

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
MICHELE BERTONCELLO SOUZA

**Estudo Curitibano de Investigação do Ambiente e Reprodução (CUIDAR): avaliação da
exposição gestacional a desreguladores endócrinos ambientais**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Fisiologia, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, área de concentração em Fisiologia Endócrina e do Metabolismo, Departamento de Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Joel Martino Andrade

Co-orientadora: Profa Dra Rosana Nogueira de Moraes

Curitiba
2016

MICHELE BERTONCELLO SOUZA

Estudo Curitibano de Investigação do Ambiente e Reprodução (CUIDAR): avaliação da exposição gestacional a desreguladores endócrinos ambientais

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Fisiologia, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, área de concentração em Fisiologia Endócrina e do Metabolismo, Departamento de Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Joel Martino Andrade

Co-orientadora: Profa Dra Rosana Nogueira de Moraes

Curitiba
2016



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
 Setor de Ciências Biológicas
 Departamento de Fisiologia
 Programa de Pós-Graduação em Fisiologia



P A R E C E R

Os abaixo-assinados, membros da Banca Examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado, a qual se submeteu **MICHELE BERTONCELLO SOUZA** para fins de obter o título de Mestre em Fisiologia pela Universidade Federal do Paraná, são de parecer unânime à APROVAÇÃO da acadêmica.

A obtenção do título está condicionada à implementação das correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas no Regimento interno deste Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 29 de agosto de 2016.

Professor Doutor Paulo Roberto Dalsenter
 UFPR - Membro Titular

Professora Doutora Daniela Leme
 UFPR - Membro Titular

Professor Doutor Anderson Joel Martino Andrade
 UFPR - Orientadora e Presidente da Banca Examinadora

RESUMO

Nas últimas décadas houve um aumento marcante na produção de produtos químicos industriais e, apesar de inúmeros benefícios, essas substâncias também passaram a representar um desafio do ponto de vista de contaminação ambiental e saúde pública. A exposição a múltiplas substâncias por diferentes vias faz da quantificação desses agentes em amostras biológicas (biomonitoramento) uma estratégia essencial para a avaliação da situação real de exposição e riscos à saúde humana. Dentre as substâncias químicas que mais causam preocupação estão os desreguladores endócrinos, especialmente quando a exposição ocorre durante períodos críticos de susceptibilidade, como a gestação. Neste contexto, o estudo Curitibano de Investigação do Ambiente e Reprodução (CUIDAR) foi delineado como um estudo coorte gestacional no âmbito do programa de saúde materno-infantil da cidade de Curitiba (Mãe Curitibana), com o objetivo de avaliar a exposição de gestantes a desreguladores endócrinos ambientais, possíveis preditores de exposição, bem como a relação entre tais exposições e desfechos endócrinos e reprodutivos em recém-nascidos. Esta dissertação apresenta os resultados da fase piloto deste estudo, com 50 gestantes recrutadas no início da gestação em três unidades de saúde de Curitiba. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: consentimento livre e esclarecido de gestantes moradoras de Curitiba, <16 semanas de gestação, idade entre 18 e 40 anos e gestação classificada como baixo risco. Foram aplicados questionários sobre os hábitos de vida familiares no início, metade e final da gestação e ao nascimento. Para as análises de desreguladores endócrinos por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas foram utilizadas amostras urinárias do início da gestação e, adicionalmente, um "pool" constituído de alíquotas de 3 amostras representativas de todo o período gestacional: a primeira, a mediana e a última amostra coletadas. Foram quantificados 9 parabenos, 7 fenóis e 24 metabólitos de ftalatos. Após o parto, os recém-nascidos do sexo masculino e feminino foram submetidos a um exame físico para avaliação genital e de medidas antropométricas, incluindo a distância anogenital, marcador externo do ambiente androgênico pré-natal. Realizamos a análise de estatística descritiva para as concentrações urinárias maternas dos analitos analisados e examinamos as possíveis associações entre tais concentrações e fatores socio-demográficos e ligados ao estilo de vida. Nossos resultados mostraram um perfil de exposição distinto nas gestantes do CUIDAR em relação a estudos conduzidos em outros países, com concentrações urinárias menores de parabenos, porém concentrações maiores de diversos desreguladores endócrinos de preocupação toxicológica, como o bisfenol A, o triclosan e metabólitos de vários ftalatos anti-androgênicos, como o di-iso-butil ftalato (DiBP), o Di-n-butil ftalato (DBP) e o di-2-etilhexil ftalato (DEHP). Além disso, detectamos a presença de metabólitos do di-iso-pentil ftalato (DiPeP), um ftalato não reportado em estudos de biomonitoramento em outros países, em todas as gestantes do CUIDAR. Nossos resultados confirmaram muitos dos preditores de exposição dos analitos mensurados, incluindo associações entre uso de produtos de cuidado pessoal e parabenos e fenóis, índice de massa corporal e uso de plásticos e BPA e a relação de ftalatos com uso de garrafas plásticas, filmes plásticos, esmalte para unhas e alguns fatores dietéticos. O exame físico foi realizado em apenas 19 recém-nascidos, de forma que não foi possível examinar a relação das medidas antropométricas obtidas com as concentrações urinárias de desreguladores endócrinos. Nossos dados demonstram que estudos de biomonitoramento e epidemiologia reprodutiva devem ser priorizados no Brasil, a fim de entendermos o perfil de exposição da nossa população, possíveis impactos sobre a saúde, definição de estudos toxicológicos prioritários, bem como para a adoção de medidas de saúde pública e educação para minimizar a exposição a agentes químicos ambientais.

Palavras chave: Biomonitoramento, Desreguladores endócrinos, Parabenos, Fenóis, Ftalatos, Saúde materno-infantil.

ABSTRACT

In the last decades, there has been a significant increase in the production of industrial chemicals that, despite several benefits, represent a challenge for the environment and public health. Quantification of chemicals in biological samples (biomonitoring) represent one of the best alternatives to estimate human exposure and health risks, especially considering the real scenario of multiple chemicals and routes of exposure. Endocrine disrupting chemicals are among the substances that cause most significant health concerns, particularly for exposure during critical windows of susceptibility, such as gestation. The Curitiba Reproductive and Environment Study (CARES) was designed as a gestational cohort within the framework of maternal health care program of Curitiba (Mãe Curitibana) to determine the exposure of pregnant women to environmental endocrine disruptors, predictors of exposure, and possible endocrine and reproductive outcomes in newborns. This dissertation presents the pilot phase results with 50 women in early pregnancy in three health care units of Curitiba. The following inclusion criteria were used: free consenting pregnant women residing in Curitiba, < 16 weeks pregnancy, 18-40 years old, low risk pregnancies. Questionnaires on lifestyle habits were administered at the beginning, mid, and late gestation and following birth. For the analysis of endocrine disruptors through liquid chromatography/mass spectrometry, we used maternal urinary samples collected in early pregnancy and, additionally, a pool of 3 aliquots of samples representing the whole gestational period: first, median and last urine samples collected by participants. We quantified 9 parabens, 7 phenols, and 24 phthalate metabolites. After birth, male and female newborns were submitted to a physical exam consisting of genital evaluation and anthropometric measurements, including the anogenital distance, an external marker of prenatal androgenic environment. We conducted descriptive statistics on maternal urinary concentrations of the analytes and examine possible associations between such concentrations and sociodemographic and lifestyle factors. Our results indicate a different exposure profile in CARES participants in relation to populations studies in other countries, with lower urinary concentrations of parabens, but higher concentrations of several endocrine disruptors of toxicological concern, including bisphenol A, triclosan, and metabolites of several antiandrogenic phthalates, such as di-iso-butyl phthalate (DiBP), di-n-butyl phthalate (DBP), and di-2(ethylhexil) phthalate (DEHP). In addition, we detected in all CARES participants the presence of di-iso-pentyl phthalate (DiPeP), a phthalate ester that is not reported in biomonitoring studies in other countries. Our results confirmed many predictors of exposure of the measured chemicals, including the associations between the use of personal care products and concentrations of parabens and phenols, body mass index and use of plastics and bisphenol A, and the relationship between phthalates and the use of plastic bottles, plastic films, nail polish, and some dietetic factors. The physical exam was performed in 19 newborns, precluding the analysis of associations between anthropometric measurements and urinary concentrations of endocrine disruptors. Overall, our results indicate that biomonitoring and reproductive epidemiology studies should be prioritized in Brazil to increase our understanding of the profile of chemical exposures in Brazilian populations, possible health outcomes associated with such exposures, and to set priorities in animal toxicology studies, public health policies and education programs to minimize exposure.

Keywords: Biomonitoring, Endocrine Disruptors, Parabens, Phenols, Phthalates, Maternal-child health.

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Ftalatos.....	10
1.2 Parabenos e Fenóis.....	12
1.3 Exposição a desreguladores endócrinos e saúde reprodutiva.....	13
1.4 Programa Mãe Curitibana e Estudo Curitibano de Investigação do Ambiente e Reprodução (CUIDAR).....	18
2.OBJETIVOS.....	20
2.1 – Objetivo Geral.....	20
2.2 - Objetivos Específicos.....	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
3.1 Delineamento do estudo.....	21
3.2 Critérios de Inclusão e exclusão.....	22
3.3 Aplicação dos questionários.....	23
3.4 Coleta de urina.....	24
3.4.1 Quantificação de desreguladores endócrinos.....	25
3.5 Exame físico.....	29
3.6 Análise Estatística.....	30
4. RESULTADOS.....	32
4.1 Dados Demográficos e exame físico.....	32
4.2 Concentrações urinárias maternas de parabenos e fenóis ambientais.....	35
4.2.1 Relação entre as concentrações maternas de parabenos e fenóis ambientais e fatores sócio demográficos e de estilo de vida familiar.....	40
4.3 Ftalatos.....	44
4.3.1 Relação entre as concentrações maternas de metabólitos de ftalatos e fatores sociodemográficos e de estilo de vida familiar.....	51
5 DISCUSSÃO.....	63
5.1 Conclusões.....	72
6 BIBLIOGRAFIA.....	73
ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	84
ANEXO II: QUESTIONÁRIOS.....	89

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, especialmente após a segunda guerra mundial, houve um aumento marcante na produção e utilização de produtos químicos industriais. Muitos desses produtos proporcionaram avanços significativos em diversas áreas e são, hoje, amplamente utilizados na agricultura, medicina, aviação, construção civil e como componentes de variados produtos de uso cotidiano das pessoas, incluindo plásticos, cosméticos, alimentos, roupas, brinquedos, utensílios domésticos, entre outros. Existe, contudo, uma grande preocupação em relação à exposição e aos possíveis efeitos adversos desses agentes químicos sobre a saúde humana e animal (TOPPARI et al., 1996; TALSNESS et al. 2009).

Além dos cenários de exposição ocupacional, os agentes químicos antropogênicos estão presentes em uma ampla variedade de fontes, como ar, poeira, água, alimentos e produtos de cuidado pessoal, podendo entrar em contato com seres humanos pelas vias inalatória, oral e dérmica (KOCH et al., 2009).

