso de nascimento entre os expostos e não expostos aos poluentes

Peso de Nascimento													
Poluentes		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
Sangue do cordão umbilical													
		População total				Masculino				Feminino			
PFOS	Detectado	75	3316,9	508,9	,586	42	3285,0	543,2	,607	33	3357,6	466,6	,771
	Não detectado	35	3260,1	505,0		18	3209,2	460,2		17	3314,1	557,6	
4'4 DDE	Detectado	17	3298,4	493,0	,957	11	3256,8	517,3	,994	06	3375,8	481,0	,816
	Não detectado	98	3291,8	515,4		50	3258,8	540,9		48	3326,2	490,2	
Arsênio	≥ 15,9	5	3302,1	618	,989	3	2745,0	342,5	,081	2	2810,0	664,6	,119
	< 15,9	105	3299,0	513		58	3295,1	528,6		47	3367,0	481,8	
Cadmio	≥ 4,73	5	3364,0	269,3	,784	3	3461,6	325,2	,523	2	3230,0	70,7	,742
	< 4,73	105	3299,0	524,6		58	3258,03	541		47	3349,2	503,9	
Chumbo	≥ 5	27	3313,5	465,4	,894	11	3199,6	338,4	,694	16	3391,8	532,0	,949
	< 5	83	3298,2	532,6		50	3283,1	568,2		33	3321,3	481,4	
Mercúrio	≥5,26	5	3022,0	209,3	,215	3	3270,0	422,6	,995	3	3140,9	215,0	,533
	< 5,26	105	3315,3	521,8		58	3267,9	540,8		46	3364,1	73,6	
Urina da gestante													
3 BPA	Detectado	62	3230,9	504,9	,301	33	3255,0	568,3	,946	29	3203,5	429,9	,085
	Não detectado	61	3325,0	498,5		35	3246,4	467,8		26	3430,6	527,6	

*Teste t para amostras independentes - comparação entre os grupos com detecção de poluentes e médias de peso de nascimento em gramas

≈ para os metais (arsênio, cádmio e mercúrio) foi utilizado ponto de corte percentil 95 da concentração (≥ percentil 95, < percentil 95)

∅ chumbo: utilizado ponto de corte 5µg/dL

Percentil 95 em µg/L

Sexo Masculino - Percentil 95 - As= 15,65; Cd = 13,10; Hg = 4,34

Sexo Feminino- percentil 95 - As = 16,95; Cd= 3,01; Hg = 6,29

Fonte: Elaboração própria.

SEÇÃO 2

Entre as mães de bebês que retornaram ao terceiro seguimento (58) observa-se que a média de idade foi de 29 anos, com mediana de renda familiar de R\$ 2500 (700,00 a 7000,00), a maioria (71,9%) era não branca e 81% possuíam 12 ou mais anos de estudo. Mais da metade das mães (57,4%) estavam com sobrepeso ou obesidade. Tinham hipertensão 15,5%, diabetes 17,2%, e 10,5% desta população eram fumantes, como mostra a tabela 9 abaixo.

Tabela 9 - Características sociodemográficas e perfil de saúde das mães no terceiro seguimento

Características sociodemográficas (N)						
	Média	DP	P25	Med	P75	Min* - Max
Idade da mãe (58) (anos)	29,34	7,22	23,75	29,50	36,25	17 - 42
Renda Familiar (51) (R\$)	2588,31	1368,35	1800,00	2500,00	3000,00	700,00 - 7000,00
Renda Per capita (51) (R\$)	1006,34	644,88	500,00	833,33	1400,00	200,00 - 3500,00
N (%)						
Anos de estudo (58)	< 11 anos		≥12 anos			
	11 (19%)		47 (81%)			
Etnia (57)	Não Branca		Branca			
	41 (71,9%)		16 (28,1%)			
Características clínicas e de saúde maternas						
Paridade (57)	Primíparas		Multíparas			
	27 (47,4%)		30 (52,6%)			
IMC pré-gestacional (Kg/m ²) ** (54)	< 19,90		20 - 24,99		25 - 30	
	9 (16,7%)		14 (25,9%)		20 (37%)	
	>30					
	11 (20,4%)					
Hipertensão (58)	Sim		Não			
	9 (15,5%)		49 (84,5%)			
Diabetes (58)	Sim		Não			
	10 (17,2%)		48 (82,8%)			
Tabagismo Materno (57)	Sim		Não			
	6 (10,5%)		51 (89,5%)			
Consumo de álcool (58)	Sim		Não			
	27 (46,6%)		31 (53,4%)			

*Menor idade definida como 16 anos para Estudo Piloto pipa

** IMC: índice de massa corporal - (< 19,90) = Baixo; (20 - 24,99) = Normal; (25.-30) = Sobrepeso; (>30) = Obesidade

Fonte: Elaboração própria.

Na população de bebês (58) que retornaram ao terceiro seguimento (idade entre 163 e 227 dias), 62,1% (36) eram de meninos, e 10,3% (6) eram prematuros. O ganho de peso entre o nascimento e o terceiro seguimento variou entre 2750 e 6875g e 17,5% tiveram ganho de peso maior que esperado para idade (escore z >+2). Nasceram grandes para idade gestacional (GIG) 12,1%, e 10,3% pequenos para idade gestacional (PIG). Mantiveram aleitamento materno (exclusivo ou não) até seis meses de idade, 69% das crianças (Tabela 10).

Tabela 10 - Características demográficas, de saúde e dados antropométricos dos bebês no terceiro seguimento

	Média	DP	P25	Med	P75	Min - Max
Peso no 3º seg (57) (g)	7979,21	1144,72	7212,50	7860,00	8742,50	5670 - 10725
Ganho de peso no 3º seg (57) (g)	4675,98	1069,47	3945,00	4410,00	5412,50	2750,00 - 6875,00
Idade (58) (dias)	187,65	11,19	181,00	185,50	191,00	163,00 - 227,00
	(N)		N (%)			
Sexo dos bebês (58)	Masc		Fem			
	36 (62,1%)		22 (37,9%)			
Idade Gestacional (58)	<37 semanas		37 a 42 semanas		>42 semanas	
	6 (10,3%)		51 (87,9%)		1 (1,7%)	
Escore Z peso 3º seg (57)	< - 2		-2 até +2		> +2	
	1 (1,75%)		53 (92,98%)		3 (5,26%)	
Escore Z ganho de peso 3º seg (57)	< - 2		-2 até +2		> +2	
	0		47 (82,4%)		10 (17,54%)	
Tamanho por Idade Gestacional (58)	Pequeno - PIG		Adequado - AIG		Grande - GIG	
	6 (10,3%)		45 (77,6%)		7 (12,1%)	
Amamentação até o 6º mês (58) (exclusiva ou não)	Sim		Não			
	40 (69%)		18 (31%)			

3º seg = terceiro seguimento

Escore Z com base nos padrões de crescimento da OMS (WHO, 2006).

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 11 faz uma classificação do ganho de peso da população de crianças do estudo com seis meses de vida. Os resultados apontam que entre os 6 prematuros, 1 (16,6%) do sexo masculino, apresentou ganho de peso acima do esperado para a faixa etária (escore Z >2). Entre as crianças nascidas a termo, 25,8% dos meninos e 5% das meninas tiveram ganho

de peso elevado para a idade na consulta do terceiro seguimento. Nenhuma criança apresentou ganho de peso abaixo de escore Z -2.

Tabela 11 - Classificação do ganho de peso no terceiro seguimento de acordo com escore Z, considerando idade gestacional e sexo

Classificação da idade Gestacional	Sexo	Escore Z	N	%	Adequação do ganho peso para idade
Prematuro	Masculino N (5)	< -2	0	0	Baixo
		-2 e +2	4	80	Adequado
		>2	1	20	Elevado
	Feminino N (1)	< -2	0	0	Baixo
		-2 e +2	1	100	Adequado
		>2	0	0	Elevado
Bebês a termo	Masculino N (31)	< -2	0	0	Baixo
		-2 e +2	23	74,1	Adequado
		>2	8	25,8	Elevado
	Feminino N (19)	< -2	0	0	Baixo
		-2 e +2	18	95	Adequado
		>2	1	5	Elevado
Pós-termo	Feminino N (1)	-2 e +2	1	100	Adequado

Classificação do ganho de peso de acordo com tabela de velocidade do ganho de peso da OMS- (WHO, 2006)

Fonte: Elaboração própria.

Sobre o ganho de peso no terceiro seguimento observa-se que este foi significativamente maior entre os bebês a termo do sexo masculino ($p = 0,001$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Ganho de peso no terceiro seguimento estratificado por sexo e por idade gestacional

	Sexo (N)	Média Aritmética	DP	Mediana	Mín - Máx	p
Ganho de peso no terceiro seguimento (g) N = 57	Prematuros					
	Masc (5)	5066,	1054,1	4555,0	4015 - 6505	,143
	Fem (1)	3320,0		3320,0	3320 - 3320	
	A termo					
	Masc (31)	4731,0	1672,5	4870,0	3140 - 6875	,001
	Fem (19)	4046,9	700,9	3950,0	2750 - 5885	
Pós- termo						
Fem (1)	5062,0		5062,0	5062, -5062		

Masc = Masculino; Fem = Feminino;

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 13, observa-se que não há correlação entre o ganho de peso e os poluentes analisados. Quando estratificado por sexo, observa-se que no sexo feminino todos os poluentes apresentam correlação inversa com o ganho de peso, sendo esta correlação moderada com o 3BPA (-,359; $p = 0,093$).

Tabela 13 - Correlação entre concentração de poluentes e ganho de peso no terceiro seguimento

Poluente	Ganho de peso 3º Seguimento					
	N	População Total r (p valor)	N	Masculino r (p valor)	N	Feminino r (p valor)
Sangue do cordão umbilical						
Chumbo (μg /dL)	51	-,075 (.600)	32	,167 (.361)	19	-,191 (.435)
Arsênio ($\mu\text{g/L}$)	51	,125(.382)	32	,209 (.250)	19	-,180 (.461)
Cádmio ($\mu\text{g/L}$)	51	-,132 (.356)	32	-,219 (.228)	19	-,127 (.604)
Mercúrio ($\mu\text{g/L}$)	51	-,067 (.861)	32	-,012 (.948)	19	-,146 (.552)
PFOS (ng/mL)	51	,150 (.403)	30	,173 (.361)	21	-,049 (.833)
4'4 DDE (ng/mL)	52	,086 (.536)	31	,027 (.884)	21	,204 (.375)
Urina da Gestante						
3PBA (ngm/L)	56	-,214 (.106)	35	-,136 (.436)	21	-,359 (.093)

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 14 apresenta a comparação de média de peso entre os grupos considerados exposto e não exposto aos poluentes. A diferença de médias de ganho de peso entre expostos e não expostos ao 3 BPA foi de 827,3 g a mais no grupo não exposto ($p = 0,096$). Quando estratificada por sexo, a diferença de médias de ganho de peso no grupo não exposto ao 3 BPA do sexo feminino é de 1224,3g maior que no grupo exposto ($p = 0,096$).

Tabela 14 - Comparação das médias de ganho de peso no terceiro seguimento e exposição aos poluentes

Ganho de peso no terceiro seguimento													
Poluentes		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
Sangue do cordão umbilical													
		População total				Masculino				Feminino			
PFOS	Detectado	34	4367,0	1702,8	,293	20	4936,0	1577,5	,244	14	3608,3	1606,4	,796
	Não detectado	17	4090,6	1401,9		10	4599,4	1059,4		7	3454,6	1578,5	
4'4 DDE	Detectado	07	5092,1	1178,4	,249	5	5171,0	1251,3	,788	2	4895,0	1400,0	,401
	Não detectado	45	4500,4	1009,4		26	4885,6	1073,5		19	3973,3	618,5	
Arsênio	≥ 15,9	2	3955,0	883,8	,409	3	4895,0	897,5	,974	2	3955,0	883,8	,790
	< 15,9	49	4641,4	1049,9		29	4939,2	194,0		17	4088,7	771,9	
Cadmio	≥ 4,73	1	4580,0	-	,734	0	-	-	-	2	3990,0	834,3	,947
	< 4,73	50	4615,2	1055,5		32	4935,0	1069,0		17	4084,6	776,0	
Chumbo	≥ 5	13	4558,3	1260,0	,721	8	5076,1	1263,5	,744	5	3730,0	758,7	,404
	< 5	38	4633,7	979,3		24	4888,0	1022,3		14	4197,7	746,2	
Mercúrio	≥5,26	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	< 5,26	51	4614,52	1044,9		32	4935,0	1069,0		19	4074,6	758,2	
Urina da gestante													
3 BPA	Detectado	26	3866,2	1827,2	,096	16	4538,8	1541,3	,324	10	2969,3	1850,8	,096
	Não detectado	30	4693,5	1451,0		19	4968,5	1647,5		11	4193,6	860,9	

* Teste de Mann-Whitney para amostras independentes – comparação entre os grupos com detecção ou não de poluentes e ganho de peso no terceiro seguimento em gramas para os metais (arsênio, cadmio e mercúrio) foi utilizado ponto de corte percentil 95 da concentração (≥ percentil 95 corresponde aos detectados, < percentil 95, não detectados) para o chumbo, utilizado ponto de corte 5µg/dL (≥5 corresponde a detectados; < 5 corresponde a não detectados)

Percentil 95 em µg/L

Sexo Masculino - Percentil 95 - As= 15,65; Cd = 13,10; Hg = 4,34

Sexo Feminino- percentil 95 - As = 16,95; Cd= 3,01; Hg = 6,29

Fonte: Elaboração própria.

A comparação das médias de concentração dos poluentes e a classificação de ganho peso, de acordo com escore Z, expressas na tabela 15, mostra que as médias das concentrações de arsênio ($p = 0,046$) e de 4'4 DDE ($p = 0,036$) foram significativamente maiores entre aquelas crianças com ganho de peso elevado no terceiro seguimento. Importante destacar que a taxa de detecção do 4'4 DDE foi inferior a 20%, o que retraiu as médias geométrica e aritmética deste poluente, puxando os valores para próximo ao zero, não perfazendo uma relação de linearidade entre o desfecho e a concentração do poluente. Desta forma ocorreu significância estatística ($p = 0,036$) nas diferenças das médias, porém sem relevância numérica ou biológica na diferença das médias de concentração do 4'4 DDE entre detectados (0,03 ng/mL) e não detectados (0,02 ng/mL).

Tabela 15 - Comparação entre as médias da concentração de poluentes e classificação do ganho de peso no 3º seguimento de acordo com escore Z

Poluentes	Escore Z de ganho de peso		Média de concentração do poluente		p
	3º seguimento	N		DP	
Sangue do cordão umbilical					
Arsênio ($\mu\text{g/L}$)	Elevado	8	12,6	2,53	,046
	Adequado	43	10,4	3,29	
Cádmio ($\mu\text{g/L}$)	Elevado	8	,44	,27	,756
	Adequado	43	,77	1,17	
Chumbo ($\mu\text{g/dL}$)	Elevado	8	4,96	3,91	,660
	Adequado	43	4,59	3,55	
Mercúrio ($\mu\text{g/L}$)	Elevado	8	1,23	1,03	,856
	Adequado	43	1,10	,67	
PFOS (ng/mL)	Elevado	8	1,17	1,04	,874
	Adequado	43	1,36	1,33	
4'4 DDE (ng/mL)	Elevado	8	,03	,05	,036
	Adequado	44	,02	,09	
Urina da gestante					
Piretróide -3	Elevado	10	,14	,31	,383
BPA (ng mL-1)	Adequado	46	,36	1,18	

Teste de Mann-Whitney para amostras independentes – comparação entre os grupos com ganho de peso acima do esperado para idade e a concentração de poluentes metais (arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio), PFOS, 4'4 DDE e 3 BPA;

Foi considerado escore Z elevado acima de +2

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 16 apresenta o OR (Odds Ratio) de exposição aos poluentes e ganho de peso acima do esperado no terceiro seguimento. Os resultados sugerem que a exposição intraútero ao 4'4 DDE representa 6 vezes mais chance de ganho de peso elevado (escore $Z > 2$) no terceiro seguimento (IC 95% 1,03 – 34,90).

Tabela 16 - Razão de chances (Odds Ratio) de expostos aos poluentes e ganho de peso elevado no terceiro seguimento

Poluente	N	Odds Ratio	IC 95%	p
Arsênio	51	,837	,739 - ,947	,534
Cádmio	51	,840	,744 - ,948	,663
Chumbo	51	1,98	,401 - 9,774	,396
Merúrio	51	**	**	**
PFOS	51	1,60	,288 - 8,96	,586
4'4 DDE	52	6,00	1,03 - 34,90	,046
Piretroide 3 BPA	56	,447	,103 - 1,94	,275

Para os metais arsênio, cádmio, e mercúrio foi utilizada o percentil 95% para categorizar expostos e não expostos, já que todas as amostras analisadas apresentaram concentração de metais

Para o chumbo, utilizado ponto de corte de 5 µg /dL

** dentre as 51 amostras, nenhuma apresentou concentração de mercúrio acima do percentil 95%

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 17, a classificação do escore Z do ganho de peso no terceiro seguimento (adequado; $Z > 2$: elevado) foi analisada em relação às possíveis variáveis intervenientes relacionadas ao ganho de peso, sexo do bebê, alimentação com leite materno até o sexto mês de vida (não-exclusiva), prematuridade, escolaridade materna, IMC materno, paridade e tabagismo maternos e exposição ao 4'4 DDE. Análise de regressão logística foi realizada, considerando variável independente 4'4 DDE como exposição principal (variável categórica exposto ou não exposto) e o desfecho como presença (escore $Z > 2$) ou ausência (escore Z adequado) de ganho de peso elevado como variável dependente, ajustado apenas para sexo, que apresentou um menor p valor na análise bruta. Observa-se que expostos ao 4'4 DDE tiveram 6 vezes mais chance de apresentarem ganho de peso elevado no terceiro seguimento (OR 6,00; IC95% 1,03 - 34,95; $p = 0,046$) e quando ajustado para sexo, o valor da OR é de 6,43 (IC95% ,961 - 43,04; $p = 0,055$).