Tradicionalmente, as avaliações de exposição dependem da quantificação de agentes químicos nos diferentes meios, como água e alimentos, e da avaliação integrada de estimativas de consumo e/ou contato com tais meios. Contudo, a partir do final da década de 1990, com o desenvolvimento de técnicas analíticas capazes de quantificar pequenas concentrações de substâncias em matrizes biológicas, foram implementados programas de biomonitoramento de exposição humana em diversos países (KOCH et al., 2009). Tal abordagem permite investigar a carga corporal de agentes químicos (*body burden*), refletindo de maneira integrada a exposição humana a partir de múltiplas fontes e vias (KOCH et al., 2009). Os resultados de muitos desses programas têm revelado ao longo dos últimos anos ampla exposição humana a substâncias químicas industriais, incluindo em populações vulneráveis, como gestantes e crianças. (FREDERIKSEN et al., 2007)

Dentre as substâncias químicas ambientais que mais causam preocupação estão aquelas capazes de interferir com o funcionamento do sistema endócrino (desreguladores endócrinos). A Organização Mundial da Saúde define um desregulador endócrino como “uma substância exógena ou mistura que altera as funções do sistema endócrino e conseqüentemente causa efeitos adversos à saúde de um organismo intacto, seus descendentes ou subpopulações”. Os desreguladores endócrinos compreendem uma ampla variedade de agentes químicos, naturais e sintéticos, que podem interferir com o sistema endócrino por meio de múltiplos mecanismos. Nesse contexto, destacam-se os compostos

estrogênicos, anti-androgênicos e substâncias que inibem a biosíntese de hormônios endógenos. Muitas substâncias químicas presentes no meio ambiente já foram identificadas como potenciais desreguladores endócrinos, incluindo praguicidas, conservantes e agentes antimicrobianos usados em produtos de higiene pessoal, plastificantes e monômeros de plásticos e resinas (WHO et al., 2012). Além disso, os seres humanos podem ser expostos intencionalmente ou não a muitos medicamentos ou seus metabólitos, muitos dos quais são reconhecidamente capazes de atuar como desreguladores endócrinos, como o ácido acetil salicílico e o paracetamol (KRISTENSEN et al., 2012), utilizados como antiinflamatórios e analgésicos, e o antidepressivo fluoxetina (MULLER et al., 2012a).

Estudos com animais de laboratório indicam que a exposição a desreguladores endócrinos pode ocasionar uma ampla variedade de efeitos adversos, particularmente quando os indivíduos são expostos durante períodos críticos para o desenvolvimento, como a gestação, a lactação e a puberdade (TOPPARI et al 1996; GRAY et al., 2000; MARTINO-ANDRADE et al., 2009; TALSNESS et al., 2009). Nesses períodos, a sinalização hormonal é crítica para o desenvolvimento e o crescimento de muitos órgãos e tecidos e a interferência nesses processos pode ocasionar efeitos muitas vezes graves e irreversíveis. Estudos mostram efeitos adversos de desreguladores endócrinos sobre muitos alvos, incluindo o sistema reprodutor, glândula tireoide, homeostase glicêmica, e sistemas nervoso e imune (WHO, 2012). Além disso, estudos epidemiológicos corroboram os achados em animais de laboratório e indicam associações entre a exposição a muitas dessas substâncias e diversos desfechos.

Dentre as substâncias que têm sido amplamente detectadas em programas de biomonitoramento humano em diversas partes do mundo, destacam-se agentes químicos não persistentes presentes em produtos de uso cotidiano, como os ftalatos, usados como aditivos e plastificantes, os parabenos, agentes antimicrobianos utilizados em cosméticos e outros produtos de higiene pessoal, e os fenóis, com destaque para o bisfenol A, usado na fabricação de plásticos, as benzofenonas, usadas em filtros solares, e o triclosan e o triclocarban, antissépticos presentes em produtos de higiene pessoal. Apesar de não serem persistentes, todas essas substâncias apresentam alto potencial de exposição humana em função do grande volume de produção e grande variedade de aplicações industriais. Contudo, os dados de biomonitoramento humano dessas substâncias no Brasil são escassos, especialmente em populações vulneráveis, como as gestantes.

1.1 Ftalatos

Os ftalatos são compostos industriais amplamente utilizados e quimicamente caracterizados como dialquil ou alquil aril ésteres do ácido ftálico. As aplicações industriais e o perfil toxicológico dos ftalatos estão relacionados com a estrutura química dessas substâncias. São sintetizados pela reação do anidrido ftálico com álcoois de 1 a 13 carbonos, caracterizando ftalatos com diferentes tamanhos de cadeias laterais e pesos moleculares. A estrutura química geral desses compostos é mostrada na Figura 1.

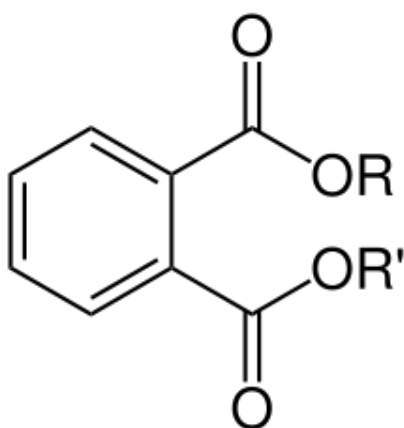


Figura 1. Estrutura química geral dos ésteres de ftalato. Os substituintes R e R' dependem do álcool utilizado na síntese química. O tamanho dessas cadeias laterais está relacionado com as características químicas, aplicações industriais e perfil toxicológico dos ftalatos.

Ftalatos de baixo peso molecular, com até quatro ou cinco carbonos nas cadeias laterais, são usualmente utilizados como aditivos e fixadores em cosméticos e outras formulações, sendo encontrados em tintas, solventes, formulações farmacêuticas, produtos de higiene pessoal, perfumes, esmaltes para unhas e cosméticos em geral. Como exemplo dessa classe, destaca-se o di-n-butil ftalato (DnBP). Por outro lado, ftalatos com cinco ou mais carbonos nas cadeias laterais (alto peso molecular) são largamente utilizados como plastificantes de plásticos de policloreto de vinila (PVC). Esses ftalatos funcionam como lubrificantes moleculares que conferem maleabilidade e resistência à matriz plástica, ampliando as aplicações industriais do PVC. Esses ftalatos são encontrados em inúmeros produtos, como embalagens para alimentos, roupas, brinquedos, revestimentos de automóveis, produtos médico-hospitalares e materiais de construção e jardinagem (KAVLOC et al., 2002; LIOY et al., 2015; MARTINO-ANDRADE et al., 2010). Dentre os ftalatos utilizados como plastificantes destaca-se o di-2-(etilhexil) ftalato (DEHP).

Do ponto de vista toxicológico, os ftalatos apresentam baixa toxicidade aguda. Contudo, estudos com animais de laboratório indicam que muitos ftalatos são potencialmente tóxicos para o sistema reprodutivo masculino, especialmente quando a exposição ocorre no período pré-natal, durante as janelas críticas para os processos de diferenciação sexual hormônio dependentes. Nesse período, os metabolitos de alguns ftalatos podem interferir com o funcionamento das células de Sertoli e Leydig no testículo fetal e ocasionar múltiplos distúrbios hormonais. Nesse sentido, destaca-se especialmente a inibição da produção de testosterona testicular fetal, que pode resultar em malformações genitais (criptorquidismo e hipospadias) e disfunções reprodutivas masculinas (baixa contagem de espermatozoides) (ver item 1.3 a seguir). Estudos de relação estrutura-atividade demonstraram que os ftalatos anti-androgênicos são aqueles que apresentam 3 a 8 carbonos na porção linear da cadeia lateral (*backbone chain*), sendo que a maior atividade é observada para o di-n-pentil ftalato, que apresenta 5 carbonos na cadeia lateral (FURR et al., 2014 ; HANNAS et al., 2011).

De maneira geral, os diésteres de ftalatos são encontrados de forma abundante no meio ambiente e a exposição humana ocorre principalmente pela via oral, por meio da ingestão de alimentos e água contaminados, embora outras vias de introdução, como as vias inalatória e dérmica, também possam contribuir para a exposição. Embora sejam compostos lipossolúveis, os ftalatos não tendem a sofrer acumulação, pois são rapidamente metabolizados *in vivo*, dando origem aos monoésteres (metabólitos primários), que podem ser adicionalmente hidroxilados ou oxidados, formando os metabólitos secundários. Antes de serem eliminados, os metabólitos primários e secundários são conjugados com ácido glicurônico e então excretados na urina, principal via de eliminação (KOCH et al., 2013).

Uma vez que os compostos parentais (diésteres) estão amplamente distribuídos no meio ambiente e podem contaminar amostras biológicas de sangue e urina, resultando em concentrações erroneamente elevadas, o biomonitoramento da exposição é feito preferencialmente pela quantificação dos metabólitos urinários primários e secundários originados *in vivo*, que estão menos sujeitos a contaminação externa.

Em função de sua ampla presença no meio ambiente, a exposição não ocupacional a ftalatos é normalmente constante, porém influenciada por hábitos de alimentares, como o consumo de carnes e laticínios, que usualmente apresentam concentrações elevadas de ftalatos. Nesse sentido, alguns estudos indicam que, apesar da mensuração de metabólitos em amostras únicas de urina serem bons indicadores, amostras repetidas de urina podem reforçar as estimativas de exposição (FREDERIKSEN et al., 2007). Diversos estudos de biomonitoramento têm sido publicados nos últimos anos nos Estados Unidos e na Europa e

muitos desses dados já foram utilizados para identificar áreas ou populações mais expostas e propor medidas para tentar minimizar a exposição, especialmente em populações mais suscetíveis, como gestantes e crianças. Como exemplo dessas ações, destaca-se o banimento do DEHP e outros ftalatos em brinquedos produzidos ou comercializados na União Européia (CEC et al., 2004).

No Brasil a RESOLUÇÃO nº 17, DE 17 DE MARÇO DE 2008 regulamenta os aditivos permitidos para a fabricação de embalagens e equipamentos plásticos, com as restrições de uso, e limites de composição e de migração específica indicados. (BRASIL et al., 2008). Entretanto, no Brasil não há relato de estudos sobre o possível impacto da exposição a ftalatos na saúde reprodutiva humana ou mesmo dados de biomonitoramento que indiquem os níveis de exposição da população. Dados indiretos indicam, no entanto, que alguns produtos de consumo apresentam concentrações elevadas de ftalatos. Freire e colaboradores et al., (2006) reportaram altos níveis de ftalatos, incluindo o DEHP, em plásticos utilizados em embalagens de alimentos no Brasil. Nesse estudo, a concentração de DEHP em filmes plásticos variou de 15 a 44% (peso/peso), sendo que a legislação em vigor previa um valor máximo de 3% de DEHP para esse tipo de produto (FREIRE et al., 2006). Como os ftalatos não se ligam covalentemente à matriz plástica de PVC, eles podem migrar facilmente para os produtos em contato com o plástico. Contudo, apesar das evidências do potencial efeito desregulador endócrino do DEHP e dos riscos de exposição humana, como demonstrado pelos resultados do estudo conduzido por Freire e colaboradores (2006), não existem dados de epidemiologia reprodutiva relacionados aos ftalatos. É importante notar, também, que mesmo os produtos plásticos que não contém PVC e que, portanto, são livres de ftalatos, podem conter outros desreguladores endócrinos como o bisfenol A, substância presente em plásticos de policarbonato e também em outros produtos industrializados (TALSNESS et al., 2009).

1.2 Parabenos e Fenóis

Os parabenos, ésteres de alquil de ácido para-hidrobenzoico, são substâncias utilizadas como conservantes em cosméticos, produtos odontológicos como pastas de dente e também em formulações farmacêuticas. Muitas substâncias pertencentes a este grupo mimetizam a ação de hormônios endógenos, apresentando, por exemplo, atividade estrogênica (REYS 2001).

Dentre os fenóis, o Triclosan (5-cloro-2-(2,4 diclorofenoxi) fenol; TCS) e o Triclocarban (1-(4-clorofenil)-3-(3,4 diclorofenil) ureia, TCC) apresentam ação bactericida sendo usados em produtos de higiene pessoal (MOSS et al., 2014). O o-fenilfenol (oPP) é usado para combater o crescimento de fungos em frutas cítricas, enquanto o Bisphenol A (4,4'-propano – 2,2-ilideno) Difenoil; BPA) é um composto empregado em plásticos e resinas epoxi, encontrado numa grande variedade de produtos de consumo (SCHONFELDER et al., 2002, MOOS et al., 2014). A benzofenona-3 (2-Hidroxi-4-metoxibenzofenona; BP-3) e seus metabólitos, benzofenona-1 e benzofenona-8, são usadas como ingredientes ativos de filtros solares (MOSS et al., 2014).

Existe grande preocupação em relação à exposição humana, tendo em vista a ampla variedade de aplicações industriais desses compostos. Dados de biomonitoramento conduzidos recentemente na Alemanha revelaram co-exposição a uma ampla variedade de parabenos e fenóis ambientais (MOSS et al., 2014, 2015). Muitos desses compostos foram associados com atividade desreguladora endócrina em modelos in vitro ou in vivo, incluindo atividade estrogênica, anti-androgênica e androgênica (BOBERG et al., 2016; KOLSEK et al., 2015; MATHIEU-DENONCOURT et al. , 2015; MOOSS et al., 2014, 2015; KOCH et al., 2013). Portanto, o desenvolvimento de estudos que investiguem os níveis de exposição a desreguladores endócrinos em diferentes populações, assim como possíveis associações entre as exposições a estas substâncias e alterações endócrinas e/ou reprodutivas em diferentes países é fundamental para reforçar a hipótese do papel de agentes químicos ambientais como fatores etiológicos de distúrbios reprodutivos.

1.3 Exposição a desreguladores endócrinos e saúde reprodutiva

Muitos estudos têm sugerido uma crescente queda na qualidade da saúde reprodutiva masculina em muitos países, sendo que fatores relacionados ao estilo de vida e outros aspectos ambientais, como a exposição a substâncias químicas, têm sido apontados como possíveis agentes etiológicos (TOPPARI et al., 1996; BAY et al., 2006; NORDKAP et al., 2012). Alguns estudos indicam um declínio temporal em parâmetros espermáticos ao longo das últimas décadas. Além disso, evidências sugerem um aumento na incidência de outros distúrbios reprodutivos masculinos, particularmente criptorquidismo (falha na descida dos testículos ao escroto), hipospádias (abertura da uretra na face ventral do pênis) e câncer testicular de células germinativas. De acordo com SKAKKEBAEK et al., 2001, todos esses distúrbios apresentam relação entre si e caracterizam a “Síndrome de Disgenesia Testicular”

(TDS). Essa hipótese propõe que alterações no funcionamento das células de Leydig e/ou de Sertoli no período intrauterino comprometem o desenvolvimento reprodutivo masculino e promovem efeitos deletérios que podem estar presentes ao nascimento (ex.: criptorquidismo, hipospádias, distância anogenital reduzida) ou manifestar-se tardiamente (ex.: baixa contagem de espermatozóides e câncer testicular). Acredita-se que a TDS seja causada por fatores genéticos, ambientais ou a combinação de ambos, e que a alteração do ambiente endócrino durante o desenvolvimento *in utero*, particularmente a deficiência androgênica, seja um fator chave na indução de muitos dos distúrbios que compõem essa síndrome.

Conforme mencionado anteriormente, fatores ligados ao estilo de vida, incluindo hábitos alimentares, sedentarismo, estresse, tabagismo, uso de medicamentos e exposições ambientais e ocupacionais a agentes químicos, têm sido relacionados com o declínio da saúde reprodutiva em seres humanos. BOISEN et al. (2004) identificou diferenças regionais marcantes na prevalência de criptorquidismo entre crianças dinamarquesas e finlandesas e destacou que o rápido aumento na prevalência de criptorquidismo na Dinamarca e a taxa particularmente elevada de formas moderadas dessa condição indicam um possível envolvimento de fatores ambientais. Dentre esses fatores, tem havido especial preocupação com a exposição aos desreguladores endócrinos, substâncias químicas capazes de alterar processos regulados por hormônios.

Substâncias anti-androgênicas, que impedem a produção ou a ação de hormônios androgênicos, têm atraído grande atenção na área de desregulação endócrina, principalmente pela possibilidade de indução de efeitos adversos sobre o desenvolvimento reprodutivo masculino de animais de laboratório, muitos dos quais mimetizam os distúrbios observados na TDS humana. De fato, evidências experimentais e clínicas indicam que a insuficiência androgênica pré-natal pode resultar em malformações genitais, disfunções testiculares e possivelmente alterações comportamentais (GRAY et al., 2000; FISHER et al., 2003; MARTINO-ANDRADE et al., 2009). Durante o desenvolvimento intrauterino, a testosterona secretada pelas células de Leydig desempenha um papel fundamental no desenvolvimento dos genitais internos a partir dos Ductos de Wolff, que originam o epidídimo, o ducto deferente e a vesícula seminal. Além disso, a testosterona é convertida em 5 α -dihidrotestosterona (DHT) pela ação da enzima 5 α -redutase nos tecidos-alvo, resultando na virilização da genitália externa e na formação da próstata (Sharpe et al., 2006). Nesse contexto, a distância anogenital (AGD), marcador anatômico sexualmente dimórfico em seres humanos e roedores, tem sido utilizada em estudos toxicológicos e epidemiológicos como um indicador externo da produção/ação pré-natal de androgênios, embora não seja

utilizada na prática clínica por não apresentar um valor referência, sendo no momento somente relacionada com alterações do sistema reprodutivo em estudos toxicológicos e populacionais. Estudos com ratos indicam que a exposição a androgênios deve ocorrer em concentrações suficientes e em um período específico do desenvolvimento fetal, a “janela de programação masculina” (*male programming window*), a fim de garantir o crescimento do períneo e o estabelecimento de uma distância anogenital (AGD) tipicamente masculina, bem como para promover o desenvolvimento do testículo e dos demais órgãos reprodutivos (WELSH et al., 2008). Em ratos machos, a distância anogenital reduzida (feminizada) está associada com a incidência e a severidade de diversas anormalidades reprodutivas, incluindo hipospádias, criptorquidismo, baixa contagem de espermatozóides e atrofia de órgãos reprodutivos (GRAY et al., 2000; FISHER et al., 2003; MARTINO-ANDRADE et al., 2009).

De maneira similar, diversos estudos demonstraram recentemente que existe uma relação inversa entre a AGD e a incidência de anormalidades reprodutivas masculinas em seres humanos, indicando que a AGD poderia ser utilizada como um marcador externo não invasivo capaz de prever a incidência e a severidade de distúrbios reprodutivos neonatais e adultos. Em um estudo com jovens adultos, Mendiola e colaboradores (2011) demonstraram que reduções na distância anogenital podem prever a qualidade do sêmen, enquanto outros estudos demonstraram que recém-nascidos com criptorquidismo e hipospádias apresentam AGDs reduzidas, quando comparados a crianças saudáveis (JAIN et al 2013; HSIEH et al., 2012). Em ratos, o período crítico para a ação androgênica e a consequente virilização dos genitais e da distância anogenital ocorre no final da gestação, entre os dias 13 e 20 de prenhez (GRAY et al. 2001 e SHARPE 2006), embora dados publicados recentemente (VAN DEN DRIESCHE et al. 2012 e WELSH et al. 2010) indiquem a existência de uma “janela de programação masculina” ainda mais estreita, entre dias 15 e 18 de gestação. Em seres humanos, acredita-se que o período crítico para a masculinização ocorra no primeiro trimestre de gestação, entre a 8^o e a 14^a semana de desenvolvimento pré-natal (WELSH et al., 2008).

Em 2005, Swan e colaboradores (SWAN et al., 2005) publicaram um estudo pioneiro sobre a associação entre a exposição pré-natal a alguns ésteres de ftalato e a distância anogenital (AGD) de recém-nascidos do sexo masculino. Nesse estudo, as concentrações urinárias maternas (n=85) de quatro metabólitos de ftalatos (monoetil ftalato [MEP], mono-n-butil ftalato [MBP], mono-benzil ftalato [MBzP], e mono-iso-butil ftalato [MiBP]) foram inversamente relacionadas à AGD. Em uma reanálise desses dados, com um número amostral maior (n=106), Swan (2008) reportou que a AGD era inversamente relacionada com

MEP, MBP e três metabólitos do di-2-(etilhexil) ftalato (DEHP): mono-etilhexil ftalato (MEHP), mono-2-etil-5-oxohexil ftalato (MEOHP) e mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalato (MEHHP). De maneira geral, os resultados reportados por Swan (2008) mostraram concordância com dados experimentais de insuficiência androgênica e redução da AGD em ratos machos expostos a ftalatos *in utero*. De fato, a exposição gestacional de ratos a altas doses de alguns desses compostos, como o di-butil ftalato (DBP) e o DEHP, resulta em anormalidades reprodutivas muito similares aos distúrbios que compõem a Síndrome de Disgenesia Testicular (TDS) em seres humanos, incluindo hipospádias, criptorquidismo, baixa contagem de espermatozoides e alterações na maturação e desenvolvimento dos gonócitos, células germinativas imaturas que estão implicadas no surgimento de câncer testicular em humanos (MARTINO-ANDRADE & CHAHOUD, 2009). Embora as alterações induzidas em ratos ocorram somente após a exposição a doses muito elevadas de ftalatos, os estudos conduzidos por Swan e colaboradores (SWAN et al. 2005; SWAN 2008) suportam a hipótese de que a exposição pré-natal a ftalatos pode afetar negativamente a saúde reprodutiva masculina. Contudo, esse estudo foi realizado com um número limitado de gestantes (n=85 e n=106) e com amostras únicas de urina coletadas no final da gestação (média = 28,3 semanas). Esses achados foram, no entanto, confirmados num novo estudo coorte gestacional recentemente conduzido pelo grupo da Dra Swan em quatro cidades norte-americanas (SWAN et al., 2015). Nesse estudo, o “The Infant Development and Environment Study (TIDES)”, a exposição ao DEHP no primeiro trimestre de gestação foi inversamente relacionada à AGD dos recém-nascidos do sexo masculino (n=366), apesar de uma redução de cerca de 50% nas concentrações urinárias maternas de DEHP em relação aos estudos anteriores. A avaliação dos níveis de exposição a desreguladores endócrinos em diferentes populações e a confirmação da associação entre tais exposições e alterações endócrinas e/ou reprodutivas em diferentes países é fundamental para reforçar a hipótese do papel de substâncias químicas como agentes etiológicos de distúrbios reprodutivos que compõem a TDS. Além dos estudos conduzidos pelo grupo da Dra Swan, outros pesquisadores têm adotado iniciativas similares em diversos países industrializados, como a Dinamarca e Suécia (FREDERIKSEN et al., 2014; BORNEHAG et al., 2015), porém não há relatos de investigações similares no Brasil.