Tabela 17 - Concentração de poluentes e classificação do escore Z do ganho de peso no terceiro seguimento: Risco Relativo (RR), Odds Ratio (OR)

Variável	Categoria	Escore Z de ganho de peso (N)		Análise Bruta				Modelo Ajustado		
		Adequado	>2	RR	OR	IC 95%	P valor	OR	IC 95%	P valor
4'4 DDE	Exposto	4	3	3,81	6,00	1,03 - 34,95	,046	6,43	,961 - 43,04	,055
	Não Exposto	40	5							
Sexo	Masculino	27	9	6,25	6,66	,780 - 56,96	,053	4,41	,383 - 50,84	,234
	Feminino	20	1							
Prematuridade	Sim	5	1	,66	,933	,097 - 8,98	,952			
	não	42	9							
Escolaridade	< 11 anos	7	3	2,14	,408	,085 - 1,96	,254			
	≥ 11 anos	40	7							
IMC materno	Até 24,99	20	4	1,06	1,04	,246 - 4,40	,956			
	≥ 25	24	5							
Paridade	Primípara	21	6	,61	,560	,139 - 2,52	,411			
	Múltipara	25	4							
Tabagismo	Sim	2	0	0	-	-	-			
	não	16	2							
Aleitamento materno (LM) até o 6º mês	Sim	32	7	1,21	1,31	,238- 7,22	,754			
	não	12	2							

IMC materno: até 24,9 sem sobrepeso ou obesidade; ≥ 25 com sobrepeso ou obesidade

Escore Z de ganho de peso -2 até +2 = adequado; > 2 acima do esperado para idade

A regressão logística: cálculo da OR ajustando para o modelo com maior significância (sexo)

Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

O principal achado desse estudo foi a associação positiva entre exposição pré-natal ao 4'4 DDE com uma chance 6 vezes maior de ganho de peso excessivo (escore $Z > 2$) ($p = 0,046$) aos seis meses de idade. Quando realizado ajuste para a variável sexo, obteve-se um aumento para 6,43 vezes na chance de ganho de peso excessivo no 6º mês (OR 6,43, $p = 0,055$).

O achado de associação do ganho de peso acima do esperado (escore $Z > 2$) com exposição pré-natal ao DDE é consistente com conclusões de outros estudos, embora alguns tenham encontrado resultados mais relevantes ao estratificar a população de estudo por sexo. A maior parte (6) dos estudos do referencial teórico, que avaliaram DDE, mostrou resultados mais evidentes para o sexo feminino e 2 estudos (MENDEZ,2011; VALVI, 2014;), obtiveram resultados mais significantes no sexo masculino. Neste estudo foi observado maior chance de ganho de peso aos 6 meses nos bebês do sexo masculino em relação aos bebês do sexo feminino expostos ao 4'4 DDE ($p = 0,055$).

O estudo de Mendez *et al*, 2011 concluiu que a exposição pré-natal ao DDE (acima de 71,71 ng/g primeiro quartil de exposição) foi associada com risco de 2,4 vezes maior de crescimento rápido em crianças (meninos) nos seis primeiros meses (RR = 2,47 IC 95% 1,22 a 5,00) e também, com aumento de escore z de IMC (escore $z > 1,44$), aos 14 meses, (RR = 1,64 IC 95% 1,22 a 2,18). O estudo de Valvi *et al*. (2014), também encontrou associação entre exposição pré-natal ao DDE e crescimento rápido aos seis meses no sexo masculino, onde expostos no quartil superior ($> 203,1$ ng / g de lipídio de DDE) obtiveram RR=1,13 IC95%:(1,01,1,26) e IMC elevado aos 14 meses de idade (RR=1,15 IC95% :1,03, 1,28). No presente estudo, a média geométrica de 4'4 DDE foi 0.157 ng/mL (IC 95% 0.096 – 0.255), com mínimo de 0,052 e máximo de 5,444 ng/mL. Infelizmente, as concentrações sanguíneas de DDE não foram corrigidas pela concentração de lipídeos sanguíneos, como nos dois estudos anteriormente citados e o número pequeno de constituintes da amostra dificultou uma investigação de dose dependência em relação a ocorrência do efeito de ganho de peso.

Embora os organoclorados sejam proibidos em utilização na lavoura brasileira desde 1985, o uso de DDT ainda é permitido no controle de vetores de malária. O DDE é um dos metabólitos do DDT, estes compostos são caracterizados por sua persistência no ambiente, com uma meia vida em torno de 1 a 20 anos. Devido à grande lipossolubilidade e à lenta metabolização, os organoclorados acumulam-se na cadeia alimentar e no tecido adiposo e quase todas as pessoas têm resíduos mensuráveis de derivados de DDT em suas amostras de

sangue ou tecido (D'AMATO; TORRES; MALM, 2002; MAGNARELLI, 2015). A comparação entre as concentrações de DDE entre a população deste estudo e outras populações fica prejudicada devido a técnicas de medição diferentes, bem como por unidades de medidas diferentes.

O DDE é o principal metabólito estável do DDT. A geração de metabólitos do DDT se dá a partir de reações de redução, oxidação e hidrólise. Uma vez absorvido pelo sistema linfático, o DDT e metabólitos são transportados por todo o corpo e incorporados ao tecido adiposo, devido à sua lipossolubilidade. A excreção de DDT é lenta, e DDT e DDE podem persistir no corpo humano por décadas após a exposição (ATSDR, 2019). A principal via de exposição a estes organoclorados, é a partir da alimentação, e seu principal mecanismo de ação tóxica é a atuação como disruptores endócrinos. A exposição pré-natal a substâncias disruptoras endócrinas (EDCs, sigla em inglês) pode interferir na programação das vias de sinalização endócrina (TANG - PÉRONARD, 2011) e provocar danos ou alterações na saúde, e ser perceptível somente anos ou décadas após a exposição (BRAUN, 2017).

A exposição pré-natal a disruptores endócrinos, como DDT/DDE, foi associada a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e hipotálamo-hipófise-tireoide, o que pode levar a alterações na função reprodutiva, no sistema imunológico, sistema nervoso e no equilíbrio metabólico (KHALIL *et al.*, 2014). Devido a esta associação com o eixo hipotálamo-hipofisário, esses EDCs são classificados como obesogênicos, porque atuam interferindo no metabolismo lipídico, resultando em mudanças permanentes no armazenamento de gordura e homeostase metabólica (KHALIL *et al.*, 2014; DIVALL, 2013). Os mecanismos biológicos que podem estar subjacentes a esta associação incluem alterações na função do hormônio da tireoide, que desempenha um papel importante na diferenciação de adipócitos e armazenamento de energia (TANG-PÉRONARD, 2011). Produtos químicos, chamados de obesogênicos, predisõem os indivíduos ao ganho de peso, particularmente se a exposição ocorrer no período intraútero, onde ocorre proliferação celular intensa com crescimento corporal e desenvolvimento dos sistemas orgânicos acelerados. Alguns EDCs funcionam aumentando o número de adipócitos e / ou o armazenamento de gordura nos adipócitos existentes (HEINDEL *et al.*, 2015). Ainda não está totalmente estabelecida a via de atuação do DDE como obesogênico, e mais estudos são necessários para esclarecer o mecanismo de ação que associa o DDE ao ganho de peso a partir da exposição pré-natal.

A associação da exposição pré-natal ao metabólito piretróide, 3 BPA, com ganho de peso aos seis meses de idade, mostrou que entre os bebês que tinham 3BPA detectado, a média de ganho de peso foi menor (827,3g, $p = 0,096$). Quando estratificado por sexo, a

média do ganho de peso foi menor entre as meninas (1224,3g) ($r = -0,359$; $p = 0,096$). Os resultados não são robustos do ponto de vista de significância estatística, no entanto, mostram uma similaridade com a literatura estudada que aponta a exposição aos piretróides como um fator de diminuição de peso em crianças. Matsuki, *et al*, (2020), evidenciou que a exposição pré-natal a inseticidas piretróides está associada com baixo peso ao nascer e diminuição do ganho de peso no primeiro mês de vida ($p = 0,001$). Os estudos de Cocker, (2018) e Huang, (2018) avaliando crianças com 2 anos de idade e com 3,5 anos de idade, respectivamente, encontraram associação positiva entre a diminuição do IMC e exposição pré-natal a piretróides, ambos os estudos em meninos, na África do Sul. Embora este estudo não encontre associação entre a exposição pré-natal a piretróides e baixo peso ao nascer, foi observado que a média de peso de nascimento, foi menor entre as crianças do sexo feminino expostas ao 3BPA ($p = 0,085$). A taxa de detecção de 3BPA na urina de gestantes, deste estudo, foi de 50,4% com uma média geométrica (MG) de 0,31 ng. mL (IC 95% 0,24 – 0,38). O estudo de Ding *et al* (2015), que avaliou o 3 BPA em urina de gestantes (MG 0,54 μ g / l e taxa de detecção de 82%) encontrou uma associação entre exposição pré-natal a piretróides e baixo peso ao nascer (β ajustado = $-96,76$ g por aumento de unidade \log_{10} , IC95% = $-173,15$ a $-20,37$). A exposição pré-natal a piretróides foi associada a uma redução estatisticamente significativa no peso ao nascer ($p = 0,02$) no estudo de Hanke *et al*. (2003).

Foi observado uma associação positiva entre o aumento da concentração de arsênio no sangue do cordão e o escore Z elevado de ganho de peso no sexto mês de idade ($p = 0,046$). Em relação ao peso de nascimento observou-se um efeito inverso, no sexo masculino, bebês com maiores níveis de exposição ao arsênio ($> P_{95}$) tiveram menor peso de nascimento (550,1 g a menos; $p = 0,081$). Os estudos sobre arsênio demonstram que o metal tem associação com peso em crianças, tanto na exposição pré-natal como ao longo da infância. A grande maioria dos estudos sobre exposição pré-natal ao arsênio conclui que há associação do baixo peso ao nascer com exposição pré-natal ao metal (YANG *et al.*, 2003; HOPENHAYN *et al.*, 2003; RAHMAN *et al.*, 2009; THOMAS *et al.*, 2015; HENN *et al.*, 2016).

Em relação a exposição pós-natal, o estudo de Lin *et al*. (2014) apontou que a exposição durante a infância, através da ingestão de água contaminada com arsênio, está relacionada com maiores IMCs ($24,23 \pm 0,21$) em escolares em Taiwan, (Média (MA) de As = $23,01 \mu\text{g/L} \pm 1,16$). Os autores observaram um aumento significativo dos valores do índice de resistência à insulina-HOMA-IR ($4,39 \pm 0,33$; $p < 0,0001$), podendo resultar em diabetes e obesidade e outros distúrbios cardiometabólicos na idade adulta.

No entanto, Saha *et al.* (2012) observaram uma associação da exposição pré-natal ao arsênio com uma diminuição de peso durante a infância, com maior chance de redução em 300g do peso nas crianças aos 18 meses de idade (OR = 1,57; IC: 1,02 a 2,40). Importante que haja realização de mais estudos para evidenciar a associação de exposição ao arsênio e alteração do peso em crianças.

O arsênio é considerado um metaloide por ter propriedade de metal e não metal. O arsênio, geralmente encontrado no ambiente, quando combinado com outros elementos, como oxigênio, cloro e enxofre, é conhecido como arsênio inorgânico, utilizado para tratamento de madeira. O arsênio combinado com carbono e hidrogênio é conhecido como arsênio orgânico, utilizado como agrotóxico (ATSDR, 2007). A metabolização do arsênio é realizada a partir de dois processos: 1 oxidação/redução, com conversão de arsênio pentavalente em trivalente, ou seja, a conversão do arseniato (As V) inorgânico em arsenito (As III); 2- metilação que converte o arsenito em ácido monometilarsinoso (MMA) e o ácido dimetilarsinoso (DMA) (HUGHES, 2002). O corpo humano tem a capacidade de transformar o arsênio inorgânico em formas orgânicas (ou seja, por metilação) que são mais facilmente excretadas na urina. Além disso, o arsênio inorgânico também é excretado diretamente na urina. Estima-se que por meio desses dois processos, mais que 75% da dose de arsênio absorvida é excretada na urina (ATSDR, 2007). O metabolismo do arsênio tem um papel importante em seus efeitos tóxicos (HUGHES, 2002). Como o As III (arsenito) é conhecido por ser mais tóxico que o As V(arsenato), a etapa de redução pode ser considerada bioativação em vez de desintoxicação (ATSDR,2007). Um dos mecanismos envolvidos na toxicidade induzida pelo arsênio, seria através de geração de espécies reativas de oxigênio e depleção de glutatona, resultando em estresse oxidativo (HUGHES, 2002). O estresse oxidativo, juntamente com a alteração de metilação de DNA, genotoxicidade, proliferação celular alterada, estão na base do desenvolvimento de câncer devido a exposição ao arsênio (MOHAMMED, 2015) O arsênio também parece atuar como disruptor endócrino e o estresse oxidativo parece ser um dos mecanismos de ação para ocorrência do efeito tóxico associado com vários danos provocados pelo arsênio, entre estes, as alterações endócrinas, com consequente alteração do peso em crianças a partir da exposição pré-natal ao arsênio (AHMED, 2012).

Em todas as amostras analisadas, a taxa de detecção para metais (chumbo arsênio, mercúrio e cádmio) foi 100%. Não houve achados significativos entre a concentração de metais e o peso de nascimento e ganho de peso no sexto mês de vida em relação a exposição aos outros metais analisados (chumbo, cádmio e mercúrio). Em análises com PFOS não foram

observadas associações entre a concentração do poluente e alteração do peso de nascimento e/ou ganho de peso no sexto mês de vida.

A população de participantes desse estudo foi composta por bebês, filhos de moradoras da região metropolitana do Rio de Janeiro. Quando comparamos a população de estudo à população de nascidos vivos na Cidade do Rio de Janeiro, no ano de 2018, observamos um maior percentual (55,2%) de bebês do do sexo masculino na população de estudo, em relação a população da cidade do Rio (50,9%). Em relação à idade gestacional, a população do estudo teve um percentual de 8% de prematuridade e 2,4% de pós-termo, enquanto na cidade do Rio de Janeiro 11,54% eram de prematuros e 1,73% de pós-termo. Bebês macrossômicos (> 4000g) somaram um total de 7,2% dos participantes do estudo, e 5,35% dos nascidos vivos na cidade do Rio de Janeiro (MS/SVS/DASIS/SINASC, 2018). Nossa população de estudo, em sua maioria, estava assistida no pré-natal da área programática 2.1 ou no ambulatório da Maternidade Escola, a qual pode ser determinante no menor número de prematuros em relação à população da cidade do Rio de Janeiro. A Maternidade Escola possui um ambulatório especializado em diabetes durante a gestação, o que pode estar associado com o maior percentual de bebês macrossômicos em relação a população da cidade do Rio de Janeiro.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo utilizou dados do estudo piloto da coorte de nascimentos Pipa- UFRJ, e por ser um estudo piloto, obtivemos uma amostra pequena de participantes do estudo. O tamanho da amostra dificultou a análise ajustada com maior número de variáveis.

Além disso, a falta de completude dos dados, perda de amostras e situação clínica de alguns participantes dificultaram algumas análises, o que prejudicou a obtenção de mais informações. A perda de participantes durante o seguimento contribuiu para menor número da amostra populacional. Em todas as amostras analisadas foram detectadas alguma concentração dos quatro metais estudados, no entanto, não conseguimos identificar qual a fonte de exposição das gestantes a metais. Em estudos futuros seria importante realizar análise de interação de vários poluentes simultaneamente, pois, não se pode descartar a ação conjunta de poluentes sobre o peso de nascimento e ganho de peso ao longo dos primeiros seis meses de vida. Não foi avaliada a exposição pós-natal aos poluentes, sobretudo aqueles que são excretados pelo leite materno, como os organoclorados.

6.2 PONTOS FORTES DO ESTUDO

Os dados analisados são do primeiro estudo no Brasil a avaliar concentração de vários poluentes no sangue do cordão umbilical (estudo piloto do Projeto PIPA_UFRJ), possibilitando a análise do efeito desses poluentes sobre o peso de nascimento e ganho de peso ao longo dos seis primeiros meses.

Embora a amostra tenha sido relativamente pequena, os resultados revelaram alguns achados potencialmente relevantes.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo mostram uma força de associação importante, entre a exposição pré-natal ao 4'4 DDE e o ganho de peso aumentado em crianças aos seis meses de vida. O tamanho pequeno da amostra inviabiliza evidenciar com maior precisão a magnitude da associação. Importante considerar, ainda, que as análises multivariadas ficam prejudicadas, pois vários fatores, como dieta da gestante e da criança, doenças crônicas, herança genética, dentre outros, também estão implicados no ganho de peso, para além da exposição a poluentes.

Mais estudos com o metal arsênio e o metabólito piretróide 3BPA devem ser realizados para esclarecer uma possível associação da exposição pré-natal a estes poluentes com ganho de peso em crianças.

Não houve associação significativa entre os poluentes metais (cádmio, mercúrio e chumbo), PFOS e 3 BPA com peso de nascimento ou ganho de peso em bebês. O estudo piloto do Projeto Pipa- UFRJ é o primeiro estudo no Brasil que avalia poluentes ambientais no sangue do cordão umbilical, e a partir deste estudo, muitos outros estudos devem ser estabelecidos para evidenciar melhor a relação dos poluentes com o peso de nascimento e o ganho de peso em bebês, na população de crianças brasileiras.

REFERÊNCIAS

- AFEICHE, M. *et al.* Prenatal lead exposure and weight of 0- to 5-year-old children in Mexico city. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 119, n. 10, p. 1436-1441, 2011. DOI: 10.1289/ehp.1003184.
- AGAY-SHAY, K. *et al.* Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 123, n. 10, p. 1030-1037, 2015.
- AHMED, S. *et al.* In utero arsenic exposure is associated with impaired thymic function in newborns possibly via oxidative stress and apoptosis. **Toxicological Sciences**, [s. l.], v. 129, n. 2, p. 305-314, Oct. 2012. DOI: 10.1093/toxsci/kfs202.
- ALAVIAN-GHAVANINI, A.; RUEGG, J. Understanding epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals: from mechanisms to novel test methods. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 122, n. 1, p. 38-45, 2018. DOI: 10.1111/bcpt.12878.
- ALDERMAN, H. *et al.* Evidence of impact of interventions on growth and development during early and middle childhood. In: BUNDY, D. A. P. *et al.* (ed.). **Child and adolescent health and development**. 3.ed. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development: The World Bank, 2017. Chap. 7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525234/>. Acesso em: 31 mar. 2020.
- ALEXANDER, G. R.; HIMES, J. H.; KAUFMAN, R. B. A United States national reference for fetal growth. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], n. 87, p. 163-168, 1996.
- ALMEIDA, M. A. *et al.* Mortalidade neonatal no Município de São Paulo: influência do peso ao nascer e de fatores sociodemográficos e assistenciais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 1, p. 93-107, 2002.
- AMARAL, E. I. **Avaliação da exposição ambiental ao glifosato na área agrícola da Serrinha do Mendanha**. 2009. 59 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.
- ASMUS, C. I. R. F. *et al.* A systematic review of children's environmental health in Brazil. **Annals of Global Health**, [s. l.], v. 82, n. 1, p. p. 132-148, 2016.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - ATSDR. **Toxicological profile for arsenic**: (draft for public comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2013a.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - ATSDR. **Toxicological profile for lead**: (draft for public comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2013b.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - ATSDR. **An overview of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and interim guidance for clinicians responding to patient exposure concerns**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2017.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - ATSDR. **Toxicological profile for cadmium**. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2019a. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=48&tid=15>. Acesso em: 31 mar. 2020.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - ATSDR. **Toxicological profile for lead**. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2019b. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=96&tid=22>. Acesso em: 31 mar. 2020.

BARKER, D. J. In utero programming of chronic disease. **Clinical Science**, London, v. 95, n. 2, p. 115-128, 1998.