Diversos estudos indicam que os ftalatos podem agir de maneira aditiva com outras substâncias que atuam pelo mesmo modo de ação (redução da produção ou ação de androgênios *in utero*) e/ou que afetam os mesmos órgãos-alvo. Nesse sentido, existe preocupação em relação a possível co-exposição a ftalatos e outros desreguladores

endócrinos ambientais, incluindo parabenos e fenóis ambientais. Estudos indicam que o triclosan, agente antimicrobiano usado em produtos de higiene pessoal, possui a capacidade de inibir a síntese de androgênios (KUMAR V. et al., 2008), embora também existam evidências que indiquem ausência de atividade anti-androgênica (AXELSTAD M. et al., 2013). Substâncias estrogênicas também podem perturbar o desenvolvimento reprodutivo masculino, possivelmente por inibirem a função das células de Leydig (MAJDIC et al., 1996). Existem evidências indicando que o bisfenol A, substância que possui atividade estrogênica, pode interferir com a função de células de Leydig fetais e potencialmente comprometer a diferenciação sexual masculina (NANJAPPA et al., 2012). Alguns parabenos, como o n-butil e o pentil-parabeno, também foram descritos como desreguladores endócrinos estrogênicos capazes de induzir alterações reprodutivas em modelos animais (WATANABE et al., 2013).

A saúde reprodutiva feminina também é suscetível a um grande número de contaminantes ambientais que apresentam efeitos desreguladores endócrinos, incluindo agentes estrogênicos, androgênicos e anti-estrogênicos. Dentre os distúrbios do trato reprodutor feminino associados à exposição a desreguladores endócrinos destacam-se a puberdade precoce, a síndrome dos ovários policísticos e a falência ovariana prematura (COSTA et al., 2014). Desta maneira, vale citar o importante papel que demonstram os androgênios no desenvolvimento reprodutivo feminino, sendo que a programação androgênica da função reprodutiva das mulheres ocorre apenas durante janelas de tempo específicas da vida neonatal. No entanto, uma exposição inadequada a andrógenos durante vida fetal pode reduzir ou tornar ausente a função ovariana na vida adulta.

Em animais experimentais, a exposição pré-natal a andrógenos tem sido utilizada como um modelo para síndrome do ovário policístico (SOP) (TYNDALL et al., 2012). Além disso, dados recentes tem relacionado a medida da distância anogenital (AGD) em meninas com o número de folículos ovarianos. Mendiola et al., 2012 realizaram um estudo coorte com jovens universitárias com idade entre 18 e 23 anos, a fim de examinar as relações entre AGD e características femininas do sistema reprodutivo, sendo que as medidas da AGD foram positivamente associadas com a presença de um maior número de folículos nos ovários.

Diversos estudos experimentais em animais têm demonstrado evidências sobre a ação destas substâncias, como por exemplo, a exposição durante o período pré-natal de roedores fêmeas a androgênios exógenos, resultando em masculinização fisiológica e comportamental (WOLF et al., 2002). Nesse contexto, a trenbolona, um agente androgênico usado como indutor de crescimento em rebanhos bovinos, induziu retardo no início da puberdade e aumento da incidência de mal formações da genitália externa em ratas expostas

in útero (HOTCHKISS 2007). De maneira similar, a exposição a agentes estrogênicos pode induzir inúmeras alterações reprodutivas em seres humanos e animais de laboratório.

Em humanos, a evidência mais marcante dos efeitos de substâncias estrogênicas exógenas é ilustrada pelo caso do di-étilstil-bestrol (DES), droga estrogênica usada entre as décadas de 1940 e 1970 por gestantes e que provocou diversos distúrbios e malformações em mulheres expostas *in utero* (SWAN, 2000).

Conforme mencionado anteriormente, os parabenos são substâncias que apresentam propriedades conservantes, sendo usadas em cosméticos e em algumas pastas dentárias. Diversos compostos deste grupo apresentam atividade estrogênica (REYS 2001). O bisfenol A (BPA) é utilizado na produção de resinas epoxi e polímeros de policarbonato encontrados numa variedade de produtos de consumo facilmente liberados no meio ambiente, o que resulta em exposição contínua para a população em geral. Essa substância apresenta atividade estrogênica e tem sido associada com múltiplas alterações endócrinas e reprodutivas. Em um estudo com ratas Sprague-Dawley, a exposição *in utero* ao BPA em doses baixas resultou em alterações na vagina da prole pós-puberdade (SCHONFELDER et al., 2002). Além disso, outros compostos fenólicos, como o triclocarban, também podem atuar como agentes androgênicos e potencialmente comprometer a programação reprodutiva *in útero*. Portanto, estudos que investiguem a influência causada por estas substâncias no meio ambiente e na população são de grande importância para a avaliação dos riscos à saúde humana e animal, uma vez que a revisão de literatura científica demonstra evidência clara sobre uma ampla variedade de efeitos adversos associados à desregulação endócrina.

1.4 Programa Mãe Curitibana e Estudo Curitibano de Investigação do Ambiente e Reprodução (CUIDAR)

O Programa Mãe Curitibana é um Programa de Saúde Materno-Infantil da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, implementado em 1999. Atualmente, esse Programa garante a realização de consultas e exames pré-natais, partos seguros e cuidados para as mães e bebês ao longo da gestação e até quarenta dias após o parto (atendimento puerperal) em 108 Unidades Básicas de Saúde, localizadas nos dez distritos sanitários de Curitiba (CURITIBA 2014). O objetivo do Programa é humanizar o atendimento, aumentar a segurança e melhorar a qualidade do atendimento às gestantes e crianças de Curitiba. O programa busca, ainda, ampliar o acesso e melhorar as condições de atendimento,

garantindo que as mulheres tenham acesso ao parto com a complexidade e qualidade necessárias. O Mãe Curitibana tem o propósito de buscar continuamente a melhoria da qualidade do pré-natal ao incluir rotinas específicas para a detecção de gestações de baixo, médio e alto risco (ver Tabela 1), promovendo atendimento e cuidado diferenciado para cada situação (CURITIBA 2014). Inicialmente as Unidades de Saúde pertencentes a Secretária Municipal de Saúde de Curitiba acolhem as gestantes, programando o acompanhamento da gravidez e vinculando-as às maternidades de referência para o parto de acordo com o grau de risco. Esse atendimento prossegue incluindo todas as etapas desde o pré-natal e o parto até a assistência ao recém-nascido, puerpério e planejamento familiar. O Programa Mãe Curitibana também estabelece fluxos de referência e contra-referência entre os serviços existentes no município e investe na qualificação técnica dos profissionais envolvidos.

No presente estudo, denominado Estudo Curitibano de Investigação do Ambiente e Reprodução (CUIDAR), utilizamos a estrutura do Programa Mãe Curitibana para recrutar e acompanhar gestantes e recém-nascidos. O recrutamento de gestantes cadastradas no Mãe Curitibana foi essencial para estabelecer a continuidade do projeto, que incluiu a captação da gestante no início da gestação, aplicação de questionários sobre hábitos de vida e coleta de amostras de urina para avaliar a presença de substâncias desreguladoras endócrinas. Após o nascimento do bebê, na primeira consulta pediátrica do Mãe Curitibana, foram realizadas as medidas antropométricas da criança, incluindo a medida da distância anogenital, marcador externo do ambiente androgênico pré-natal.

O CUIDAR é um estudo inédito e de grande importância por fornecer dados acerca do perfil de exposição de gestantes brasileiras a substâncias químicas não persistentes produzidas e utilizadas em larga escala e que apresentam potencial para atuarem como desreguladoras endócrinas. Neste estudo, serão apresentados os dados da fase piloto do projeto CUIDAR.

Tabela 1. Situações para classificação de gestação de alto risco e encaminhamento para acompanhamento pré-natal específico de acordo com as diretrizes do Programa Mãe Curitibana

Alto Risco Materno	Alto Risco Fetal
Gestante com Toxoplasmose	Malformação fetal confirmada
Diabetes mellitus e outras endocrinopatias	Macrossomia do concepto com patologias
Doença hipertensiva específica da gestação (gestação atual)	Aloimunização Rh
Hipertensão arterial crônica	Gestante HIV positivo
Nefropatias	Gestante com Toxoplasmose
Nefropatias	Crescimento intrauterino restrito
Obesidade mórbida	Gemeleridade

Antecedentes de cirurgia bariátrica	
Cardiopatias	
Imunopatias (Lupus eritematoso sistêmico e outras colagenoses)	
Gestante HIV positivo	
Uso abusivo ou dependência de substâncias psicoativas	
Pneumopatias (asma grave)	
Hemopatias	
Epilepsia	
Psicoses e depressão grave	
Infecção urinária de repetição ou pielonefrite	
Placenta prévia	
Cirurgia uterina anterior: incompetência istmocervical; mais de 3 ou 2 cesáreas anteriores (com ecodoppler evidenciando acretismo placentário), miomectomia e correções de malformações uterinas.	

Fonte: CURITIBA 2012.

2.OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Estabelecer um estudo coorte gestacional piloto na cidade de Curitiba (CUIDAR), a fim de investigar a exposição materna a substâncias químicas desreguladoras endócrinas, em particular parabenos, fenóis ambientais e ésteres de ftalatos, avaliar possíveis preditores sociodemográficos de tais exposições e padronizar exames físicos nos recém-nascidos para a investigação futura de possíveis desfechos endócrinos e reprodutivos.