BARRY, V. *et al.* Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. **Environmental Research**, [s. l.], n. 132, p. 62-69, 2014. DOI: 10.1016/j.envres.2014.03.025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual do Método Canguru**: seguimento compartilhado entre a Atenção Hospitalar e a Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_metodo_canguru_seguimento_compartilha_do.pdf. Acesso em: 23 out. 2020.

BELL, G. A. *et al.* Exposure to persistent organic pollutants and birth characteristics: the upstate kids study. **Epidemiology**, suppl. 2, S94-S100, 2019. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001095.

BRADLEY, E. L. *et al.* Exposure to phthalic acid, phthalate diesters and phthalate monoesters from foodstuffs: UK total diet study results. **Food Additives & Contaminants: Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment**, London, n. 30, n. 4, p. 735-742, 2013. DOI: 10.1080/19440049.2013.781684.

BRASIL, R. M. C.; SANTOS, S. R.; MOTTA, S. S. **Rotinas de Pediatria I**: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, IPPMG, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. (Cadernos de Atenção Básica, n. 11).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde**: norma técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional- SISVAN. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Cadernos de Atenção Básica, n. 33). Disponível em: <http://goo.gl/TbWYrT>. Acesso em: 24 abr. 2018.

BRAUN, J. M. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 13, n. 3, p. 161- 173, 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2016.186.

BUSER, M. C.; MURRAY, H. E.; SCINICARIELLO, F. Association of urinary phenols with increased body weight measures and obesity in children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, New York, v. 165, n. 4, p. 744-749, 2014. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.039.

CARDENAS, A. *et al.* Persistent DNA methylation changes associated with prenatal mercury exposure and cognitive performance during childhood. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 288, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-00384-5.

CAVAGNARI, B. M. Regulation of gene expression: how do epigenetic mechanisms work. **Archivos Argentinos de Pediatría**, Buenos Aires, v. 110, n. 2, p. 132- 136, Apr. 2012. Disponível em: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n2a08.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2018.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (United States). **President's task force on environmental risks and safety risks to children**. [S. l.]: CDC, 2016.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (United States). **National biomonitoring program, bisphenol a (BPA) factsheet**. [S. l.]: CDC, 2017. Disponível em: https://www.cdc.gov/biomonitoring/BisphenolA_FactSheet.html. Acesso em: 24 abr. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (United States). **Fourth Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/exposurereport/>. Acesso em: 24 abr. 2018.

CHATZI, L. *et al.* Associations of prenatal exposure to cadmium with child growth, obesity, and cardiometabolic traits. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 188, n. 1, p. 141-150, 2019. DOI: 10.1093/aje/kwy216.

COCK, M. *et al.* First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors — a dutch prospective cohort study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 11, n. 7, p. 7001-7021, 2014. DOI: 10.3390/ijerph110707001.

COCK, M., *et al.* Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and birth weight - A prospective cohort study. **Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering**, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 178-185, 2016. DOI: 10.1080/10934529.2015.1087753.

COKER, E. *et al.* Association between prenatal exposure to multiple insecticides and child body weight and body composition in the VHEMBE South African birth cohort. **Environment International**, [s. l.], n. 113, p. 122-132, 2018. DOI: 10.1016/j.envint.2018.01.016. [published correction appears in Environ Int. 2020 Aug 26;106070].

CRISWELL, R. *et al.* Persistent environmental toxicants in breast milk and rapid infant growth. **Annals of Nutrition and Metabolism**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 210-216, 2017. DOI: 10.1159/000463394.

CUNHA, A. J. L. A.; LEITE, Á. J. M.; ALMEIDA, I. S. Atuação do pediatra nos primeiros mil dias da criança: a busca pela nutrição e desenvolvimento saudáveis. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 91, n. 6, supl. 1, p. S44-S51, dez. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.07.002>.

CURTIS, A. E. *et al.* The mystery of the Z-Score. **Aorta**, Stamford, v. 4, n. 4, p. 124-130, 2016. DOI: <https://doi.org/10.12945/j.aorta.2016.16.014>.

D'AMATO, C. P.; TORRES, J. P. M.; MALM, O. DDT (Dicloro Difenil Tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 6, p. 995-1002, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000600017>.

DARLING, J. *et al.* The first thousand days: early, integrated and evidence-based approaches to improving child health: Coming to a population near you? **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 105, n. 9, p. 837-841, 2020. DOI: 10.1136/archdischild-2019-316929.

DEANS, C.; MAGGERT, K. A. What do you mean, "epigenetic"? **Genetics**, [s. l.], v. 199, n. 4, p. 887-896, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>.

DEBOST-LEGRAND, A. *et al.* Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose metabolism at birth. **Environmental Research**, [s. l.], 146, p. 207-217, Apr. 2016. DOI: 10.1016/j.envres.2016.01.005.

DEICHMANN, U. Epigenetics: the origins and evolution of a fashionable topic. **Developmental Biology**, [s. l.], v. 416, n. 1, p. 249-254, 2016. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.005.

DE LONG, N. E.; HOLLOWAY, A. C. Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, [s. l.], n. 10, p. 101-109, 2017. DOI: 10.2147/DMSO.S95296.

DELVAUX, I. *et al.* Prenatal exposure to environmental contaminants and body composition at age 7-9 years. **Environmental Research**, [s. l.], v. 132, p. 24-32, July 2014. DOI: 10.1016/j.envres.2014.03.019.

DING, G. *et al.* Prenatal exposure to pyrethroid insecticides and birth outcomes in Rural Northern China. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 264-270, 2015. DOI: 10.1038/jes.2014.86.

DIVALL, S. A. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 50-55, 2013. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835b7ee6.

DROUILLET-PINARD, P. *et al.* Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the 'EDEN mother-child' cohort. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, n. 104, n. 8, p. 1096-1100, 2010. DOI: 10.1017/S0007114510001947.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY - EPA (United States). **Environmental topics, health, children's health**: last updated on october 31, 2018. [S. l.]: EPA, 2018. Disponível em: <https://www.epa.gov/children/children-are-not-little-adults>. Acesso em: 31 mar. 2020.

EUSER A, M. *et al.* Growth of preterm born children. **Hormone Research in Paediatrics**, [s. l.], 70, p. 319-328, 2008. DOI: 10.1159/000161862.

FIGUEIRAS, A. C. *et al.* **Manual para a vigilância do desenvolvimento infantil no contexto do AIDPI**. Washington, DC: OPAS, 2005.

FISCHER, D. *et al.* Children show highest levels of polybrominated diphenyl ethers in a California family of four: a case study. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 114, n. 10, p. 1581-1584, 2006. DOI: 10.1289/ehp.8554.

FOX, D. A. *et al.* Developmental origins of adult diseases and neurotoxicity: epidemiological and experimental studies. **Neurotoxicology**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 810-816, 2012. DOI: 10.1016/j.neuro.2011.12.016.

GALLIANO, D.; BELLVER, J. Female obesity: short-and long-term consequences on the offspring. **Gynecological Endocrinology**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 626-631, 2013. DOI: 10.3109/09513590.2013.777420.

GAYON, J. From Mendel to epigenetics: history of genetics. **Comptes Rendus Biologies**, [s. l.], v. 339, n. 7-8, p. 225-230, 2016. DOI: 10.1016/j.crv.2016.05.009.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, São Paulo, n. 30, p. 695, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300032>.

GOULART, E. Infantile nutritional evaluation with the software EPI INFO (version 6.0), taking into consideration collective and individual approaches, degree and type of malnutrition. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 73, n. 4, p. 225-230, 1997.

GREEN, A. *et al.* Cadmium exposure increases the risk of juvenile obesity: A human and zebrafish comparative study. **International Journal of Obesity**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 1285-1295, 2018. DOI: 10.1038/s41366-018-0036-y.

GROSS, L. The toxic origins of disease. **PloS Biology**, San Francisco, v. 5, n. 7, p. e193, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050193>.

GUEDES, D. P. Crescimento e desenvolvimento aplicado à educação física e ao esporte. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo, v. 25, n. esp., p. 127-140, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1807-55092011000500013>.

HACK M. Follow-up for high-risk neonates. *In*: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. (ed.). **Neonatal-Perinatal Medicine**. 6th. ed. St. Louis: Mosby, 1997. p. 952-957.

HALLDORSSON, T. I. *et al.* Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 120, n. 5, p. 668-673, 2012. DOI: 10.1289/ehp.1104034.

HAN, G. *et al.* Study of between persistent organic pollutants (POPs) content in children vein blood and thyroid stimulating hormone (TSH) in the capacitors dismantlement area. **Wei Sheng Yan Jiu**, [s. l.], v. 39, n. 5, p. 580-582, 2010.

HANKE, W. *et al.* The use of pesticides in a Polish rural population and its effect on birth weight. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, [s. l.], v. 76, n. 8, p. 614-620, 2003. DOI: 10.1007/s00420-003-0471-4.

HANSON, M.; GLUCKMAN, P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 94, suppl. 6, p. 1754S-1758S, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001206>.

HARADA, M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. **Critical Reviews in Toxicology**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 1-24, 1995. DOI: <https://doi.org/10.3109/10408449509089885>.

HENN, C. B. *et al.* Prenatal arsenic exposure and birth outcomes among a population residing near a mining-related superfund site. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 124, n. 8, p.1308-1315, 2016. DOI:10.1289/ehp.1510070.

HOCHBERG Z, F. R. *et al.* Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. **Endocrine Reviews**, v. 32, n. 2, p. 159-224, 2011. DOI: 10.1210/er.2009-0039.

HOEPNER, L. A. *et al.* Bisphenol A and adiposity in an inner-city birth cohort. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], n. 124, p. 1644-1650, 2016. DOI: <http://dx.doi-org.ez29.capes.proxy.ufrj.br/10.1289/EHP205>.

HOPENHAYN, C. *et al.* Arsenic exposure from drinking water and birth weight, **Epidemiology**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 593-602, Sept. 2003. DOI:10.1097/01.ede.0000072104.65240.69.

HUANG, J. Y. *et al.* Maternal peripartum urinary pyrethroid metabolites are associated with thinner children at 3.5 years in the VHEMBE birth cohort (Limpopo, South Africa). **Environmental Epidemiology**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. e026, 2018. DOI: 10.1097/EE9.000000000000026.

HUGHES, M. F. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. **Toxicology Letters**, [s. l.], v. 133, n. 1, p. 1-16, July 2002. DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00084-x.

INTERGROWTH-21st .The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century, [2009-2014]. Disponível em: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/>. Acesso em: 21 jun. 2019.

ISZATT N, S. H. *et al.* Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth: a pooled analysis of seven European birth cohorts. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 123, n. 7, p. 730-736, 2015. DOI:10.1289/ehp.1308005.

IUGHETTI, L.; LUCACCIONI, L.; PREDIERI, B. Childhood obesity and environmental pollutants: a dual relationship. **Acta Biomedica Atenei Parmensis**, Parma, v. 86, n. 1, p. 5-16, Apr. 2015.

JAACKS, L. M. *et al.* Pre-pregnancy maternal exposure to persistent organic pollutants and gestational weight gain: a prospective cohort study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 13, n. 9, p. 905, Sept. 2016. DOI:10.3390/ijerph13090905.

JACKSON, A. A. Feeding the normal infant, child and adolescent. **Paediatric Nutrition**, [s. l.], v. 39, n. 12, p. 58-61, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2014.11.005>.

JOHNSTON, J. E. *et al.* Maternal cadmium levels during pregnancy associated with lower birth weight in infants in a North Carolina cohort. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 10, p. E109661, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0109661.

JOHNS, L. E. *et al.* Urinary phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone levels during pregnancy: a longitudinal analysis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, [s. l.], n. 13, p. 4, 2015. DOI:10.1186/1477-7827-13-4.

JOSEY, M. J. *et al.* Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. **BMC Public Health**, London, v. 19, n. 1, p. 1062, 2019. DOI: 10.1186/s12889-019-7349-1.

KADAWATHAGEDARA, M.; DE LAUZON-GUILLAIN, B.; BOTTON, J. Environmental contaminants and child's growth. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 632-641, 2018. DOI: 10.1017/S2040174418000995.

KALE, P. L. *et al.* Adequação do peso ao nascer para idade gestacional de acordo com a curva INTERGROWTH-21 st e fatores associados ao pequeno para idade gestacional. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 391-399, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-462X201800040400>.

KALISH, B. T. *et al.* Associations of prenatal maternal blood mercury concentrations with early and mid-childhood blood pressure: a prospective study. **Environmental Research**, [s. l.], n. 133, p. 327-333, 2014. DOI: 10.1016/j.envres.2014.06.004.

KARMAUS, W. *et al.* Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 143-149, 2009. DOI: 10.1136/oem.2008.041921.

KELLY, M. P. How to make the first thousand days count. **Health Promotion Journal of Australia**, [s. l.], v. 29, suppl .1, p. 17-21, 2018. DOI:10.1002/hpja.58.

KHALIL, N, CHEN, A.; LEE, M. Endocrine disruptive compounds and cardio-metabolic risk factors in children. **Current Opinion in Pharmacology**, [s. l.], n. 19, p. 120-124, 2014. DOI: 10.1016/j.coph.2014.09.015.

KIM, J. *et al.* 4,4'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and 4,4'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) promote adipogenesis in 3T3-L1 adipocyte cell culture. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [s. l.], v. 131, p. 40-5, July 2016. DOI: 10.1016/j.pestbp. 2016.01.005.

KIM, S. *et al.* Considering common sources of exposure in association studies - urinary benzophenone-3 and DEHP metabolites are associated with altered thyroid hormone balance in the NHANES 2007–2008. **Environment International**, [s. l.], n. 107, p. 25-32, 2017. DOI: 10.1016/j.envint.2017.06.013.

KIPPLER, M. *et al.* Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. (Children's Health)(Report). **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 120, n. 2, p. 284-289, 2012. DOI: 10.1289/ehp.1103711.

KROON, M. L. *et al.* The Terneuzen Birth Cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. **PloS One**, San Francisco, v. 5, n. 11, p. e13966, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0013966.

LA MERRILL, M.; BIRNBAUM, L. S. Childhood obesity and environmental chemicals. **The Mount Sinai journal of medicine**, New York, v. 78, n. 1, p. 22-48, 2011. DOI: 10.1002/msj.20229.

LAMPL, M.; THOMPSON, A. L. Growth chart curves do not describe individual growth biology. **American Journal of Human Biology**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 643-653, 2007. DOI: 10.1002/ajhb.20707.

THE LANCET. Advancing early childhood development: from science to scale. **The Lancet**, 2016. Disponível em: <https://www.thelancet.com/series/ECD2016>. Acesso em: 15 jul. 2020.

LANDRIGAN, P. J. Children's environmental health: a brief history. **Academic Pediatrics**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1-9, Jan./Feb. 2016. DOI:10.1016/j.acap.2015.10.002.

LEASURE, J. L. *et al.* Low-level human equivalent gestational lead exposure produces sex-specific motor and coordination abnormalities and late-onset obesity in year-old mice. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 116, n. 3, p. 355-361, 2008. DOI:10.1289/ehp.10862.

LEGLER, J. *et al.* The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 94, suppl. 6, p. 1933S-1938S, 2011. DOI:10.3945/ajcn.110.001669. Acesso em: 21 jun. 2019.

LI, J. *et al.* Lactational exposure of polybrominated diphenyl ethers and its association with infant developmental measurements. **Journal of Hazardous Materials**, [s. l.], n. 388, p. 122031, 2020. DOI:10.1016/j.jhazmat.2020.122031.

- LI, X. T. *et al.* Association between plasma metal levels and diabetes risk: a case-control study in China [J]. **Biomedical and Environmental Sciences**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 482-491, 2017. DOI: 10.3967/bes2017.064.
- LIN, H-C. *et al.* Arsenic methylation capacity and obesity are associated with insulin resistance in obese children and adolescents. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], n. 74, p. 60-67, 2014. DOI: 10.1016/j.fct.2014.08.018.
- LING, C. *et al.* Prenatal exposure to ambient pesticides and preterm birth and term low birthweight in agricultural regions of California. **Toxics**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 41, 2018. DOI: 10.3390/toxics6030041.
- LIU; Y.; PETERSON, K. E. Maternal exposure to synthetic chemicals and obesity in the offspring: recent findings. **Current Environmental Health Reports**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 339-347, 2015. DOI: 10.1007/s40572-015-0068-6.
- LYNCH, J.; WANG, X. L.; WILCKEN, D. E. Body mass index in Australian children: recent changes and relevance of ethnicity. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 82, n. 1, p. 16-20, 2000. <https://doi.org/10.1136/adc.82.1.16>.
- MAGNARELLI, G. Exposición ambiental a plaguicidas: biomarcadores en matrices de la tríada madre-placenta-feto. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, La Plata, v. 49, n. 1, p. 39-53, mar. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v49n1/v49n1a07.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2020.
- MAISONET, M. *et al.* Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 120, n. 10, p. 1432-1437, 2012. DOI: 10.1289/ehp.1003096.
- MALARVANNAN, G. *et al.* Dynamics of persistent organic pollutants in obese adolescents during weight loss. **Environment International**, [s. l.], n. 110, p. 80-87, 2018. DOI: 10.1016/j.envint.2017.10.009.
- MARCZYLO, E. L.; JACOBS, M. N.; GANT, T. W. Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns. **Critical Reviews in Toxicology**, [s. l.], v. 46, n. 8, p. 676-700, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1175417>.
- MARESCA, M. M. *et al.* Prenatal exposure to phthalates and childhood body size in an urban cohort. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 124, n. 4, p. 514-520, 2016. DOI: 10.1289/ehp.1408750.
- MARTINS, A. A. F. **Exposição de gestantes a inseticidas piretroides no Rio de Janeiro e suas repercussões sobre a gestação e os desfechos adversos da gravidez: Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA)**. 2019. 110 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.
- MATOS, S. M. *et al.* Velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida e excesso de peso entre 5-11 anos de idade, Salvador, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 714-722, Apr. 2011. DOI: 10.1590/s0102-311x2011000400010.

MCCLAFFERTY, H. Interactions between environmental health and pediatric obesity. **Explore**, New York, v. 4, n. 5, p. 328-332, 2008. DOI:10.1016/j.explore.2008.07.004.

MENAI, M. *et al.* Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: the EDEN mother-child cohort study. **Reproductive Toxicology**, Elmsford, NY, v. 34, n. 4, p. 622-627, Dec. 2012. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.09.002.

MENDEZ, M. A. *et al.* Prenatal organochlorine compound exposure, rapid weight gain, and overweight in infancy. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 119, n. 2, p. 272-278, 2011. DOI: 10.1289/ehp.1002169.

MEYER, A. *et al.* Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 845-850, out./dez. 1999.

MILLER, M. D. *et al.* Differences between children and adults: implications for risk assessment at California EPA. **International Journal of Toxicology**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 403-418, 2002. DOI: 10.1080/10915810290096630.

MITRO, S. D.; JOHNSON, T.; ZOTA, A. R. Cumulative chemical exposures during pregnancy and early development. **Current Environmental Health Reports**, [s. l.], n. 2, p. 367, 2015. DOI: <https://doi-org.ez29.capes.proxy.ufrj.br/10.1007/s40572-015-0064-x>.

MOHAMMED ABDUL, K. S. *et al.* Arsenic and human health effects: a review. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 828-846, 2015. DOI: 10.1016/j.etap.2015.09.016.

MONTEIRO, P.; VICTORA, C. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life – a systematic review. **Obesity Reviews**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 143-154, 2005. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x.

MORANGE, M. The relations between genetics and epigenetics: a historical point of view. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 981, p. 50-60, 2002. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04911.x.

MUMMERT, A.; SCHOEN, M.; LAMPL, M. Growth and life course health development. In: HALFON, N. *et al.* (ed.). **Handbook of life course health development**. [S. l.]: Springer, 2017. p. 405-429. DOI: 10.1007/978-3-319-47143-3_17.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (United States). Dept. of Health, Education and Welfare. **Growth curves for children, birth-18 years**: publication n° (PHS) 78-1650. Washington, DC: NCHS, 1977.

NILS, K. *et al.* Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 90, n. 7, p. 4019-4024, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2225>.

NYE, M. D. *et al.* Maternal blood lead concentrations, DNA methylation of MEG3 DMR regulating the DLK1/MEG3 imprinted domain and early growth in a multiethnic cohort. **Environmental Epigenetics**, Oxford, v. 2, n. 1, 2016. DOI: 10.1093/eep/dvv009.

PADILLA, M. A. *et al.* An examination of the association of selected toxic metals with total and central obesity indices: NHANES 99-02. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 7, n. 9, p. 3332-3347, 2010. DOI: 10.3390/ijerph7093332.

PARASTAR, S. *et al.* Association of urinary concentrations of four chlorophenol pesticides with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 4516-4523, 2018. DOI: 10.1007/s11356-017-0771-y.

PARK, S. S. *et al.* Epigenetics, obesity and early-life cadmium or lead exposure. **Epigenomics**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 57-75, 2017. DOI: 10.2217/epi-2016-0047.

PEREIRA, P. P. *et al.* Maternal Active smoking during pregnancy and low birth weight in the Americas: a systematic review and meta-analysis. **Nicotine & Tobacco Research**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 497-505, 2017. DOI: 10.1093/ntr/ntw228.

PERNG, W. *et al.* Early life exposure in Mexico to environmental toxicants (ELEMENT) Project. **BMJ Open**, London, v. 9, n. 8, p. e030427, 2019. DOI:10.1136/bmjopen-2019-030427.

RAHMAN, M. *et al.* Arsenic exposure during pregnancy and birth size: a prospective cohort study in Bangladesh. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 169, n. 3, p. 304-312, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn332>.

RAPPAZZO, K. M. *et al.* Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 14, n. 7, p. 691, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph14070691>.

RANCIÈRE, F. *et al.* Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. **Environmental Health**, [s. l.], n. 14, p. 46, 2015. DOI: 10.1186/s12940-015-0036-5.

RERKSUPPAPHOL, S.; RERKSUPPAPHOL, L. Mid-upper-arm circumference and arm-to-height ratio to identify obesity in school-age children. **Clinical Medicine & Research**, [s. l.], v. 15, n. 3-4, p. 53-58, 2017. DOI: 10.3121/cmr.2017.1365.

ROBLEDO, C. A. *et al.* Preconception maternal and paternal exposure to persistent organic pollutants and birth size: the LIFE study. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 123, n. 1, p. 88-94, 2015. DOI:10.1289/ehp.1308016.

ROCHE, A. F.; SUN, S. S. **Human growth**: assessment and interpretation. Cambridge: University Press, 2003.

ROSENBAUM, P. F. *et al.* Metabolic syndrome is associated with exposure to organochlorine pesticides in Anniston, AL, United States. **Environment International**, [s. l.], n. 108, p. 11-21, 2017. DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.017.

ROSEBOOM, T.; ROOIJ, S.; PAINTER, R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. **Early Human Development**, [s. l.], v. 82, n. 8, p. 485-491, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>.

ROVER, M. M. S. *et al.* Growth of very low birth weight preterm until 12 months of corrected age. **Journal of Human Growth and Development**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 351-356, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.90228>.

RUGOLO, L. M. S. S. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 81, n. 1, supl. 1, p. S101-S110, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572005000200013>.

SABRA, S. *et al.* Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, p. E0185645, 2017.

SAHA, K. K. *et al.* Pre- and postnatal arsenic exposure and body size to 2 years of age: a cohort study in rural Bangladesh. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 120, n. 8, p. 1208-1214, 2012. DOI: 10.1289/ehp.1003378.

SAILLENFAIT, A.; NDIAYE, D.; SABATE, J. Pyrethroids: exposure and health effects - an update. **International Journal of Hygiene And Environmental Health**, [s. l.], v. 218, n. 3, p. 281-292, 2015. DOI: 10.1016/j.ijheh.2015.01.002.

SANCHEZ-GUERRA, M. *et al.* Altered cord blood mitochondrial DNA content and pregnancy lead exposure in the PROGRESS cohort. **Environment International**, [s. l.], n. 125, p. 437-444, 2019. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.077.

SCHNEIDER, J.; BROZEK, J.; KEEN-RHINEHART, E. Our stolen figures: the interface of sexual differentiation, endocrine disruptors, maternal programming, and energy balance. **Hormones and Behavior**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 104-119, 2014. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2014.03.011

SELEVAN, S. G. *et al.* Identifying critical windows of exposure for children's health. **Environmental Health Perspectives**, v. 108, suppl. 3, n. 9, p.451-455, 2000. DOI: <https://doi.org/10.2307/3454536>.

SHAO, T. *et al.* Maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with preschool children's overweight and obesity. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, China, v. 50, n. 2, p. 123-128, 2016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.005.

SILVEIRA, P. P. *et al.* Origens desenvolvimentistas de saúde e doença (DOHaD). **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 83, n. 6, p. 494-504, dez. 2007. DOI: <https://doi.org/10.2223/JPED.1728>.

SINGHAL, A. Long-term adverse effects of early growth acceleration or catch-up growth. **Annals of Nutrition and Metabolism**, [s. l.], n. 70, p. 236-240, 2017. DOI: 10.1159/000464302.

SJÖDIN, A. *et al.* Polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and 2,2-Bis (4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethene in 7- and 9-year-old children and their mothers in the center for the health assessment of mothers and children of Salinas Cohort. **Environmental Science & Technology**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 2287-2294, 2018. DOI: 10.1021/acs.est.7b05460.

SKALNY, A. V. *et al.* Mercury as a possible link between maternal obesity and autism spectrum disorder. **Medical Hypotheses**, [s. l.], n. 91, p. 90-94, 2016. DOI:10.1016/j.mehy.2016.04.021.

SMINK, A. *et al.* Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 97, n. 10, p. 1465-1469, Oct. 2008. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00937.

SMITH, A.H., LINGAS, E.O., RAHMAN, M. Contamination of drinking-water by arsenicin Bangladesh: a public health emergency. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], n. 78, p. 1093-1103, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Nutrologia. **Avaliação nutricional da criança e do adolescente**: manual de orientação. Rio de Janeiro: SBP, 2009.

SØRENSEN, N. *et al.* Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. **Epidemiology**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 370-375, 1999. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/3703555>. Acesso em: 5 set. 2020.

TALMA, H. *et al.* Is mid-upper arm circumference in Dutch children useful in identifying obesity? **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 104, n. 2, p. 159-165, 2019. DOI:10.1136/archdischild-2017-313528.

TANAKA, T. *et al.* Association between birth weight and body mass index at 3 years of age. **Pediatrics International**, [s. l.], v. 43, p. 641-646, 2001. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2001.01468.x.

TANG-PÉRONARD, J. L. *et al.* Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 99, n. 1, p. 5-13, 2014. doi: 10.3945/ajcn.113.066720.

TANG-PÉRONARD, J. L. *et al.* Associations between exposure to persistent organic pollutants in childhood and overweight up to 12 years later in a low exposed danish population. **Obesity Facts**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 282-292, 2015. DOI: 10.1159/000438834.

TANNER, J.M. **Foetus into man**: physical growth from conception to maturity. London: Open Books, 1978.

THOMAS, S. *et al.* Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: the MIREC study. **Environmental Research**, [s. l.], v. 140, 430-439, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.018>.

TINGGAARD, J. *et al.* Prenatal pesticide exposure and PON1 genotype associated with adolescent body fat distribution evaluated by dual X-ray absorptiometry (DXA). **Andrology**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 735-744, 2016. DOI: 10.1111/andr.12194.

TRAVÉ, T. D.; TORRES, G.; OLASCOAGA, J. H. Estudio longitudinal del crecimiento em Navarra (1993 a 2007). **Anales de Pediatría**, Barcelona, v. 70, n. 6, p. 526-533, 2009.

TSAI, M. S. *et al.* Children's environmental health based on birth cohort studies of Asia (2) - air pollution, pesticides, and heavy metals. **Environmental Research**, [s. l.], n. 179(Pt A), p. 108754, 2019. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108754.

TWUN, C.; WEI, Y. The association between urinary concentrations of dichlorophenol pesticides and obesity in children. **Reviews on Environmental Health**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 215-219, 2011.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Low birthweight**: country, regional, and global estimates. New York: UNICEF; Geneva: WHO, 2004. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9280638327>. Acesso em: 21 mar. 2020.

VAFEIADI, M. *et al.* Association of prenatal exposure to persistent organic pollutants with obesity and cardiometabolic traits in early childhood: the rhea mother-child cohort (Crete, Greece). **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 123, n. 10, p. 1015-1021, 2015. DOI:10.1289/ehp.1409062.

VALENZUELA, P. M. *et al.* Pediatría ambiental: um tema emergente. **Jornal de Pediatría**, Porto Alegre, v. 87, n. 2, p. 89-99, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572011000200003>.

VALVI, D. *et al.* Prenatal exposure to persistent organic pollutants and rapid weight gain and overweight in infancy. **Obesity**, Silver Spring, v. 22, n. 2, p. 488-496, 2014. DOI: 10.1002/oby.20603.

VANDENTORREN, S. *et al.* Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth: a pooled analysis of seven european birth cohorts. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 123, n. 7, p. 730-736, 2015. DOI: 10.1289/ehp.1308005.

VARGAS; C. L.; BENEDETTI, F. J.; WEINMANN, A. R. M. Crescimento de prematuros até os dois anos de vida: revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Development**, São José dos Pinhais, v. 3, n. 1, p. 72-84, 2017. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv3n1-18>.

VERHULST, S. L. *et al.* Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. (Children's Health)(Report). **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 117, n. 1, p. 122-126, 2009. DOI: 10.1289/ehp.0800003.

VIDAL, A. C. *et al.* Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. **BMC Pharmacology and Toxicology**, London, v. 16, n. 1, p. 20, 2015. DOI: 10.1186/s40360-015-0020-2.

VRIJHEID, M. *et al.* Environmental pollutants and child health: a review of recent concerns. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [s. l.], v. 219, n. 4-5, p. 331-342, 2016. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.05.001.

VUONG, A. M. *et al.* Prenatal polybrominated diphenyl ether exposure and body mass index in children up to 8 years of age. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 124, n. 12, p. 1891-1897, 2016.

VUONG, A. M. *et al.* Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) during childhood and adiposity measures at age 8 years. **Environmental International**, [s. l.], n. 123, p. 148-155, 2019. DOI:10.1016/j.envint.2018.11.050.

WANG, G. *et al.* In utero exposure to mercury and childhood overweight or obesity: counteracting effect of maternal folate status. **BMC Medicine**, London, v. 17, n. 1, p. 216, 2019a. DOI:10.1186/s12916-019-1442-2.

WANG, G. *et al.* Association between maternal exposure to lead, maternal folate status, and intergenerational risk of childhood overweight and obesity. **JAMA Network Open**, Seattle, v. 2, n. 10, p. e1912343, 2019b. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.12343.

WARNER M, *et al.* In utero DDT and DDE exposure and obesity status of 7-year-old Mexican-American children in the CHAMACOS cohort. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 121, n. 5, p. 631-636, 2013. DOI: 10.1289/ehp.1205656.

WARNER M, *et al.* Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 179, n. 11, p. 1312-1322, 2014. DOI: 10.1093 /aje/kwu046.

WARNER, M. *et al.* Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: Tthe CHAMACOS study. **Environmental Research**, [s. l.], n. 159, p. 606-612, 2017. DOI: 10.1016/j.envres.2017.08.050.

WEI, Y.; ZHU, J.; NGUYEN, A. Urinary concentrations of dichlorophenol pesticides and obesity among adult participants in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2008. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [s. l.], n. 217, p. 294-299, 2014. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.07.003.

WOHLFAHRT-VEJE, C. *et al.* Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. **Environmental Health**, [s. l.], n. 10, p. 79, 2011. DOI: 10.1186/1476-069X-10-79.

WOLFF M. S. *et al.* Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 116, n. 8, p. 1092-1097, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.11007>.

WOODS, M. M. *et al.* Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a bayesian analysis of the HOME Study. **Environmental Health**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 115, 2017. DOI: 10.1186/s12940-017-0332-3.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Multicentre Growth Reference Study Group**: WHO child growth standards: length/ height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html. Acesso em: 14 dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION . **WHO child growth standards**: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: https://www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_velocity/en/. Acesso em: 14 dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on non communicable diseases 2014**. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 14 dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. [Geneva]: WHO, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 31 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Maternal, newborn, child and adolescent health, Guideline in development**: improving early childhood development. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/improving-early-childhood-development-who-guideline>. Acesso em: 31 mar. 2020.

YANG, C. *et al.* Persistent Organic pollutants as risk factors for obesity and diabetes. **Current Diabetes Reports**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 1-11, 2017.

YANG, C.Y. *et al.* Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. **Environmental Research**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 29-34, 2003. DOI: 10.1016/s0013-9351(02)00015-4.

YAO, H. Y. *et al.* Maternal phthalate exposure during the first trimester and serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns. **Chemosphere**, [s. l.], v. 157, p. 42-48, 2016. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.05.023.

YAP, F.; LEE, Y. S.; HY AW, M. M. H. Growth assessment and monitoring during childhood. **Ann Acad Med Singapore**, Singapore, v. 47, n. 4, p. 149-155, 2018.

YE, X. *et al.* Urinary concentrations of 2,4-dichlorophenol and 2,5-dichlorophenol in the U.S. population (National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2010): trends and predictors. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 122, n. 4, p. 351-355, 2014. DOI: 10.1289/ehp.1306816.

ZHANG, Y. *et al.* Association between exposure to a mixture of phenols, pesticides, and phthalates and obesity: comparison of three statistical models. **Environmental International**, [s. l.], n. 123, p. 325-336, 2019. DOI: 10.1016/j.envint.2018.11.076.

ZHENG, T. *et al.* Effects of environmental exposures on fetal and childhood growth trajectories. **Annals of Global Health**, San Francisco, v. 82, n. 1, p. 41-99, Jan./Feb. 2016. DOI: 10.1016/j.aogh.2016.01.008.

APÊNDICES

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DA GESTANTE

Data: ____/____/2017 Hora de início: ____:____ Entrevistador: _____

Bloco 1 – Identificação e contato			
1.1 - Nome completo: _____			
1.2 - Data de nascimento: ____/____/____		1.3 - Idade: ____ 1.4 - Número de prontuário: _____	
1.5 - Nome da mãe: _____			
1.6 - CPF: _____		1.7 - Cartão do SUS: _____	
1.8 - Local onde realiza o pré natal: _____			
1.9 - Telefone da residência: () _____		1.10 - Celular: () _____	
1.11 - Outro telefone para contato: () _____			
1.12 - Email: _____		1.13 - Facebook: _____	
1.14 - Endereço: _____			
1.15 - Número: _____		1.16 - Complemento: _____	
1.17 - Bairro: _____		1.18 - Cep: _____	
1.19 - Referência: _____			
1.20 - Vai continuar morando nesta casa após o Nascimento do bebe? () sim () Não () Não sabe			
1.21 - Se for se mudar, qual o endereço? _____ () NA			
1.22 - Número: _____		1.23 - Complemento: _____ () NA	
1.24 - Bairro: _____ () NA		1.25 - CEP: _____ () NA	
1.26 - Referência: _____		1.27 - Telefone da residência: () _____	
1.28 - Poderia fornecer o endereço e telefone do seu trabalho? () Sim () Não () Não trabalha			
1.29 - Endereço do trabalho: _____		() NA	
1.30 - Número do trabalho: _____		Complemento do trabalho: _____ () NA	
1.31 - Telefone do trabalho: () _____		Ramal: _____ () NA	
1.32 - Nome da empresa: _____		() NA	
Você poderia fornecer o contato de pelo menos 3 pessoas de sua convivência?			
Parentesco	Nome	Telefone	Endereço
Mãe		()	
Pai		()	
Irmã/irmão		()	
Amiga (o)		()	
		()	
		()	
		()	

Bloco 2 - Características sócio demográficas			
2.1 a - Qual a sua cor (informada)? () Preto () Pardo () Branco () Amarelo () Indígena () NS () NR			
2.2 - Mora com o (a) companheiro(a)? () Sim () Não () NS () NR			
2.3 - Além de você, quantas pessoas moram na sua casa? _____ 2.4 - Sua casa tem quantos cômodos? _____			
2.5 - Das pessoas que moram com você, quantas exercem uma atividade remunerada sem contar com você? _____			
2.6 - Alguém na sua casa recebe bolsa família? () Sim () Não () NS () NR 2.6 a - Quantas pessoas? _____			
2.7 - Qual a renda total de sua família? _____			
2.8 - Você exerce alguma atividade remunerada? () Sim () Não () NS () NR			
2.8a - Se sim, esta atividade é: () em casa () fora de casa () NS () NR () NA			
2.8b - Qual tipo de atividade você desenvolve? _____ () NA			
2.8.c - Trabalha há quanto tempo nesta atividade? _____ anos () NA			
2.8 d - Trabalhou durante a gestação? () Não () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre () Todos () NS () NR () NA			
2.9 - Até que ano/série você frequentou a escola? () Nunca estudou			
() Ensino Fundamental	() Ensino Médio	() Ensino Superior	() Pós graduação
() 1º ano (antigo CA)	() 1º ano	() Completo	() Especialização
() 2º ano (antiga 1ª série)	() 2º ano	() Incompleto	() Mestrado
() 3º ano (antiga 2ª série)	() 3º ano	() NS	() Doutorado
() 4º ano (antiga 3ª série)	() NS	() NR	() NS
() 5º ano (antiga 4ª série)	() NR	() NA	() NR
() 6º ano (antiga 5ª série)	() NA		() NA
() 7º ano (antiga 6ª série)			
() 8º ano (antiga 7ª série)			
() 9º ano (antiga 8ª série)			
() NS			
() NR			
() NA			

Bloco 3 - Nascimento da gestante	
3.1 a - Nasceu com baixo peso? (<2500g) () Sim () Não () NS () NR	
3.1 b - Qual o peso ao nascimento? _____	
3.2 a - Nasceu prematura? () Sim () Não () NS () NR	
3.3 b - Nasceu com quanto tempo de gestação? _____ () Meses () Semanas () NS () NR	