2.2 - Objetivos Específicos

a) Recrutar mulheres no início da gestação em unidades básicas de saúde vinculadas ao Programa Mãe Curitibana e aplicar questionários de autorrelato nos três trimestres de gestação e logo após o parto, a fim de obter dados sociodemográficos e sobre hábitos ligados ao estilo de vida materno familiar.

b) Coletar amostras de urina materna ao longo da gestação, a fim de mensurar um “painel” de desreguladores endócrinos - parabenos, fenóis ambientais e metabólitos de ftalatos - por meio de cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massas em série (LC/MS-

MS), assim como comparar a exposição dessas gestantes com dados obtidos em outros países.

c) Examinar o papel de fatores socioeconômicos e ligados ao estilo de vida materno familiar como preditores da exposição aos agentes químicos quantificados nas amostras urinárias maternas, por meio de análises univariadas (teste-t), tendo as concentrações maternas de desreguladores endócrinos como variáveis dependentes e os fatores socioeconômicos e hábitos de vida (dieta, uso de cosméticos, produtos de limpeza) como variáveis categorias independentes.

d) Padronizar medidas antropométricas e avaliação genital dos recém-nascidos do sexo masculino e feminino, com foco na medida da distância anogenital (AGD), marcador externo do ambiente androgênico pré-natal.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Estudo coorte gestacional em Curitiba, Brasil, que utilizou como base para a captação de gestantes o Programa de Saúde Materno Infantil Mãe Curitibana da Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Foram recrutadas gestantes em três unidades de saúde, Higienópolis, Bairro Alto e Tarumã, todas elas no distrito sanitário do Boa Vista.

O recrutamento foi feito entre gestantes vinculadas ao Programa Mãe Curitibana por meio de cartazes e panfletos disponíveis nas unidades de saúde participantes, assim como pelo convite de médicos e/ou enfermeiros, durante a primeira consulta pré-natal do Programa.

Para a avaliação de hábitos de vida materno-familiares foram aplicados questionários no início, metade e final da gestação e ao nascimento. Além disso, foram coletadas amostras de urina materna ao longo da gestação, em períodos que representavam aproximadamente os três trimestres gestacionais, para a quantificação de desreguladores endócrinos ambientais. Após o parto, os recém-nascidos do sexo masculino e feminino foram submetidos a um exame físico para avaliação genital e de medidas antropométricas,

incluindo a distância anogenital, marcador externo do ambiente androgênico pré-natal.

O estudo teve início após a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR e da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba. O recrutamento das gestantes foi realizado entre Janeiro e Junho de 2015 nas Unidades de Saúde do Bairro Alto, Tarumã e Higienópolis. Nesse período, obtivemos consentimento de 50 gestantes. Desse total, 2 desistiram, 2 mudaram-se, 3 tiveram aborto espontâneo, 2 tiveram partos prematuros e 22, por razões diversas, não completaram a fase final do estudo, que compreende o exame físico dos recém-nascidos. Dezenove participantes completaram o estudo até a realização do exame físico. No total foram coletadas 309 amostras de urinas (mediana=7 amostras/gestante). Os desreguladores endócrinos foram quantificados nas primeiras amostras coletadas por cada uma das gestantes e adicionalmente em um pool de 3 amostras representativas do início, metade e final da gestação, como descrito no item 3.4 abaixo. Do total de 50 participantes, 44 coletaram três ou mais amostras ao longo da gestação e tiveram, portanto, amostras de pool gestacional analisadas quanto às concentrações de desreguladores endócrinos.

3.2 Critérios de Inclusão e exclusão

As gestantes foram admitidas após aceitação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, tendo autonomia para desistir do estudo a qualquer momento. Os critérios para participar do estudo incluíram: estar cadastrada no programa Mãe Curitibana e com menos de 16 semanas gestacionais; ser moradora do Município de Curitiba; ter idade entre 18 e 40 anos; estar classificada conforme as diretrizes do Programa Mãe Curitibana como gestante de baixo risco. As gestantes que não atendiam aos critérios de inclusão mencionados acima foram excluídas do estudo. As diretrizes do Programa Mãe Curitibana indicam as situações em que a gestante deve ser encaminhada ao serviço de alto risco e que, portanto, excluíam a participação no presente estudo. A identificação dessas situações é realizada durante as consultas de rotina em gestantes cadastradas no Programa Mãe Curitibana. O modelo do termo de consentimento livre e esclarecido está disponível no Anexo I.

3.3 Aplicação dos questionários

Os questionários (ANEXO II) foram aplicados no formato de entrevista no início, metade e final da gestação, em períodos que representam aproximadamente os três trimestres gestacionais, e no período pós-natal, sempre durante as consultas de rotina de do Programa Mãe Curitibana (Tabela 2). Os questionários contêm perguntas relacionadas às condições sócio econômicas familiares, à ocupação e a hábitos de vida maternos, incluindo dieta, uso de medicamentos, drogas e cosméticos, fatores que podem estar associados com a exposição a desreguladores endócrinos (ex.: uso de plásticos, cosméticos e medicamentos) ou que reconhecidamente podem afetar o desenvolvimento pré-natal e conseqüentemente alterar parâmetros endócrinos e antropométricos do recém-nascido, como o uso de álcool e outras drogas (KUCZKOWSKI et al. 2007).

O questionário inicial foi aplicado na primeira ou segunda consultas em gestantes com até 16 semanas de gestação. Os questionários do segundo e terceiro trimestres foram aplicados preferencialmente e sempre que possível na quarta (23^a-27^a semana gestacional) e sexta (32^a-36^a semana gestacional) consultas pré-natal do Programa Mãe Curitibana, respectivamente. O questionário pós-natal e o exame físico dos recém-nascidos foram realizados na primeira visita à unidade de saúde após o nascimento, nos primeiros 10 dias de vida ou, alternativamente, entre o 10^o e o 40^o dia pós-natal.

A Tabela 2, abaixo, indica o cronograma de consultas de rotina do Programa Mãe Curitibana e as atividades de aplicação dos questionários e coleta de urina das gestantes participantes do estudo, bem como a consulta pós-natal para realização do exame físico dos recém-nascidos e a aplicação do questionário pós-natal (Curitiba, 2012). Esses dados indicam as idades gestacionais e pós-natais alvo para as coletas e exames. Contudo, variações ocorreram devido a dificuldades no agendamento e contato com as participantes do estudo.

Tabela 2. Cronograma de consultas de gestantes vinculadas ao Programa Mãe Curitibana e atividades propostas no estudo.

Atividade	Consultas Gestacionais de Rotina do Programa Mãe Curitibana	Hospital	Pós-Parto
-----------	---	----------	-----------

	1ª Consulta (Vinculação ao Programa Mãe Curitibana)	<17ª sem	18ª – 22ª sem	23ª – 27ª sem	28ª – 31ª sem	32ª – 36ª sem	26ª – 40 sem		< 10 dias	10 – 40 dias
Recrutamento	X	X								
Aplicação Questionário 1º Trimestre	X	X								
Primeira Coleta de Urina do 1º Trimestre	X	X								
Aplicação Questionário 2º Trimestre				X						
Primeira Coleta de Urina do 2º Trimestre				X						
Aplicação Questionário 3º Trimestre						X				
Primeira Coleta de Urina do 3º Trimestre						X				
Parto								X		
Exame físico do recém-nascido e questionário pós-natal ^a									X	X

sem = semanas gestacionais. Fonte: Programa Mãe Curitibana (Curitiba, 2012). As células marcadas em cinza indicam as atividades do presente estudo que serão inseridas no contexto do Programa Mãe Curitibana.

^a Exame físico do recém-nascido e questionário pós-natal

3.4 Coleta de urina

Amostras pontuais de urina (*spot samples*) foram coletadas ao longo de toda a gestação. Sempre que possível, foram coletadas 9 amostras de urina de cada gestante, sendo 3 amostras em cada período, início, metade e final da gestação, representativos dos três trimestres gestacionais (item 3.3 e Tabela 2). O intervalo estabelecido entre as 3 coletas num mesmo período gestacional foi de uma a duas semanas. As amostras foram coletadas nas unidades de saúde, em banheiro reservado, durante consultas de rotina do programa Mãe Curitibana e/ou mediante agendamento com as gestantes. Alternativamente, as gestantes poderiam coletar as amostras em suas residências, sendo os frascos recolhidos pela equipe do estudo no mesmo dia da coleta. A urina foi coletada em frascos de coleta de boca larga e “livres de ftalatos” (frascos de coleta de urina CS/400, VWR, EUA). Após a coleta, as amostras foram armazenadas em geladeira ou isopor com gelo por no máximo 24 horas e subsequentemente transportadas sob refrigeração até o Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva da UFPR, onde foram alíquotadas em tubos de polipropileno de 2,0 mL ou 5,0 mL a -20°C. Para cada amostra de urina foram congeladas três alíquotas de 2,0 mL e duas alíquotas de 5,0 mL. As amostras foram mantidas congeladas a -20°C até o momento das análises de desreguladores endócrinos.

Para as análises de desreguladores endócrinos ambientais foram utilizadas as primeiras amostras de cada uma das gestantes e, adicionalmente, um “pool” constituído de alíquotas de 3 amostras representativas de todo o período gestacional: a primeira, a mediana

e a última amostra. Assim, para uma gestante que coletou as nove amostras de urina ao longo do período gestacional, o “pool” foi feito a partir de alíquotas da primeira, quinta e nona amostras. Do total de 50 gestantes recrutadas, 6 coletaram duas ou menos amostras urinárias durante a gestação e, portanto, não tiveram o “pool” analisado.

As análises químicas foram feitas com as primeiras amostras coletadas no primeiro trimestre gestacional, pois esse é um período crítico para a diferenciação sexual dependente de hormônios e que, portanto, representa um período de maior vulnerabilidade aos efeitos de desreguladores endócrinos. Em seres humanos, a “janela de programação masculina” (*male programming window*) ocorre aproximadamente entre a 8^a e a 14^a semanas de gestação (WELSH et al., 2008). Além das primeiras amostras de cada gestante, utilizamos um pool de 3 amostras gestacionais, sempre que possível representativas dos três trimestres gestacionais, a fim de obter uma medida da exposição representativa de todo o período gestacional.

Amostras branco (*travel blank*) foram constituídas com água reagente de laboratório, que foi armazenada em frascos de coleta e alíquotada e estocada nos tubos de polipropileno exatamente da mesma forma que as amostras de urina. Essas amostras “branco” (N=3) foram encaminhadas para a quantificação de desreguladores endócrinos, juntamente com as amostras urinárias.

3.4.1 Quantificação de desreguladores endócrinos

As análises químicas das amostras urinárias foram realizadas no Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Alemanha, sob responsabilidade do Dr Holger Martin Koch. Foram avaliadas as concentrações de 24 diferentes metabólitos de ftalatos, representando 13 diferentes compostos parentais, conforme previamente descrito (KASPER-SONNENBERG et al., 2012). Esses metabólitos de ftalatos incluem metabólitos primários, resultantes do processo de desesterificação, e secundários, resultado de processos de oxidação. Alguns desses metabólitos são comuns a mais de um diéster parental (Tabela 3). Além disso, essas amostras foram quantificadas quanto as concentrações de 9 parabenos e 7 fenóis ambientais, conforme descrito previamente (MODICK et al., 2014; DIERKES et al., 2014, MOOS et al., 2014, 2015).