Bloco 4 - Gestações anteriores	
4.1 - Você Já engravidou antes desta gravidez atual? () Sim () Não () NS () NR	
4.2 - Fez fertilização artificial em gestações anteriores? () Sim () Não () NS () NR () NA	
4.3 - Quantas vezes engravidou sem contar com a atual? _____	
4.4 - Destas vezes, quantos nasceram vivos? _____ () NA	
4.5 - Teve algum parto prematuro? () Sim () Não () NS () NR () NA	
4.6 - Algum filho nasceu com baixo peso? () Sim () Não () NS () NR () NA	
4.7 - Algum filho nasceu com doença congênita? () Sim () Não () NS () NR () NA	
4.7 a - Qual doença? _____ () NA	
4.8 - Alguma gravidez anterior resultou em aborto? () Sim () Não () NS () NR () NA	
4.8 a - Se sim, quantos abortos? _____ () NA	
4.8b - Se sim, quantos foram abortos espontâneos? _____ () Não foi espontâneo () NS () NR () NA	
4.9 - Teve alguma gravidez que resultou em Mola hidatiforme? () Sim () Não () NS () NR () NA	

Bloco 5 - Pré natal da gestação atual	
5.1 - Planejou ter este filho?	()Sim ()Não ()NS ()NR
5.2 - Quanto tempo demorou para engravidar nesta gestação?	()Meses ()Anos ()NS ()NR
5.2 - Fez fertilização artificial para engravidar nesta gestação?	()Sim ()Não ()NS ()NR
5.3 - Está esperando gêmeos?	()Sim ()Não ()NS ()NR
5.4 - Qual era o seu peso antes de engravidar?	()NS ()NR
5.5 - Qual é o seu peso atual?	()NS ()NR
5.6 - Qual a sua altura?	()NS ()NR
5.7 - Teve ciclos menstruais regulares (24 a 32 dias) nos três meses antes da gestação?	()Sim ()Não ()NS ()NR
5.8 - Utilizou anticoncepcionais hormonais (pílula, injeção) nos dois meses anteriores a esta gestação?	()Sim ()Não ()NS ()NR
5.9 - Estava amamentando nos dois meses anteriores a esta gestação?	()Sim ()Não ()NS ()NR

Bloco 6 – Morbidades Pré gestacionais e gestacionais	
Quais doenças tinha antes da gestação?	
6.1 - Anemia	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.2 - Depressão	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.3 - Diabetes	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.4 - Hipertensão	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.5 - Doenças na tireóide	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.6 - Outros problemas endócrinos ou glandulares	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.7 - Doença cardíaca	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.8 - Asma ou Bronquite	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.9 - Proteinúria ou doença nos rins ou doença renal crônica	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.10 - Qualquer tipo de câncer	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.11 - Lupus	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.12 - Qualquer doença de coagulação sanguínea	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.13 - Epilepsia	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.14 - Tuberculose	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.15 - Infecção no Trato urinário (ITU)	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.16 - Qualquer anormalidade congênita ou doença genética	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.17 - Doença de crohn, doença celíaca, colite ulcerativa ou qualquer problema severo de má absorção	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.18 - Qualquer outro problema clínico?	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.18 a - Qual?	
E agora, durante a gestação, apresentou até o momento algum destes problemas de saúde?	
6.18 - Dengue	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.20 - Zika	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.21 - Chikungunya	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.22 - Hipertensão	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.23 - diabetes	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.24 - sangramento uterino mais de uma vez	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.25 - Alguma doença cardíaca	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.26 - Alguma incapacidade física que a impeça de fazer exercícios	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.27 - Descolamento de placenta	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.28 - Outros	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.28 a - Outros Qual?	

Bloco 7 – Medicações, suplementos e Vitaminas

Medicações, suplementos e vitaminas utilizadas desde o início da gestação, mesmo que tenha sido uma única vez, e até mesmo aqueles usados antes de engravidar, mas que continuou usando agora. Incluindo pilula, remédios usados para enjôo, azia, dor, tratamento de infecção urinária, infecção por baixo, pressão alta ou diabetes.

7.27 - Quais os nomes dos remédios, suplementos e vitaminas que você usou ou está usando desde o início dessa gravidez?

Nome da medicação	Motivo	Tempo de uso
7.27.r1: _____	7.27.m1 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r2: _____	7.27.m2 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r3: _____	7.27.m3 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r4: _____	7.27.m4 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r5: _____	7.27.m5 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r6: _____	7.27.m6 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r7: _____	7.27.m7 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r8: _____	7.27.m8 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r9: _____	7.27.m9 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r10: _____	7.27.m10 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r11: _____	7.27.m11 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r12: _____	7.27.m12 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r13: _____	7.27.m13 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r14: _____	7.27.m14 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r15: _____	7.27.m15 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR

Bloco 8 - Atividade física	
8.1 – Praticava atividades físicas antes de saber que estava grávida?	() Sim () Não () NS () NR
8.2 – Mudou de hábitos de atividades físicas após saber que estava grávida?	() Não () Sim, passou a fazer () Sim, deixou de fazer () NS () NR
8.3 – Está com indicação de repouso?	() Sim () Não () NS () NR
<p>Para responder as questões lembre que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal • Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal <p>Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.</p>	
8.4 a- Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?	() Nenhum () _____ dias por semana () Não sei informar
8.4 b - Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?	horas: _____ Minutos: _____
8.5a- Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA) ?	() Nenhum () _____ dias por semana () Não sei informar
8.5b - Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?	horas: _____ Minutos: _____
8.6 a - Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração?	() Nenhum () _____ dias por semana () Não sei informar
8.6 b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?	horas: _____ Minutos: _____
<p>Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.</p>	
8.7 a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?	horas: _____ Minutos: _____
8.8 b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?	horas: _____ Minutos: _____

Bloco 9 - Felicidade e depressão

Eu vou ler as próximas cinco perguntas e você vai me responder olhando para uma escala, que vai de 1 a 7 (mostrar escala impressa a cada pergunta). Me diga qual o número desta escala que a descreve da melhor forma.

O 1 quer dizer não muito feliz e o 7 muito feliz.



9.1 - Qual desses rostos mostra melhor como você se sentiu na maior parte do tempo, no último ano? ____	
9.2 - De forma geral, você se considera uma pessoa: ____	
9.3 - Se comparando com a maioria dos seus colegas ou amigos, você se considera: ____	
Questionário de Edimburgo	
Diga a opção (no) que melhor reflete como a Sra. tem se sentido nos últimos 7 dias:	
9.4 - Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas.	1 - Como eu sempre fiz. 2 - Não tanto quanto antes. 3 - Sem dúvida, menos que antes. 4 - De jeito nenhum.
9.5 - Eu tenho pensado no futuro com alegria.	1 - Sim, como de costume. 2 - Um pouco menos que de costume. 3 - Muito menos que de costume. 4 - Praticamente não
9.6 - Eu tenho me culpado sem razão quando as coisas dão errado.	1 - Não, de jeito nenhum. 2 - Raramente. 3 - Sim, às vezes. 4 - Sim, muito frequentemente.
9.7 - Eu tenho ficado ansiosa ou preocupada sem uma boa razão	1 - Sim, muitas vezes seguidas. 2 - Sim, às vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum
9.8 - Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo.	1 - Sim, muitas vezes seguidas. 2 - Sim, às vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum
9.9 - Eu tenho me sentido sobrecarregada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia a dia.	1 - Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles. 2 - Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes. 3 - Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles. 4 - Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes.
9.10 - Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho tido dificuldade de dormir.	1 - Sim, na maioria das vezes. 2 - Sim, algumas vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, nenhuma vez
9.11 - Eu tenho me sentido triste ou muito mal.	1 - Sim, na maioria das vezes. 2 - Sim, muitas vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum
9.12 - Eu tenho me sentido tão triste que tenho chorado.	1 - Sim, a maior parte do tempo. 2 - Sim, muitas vezes. 3 - Só de vez em quando. 4 - Não, nunca.
9.13 - Eu tenho pensado em fazer alguma coisa contra mim mesma	1 - Sim, muitas vezes. 2 - Às vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, nunca.

Bloco 10 - Uso de álcool											
10.1 – Você consumiu alguma bebida com álcool desde que engravidou, mesmo sem saber que estava grávida?					() Sim () Não () NS () NR						
Se sim aponte o tipo e a frequência											
Tipo de bebida	Nunca	Por mês			Por semana				Por dia		
	0	<1 ou 1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	1	2	>3
11.1 a - cerveja											
11.1 b - Vinho											
11.1 c - Destilados (caipirinha, Ice, batidas, whisky)											
11.1 d - Outros											

Bloco 11 – Tabagismo	
11.1 – Você fumava antes de engravidar?	() Sim () Não () NS () NR
11.2 - Se sim, continuou fumando quando soube que estava grávida?	() Sim () Não () NA () NS () NR
11.3 - Quantos cigarros, em média, fuma por dia?	() NA () NS () NR
11.4 - Seu marido/companheiro fuma?	() Sim () Não () NS () NR
11.5 - Quantos cigarros por dia, em média, seu marido/companheiro fuma?	() NA () NS () NR
11.6 – Alguém de seu convívio fuma diariamente?	() Sim () Não () NS () NR

Bloco 12 - Uso de drogas	
12.1 – Você usou drogas desde que engravidou, mesmo sem saber que estava grávida? () Sim () Não () NS () NR	
12.2 – Que droga utilizou?	
12.2 a – Maconha	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 b - LSD ou ácido	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 c - lança perfume ou Loló	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 d – Heroína	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 e – Crack	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 f – Cocaína	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 g - Cola de sapateiro	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 h - Comprimidos para dormir ou para ficar calma	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 i - Outra droga:	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 il - Qual?	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR

Bloco 13 – Saúde Bucal	
13.1 – Em geral, quantas vezes escova seus dentes por dia?	() Não escovo diariamente () 1 () 2 () ≥ 3 () NS () NR
13.2 – Utiliza fio dental diariamente?	() Nunca Uso () Não diariamente () Diariamente () NS () NR
13.3 – Costuma sentir dor de dente diariamente?	() Nunca () Não diariamente () Diariamente () NS () NR
13.4 – Sua gengiva sangra quando escova os dentes?	() Nunca () Não diariamente () Diariamente () NS () NR
13.4 – Última vez que foi ao dentista?	() < 6 meses () entre 6 meses e 1 ano () > 1 ano () NS () NR

Bloco 14 – exposição											
14.1 – Moradia											
14.1 – Qual o tipo de residência você mora? () casa () apartamento () morador de rua () NS () NR											
14.1 a – Se casa, qual o tipo de construção? () Tijolo revestido () Tijolo () Taipa revestida com reboco () madeira () Material aproveitado () NA () NS () NR											
14.1 b – Quantos cômodos tem na residência? _____											
14.1 c – Quantos cômodos tem janelas e/ou basculantes? _____											
14.1 d – Existe manchas de mofo na sua residência? () Não () Na sala () Nos quartos () Outro cômodo () NA () NS () NR											
14.1 e – Tem quintal na residência? () Sim () Não () NA () NS () NR											
14.1 f – Algum familiar utiliza a residência como local de trabalho? () Sim () Não () NA () NS () NR											
14.1 f1 – Que atividade desenvolve? () Pinturas e serviços automotivos () Serralheria () Gráfica () serviços de eletrônica () Cabeleireiro () NA () artesanato () NS () sapateiro () NR () marcenaria/carpintaria () OUTROS Outros qual? _____											
14.1 g – Sua casa foi reformada durante a gestação? () Não () Sim, 1º trim () Sim, 2º tri () Sim, 3º trim () NS () NR											
14.1 h – Tipo de reforma? () Construção () pintura () aplicação piso laminado () sinteco () outro () NA () NS () NR											
14.1 i – Qual a fonte de água de sua residência? () rede de abastecimento () Poço () reservatório comunitário () acumulo da chuva () outro () NA () NS () NR											
14.1 j – O que utiliza para abastecer o fogão de sua casa? () gás () querosene () lenha () outro () NA () NS () NR											
14.1 k – Costuma fazer churrasco na sua residência? () Sim () Não () NA () NS () NR											
14.1 k1 – Utiliza carvão? () Sim () Não () NA () NS () NR											
14.1 k2 – Com que frequência faz churrasco?	Por Mês			Por semana				Por dia			
	0	1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	1	2-3	>3
14.1 l – Existe algum destes locais na mesma quadra/quarteirão de sua residência? () oficina de pintura () posto de gasolina () fábrica de plásticos () fábrica de isopor () outro () NA () NS () NR											

14.2 Produtos utilizados no domicílio												
Faz uso dos produtos abaixo na sua residência? Se sim assinale a frequência?												
Produtos que utiliza	N	Por Mês			Por semana				Durante a gestação a frequência modificou?			
	0	1	2	3	1-2	3-4	5-6	7				
14.2a – Inseticida spray												
14.2b – Inseticida elétrico												
14.2c – Outros inseticidas químicos												
14.2d – inseticidas naturais (citronela)												
14.2e – Desinfetante (pinho bril, veja)												
14.2f – Desengordurante (veja para cozinha)												
14.2g – Cloro												
14.2h – Água sanitária												
14.2i – Cloroforme												
14.2j – Lisoforme												
14.2k – Outros produtos												
14.2k – Faz uso de repelentes para o corpo durante a gestação? () Sim () Não () NA () NS () NR												
14.2l – Qual a marca/nome? _____												
14.2m – Cultiva algum tipo de planta, alimentos, jardim? () Sim () Não () NA () NS () NR												
14.2n – Utiliza algum produto para evitar pragas nas plantas, alimentos ou jardim? () Sim () Não () NA () NS () NR												
14.2n1 – Que tipo de produto? () Natural () químico () Na () NS () NR												
14.2o – Quantos dias faz que você utilizou inseticida em casa? _____ () NS () NR () NA												
14.2p – Você utilizou algum remédio para piolho recentemente? () sim () não () NR () NS												
14.2p1 – Quantos dias faz que você utilizou remédio para piolho? _____ () NS () NR () NA												
14.2q – Utiliza algum produto para animais de estimação? () sim () não () NR () NS												
14.2q1 – Se sim, qual? _____ () NS () NR () NA												
14.2q2 – Quantos dias faz que você utilizou a última vez? _____ () NS () NR () NA												

14.3 - Utensílios de cozinha											
14.3a – Utiliza potes de plástico para esquentar comida no micro-ondas ou banho maria? () Sim () Não () NS () NR											
14.3a1 – Se sim quantos dias por semana? () Todos os dias () 3 a 4 dias/semana () 1 a 2 dias/semana () NA () NS () NR											
14.3b – Que tipo de panelas utiliza? () teflon () alumínio () ferro () barro () Cerâmica () Inox () NA () NS () NR											
14.3b1 – Se outro tipo, qual? _____											

14.8 – Dieta (Chá de ervas)																
Fale sobre a frequência de consumo dos alimentos listados abaixo																
Tipo		Não consome	Por mês			Por semana				Por dia			Orgânicos			
		0	≤ 1	2	3	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7	1	2	≥ 3	Sempre	As vezes	Nunca	NA
Chás	14.8a – Chá verde															
	14.8b – Chá preto															
	14.8c – Mate															
	14.8d – erva Cidreira															
	14.8e - Hortelã															
	14.8f - outros															

14.9 – Dieta (grãos)																
Fale sobre a frequência de consumo dos alimentos listados abaixo																
Tipo		Não consome	Por mês			Por semana				Por dia			Orgânicos			
		0	≤ 1	2	3	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7	1	2	≥ 3	Sempre	As vezes	Nunca	NA
grãos	14.9a – arroz branco															
	14.9b – arroz integral															
	14.9c – feijão															
	14.9d – ervilha															
	14.9 e - Milho															
	14.9 f - lentilha															
	14.9 g - canjica															
	14.9 h - outros															

14.10 – Fonte de abastecimento de água para consumo	
14.10 a – Qual a fonte de abastecimento de sua água na sua residência?	() rede pública () carro pipa () poço ou nascentes () água da chuva () reservatório comunitário
14.10 b – Utiliza filtro para a água de consumo?	() Filtro de barro () filtro de carvão ativado () filtro não sei informar o tipo () Não, direto da bica () Não, água mineral () Não, apenas fervida () Não, apenas clorada () NS () NR

Bloco 15 - Características do pai biológico (respondido pela gestante)																																																																																		
Entrevistador responde – O pai está presente no momento? () Sim () Não																																																																																		
15.1 - Pode informar o nome do pai do bebê? () Sim () Não																																																																																		
15.2 - Se sim seguir para 15.3, se não por que não? () Não sei o nome () Não gostaria de falar																																																																																		
15.3 – Nome do pai: _____																																																																																		
15.4 - Qual a idade dele? _____																																																																																		
15.5 – Qual a cor dele? () Preto () Pardo () Branco () Amarelo () indígena () NS () NR																																																																																		
15.6 – Até que ano/série ele frequentou a escola?																																																																																		
() Nunca estudou																																																																																		
() Ensino Fundamental			() Ensino Médio			() Ensino Superior			() Pós graduação																																																																									
() 1° ano (antigo CA)			() 1° ano			() Completo			() Especialização																																																																									
() 2° ano (antiga 1ª série)			() 2° ano			() Incompleto			() Mestrado																																																																									
() 3° ano (antiga 2ª série)			() 3° ano			() NS			() Doutorado																																																																									
() 4° ano (antiga 3ª série)			() NS			() NR			() NS																																																																									
() 5° ano (antiga 4ª série)			() NR			() NA			() NR																																																																									
() 6° ano (antiga 5ª série)			() NA						() NA																																																																									
() 7° ano (antiga 6ª série)																																																																																		
() 8° ano (antiga 7ª série)																																																																																		
() 9° ano (antiga 8ª série)																																																																																		
() NS																																																																																		
() NR																																																																																		
() NA																																																																																		
15.7 – El trabalha?						() Sim () Não () NS () NR																																																																												
15.7 a – Em que tipo de atividade ele desenvolve?																																																																																		
15.7 b – Trabalha nesta atividade há quantos anos?																																																																																		
15.8 – Se mudou de atividade, qual a atividade anterior																																																																																		
15.8 a – Trabalhou nesta atividade por quanto tempo em anos?																																																																																		
15.9 - Teve asma ou bronquite?						() Sim () Não () NS () NR																																																																												
15.10 – Ele Fuma?																																																																																		
() Nunca () No passado () Fuma () NS () NR																																																																																		
15.10 a – Se fumou no passado, parou a quanto tempo?																																																																																		
_____ () meses _____ () anos () NA () NS () NR																																																																																		
15.11 b – Se fuma atualmente, fuma quantos cigarros por dia?																																																																																		
_____ () NA () NS () NR																																																																																		
15.12 – Consome bebidas alcoólicas?																																																																																		
() Sim () Não () NS () NR																																																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Tipo de bebida</th> <th>Nunca</th> <th colspan="3">Por mês</th> <th colspan="4">Por semana</th> <th colspan="3">Por dia</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th><1 ou 1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>1-2</th> <th>3-4</th> <th>5-6</th> <th>7</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15.12 a - cerveja</td> <td></td> </tr> <tr> <td>15.12 b - Vinho</td> <td></td> </tr> <tr> <td>15.12 c - Destilados (caipirinha, Ice, batidas, whisky)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>15.12 d - Outros</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>												Tipo de bebida	Nunca	Por mês			Por semana				Por dia			0	<1 ou 1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	1	2	>3	15.12 a - cerveja												15.12 b - Vinho												15.12 c - Destilados (caipirinha, Ice, batidas, whisky)												15.12 d - Outros											
Tipo de bebida	Nunca	Por mês			Por semana				Por dia																																																																									
	0	<1 ou 1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	1	2	>3																																																																							
15.12 a - cerveja																																																																																		
15.12 b - Vinho																																																																																		
15.12 c - Destilados (caipirinha, Ice, batidas, whisky)																																																																																		
15.12 d - Outros																																																																																		
15.13 – Consome outro tipo de droga? () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 – Que tipo?																																																																																		
15.14 a - Maconha () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 b - LSD ou ácido () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 c - lança perfume ou Loló () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 d - Heroína () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 e - Crack () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 f - Cocaína () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 g - Cola de sapateiro () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 h - Comprimidos para dormir ou para ficar calmo () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 i - Outra droga () Nunca () No passado () atualmente () NS () NR																																																																																		
15.14 il – Qual?																																																																																		