De maneira resumida, os parabenos, fenóis e metabólitos de ftalatos foram quantificados por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massas em série (LC/MS-MS) com diluição isotópica, utilizando padrões internos marcados com deutério ou carbono-13 (KASPER-SONNENBERG et al., 2012; MOOS et al., 2014). As Tabelas 3 e 4 abaixo mostram os desreguladores endócrinos e/ou metabólitos quantificados nas amostras urinárias do nosso estudo e os limites de quantificação para cada analito.

As alíquotas urinárias individuais das primeiras amostras de cada gestante e os pools gestacionais foram enviados ao laboratório do Dr Koch, de acordo com as normas previstas nas Resoluções 441/11 e 292/99 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, e da Resolução 40/12 CEPE/UFPR. As amostras originais (biorrepositório), a partir das quais essas alíquotas foram obtidas, permanecerão armazenadas no Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva da UFPR. As amostras foram enviadas em caixas apropriadas e com gelo seco, conforme os requisitos do manual de vigilância sanitária sobre o transporte de material biológico humano para fins de diagnóstico clínico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2015).

Tabela 3. Ftalatos parentais e seus metabólitos urinários mensurados no CUIDAR

	Ftalato parental	Metabólito primário	Metabólito secundário	Nome completo do metabólito	LDQ^a (µg/L)
BPM ^b	Di-metil ftalato (DMP)	MMP		Mono-metil ftalato	1,00
	Dietil ftalato (DEP)	MEP		Mono-etil ftalato	0,50
	Butilbenzil ftalato (BBzP)	MBzP		Mono-benzil ftalato	0,20
	Di-iso-butil ftalato (DiBP)	MiBP		Mono-isobutil ftalato	1,00
	Di- <i>n</i> -butil ftalato (DnBP)	MnBP	OH-MiBP	OH-Mono-iso-butil ftalato	0,25
			OH-MnBP	OH-Mono- <i>n</i> -butil ftalato	0,25
			MCPP ^c	Mono-(3-carboxipropil) ftalato ^c	0,50
	Di-ciclo-hexil ftalato (DCHP)	MCHP		Mono-ciclo-hexil ftalato	0,20
	Di- <i>n</i> -pentil ftalato (DnPeP)	MnPeP		Mono- <i>n</i> -pentil ftalato	0,20
	Di-iso-pentil ftalato (DiPeP)	MiPeP		Mono-iso-pentil ftalato	0,20
APM ^e	Di(2-etilhexil) ftalato (DEHP)	MEHP	OH-MnPe ^d	OH-mono-pentil ftalato	0,20
				Mono(2-etilhexil) ftalato	0,50
			5OH-MEHP (MEHHP)	Mono(2-etil-5-hidroxi-hexil) ftalato	0,20
			5oxo-MEHP (MEOHP)	Mono(2-etil-5-oxo-hexil) ftalato	0,20
			5cx-MEPP (MECPP)	Mono(2-etil-5-carboxi-pentil) ftalato	0,20
	Di-iso-nonil ftalato (DiNP)		OH-MiNP	7-OH-(Mono-metil-octil) ftalato	0,20
			oxo-MiNP	7-Oxo-(Mono-metil-octil) ftalato	0,20
			cx-MiNP	7-Carboxy-(mono-metil-heptil) ftalato	0,20
			OH-MiDP	6-OH-Mono-propil-heptil ftalato	0,20
	Di-iso-decil ftalato (DiDP) and Di-Propil-heptil ftalato (DPHP)		oxo-MiDP	6-Oxo-Mono-propil-heptil ftalato	0,20
			cx-MiDP	Mono (2,7-metil-7-carboxi-heptil) ftalato	0,20
	Di- <i>n</i> -octil ftalato (DnOP)	MnOP		Mono- <i>n</i> -octil ftalato	0,20

^a Limite de quantificação; ^b ftalatos de baixo peso molecular; ^c metabólito comum ao DnBP, DnOP, DiNP, and DiDP; ^dOH-MnPeP: soma de dois metabólitos hidroxilados do MnPeP e que foram utilizados como padrões para indicar exposição ao di-iso-pentil ftalato; ^e ftalatos de alto peso molecular.

Tabela 4. Parabenos e fenóis ambientais medidos em amostras urinárias maternas do projeto CUIDAR

Analito	Abreviatura	LDQ ^a (µg/L)
Metil Parabeno	MeP	0.5
Etil Parabeno	EtP	0.5
iso-Propil Parabeno	iso-PrP	0.5
n-Propil Parabeno	n-PrP	0.5
iso-Butil Parabeno	Iso-BuP	0.5
n-Butil Parabeno	n-BuP	0.5
Benzil Parabeno	BzP	0.5
Pentil Parabeno	PeP	0.5
Heptil Parabeno	HepP	0.5
Bisfenol A	BPA	0.5
Trclosan	TCS	1.0
Triclocarban	TCC	1.0
Orto-Fenilfenol	oPP	2.0
Benzofenona-1	BP1	0.5
Benzofenona-3	BP3	2.0
Benzofenona-8	BP8	0.5

^a Limite de quantificação

3.5 Exame físico

O exame físico foi realizado em recém-nascidos do sexo masculino e feminino nos primeiros 40 dias de vida, durante a primeira visita à unidade de saúde após o parto, conforme indicado na Tabela 2 acima. Esse exame foi feito com o consentimento e na presença da mãe, que previamente havia assinado o TCLE e que poderia, por qualquer motivo, desistir de participar do estudo. O exame foi conduzido em consultório climatizado, nas próprias unidades de saúde participantes, e por um único examinador (MBS). Inicialmente foram obtidas medidas antropométricas gerais: peso, comprimento e circunferências torácica e craniana. Em seguida, foi realizado o exame genital.

Em meninos esse exame consistiu na avaliação da posição testicular, aspectos morfológicos do pênis (incluindo a medida da largura do pênis) e a medida da distância anogenital. A determinação da posição testicular foi realizada com o recém-nascido em posição supina. A descida do testículo ao escroto foi classificada como “normal”, “normal retrátil” ou “incompleta”. De acordo com Scorer (1964), no recém-nato a termo, o testículo está normalmente localizado no escroto, a uma distância de aproximadamente 5 a 8 cm da crista púbica. Essa posição varia com o estado de contração do escroto, mas uma suave tração é capaz de trazer o testículo para a posição escrotal (“normal retrátil”). Contudo, os testículos localizados a 4 cm ou menos desse referencial anatômico são considerados criptorquidas (descida incompleta). Eventualmente, esses testículos criptorquidas podem ser tracionados até a metade ou mesmo até a parte inferior do escroto, mas, ao contrário dos testículos retráteis, retornam imediatamente à sua posição original. Em seguida são avaliados aspectos morfológicos do pênis, particularmente a identificação da abertura da uretra que foi classificada como normal ou anormal, isto é, localizada nas faces ventral (hipospádia) ou dorsal (epispádia) do pênis. É importante destacar que o criptorquidismo e as hipo- e epispádias são condições raras e que, caso fossem identificadas, seriam encaminhadas para avaliação médica na unidade de saúde. Por último, foram realizadas as medidas da largura do pênis e da AGD com um paquímetro digital, ainda com o recém-nascido em posição supina. A largura do pênis é medida na base peniana. Com relação a AGD, são examinadas duas variações dessa medida: a distância entre o centro do ânus e a base anterior do pênis (AGD) e a distância entre o centro do ânus e a base do escroto (ASD), como demonstrado na Figura 1 abaixo (SATHYANARAYANA *et al.*, 2010; MENDIOLA *et al.*, 2011). Em meninas o exame genital consiste na inspeção visual dos genitais externos e

mensuração da AGD (em posição supina), que também apresenta duas variações: a distância entre o centro do ânus e o clitoris (AGD) e a distância entre o centro do ânus e o início da vulva (comissura posterior ou fúrcula; AFD) (Figura 1). Assim como em meninos, no caso de detecção de anormalidades evidentes nos genitais externos femininos (ex.: genitália masculinizada, fusão labial, ou qualquer outra alteração), o médico da unidade de saúde seria notificado. Destacamos, no entanto, que, assim como em defeitos genitais masculinos, essas alterações são raras e quando existentes são usualmente identificadas ao nascimento. Em cada criança as medidas genitais (AGD e largura do pênis [meninos]) são mensuradas três vezes (triplicata) por um único examinador.

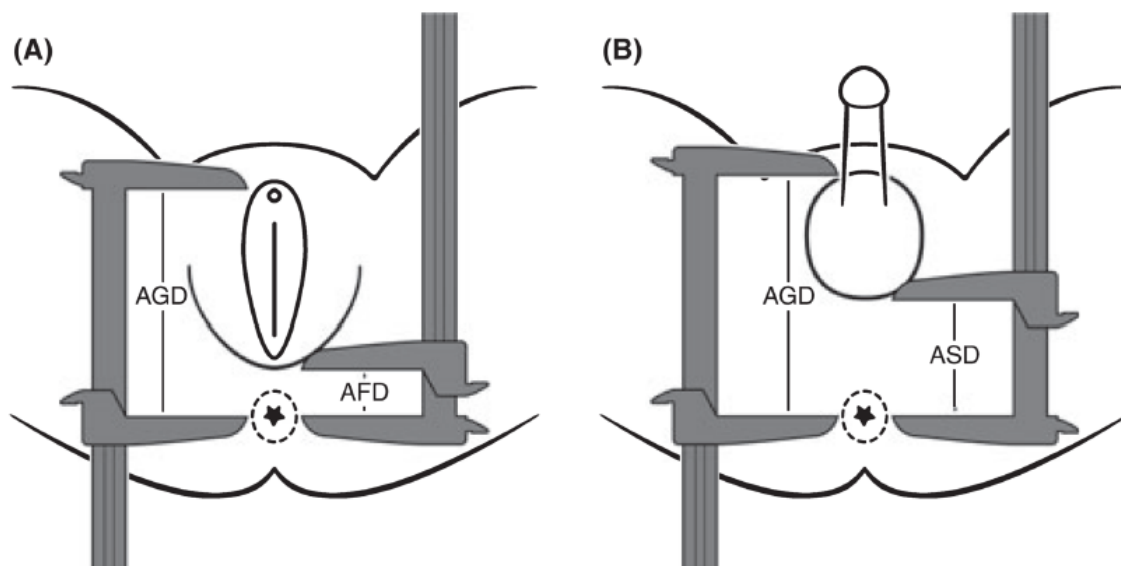


Figura 2. Representação da avaliação de duas possíveis medidas da distância anogenital em recém-nascidos do sexo masculino e feminino. (A) Medidas em meninas: AGD = distância do centro do ânus até o clitoris; AFD = distância do centro do ânus até a fúrcula; (B) Medidas em meninos: AGD = distância do centro do ânus até a base anterior do pênis; ASD: distância do centro do ânus até a base do escroto.