Bloco 16 - Informações da carteira da gestante					
16.1 - Data da última menstruação: / /			16.2 - Primeiro peso da mãe: kg		
16.3 - Altura da mãe: cm					
Vacinas	1ª dose (a)	2ª dose (b)	3ª dose (c)	Reforço (d)	Já vacinada (e)
16.4 - Antitetânica	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign
16.5 - Hepatite B	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign
16.6 - Influenza	() Sim () Não () Ign	-	-	-	-
16.7 - Triplíce	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	-
<i>Exames realizados durante a gravidez. Anotar preferencialmente do cartão ou, se tiver, de exames que estejam com a mãe no momento da entrevista.</i>					
Exame (a)		Data (b)		Resultado (c)	
16.8 - ABO-RH		() Sim () Não () Ign			
16.9 - Hb (Hemoglobina)		() Sim () Não () Ign			
16.10 - Ht (Hematócrito)		() Sim () Não () Ign			
16.11 - Glicemia de jejum		() Sim () Não () Ign			
16.12 - VDRL		() Sim () Não () Ign			
16.13 - Urina 1 (EQU)		() Sim () Não () Ign			
16.14 - Urina 2 (urocultura)		() Sim () Não () Ign			
16.15 - Anti HIV		() Sim () Não () Ign			
16.16 - HBsAg		() Sim () Não () Ign			
16.17 - Toxoplasmose A (IgG)		() Sim () Não () Ign			
16.18 - Toxoplasmose B (IgM)		() Sim () Não () Ign			
16.19 - Combs. Indireto		() Sim () Não () Ign			
<i>Ultrasonografia (anotar no máximo três, começando pelo ultrassom mais precoce)</i>					
	16.21 - Ultrasson 1		16.22 - Ultrasson 2		16.23 - Ultrasson 3
a- Foi realizado?	() Sim () Não () Ign		() Sim () Não () Ign		() Sim () Não () Ign
b. Data					
c. IG DUM					
d. IG USG					
e. Peso fetal					
f. Placenta					
g. Líquido					
h. CCN					
i. DiaBi					
j. outro					
<i>Consultas</i>					
Consulta nº	16.24 - Consulta 1	16.25 - Consulta 2	16.26 - Consulta 3	16.27 - Consulta 4	16.28 - Consulta 5
a- foi realizada	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign	() Sim () Não () Ign
b. Data					
c. IG semanas					
d. Peso					
e. IMC					
f. Pressão arterial					
g. Edema					
h. Altura uterina (cm)					
i. BCF					
j. Movimento fetal					

Horário de término: _____

Observações sobre a aplicação do questionário:

Entrevistador: _____

Supervisor: _____

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DO RECÉM-NASCIDO

MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ**Formulário do RN**

Nº da Família: |_|_|_|_|_| - |_|_|

NÃO PREENCHER**Dados do recém-nascido**

Informações gerais

Nome: _____ Prontuário da criança: _____

Nome da Mãe: _____ Prontuário da mãe: _____

Endereço de residência durante a gestação: _____ Bairro: _____

Passou algum período da gestação em outro endereço?

 Sim Não - Se sim, especificar o endereço e bairro: _____Data do parto: ___/___/___ Sexo: Masculino Feminino Indeterminado

Idade gestacional (DUM): ___ semanas ___ dias

Idade gestacional (US) : ___ semanas ___ dias USG() 1o.trim USG() 2o.trim USG() 3o.trim

Idade gestacional (CAPURRO): ___ semanas ___ dias IG (NEW BALLARD): ___ semanas ___ dias

Classificação quanto à idade gestacional: Pré-termo Termo Pós-termoCrescimento intrauterino foi considerado: Normal Anormal**Trabalho de parto e líquido amniótico:** gestação interrompida deliberadamente, por parto induzido ou cesárea, antes do início do trabalho de parto trabalho de parto anterior à rotura da bolsa amniótica trabalho de parto sucedeu a rotura da bolsa amniótica. Tempo de Bolsa rota (horas) :Líquido amniótico : Límpido Meconial Purulento Oligodramnia Adramnia Polidramnia Normodramnia Tipo de parto: Normal (Vaginal) Fórceps Cesáreo, indicação:Circular de cordão : Sim Não Placenta: peso _____Intercorrência perinatal? Sim Não – Se sim, qual: Hipóxico-isquêmico Hemorragia intracraniana Tocotraumatismo (especificar): hemorragia conjuntival ; lesões de pele; ferimentos cortocotusos de partes moles; bossa serossanguínea; céfalo-hematoma; fratura de clavícula; parestesia braquial e facial Outros, especificar _____

Índice de	1º min:	5º min:	10º min:
Reanimação na Sala de Parto: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim - bolsa e máscara () intubação <input type="checkbox"/> MCE			

Drogas usadas na sala de Parto: _____

UTI-Neonatal: Sim Não Evolução: alta hospitalar óbito.

Data ___/___/___

Ocorreu óbito ? Sim Não - Se sim, classificar de acordo com um dos grupos de **Wigglesworth:**

- Grupo 1 – Malformação congênita (grave ou letal / potencialmente letal)
- Grupo 2 – Morte fetal anteparto
- Grupo 3 – Morte intraparto (‘asfixia’, ‘anóxia’, sofrimento fetal agudo ou ‘trauma’)
- Grupo 4 – Imaturidade/ prematuridade
- Grupo 5 – Infecção
- Grupo 6 – Outras causas específicas de morte. Qual? _____
- Grupo 7 – Causa externa. Qual? _____
- Grupo 8 – Morte súbita
- Grupo 9 – Não classificada

<i>Exame físico ao nascer</i>

Peso (g):	Estatura (cm):	Perímetro cefálico:	Classificação: AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG <input type="checkbox"/>
------------------	-----------------------	----------------------------	---

D1 (12 a 24h de vida) : PC _____ (xx,x cm)

Presença de malformações: Sim Não - Se sim, especificar:

- Aparelho cardiocirculatório Aparelho respiratório Aparelho digestivo Aparelho osteomuscular
 - Órgãos genitais Sistema nervoso central
- Descreva a malformação encontrada: _____

Houve outros achados clínicos? Sim Não

Se sim ,especificar: _____

Distúrbios infecciosos : Sim Não
observações

Registrar sorologias maternas em

- Sepses neonatal Meningite Outros : _____
- TORCH . Especificar : _____ Hepatite B (Hbs Ag_____)
- Rubéola (IgM:___IgG:___) CMV (IgM:___IgG:___) Herpes (IgM:___IgG:___)
- HIV (anti HIV:___) Toxoplasmose Parvovírus B19
(IgM:___IgG:___) (IgM:___IgG:___)
- Sífilis: VDRL (VDRL (LCR)_____ FTAAbs_____
- Sangue):___ Dengue (___)
- RX ossos Chikungunya (___)
- longos:_____
- Zika (___)

Distúrbios hematológicos: Sim Não

- Anemia - valor mínimo da hemoglobina_____ Icterícia - valor máximo da BT

Incompatibilidade ABO Incompatibilidade Rh Exsanguineotransfusão
 Policitemia Plaquetopenia Leucopenia
 _____] Outros : _____ :

Distúrbios endócrinometabólicos : Sim Não
 Hipoglicemia neonatal Erro inato do metabolismo Hipotireoidismo congênito
 Hiperglicemia neonatal Distúrbio eletrolítico. Especificar: _____
 Outros : _____

Distúrbios respiratórios: Sim Não
 Taquipneia transitória Doença de membrana hialina Displasia broncopulmonar
 Síndrome de aspiração meconial Pneumonia
 Hipertensão pulmonar (HPPRN) Pneumotórax Hemorragia pulmonar
 Ventilação mecânica invasiva Ventilação mecânica não-invasiva

Distúrbios neurológicos : Sim Não
 Encefalopatia hipóxico-isquêmica Hemorragia intracraniana Convulsão neonatal
 Leucomalácia periventricular Outros : _____

Distúrbios gastrointestinais : Sim Não
 Enterocolite necrosante Hemorragia digestiva Colestase
 Outros : _____

Distúrbios cardiocirculatório : Sim Não
 Parada cardiorrespiratória Choque com uso de aminas PCA
 Cardiopatia Congênita. Especificar : _____
 Outros : _____

Exames de imagem significativos : Sim Não

Tipo de exame: _____ data da realização: ___/___/___

Resultado: _____

Tipo de exame: _____ data da realização: ___/___/___

Resultado: _____

Triagem neonatal :

Teste do Reflexo Vermelho: normal duvidoso alterado Conduta: _____

Triagem para Cardiopatia Congênita Crítica (SpO2): normal alterado
Conduta: _____

Triagem Auditiva (EOA): normal alterado Conduta: _____

Triagem Metabólica: ambulatorial colhido Data: _____

EXAME FÍSICO COMPLETO				
ANTROPOMETRIA	Peso: _____ g Estatura: _____ cm Perímetro Cefálico: _____ cm Classificação: <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG			
PELE E MUCOSAS	COR: <input type="checkbox"/> Corado <input type="checkbox"/> Pálido <input type="checkbox"/> Pletórico CIANOSE: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Periférica <input type="checkbox"/> Central ICTERÍCIA: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente LESÕES/SINAIS CUTÂNEOS:			
CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> Bossa serossanguínea <input type="checkbox"/> Cefalohematoma Local: SUTURAS: <input type="checkbox"/> Normais <input type="checkbox"/> Cavalgamento <input type="checkbox"/> Diastase FONT. ANTERIOR: <input type="checkbox"/> Plana <input type="checkbox"/> Abaulada <input type="checkbox"/> Deprimida Medida: FONT. POSTERIOR: <input type="checkbox"/> Palpável <input type="checkbox"/> Não palpável Medida: PALATO ÍNTEGRO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não ORELHAS NORMOIMPLANTADAS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não CLAVÍCULAS ÍNTEGRAS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não OUTROS:			
APARELHO RESPIRATÓRIO	RITMO: <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular Frequência: _____ irpm DESCONFORTO: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Intenso AUSCULTA: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: _____			
APARELHO CARDIOVASCULAR	RITMO: <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular Frequência: _____ bpm AUSCULTA: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: _____ PULSOS FEMURAIS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal:			
ABDOME	ASPECTO: <input type="checkbox"/> Plano <input type="checkbox"/> Globoso <input type="checkbox"/> Distendido <input type="checkbox"/> Escavado COTO UMBILICAL: <input type="checkbox"/> 2A+1V <input type="checkbox"/> 1A+1V <input type="checkbox"/> Outros: OUTROS:			
GENITOURINÁRIO	GENITÁLIA: <input type="checkbox"/> Masculina <input type="checkbox"/> Feminina <input type="checkbox"/> Indiferenciada TESTÍCULOS TÓPICOS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não: ÂNUS PERFURADO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não MECÔNIO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não DIURESE: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não OUTROS:			
OSTEOARTICULAR	COLUNA ÍNTEGRA: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não: BARLOW: <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo ORTOLANI: <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo MEMBROS: normais <input type="checkbox"/> alterados <input type="checkbox"/>			
NEUROLÓGICO	ATTITUDE: <input type="checkbox"/> Flexão dos 4 membros <input type="checkbox"/> Extensão dos 4 membros <input type="checkbox"/> Outros: MOTILIDADE: <input type="checkbox"/> Hipoativo <input type="checkbox"/> Tremores/Abalos <input type="checkbox"/> Convulsões <input type="checkbox"/> Paralisias TÔNUS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Hipotonia <input type="checkbox"/> Hipertonia			
	REFLEXOS:	PRESENTE	ESBOÇADO	AUSENTE
	Moro			
	Preensão palmo-plantar			
	Busca			
	Sucção			
MALFORMAÇÕES	[] Sim [] Não			
Data: ____ / ____ / ____	Responsável (assinatura e carimbo):			

OBSERVAÇÕES: _____

APÊNDICE C – FORMULÁRIO DO SEGUIMENTO

MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ

Ficha de seguimento

Nº da Família: |_|_|_|_| - |_|_|

NÃO PREENCHER

1- Dados da criança

Informações gerais

1.1 Nome: _____ 1.2 Prontuário da criança: _____

1.3 Nome da Mãe: _____ 1.4 Prontuário da mãe: _____

1.5 Endereço (houve mudança de endereço ? [] Não [] Sim

1.6 Novo endereço : _____

ATENÇÃO: EM CASO DE MUDANÇA DE ENDEREÇO, PREENCHER NOVAMENTE O QUESTIONÁRIO EXPOSIÇÃO

1.7 Celular: _____ 1.8 e-mail : _____

1.9 Facebook : _____

1.10 Data do nascimento: ___/___/___ 1.11 Sexo: [] Masculino [] Feminino [] Indeterminado

1.12 Idade gestacional: ___ semanas ___ dias 1.13 [] Pré-termo [] Termo [] Pós-termo

1.14 Gestação único : [] Sim [] Não . SE não, G1 [] ou G2 []

2 Classificação quanto a idade gestacional: [] AIG [] PIG [] GIG

3 Malformação congênita: () não () sim. Qual? _____

4.0 Investigação especializada:

Exame	Data	Achados principais
4.1 Teste do reflexo vermelho - (alta) olhinho	/ /	() Não realizado; () Normal; () Alterado .
Triagem Auditiva (EOA) - orelhinha	/ /	() Não realizado; () Normal; () Alterado .
PEATE (Potencial evocado auditivo de tronco encefálico)	/ /	() Não realizado; () Normal; () Alterado .
Teste do pezinho	/ /	() Não realizado;
Resultados		
Triagem para Cardiopatia Congênita Crítica (SpO2) Coraçãozinho	/ /	() Não realizado; () Normal; () Alterado .
US transfontanela	/ /	() Não realizado; () Normal; () Alterado .
	/ /	
	/ /	

5.0 Alterações clínicas

SEGUIMENTO	Consulta 3m	Consulta 6m	Consulta 1 ano	Consulta 2 anos	Consulta 3 anos	Consulta 4 anos
5.1 Respiratório	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
5.1.a Resfriado comum	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.1.b Bronquiolite	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.1.c Broncoespasmo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.1.d Pneumonia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.1.e Otite média aguda	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.1.f Otite externa	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.1.g Rinite alérgica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2 Cardiometabólico						
5.2.a Sobrepeso	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2.b Obesidade	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2.c Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2.d Hipertrigliceridemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2.e Diabetes	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2.f Hipotireoidismo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2.g Hipertensão arterial	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.2.h Cardiopatia congênita	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.3 Neurológico						
5.3.a Crise convulsiva febril	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.3.b Epilepsia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.4 Alterações genéticas						
5.4.a Síndrome de Down	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.4.b Outras síndromes:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.4.c Anemia Falciforme	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.4.d Outros :						
5.5 Malformação						
5.5.a () Orelha	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.5.b () Hipospádia						
5.5.c () Renal						
5.5.d Outras:						
5.6 Outros						
5.6.a Eczema	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.6.b Manchas hipocrômicas	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.6.c Imunodeficiência. Especificar: _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.6.d Alergia alimentar. Especificar: _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.6.e Anemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
5.6.f Refluxo Gastroesofágico		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				

6.1. História de internações no período interconsulta

Internação: 1. sim 2. não (somente ocorrências referentes ao período interconsulta)

6.1.a) Causa principal: _____

6.1.b) Idade: _____ meses

6.1.c Tipo: pronto atendimento/emergência eletiva/ambatório

Interpretação	Normal []					
	Suspeito []					
	Não Testável []					
Conduta	Retestar []					
	Encaminhamento especialista []					

* **Denver, assinalar:** P = Passou; F = Falha; NO = Não teve oportunidade ; R = Recusou fazer o teste ; C = Cautela (resultados F ou R situados entre o Percentil 75-90% das crianças); A= Atraso (resultados F ou R situados totalmente à esquerda da linha da idade- nesse caso, pintar a o final do retângulo)

Interpretação : **NORMAL** (Nenhum ATRASO e no máximo um CAUTELA. Retestar na próxima consulta); **SUSPEITO**(Duas ou mais CAUTELAS e/ou um ou mais ATRASOS.Encaminhar para avaliação

8.0 Evolução

8.1 Consulta: [] 1mês; [] 3m; []6m; []1ano; []2anos; []3anos; []4 anos

8.1.a Faltou a consulta anterior: [] Sim; [] Não

8.2Dados da criança

Informações gerais

8.2.a Nome: _____

8.2.b Nome da Mãe: _____

8.2.c Data da consulta: ___/___/___ 8.2.d Idade cronológica : _____

8.2.e Idade corrigida (para prematuro): _____

ENCAMINHAMENTOS E/OU CONDUTAS (SE NECESSÁRIOS)

DATA	ENCAMINHAMENTO	CONDUTA	PEDIATRA/CARIMBO

RESPONSÁVEIS PELOS ATENDIMENTOS

DATA	ALUNO 1	ALUNO 2	OUTRO	PEDIATRA/CARIMBO

8.3 EXAME FÍSICO COMPLETO				
PELE E MUCOSAS	COR: <input type="checkbox"/> Corado <input type="checkbox"/> Pálido <input type="checkbox"/> Pletórico CIANOSE: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Periférica <input type="checkbox"/> Central ICTERÍCIA: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente LESÕES/SINAIS CUTÂNEOS: <input type="checkbox"/> Manchas hipocrômicas <input type="checkbox"/> Manchas descamativas <input type="checkbox"/> Manchas café com leite <input type="checkbox"/> Exantema OBS (local): _____			
CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> Bossa serossanguínea <input type="checkbox"/> Cefalohematoma Local: FACE ATÍPICA: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (Face atípica : sem estigma sindrômico) SUTURAS: <input type="checkbox"/> Normais <input type="checkbox"/> Cavalgamento <input type="checkbox"/> Diastase FONT. ANTERIOR: <input type="checkbox"/> Plana <input type="checkbox"/> Abaulada <input type="checkbox"/> Deprimida <input type="checkbox"/> Não palpável Medida: FONT. POSTERIOR: <input type="checkbox"/> Palpável <input type="checkbox"/> Não palpável Medida: PALATO ÍNTEGRO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não ORELHAS NORMOIMPLANTADAS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não OBS: _____			
APARELHO RESPIRATÓRIO	RITMO: <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular DESCONFORTO: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Intenso MVUA <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não: <input type="checkbox"/> Diminuído <input type="checkbox"/> Abolido; RA <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim: <input type="checkbox"/> Roncos <input type="checkbox"/> Sibilos <input type="checkbox"/> Estertor creptante <input type="checkbox"/> Estertor subcreptante OBS: _____			
APARELHO CARDIOVASCULAR	RITMO: <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular AUSCULTA: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: _____ PULSOS FEMURAIS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: OBS: _____			
ABDOMEN	ASPECTO: <input type="checkbox"/> Plano <input type="checkbox"/> Globoso <input type="checkbox"/> Distendido Hérnia umbilical <input type="checkbox"/> Sim ___cm <input type="checkbox"/> Não Fígado palpável: <input type="checkbox"/> Sim ___cm <input type="checkbox"/> Não Baço palpável: <input type="checkbox"/> Sim ___cm <input type="checkbox"/> Não OBS: _____			
GENITOURINÁRIO	GENITÁLIA: <input type="checkbox"/> Masculina <input type="checkbox"/> Feminina <input type="checkbox"/> Indiferenciada TESTÍCULOS TÓPICOS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não Se aplica HIDROCELE: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não Se aplica HIPOSPÁDIA: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não Se aplica SINÉQUIA DE LÁBIOS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não Se aplica ÂNUS PERFURADO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Distância anogenital AF média de 3 medidas (mm): _____ mm DERMATITE: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não OBS: _____			
OSTEOARTICULAR	COLUNA ÍNTEGRA: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não: BARLOW: <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo ORTOLANI: <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo CLAVÍCULAS ÍNTEGRAS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não MEMBROS NORMAIS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não. Qual? _____ (Preencher qual alteração e local) OBS: _____			
NEUROLÓGICO	ATTITUDE: <input type="checkbox"/> Flexão dos 4 membros <input type="checkbox"/> Extensão dos 4 membros <input type="checkbox"/> Outros: MOTILIDADE: <input type="checkbox"/> Hipoativo <input type="checkbox"/> Tremores/Abalos <input type="checkbox"/> Convulsões <input type="checkbox"/> Paralisias TÔNUS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Hipotonia <input type="checkbox"/> Hipertonia OBS: _____			
	REFLEXOS:	PRESENTE	ESBOÇADO	AUSENTE
	Moro			
	Preensão palmo-plantar			
	Busca			
	Sucção			
MALFORMAÇÕES				
Data: ___/___/___	Responsável (assinatura e carimbo):			

(especializada); **NÃO TESTÁVEL**(Um ou mais itens classificados como "R" (recusa) localizados totalmente à esquerda da linha da idade ou mais de um localizado entre o Percentil 75%-90%.

OBS: Itens NO não são considerados na interpretação do teste

Observações (especificar a data da observação)

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Título da Pesquisa:**

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

Pesquisadora Responsável:

Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus

Faculdade de Medicina da UFRJ

Instituto de Saúde Coletiva da UFRJ

Leia este documento cuidadosamente

Estamos convidando você e sua criança, quando ela nascer, para participar de uma pesquisa que visa investigar os efeitos individuais e combinados das exposições a poluentes químicos ambientais, assim como das interações entre o ambiente sociocultural, padrões genéticos e exposições ambientais, sobre o desenvolvimento e saúde das crianças. A participação em uma pesquisa clínica é voluntária. Antes de decidir se você e sua criança devem participar, você deve entender por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, leia este documento cuidadosamente e leve o tempo que precisar para decidir. Pergunte ao pesquisador ou a equipe da pesquisa quaisquer dúvidas que você possa ter. Participar em uma pesquisa não faz parte dos cuidados médicos de rotina para você e sua criança, embora seja importante que você saiba que, caso concorde em participar, todos os cuidados médicos de rotina que você teria se não participasse, você também terá durante a pesquisa.

Por que esta pesquisa está sendo realizada?

Neste hospital estamos realizando uma pesquisa que pretende conhecer melhor os efeitos de poluentes químicos ambientais sobre gestantes e seus bebês (antes de nascerem e após o nascimento até os quatro anos de idade) e gostaríamos de convidá-la e sua criança a participarem de modo voluntário.

O motivo que nos levou a estudar este problema deve-se à grande importância dos poluentes ambientais sobre a saúde humana. Ainda se sabe muito pouco sobre a influência destes poluentes sobre o desenvolvimento e saúde de gestantes e crianças. Esta pesquisa poderá fornecer informações sobre a exposição das crianças a substâncias químicas poluentes do ambiente onde elas vivem, e que podem causar efeitos nocivos sobre a sua saúde desde a gestação, possibilitando a realização de ações que minimizem a exposição e previnam o desenvolvimento de doenças.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 1, 10 de maio de 2017.

Rubrica Participante / Representante Legal

Rubrica do Pesquisador

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

Como será a minha participação e a da minha criança?

Sua participação: durante o seu pré-natal você será convidada para participar deste estudo e colheremos alguns dados registrados no seu prontuário, como informações demográficas, sinais e sintomas e resultados de alguns exames. Precisamos de sua autorização para extrair estes dados do prontuário, respeitando a confidencialidade e o sigilo das informações. Também faremos algumas perguntas a você sobre a sua saúde, a gestação atual, condições socioeconômicas, hábitos culturais, atividades de lazer e de trabalho e exposição a poluentes ambientais. Além dos exames regulares que serão colhidos durante o seu pré-natal, também serão colhidas amostras de seu sangue, cabelo, urina e leite para a pesquisa de poluentes e outros exames da pesquisa. Adicionalmente, será realizada análise tecidual da placenta. Os resultados destes exames serão entregues. Serão feitas palestras e atividades educativas para esclarecimentos e orientações sobre esta pesquisa.

Participação de sua criança: também colheremos alguns dados registrados no prontuário de sua criança, como informações demográficas, sinais e sintomas e resultados de alguns

exames. Precisamos de sua autorização para extrair estes dados do prontuário, respeitando a confidencialidade e o sigilo das informações. Ao nascimento, colheremos amostras de sangue do cordão umbilical, mecônio, urina e cabelo do seu bebê para a pesquisa de poluentes e outros exames da pesquisa. Durante o acompanhamento de sua criança, com 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 1 ano e meio, 2 anos, 3 anos e 4 anos, será realizado um exame físico e avaliação do desenvolvimento neurológico, motor, emocional e da capacidade de aprendizado de sua criança. A coleta destas informações poderá ser realizada por membros da equipe, incluindo pediatras, neurologistas, fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos e alunos de graduação, estes sob a coordenação de supervisores treinados e dos professores responsáveis por este projeto, na Maternidade Escola. Poderão também ser realizados exames para avaliar a capacidade auditiva e visual de sua criança e outros exames de sangue ou de imagem que os médicos julgarem necessários para acompanhar a saúde da sua criança e que serão explicados a você.

Caso seja detectada alguma alteração nos exames, sua criança será encaminhada para avaliação médica, no Centro de Saúde de referência, de acordo com a sua concordância.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 1, 10 de maio de 2017.

Rubrica Participante / Representante Legal

Rubrica do Pesquisador

Sou obrigada a participar?

Sua participação (e de sua criança) é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você ou o seu bebê não serão prejudicados de nenhuma maneira caso decida não consentir com sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução desta pesquisa.

Posso mudar de idéia?

Você pode concordar agora em participar e mudar de idéia mais tarde. Você pode interromper a sua participação e de sua criança na pesquisa a qualquer momento. Sua decisão não afetará os seus cuidados regulares nem os de sua criança, nem afetará o recebimento de todos os cuidados que vocês deveriam estar recebendo.

Quais são os benefícios deste estudo?

Este estudo pode trazer benefícios diretos e indiretos para você e sua criança na medida em que vocês receberão uma atenção e acompanhamento com mais exames do que fariam rotineiramente. Poderão ser diagnosticadas precocemente doenças e alterações nos exames que serão feitos e na avaliação neuropsicológica de seu bebê, o que pode ajudar no tratamento e no acompanhamento de sua criança. Além disso, este estudo ajudará a compreender a influência dos poluentes do ambiente sobre a sua criança desde a gestação, possibilitando a realização de ações que minimizem a exposição e previnam o desenvolvimento de doenças.

Quais são os riscos deste estudo?

Os desconfortos que podem ocorrer são aqueles relacionados a uma retirada normal de sangue para exame, como dor e formação de um hematoma no local, porém, como dissemos anteriormente, enquanto você e sua criança estiverem internados, muito provavelmente as amostras que necessitamos para o estudo serão colhidas juntamente com os exames colhidos rotineiramente e que teriam de ser feitos para acompanhar o tratamento. Se for necessário um exame de Ressonância Magnética ou um exame para avaliação auditiva ou visual em sua criança, talvez seja necessária uma sedação leve, que será feita por médicos especializados.

Este estudo não implica em outros riscos ou desconfortos além dos descritos acima, nem em qualquer modificação do tratamento empregado ou administração de medicamentos experimentais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos a sua dignidade ou de sua criança.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 1, 10 de maio de 2017.

Rubrica Participante / Representante Legal

Rubrica do Pesquisador

O que acontece com as informações coletadas (minhas e de minha criança)?

CONFIDENCIALIDADE: O seu prontuário médico e o de sua criança poderão ser consultados pelos profissionais envolvidos no estudo. Entretanto, em nenhum momento da pesquisa vocês serão identificados. Ou seja, quando os resultados deste estudo se tornarem

públicos, os médicos não usarão seu nome ou de sua criança e não deixarão ninguém saber sobre seus dados pessoais. Os médicos que chefiam o estudo, os médicos que participam do estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa, podem rever seus arquivos. Agências governamentais (federal, estadual e municipal) podem inspecionar qualquer registro de pesquisas médicas, mediante pedido legal, mas todos os esforços para garantir o sigilo ou confidencialidade serão mantidos.

DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA: Ao assinar este consentimento você permite o uso dos dados coletados apenas para pesquisa científica e educação. Dados, como exames e imagens poderão ser publicados em revistas científicas e, nestes casos, todos os cuidados serão tomados para evitar a sua identificação e de sua criança. Os dados poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições e/ou fazerem parte de material educacional. Nenhuma informação privada, ou que possa levar à identificação dos participantes será fornecida a terceiros.

O que acontece com as amostras coletadas de mim e de minha criança?

ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS: As amostras de sangue e outros tecidos que serão colhidas para estudos serão armazenadas no Laboratório ou no Biorrepositório da Maternidade Escola da UFRJ ou em outro laboratório conveniado com a Maternidade Escola. Se no futuro houver necessidade da dosagem de outras substâncias nestas amostras de soro/plasma ou realização de novos estudos, você está dando o seu consentimento.

Quem paga pelo tratamento e exames que eu e minha criança vão receber?

O seu tratamento e de sua criança neste estudo serão realizados nas instituições públicas a que você tem acesso, em especial postos de saúde e na Maternidade Escola da UFRJ. Outras instituições públicas ou filantrópicas poderão realizar exames relacionados com esta pesquisa, mas nenhuma destas instituições pode oferecer tratamento que não faça parte dos cuidados habituais de seu tratamento durante o pré-natal e assistência neonatal e pediátrica.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 1, 10 de maio de 2017.

Rubrica Participante / Representante Legal

Rubrica do Pesquisador

Eu receberei pagamento?

Você não terá nenhum custo ou será pago pela sua participação ou de sua criança nesta pesquisa. Despesas de sua criança e de seu acompanhante para comparecer às visitas da pesquisa não serão rotineiramente pagas. Em algumas situações especiais poderá haver reembolso destas despesas.

Este estudo foi avaliado por um comitê de ética?

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Escola da UFRJ. O Comitê de Ética em Pesquisa é um grupo de pessoas que se reúne para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade. Ele é responsável por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de pesquisas com seres humanos. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/2012 e orientações do CEP ME-UFRJ.

Quem devo contatar para informações?

Se você tiver alguma pergunta sobre a pesquisa, questões médicas ou achar que a pesquisa causou algum dano a você ou sua criança ou se tiver dúvidas sobre os seus direitos e de sua criança como participante da pesquisa, favor entrar em contato com:

- Dra. Carmen Ildes R. Fróes Asmus
E-mail: carmenfroes@iesc.ufrj.br / Tel: (21) 2598-9288
Av. Brigadeiro Trompowsky – s/nº - Pça da Prefeitura, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ.
- Comitê de Ética em Pesquisa Maternidade Escola /UFRJ
E-mail: cep@me.ufrj.br/ Tel: (21) 2556-9747
Rua das Laranjeiras 180

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 1, 10 de maio de 2017.

Rubrica Participante / Representante Legal

Rubrica do Pesquisador

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A sua assinatura neste termo significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre este estudo, que você teve tempo para fazer perguntas e discutir qualquer preocupação que você possa ter sobre o estudo, que você sabe que sua criança poderá ser incluída na pesquisa, que você recebeu todas as respostas para as suas dúvidas, que está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a sua participação e de sua criança no estudo.

Se você lembrar de alguma pergunta mais tarde, você pode entrar em contato pelos telefones informados acima. Você sabe que pode se retirar e/ou retirar a sua criança deste estudo a qualquer hora sem prejudicar seu tratamento. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Você está assinando porque você concorda livre e espontaneamente com a sua participação e de sua criança neste estudo. Esse termo é emitido em duas vias: uma fica com o pesquisador e a outra com você ou seu responsável, que concordou e autorizou a participação nesta pesquisa.

Assinaturas

Eu declaro que estou recebendo uma via deste documento, assinado por mim e/ou representante legal da criança e pelo pesquisador, que também representa a instituição de pesquisa. Todas as páginas deste documento foram rubricadas por nós. O pesquisador manterá a outra via original em seu arquivo.

Nome Completo da Gestante/Mãe/Representante Legal
Participante da Pesquisa, em letra legível

Registro

Telefones de contato

PARTICIPANTE / REPRESENTANTE LEGAL

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas a mim e compreendidas por mim e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim.

Assinatura da Gestante/Mãe/ Representante Legal

Data (dd/mm/aaaa)

Em caso de assinatura pelo Representante Legal, especificar a relação com o Participante.

PESQUISADOR

Confirmo que expliquei a natureza e objetivos desta pesquisa e os potenciais riscos e benefícios a participante e/ou ao representante legal da criança. Declaro que cumprirei as exigências contidas na resolução 466/12.

Nome Completo do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data (dd/mm/aaaa)

TESTEMUNHA IMPARCIAL (A presença de pelo menos uma testemunha **imparcial** é obrigatória quando o participante ou responsável legal não puder ler ou escrever. Uma testemunha **imparcial** deve estar presente durante toda a discussão do consentimento livre e esclarecido.)

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas e aparentemente compreendidas pelo Participante e/ou seu Representante Legal e que o consentimento foi fornecido voluntariamente pelo Participante e/ou seu Representante Legal.

Nome Completo da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura da Testemunha Imparcial

Data (dd/mm/aaaa)

APÊNDICE E – CURVA DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO

CURVA DE REFERÊNCIA AMERICANA DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO
(ALEXANDER, 1966)

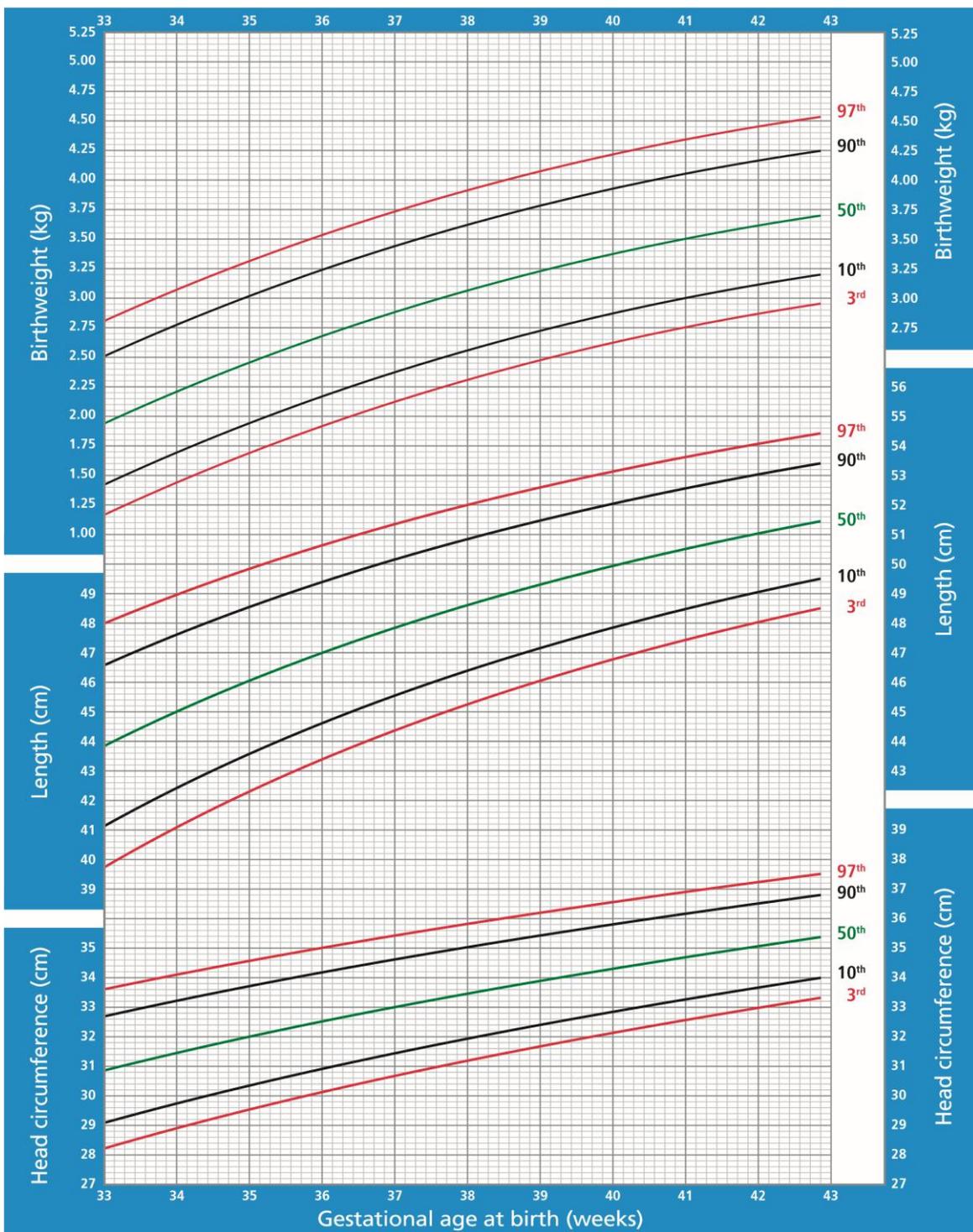
Idade gestacional	Peso (gramas)			
	Meninos P10	Meninas P10	Meninos e meninas P50	Meninos e meninas P90
20	270	256	412	772
21	328	310	433	790
22	388	368	496	826
23	446	426	582	882
24	504	480	674	977
25	570	535	779	1138
26	644	592	899	1362
27	728	662	1035	1635
28	828	760	1196	1977
29	956	889	1394	2361
30	1117	1047	1637	2710
31	1308	1234	1918	2986
32	1521	1447	2203	3200
33	1751	1675	2458	3370
34	1985	1901	2667	3502
35	2205	2109	2831	3596
36	2407	2300	2974	3668
37	2596	2484	3117	3755
38	2769	2657	3263	3867
39	2908	2796	3400	3980
40	2986	2872	3495	4060
41	3007	2891	3527	4094
42	2998	2884	3522	4098
43	2977	2868	3505	4096
44	2963	2853	3491	4096

Alexander GR; Himes JH, Kaufman R, Mor J, Kogan M. A United States National reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.