3.6 Análise Estatística

Foram obtidos dados de estatística descritiva para as características gerais das gestantes recrutadas e concentrações urinárias de desreguladores endócrinos. Posteriormente, foram feitas análises univariadas (teste-t) para determinar possíveis associações entre as concentrações urinárias de desreguladores endócrinos e fatores sociodemográficos e ligados ao habito de vida materno familiar coletadas no início da gestação. As variáveis coletadas nos questionários foram categorizadas em dois subgrupos e

analisadas pelo teste-t quanto a possíveis associações com as concentrações de desreguladores endócrinos urinários (primeiras amostras e pool gestacional). Para essas análises as concentrações dos analitos foram ajustadas pela densidade da urina e transformadas pelo log10 para normalizar a distribuição. A correção da densidade (gravidade específica) da urina foi feita de acordo com a seguinte fórmula: $P_c = P [(1.015-1)/(SpG-1)]$, onde P_c é a concentração do analito ajustada pela gravidade específica ($\mu\text{g/L}$), P é a concentração observada na amostra ($\mu\text{g/L}$), 1.015 é um valor de referência para a gravidade específica e SpG é a gravidade específica (densidade) da amostra (BOENIGER et al., 1993). Nas tabelas de resultados, os dados são apresentados como média geométrica das concentrações corrigidas pelas densidades em cada categoria, sem transformação logarítmica.

As variáveis estudadas foram raça (branca; outras), escolaridade (fundamental/médio; superior), renda (< 3 salários; > 3 salários), estado civil (solteira; casada/vivendo como casada), ocupação (em casa; fora de casa) índice de massa corporal pré gestacional (normal; sobrepeso/obesidade), uso contínuo de medicamento (sim, não), consumo de queijo (0-3 dias/semana; 4-7 dias/semana), consumo de leite (0-3 dias/semana; 4-7 dias/semana), consumo de carne (0-3 dias/semana; 4-7 dias/semana), consumo de peixe (0-1 dia/semana; 2-3 dias/semana), consumo de vegetais frescos (0-3 dias/semana; 4-7 dias/semana), fonte de água em casa (torneira/outra; garrafa/galão plástico), fonte de água no trabalho (torneira/outra; garrafa/galão plástico), uso de plásticos para armazenar alimentos (0-3 dias/semana; 4-7 dias/semana), uso de plástico filme para embalar alimentos (0-3 dias/semana; 4-7 dias/semana), uso de creme corporal (0-4 dias/semana; 5-7 dias/semana), uso de filtro solar (0-4 dias/semana; 5-7 dias por semana), uso de base (0-4 dias/semana; 5-7 dias por semana), uso de creme facial (0-4 dias/semana; 5-7 dias por semana), uso de batom (0-4 dias/semana; 5-7 dias por semana), uso de enxaguante bucal (0-4 dias/semana; 5-7 dias por semana), uso semanal de esmalte para unhas (sim; não), uso de detergente para louça (0-4 dias/semana; 5-7 dias por semana), uso de detergente para lavar roupa (0-10 dias/mês; 11-30 dias por mês).

Somente variáveis com valores de $p < 0,1$ são mostradas nas tabelas de resultados. Variáveis com categorias inferiores a 5 participantes não foram analisadas. Além disso, foram analisados somente os desreguladores endócrinos detectados em 60% ou mais das participantes.

Para as análises foram utilizados os pacotes estatísticos SPSS 20.0 (IBM Corp., Nov Iorque, EUA) e GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc, La Jolla, EUA).

4. RESULTADOS

4.1 Dados Demográficos e exame físico

A Tabela 5, abaixo, ilustra os dados demográficos da população recrutada, obtidos dos questionários aplicados no início da gestação. A maior parte das participantes é da raça branca (76%), casada (70%), com renda familiar de até 3 salários-mínimos (44%) e tem ensino médio completo (70%). Nenhuma das gestantes recrutadas reportou o uso de cigarro e 40% reportou o uso contínuo de algum medicamento no primeiro trimestre de gestação, sendo o uso contínuo definido como a utilização diária de um medicamento por pelo menos 7 dias desde o início da gestação.

Tabela 5. Dados sócio demográficos gestantes participantes

Parâmetro	N (%) ou Média \pm Desvio Padrão
Número de gestantes recrutadas	50
Estado Civil	49
<i>Casada/União estável</i>	44 (89,8%)
<i>Solteira</i>	5 (10,2%)
Raça	50
<i>Branca</i>	38 (76%)
<i>Negra</i>	5 (10%)
<i>Parda</i>	7 (14%)
Escolaridade	50
<i>Fundamental</i>	9 (18%)
<i>Médio</i>	35 (70%)
<i>Superior</i>	6 (12%)
Renda Familiar	48
<i>Até 1 salário mínimo</i>	3 (6,3%)
<i>De 1 a 3 salários mínimos</i>	22 (45,8%)
<i>De 3 a 6 salários mínimos</i>	16 (33,3%)
<i>De 6 a 10 salários mínimos</i>	6 (12,5%)
<i>Maior que 10 salários mínimos</i>	1 (2,1%)
Unidade de Saúde	50
<i>Bairro Alto</i>	26 (52%)
<i>Higienópolis</i>	10 (20%)
<i>Tarumã</i>	14 (28%)
Idade maternal no recrutamento (anos)	27,3 \pm 4,7
Idade gestacional no recrutamento (semanas)	10,2 \pm 3,4
Índice de massa corporal pré-gestacional (kg/m ²)	25,3 \pm 6,1

Os exames físicos foram realizados em 19 recém-nascidos, sendo 10 meninas e 9 meninos. A tabela 6 mostra os dados antropométricos gerais, incluindo peso, comprimento e circunferências craniana e torácica, bem como a idade (dias) da realização do exame, conduzido nos primeiros dias após o parto, normalmente durante a primeira consulta pediátrica do recém-nascido na unidade de saúde. Além disso, foi realizada a inspeção genital e mensuração das medidas genitais, isto é, largura do pênis em meninos e duas variantes da distância anogenital em meninos e meninas.

Tabela 6. Resultados do exame físico de recém-nascidos do sexo masculino (N=9) e feminino (N=10) do CUI-DAR

Parâmetro	Média (DP ^a)	Percentis		
		P25	P50	P75
Idade exame (dias)				
<i>Meninos</i>	12,22 (5,93)	7,50	9,00	16,50
<i>Meninas</i>	10,10 (6,19)	6,50	8,00	14,00
Peso (kg)				
<i>Meninos</i>	3,32 (0,52)	2,95	3,29	3,76
<i>Meninas</i>	3,32 (0,34)	2,93	3,41	3,62
Comprimento (cm)				
<i>Meninos</i>	50,11 (1,90)	48,50	50,00	51,50
<i>Meninas</i>	50,50 (1,78)	48,75	50,50	52,00
Circunferência craniana (cm)				
<i>Meninos</i>	35,17 (1,58)	34,00	36,00	36,50
<i>Meninas</i>	35,47 (1,14)	35,00	35,50	36,18
Circunferência torácica (cm)				
<i>Meninos</i>	34,56 (2,19)	33,50	34,00	35,50
<i>Meninas</i>	34,80 (0,79)	34,00	35,00	35,25
Medidas genitais masculinas				
<i>Largura do pênis (mm)</i>	10,09 (0,50)	9,83	9,95	10,56
<i>AGD-AS^b (mm)</i>	28,97 (7,62)	23,58	28,40	34,88
<i>AGD-AP^c (mm)</i>	51,27 (5,03)	46,92	53,50	54,42
Medidas genitais femininas				
<i>AGD-AF^d (mm)</i>	12,52 (2,78)	10,08	11,79	15,15
<i>AGD-AC^e (mm)</i>	40,20 (3,28)	38,17	39,55	43,51

^a Desvio padrão

^b Distância do ânus ao escroto

^c Distância do ânus à base do pênis

^d Distância do ânus à fúrcula

^e Distância do ânus ao clítoris

4.2 Concentrações urinárias maternas de parabenos e fenóis ambientais

As amostras urinárias maternas obtidas no início da gestação (N=50) e as amostras do pool gestacional (N=44) foram avaliadas quanto às concentrações de 9 parabenos e 7 fenóis ambientais (item 3.4.1, Tabela 4). As Tabelas 7 e 8, abaixo, mostram os dados da estatística descritiva das concentrações desses analitos, obtidas nesses dois tipos de amostras, respectivamente. Dentre os parabenos, os mais prevalentes foram o metil-parabeno e o n-propil-parabeno, detectados em 98% e 78% das amostras do início da gestação e 100% e 81,8% das amostras de pool gestacional, respectivamente. Dentre os fenóis, os mais prevalentes foram o bisfenol A, o triclosan e as benzofenonas 1 e 3. Na Tabela 9 estão ilustradas as concentrações medianas e percentual de amostras positivas de parabenos e fenóis nas amostras coletadas no início da gestação das participantes do presente estudo em comparação com dados publicados em outros países.

BP3	5	50	100	4,47	1460	6,82	13,03	31,25	100,1	483,5	104,9 (226,7)	38,53
BP8	5	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25 (0)	0,25
	0											

^a limite de quantificação; Amostras com valores abaixo do LDQ foram tratadas como LDQ/2.

^b DP= desvio padrão.

Tabela 8. Concentrações urinárias maternas ($\mu\text{g/L}$) de parabenos e fenóis ambientais em amostras de pool gestacional^a coletadas de participantes do CUI-DAR

Chemicals	N	N>LOQ ^b	%>LOQ	Min	Max	Percentiles					Mean (SD) ^c	Geometric Mean
						P5	P25	P50	P75	P95		
MeP	44	44	100	2,38	1110	4,22	19,35	76,60	189,8	816,2	158,1 (227,8)	62,57
EtP	44	26	59,1	0,25	144	0,25	0,25	0,74	1,93	77,37	8,47 (26,11)	1,03
iso-PrP	44	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25 (0)	0,25
n-PrP	44	36	81,8	0,25	294	0,25	1,05	6,82	18,65	107,6	21,47 (48,29)	4,79
iso-BuP	44	3	6,8	0,25	10,80	0,25	0,25	0,25	0,25	0,83	0,51 (1,59)	0,29
n-BuP	44	3	6,8	0,25	19,4	0,25	0,25	0,25	0,25	5,18	0,84 (3,02)	0,31
BzP	44	1	2,3	0,25	0,59	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,26 (0,05)	0,25
PeP	44	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25 (0)	0,25
HepP	44	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25 (0)	0,25
BPA	40	40	100	0,64	66,7	1,18	1,81	3,18	5,68	45,01	7,60 (13,09)	3,92
TCS	44	44	100	3,88	1810	4,78	19,00	40,05	165,3	537,8	153,6 296,5)	54,43
TCC	44	26	59,1	0,50	50,6	0,50	0,50	1,16	11,33	42,80	7,95 (12,14)	2,41
oPP	44	0	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00 (0)	1,00
BP1	44	44	100	0,34	180	0,45	1,86	3,99	10,93	83,55	12,62 (30,29)	4,31
BP3	44	44	100	2,59	2080	3,17	13,28	37,2	84,55	1593	152,5 (420,3)	38,61
BP8	44	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25 (0)	0,25

^a pool de 3 amostras maternas coletadas no início, metade e final da gestação de cada participante.