APÊNDICE F – INTERGROWTH-21 MENINOS E MENINAS



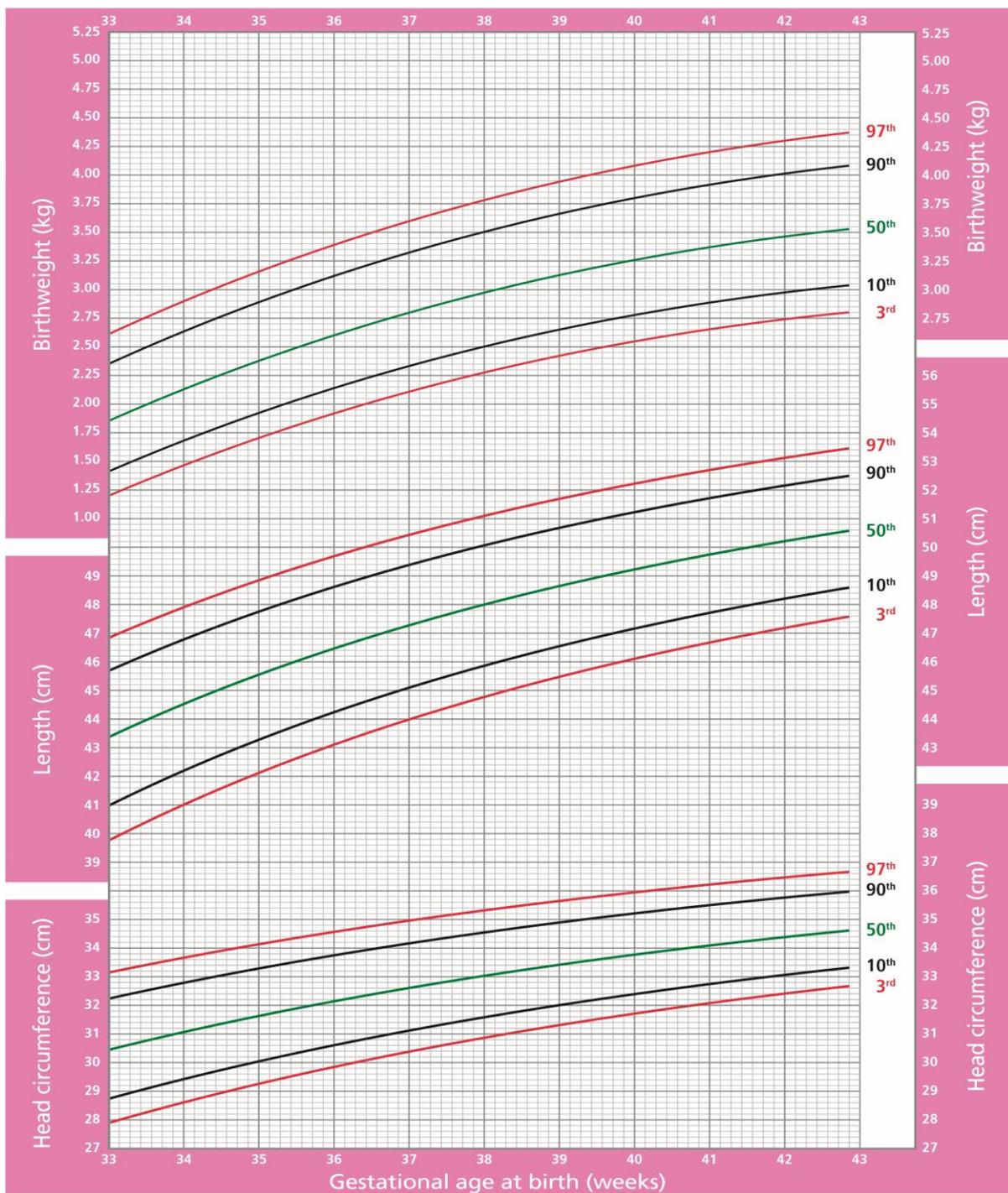
International Standards for Size at Birth (Boys)





International Standards for Size at Birth (Girls)

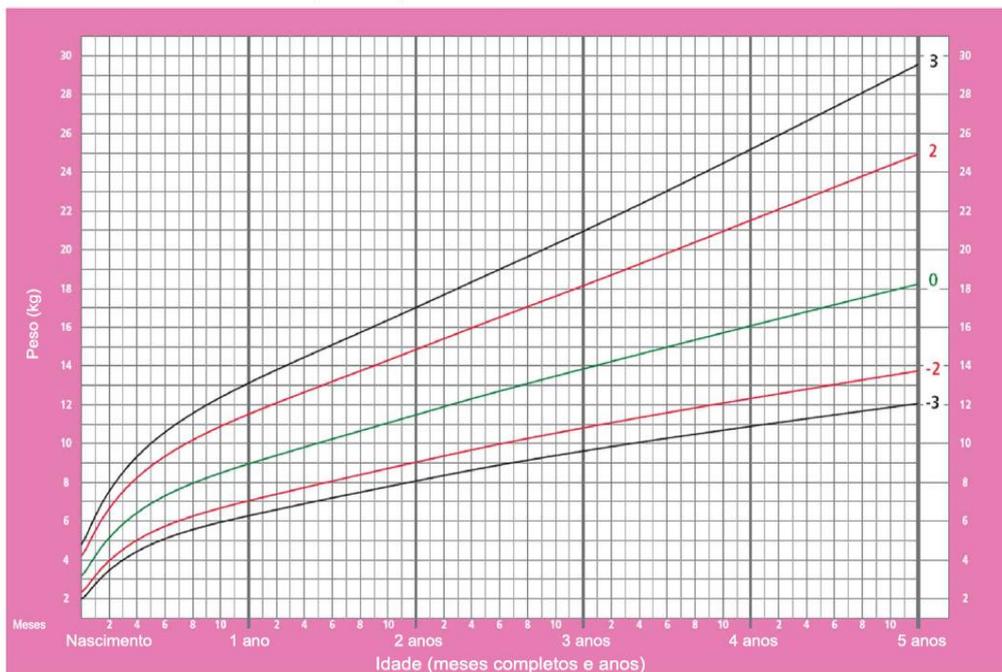
INTERGROWTH-21st



APÊNDICE G – PADRÃO DE AVALIAÇÃO DE PESO POR IDADE, OMS

Peso por Idade MENINAS

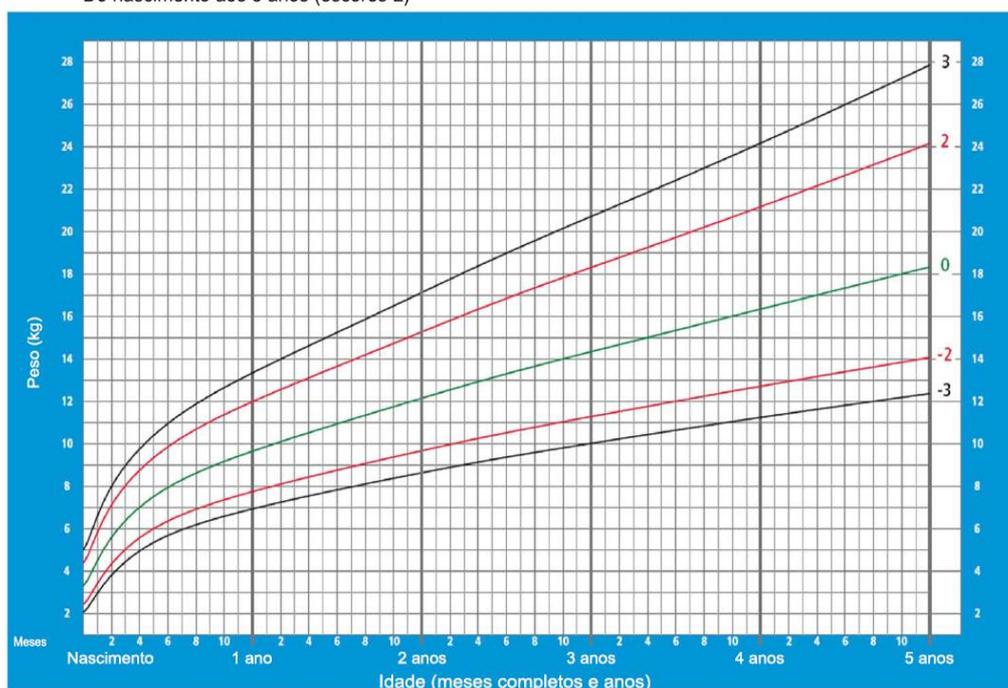
Do nascimento aos 5 anos (escores-z)



Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>)

Peso por Idade MENINOS

Do nascimento aos 5 anos (escores-z)



Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>)

APÊNDICE H – INCREMENTO DE PESO COM INTERVALO DE 6 MESES PARA MENINOS E MENINAS

6-month weight increments BOYS

Birth to 24 months (z-scores)



Interval	L	M ^a	S	δ	Z-scores (weight increment in g)						
					-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median	1 SD	2 SD	3 SD
0 – 6 mo	0.5209	4929.7718	0.15679	350	2524	3151	3836	4580	5382	6241	7158
1 – 7 mo	0.4856	4243.2925	0.17552	350	1960	2538	3182	3893	4672	5518	6432
2 – 8 mo	0.4609	3442.9150	0.19228	350	1411	1905	2465	3093	3789	4556	5392
3 – 9 mo	0.4490	2879.5905	0.20802	350	1035	1467	1965	2530	3163	3867	4642
4 – 10 mo	0.4511	2501.8054	0.22426	350	772	1166	1625	2152	2748	3414	4152
5 – 11 mo	0.4660	2220.6833	0.24197	350	566	933	1368	1871	2443	3086	3800
6 – 12 mo	0.4895	2037.9406	0.26076	350	410	766	1192	1688	2255	2893	3602
7 – 13 mo	0.5168	1903.1830	0.27848	350	288	637	1059	1553	2119	2755	3461
8 – 14 mo	0.5442	1794.7774	0.29319	350	192	536	954	1445	2006	2636	3333
9 – 15 mo	0.5697	1709.1588	0.30394	350	122	460	874	1359	1912	2531	3212
10 – 16 mo	0.5943	1651.4150	0.31109	350	73	409	821	1301	1847	2454	3120
11 – 17 mo	0.6190	1616.6162	0.31517	350	40	377	789	1267	1806	2403	3053
12 – 18 mo	0.6428	1590.6081	0.31683	350	16	355	766	1241	1772	2357	2990
13 – 19 mo	0.6649	1571.5549	0.31675	350	0	340	751	1222	1745	2316	2932
14 – 20 mo	0.6849	1557.0267	0.31549	350	-11	331	741	1207	1722	2281	2880
15 – 21 mo	0.7027	1545.9058	0.31347	350	-18	326	735	1196	1702	2249	2832
16 – 22 mo	0.7187	1533.6871	0.31113	350	-23	322	728	1184	1681	2215	2783
17 – 23 mo	0.7336	1520.6160	0.30878	350	-27	318	721	1171	1659	2181	2733
18 – 24 mo	0.7478	1508.4744	0.30647	350	-31	314	715	1158	1638	2148	2687

WHO Growth Velocity Standards

^a The L, M, S values provided are estimated based on the modelling of the shifted observations (i.e. by the addition of delta to the actual increment) which explains the difference (equals to delta) in value between the "M" and the Median values.

6-month weight increments GIRLS

Birth to 24 months (z-scores)



Interval	L	M ^a	S	δ	Z-scores (weight increment in g)						
					-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median	1 SD	2 SD	3 SD
0 – 6 mo	-0.1223	4528.9831	0.15945	450	2395	2862	3417	4079	4870	5820	6964
1 – 7 mo	-0.0280	3911.9319	0.17265	450	1889	2324	2843	3462	4201	5085	6141
2 – 8 mo	0.0799	3327.7315	0.18755	450	1421	1824	2305	2878	3559	4366	5320
3 – 9 mo	0.1942	2853.3800	0.20514	450	1032	1411	1864	2403	3039	3784	4653
4 – 10 mo	0.3097	2501.5063	0.22466	450	725	1092	1532	2052	2658	3360	4164
5 – 11 mo	0.4246	2248.5880	0.24383	450	486	852	1288	1799	2386	3053	3802
6 – 12 mo	0.5250	2068.2742	0.25997	450	308	677	1114	1618	2189	2825	3527
7 – 13 mo	0.6042	1939.2944	0.27156	450	182	554	992	1489	2044	2652	3311
8 – 14 mo	0.6644	1850.4715	0.27943	450	93	470	908	1400	1941	2526	3153
9 – 15 mo	0.7065	1793.3361	0.28481	450	34	415	855	1343	1875	2444	3049
10 – 16 mo	0.7288	1758.5512	0.28870	450	-2	381	822	1309	1835	2397	2991
11 – 17 mo	0.7317	1738.3567	0.29175	450	-20	362	802	1288	1815	2376	2969
12 – 18 mo	0.7206	1725.0429	0.29439	450	-26	352	789	1275	1803	2368	2967
13 – 19 mo	0.7016	1713.8691	0.29696	450	-27	345	778	1264	1795	2366	2974
14 – 20 mo	0.6812	1703.1167	0.29971	450	-26	338	768	1253	1787	2365	2984
15 – 21 mo	0.6643	1691.6943	0.30278	450	-30	330	756	1242	1779	2364	2993
16 – 22 mo	0.6534	1677.6772	0.30619	450	-38	317	742	1228	1768	2358	2995
17 – 23 mo	0.6489	1659.9660	0.30991	450	-51	301	724	1210	1752	2345	2986
18 – 24 mo	0.6476	1640.7438	0.31376	450	-66	283	705	1191	1733	2328	2972

WHO Growth Velocity Standards

^a The L, M, S values provided are estimated based on the modelling of the shifted observations (i.e. by the addition of delta to the actual increment) which explains the difference (equals to delta) in value between the "M" and the Median values.

APÊNDICE I – CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS PARA CADA ÍNDICE ANTROPOMÉTRICO, SEGUNDO RECOMENDAÇÕES DO SISVAN

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA MENORES DE 5 ANOS			
		Peso para-idade	Peso para-estatura	IMC para-idade	Estatura para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
≥ Percentil 15 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		risco de sobrepeso	risco de sobrepeso	
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2				
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Peso elevado para a idade ¹	Sobrepeso	Sobrepeso	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3		Obesidade	Obesidade	

1 Uma criança com a classificação de peso elevado para a idade pode ter problemas de crescimento, mas o melhor índice para essa avaliação é o IMC-para-idade (ou o peso-para-estatura).

2 Uma criança classificada com estatura para idade acima do percentil 99,9 (Escore-z +3) é muito alta, mas raramente corresponde a um problema.

Contudo, alguns casos correspondem a desordens endócrinas e tumores. Em caso de suspeitas dessas situações, a criança deve ser referenciada para um atendimento especializado.

Fonte: Adaptado de: SISVAN (BRASIL, 2011); OMS (2006).

APÊNDICE J – SUBSTÂNCIAS ORGANOCLORADAS E LIMITES DE DETECÇÃO E DE QUANTIFICAÇÃO NA POPULAÇÃO DE ESTUDO

OC's ANALISADOS	Inclinação (A)	LDM ng.mL-0	LQM ng.mL-1
2,4'-DDD	153086,75	0,06	0,19
2,4'-DDE	125227,61	0,07	0,20
2,4'-DDT	195638,85	0,02	0,06
4,4'-DDD	200632,28	0,03	0,09
4,4'-DDE	104696,22	0,05	0,14
4,4'-DDT	194944,89	0,05	0,14
Aldrin	4183,32	0,27	0,82
alfa-Clordano	10860,68	0,24	0,72
alfa-Endosulfan	5343,58	0,37	1,12
alfa-HCH	86902,06	0,37	1,11
beta-Endosulfan	5465,86	0,20	0,62
beta-HCH	54120,18	0,02	0,05
delta-HCH	28633,14	0,06	0,17
Dicofol	82980,91	0,03	0,10
Dieldrin	6502,12	0,16	0,48
Endosulfan sulfato	27990,90	0,09	0,29
Endrin	7571,57	0,24	0,73
gama-Clordano	9409,46	0,47	1,42
gama-HCH	37103,87	0,07	0,21
Heptaclor	30642,53	0,05	0,16
Heptaclor epoxido	7760,85	0,39	1,19
Hexaclorobenzeno	260760,01	0,01	0,05
Metoxiclor	93989,28	0,05	0,16
Mirex	70422,32	0,05	0,15
PCB 101 (2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl)	49459,17	0,08	0,25
PCB 105 (2,3,3',4,4',-Pentachlorobiphenyl)	54875,08	0,08	0,24
PCB 118 (2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl)	65086,20	0,06	0,19
PCB 126 (3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl)	46939,21	0,06	0,19
PCB 128 (2,2',3,3',4,4'-Hexachlorobiphenyl)	10801,93	0,09	0,27
PCB 138 (2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphenyl)	36426,02	0,10	0,30
PCB 153 (2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl)	40448,78	0,02	0,05
PCB 156 (2,3,3',4,4',5-Hexachlorobiphenyl)	12498,98	0,06	0,17
PCB 169 (3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl)	11320,47	0,36	1,08
PCB 170 (2,2',3,3',4,4',5-Heptachlorobiphenyl)	12580,57	0,32	0,96
PCB 180 (2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl)	61010,39	0,07	0,20
PCB 28 (2,4,4'-Trichlorobiphenyl)	252930,92	0,06	0,19
PCB 31 (2,4',5-Trichlorobiphenyl)	551960,93	0,06	0,17
PCB 52 (2,2',5,5'-Tetrachlorobiphenyl)	114721,12	0,06	0,19
PCB 77 (3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl)	102390,24	0,25	0,76
Pentacloroanisol	90814,42	0,05	0,14
trans-Nonaclor	5323,38	0,21	0,64

Fonte: Laboratório de Toxicologia do Cesteh – Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana-Ensp/Fiocruz.