^b limite de quantificação; Amostras com valores abaixo do LDQ foram tratadas como LDQ/2.

^c DP= desvio padrão.

Tabela 9. Concentração de parabenos e fenóis ambientais ($\mu\text{g/L}$) em amostras de urina materna no Brasil (presente estudo) e em outros países

Analitos	Brasil ^a		Dinamarca ^b		EUA ^c		EUA ^d		Porto Rico ^e		Canadá ^f		Grecia ^g		Espanha ^h	
	(N=50; T1 ⁱ)		(N=565; T3)		(N=506 ⁱ)		(N=174 ⁱ)		(N=105; T2)		(N=80 ^k ; Todos T)		(N=239; T2)		(N=120; T3)	
	%>LDQ ^l	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana
MeP	98	35,63	86,4	11,9	-	105,5	-	84,7	100	153	-	-	99,2	98,3	100	191,0
EtP	52	0,49	49,7	<LDQ	-	-	-	-	-	-	-	-	93,6	2,6	87,6	8,8
iso-PrP	0	0,25	5,1	<LDQ	-	-	-	-	-	-	-	-	12	<LDQ	-	-
n-PrP	78	3,28	70,1	2,32	-	22,3	-	20,6	99,3	36,7	-	-	90,8	13,4	98,3	29,8
iso-BuP	8	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26,5	<LDQ	-	-
n-BuP	14	0,25	32,7	<LDQ	-	-	-	-	-	-	-	-	38,6	<LDQ	90,1	2,4
BzP	2	0,25	9,4	<LDQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PeP	0	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HepP	0	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BPA	97,9	3,64	89,7	1,52	-	1,3	-	1,32	97,9	2,5	92	1,2 ^l	99,6	1,2	91	2,2
TCS	100	38,92	83,5	0,82	-	15,6	-	4,72	88,9	26,2	83,6	25,3	-	-	59,5	6,1
TCC	40	0,50	18,2	<LDQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oPP	0	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP1	100	3,37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BP3	100	31,0	95,4	3,22	-	42,9	-	26,5	100	31,3	-	-	-	-	90,1	3,4
BP8	0	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Presente estudo (CUIDAR); Amostras coletadas em 2015.

^b Frederiksen et al. 2014 (Odense Child Cohort); Amostras coletadas entre 2011 e 2012.

^c Mortensen et al. 2014 (National Children's Study - NCS); Amostras coletadas entre 2009 e 2010.

^d Mortensen et al. 2014 (National Health and Nutrition Examination Examination Survey - NHANES); Amostras coletadas entre 2005 e 2010.

^e Meeker et al. 2013 (Puerto Rico Testsite for Exploring Contamination Threats – PROTECT); Amostras coletadas entre 2010 e 2012.

^f Arbuckle et al 2015 (Plastics and Personal-care Products in Pregnancy – P4 Study); Amostras coletadas entre 2009 e 2010.

^g Myridakis et al 2015 (Rhea Cohort); Amostras coletadas entre 2007 e 2008.

^h Casas et al. 2011 (Infancia y Medio Ambiente – INMA Project); Amostras coletadas entre 2004 e 2008.

ⁱ T = Trimestre gestacional.

^j Sem informação sobre o trimestre. ^k N=80; o número de amostras varia de 1238-1247, já que as participantes coletaram múltiplas amostras ao longo da gestação.

^l limite de quantificação.

4.2.1 Relação entre as concentrações maternas de parabenos e fenóis ambientais e fatores sócio demográficos e de estilo de vida familiar

As Tabelas 10 e 11, abaixo, mostram a relação entre fatores sociodemográficos e ligados ao estilo de vida materno familiar e as concentrações de parabenos e fenóis ambientais em amostras urinárias do início da gestação e de pool gestacional, respectivamente. Algumas dessas substâncias, como o n-propil parabeno, o triclosan e as benzofenonas, demonstraram associações positivas com o uso de determinados produtos cosméticos, como creme corporal e facial, filtro solar e batom, ou seja, concentrações urinárias maiores em gestantes que reportaram uso mais frequente desses produtos. As concentrações de bisfenol A apresentaram associação positiva com o índice de massa corporal e uso de plástico filme (amostras de pool) e uma relação inversa com o consumo de vegetais frescos (amostras de pool).

Tabela 10. Associações entre as concentrações de parabenos e fenóis nas primeiras amostras urinárias maternas e fatores socio-demográficos e relacionados ao estilo de vida familiar

Variável	N	MeP		n-PrP		BPA		TCS		BP1		BP3	
		MG ^a	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Raça													
<i>Branca</i>	3					3,8				4,7			
<i>Outras</i>	8	42,06	1,55	4,74	0,07	9	0,49	51,37	0,78	5	0,05	43,71	0,28
	1	18,67		1,60		3,3		44,46		2,1		25,45	
	2					9				7			
Educação													
<i>< Superior</i>	4		0,18			3,5				3,7			
<i>Superior</i>	4	30,27	6	2,74	0,00	1	0,22	46,73	0,49	8	0,68	37,50	0,75
	4	92,42		30,09	6	6,1		76,99		5,2		45,52	
	6					2				7			
Renda													
<i>Até 3 salários</i>	2					3,0				4,4			
<i>> 3 salários</i>	5	20,39	0,06	2,40	0,08	6	0,17	46,30	0,58	2	0,54	41,46	0,58
	2	55,10	6	6,73	6	4,6	7	59,82	6	3,4	9	33,39	2
	3					0				0			
IMC													
<i>Normal</i>	2					2,7				4,5			
<i>Acima/obesa</i>	5	44,57	0,24	6,15	0,19	9	0,02	64,95	0,32	5	0,65	39,91	0,87
	1	24,79	5	2,77	3	5,5	0	39,87	8	3,6	4	37,32	6
	6					7				1			
Medicamentos													
<i>Não</i>	2					3,9				3,6			
<i>Sim</i>	9	28,43	0,28	2,27	0,06	6	0,62	42,34	0,32	1	0,83	35,39	0,70
	2	48,40	2	7,63	0	3,4	2	67,58	3	4,3	8	41,22	9
	0					1				3			
Plásticos^b													
<i>0-3x/sem</i>	1	62,89	0,18	6,72	0,20	2,7	0,09	37,15	0,35	4,3	0,61	40,55	0,77
<i>4-7x/sem</i>	5	27,39		2,86		3		29,05		2		36,45	

	3					4,3					3,7		
	4					2					1		
Filme Plástico													
0-3x/sem	4		0,45		0,96	3,5	0,51		0,60		3,9	0,82	0,96
4-7x/sem	1	32,22	4	3,62	8	4	5	48,51	5	6	6	37,74	3
	8	56,62		4,27	4,7	9		67,87		3,5	6	37,23	
										3			
Queijos													
0-3x/sem	3		0,71		0,89	3,6	0,56		0,72		5,0	0,10	0,23
4-7x/sem	1	33,25	2	3,54	0	2	4	51,47	5	3	9	44,68	4
	1	41,94		4,71	4,5	0		43,57		2,3		27,24	
	6									2			
Carne													
Vermelha	3		0,30		0,26	3,6	0,76		0,31		4,4	0,32	0,49
0-3x/sem	0	43,22	6	4,80	8	0	7	42,40	8	1	0	41,74	1
4-7x/sem	1	25,69		2,49	3,9	8		69,09		3,1		32,01	
	9									9			
Vegetais													
frescos	1		0,52		0,98	5,2	0,21		0,25		2,9	0,49	0,79
0-3x/sem	0	51,16	9	3,98	7	4	9	30,44	6	5	4	34,33	8
4-7x/sem	3	21,12		3,65	3,4	0		58,56		4,1		38,56	
	9									7			
Creme facial													
0-4x/sem	3		0,75		0,80	3,2	0,19	36,42	0,01		4,0		
5-7x/sem	5	33,07	0	3,82	9	5	6	120,2	8	4	0,62	37,61	0,98
	1	41,67		3,47	5,1			9		3,5	1	37,78	6
	4					5				2			
Creme corporal													
0-4x/sem	2		0,14		0,04	2,9	0,16	27,43	0,00	2,7	0,10		0,03
5-7x/sem	3	22,81	4	1,95	8	7	6	89,08	9	8	7	24,84	8
	2	52,02		6,58	8	4,5				5,2		54,41	8
	6					6				2			
Filtro Solar													
0-4x/sem	2		0,68		0,19	4,4	0,16		0,33		3,4	0,40	0,35
5-7x/sem	9	33,39	7	2,74	6	4	6	42,35	4	2	0	32,52	5
	2	38,33		5,78	2,9			67,55		4,6		46,59	
	0					4				9			
Batom													
0-4x/sem	3		0,98		0,47	3,7	0,83		0,22		3,6	0,32	3
5-7x/sem	8	35,64	0	3,45	3	7	4	59,60	1	2	8	3,99	0,29
	11	34,28		4,83	3,6			30,40		4,9		53,65	4
						0				7			
Detergente													
roupa	3		0,17		0,09	4,0	0,13		0,25		3,4	0,60	0,27
0-10x/mês	8	42,50	5	4,56	1	2	7	43,47	6	9	0	32,40	6
>10x/mês	1	15,50		1,53	2,3			84,72		4,6		53,78	
	0					8				8			

^a Média geométrica das concentrações ($\mu\text{g/L}$) corrigidas pelas densidades urinárias; para as análises estatísticas essas concentrações foram transformados em \log_{10} .

^b Uso de embalagens plásticas para armazenar alimentos.

Os valores significativos ($p < 0,05$) estão marcados em cinza e negrito.

Tabela 11. Associações entre as concentrações de parabenos e fenóis nos pools^a de amostras urinárias maternas e fatores socio-demográficos e relacionados ao estilo de vida familiar

Variável	N	MeP		n-PrP		BPA		TCS		BP1		BP3	
		MG ^b	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Raça													
<i>Branca</i>	3					3,9	0,89			4,4	0,68	39,9	0,74
<i>Outras</i>	4	68,62	0,43	5,52	0,26	4	7	62,44	0,10	0	9	3	2
	1	45,15		2,92		3,8		27,74	2	3,9		34,0	
	0					2				7		0	
Educação													
<i>< Superior</i>	3	55,10	0,17	3,78	0,04	3,7	0,42	44,42	0,06	4,1	0,89	37,9	0,90
<i>Superior</i>	8	137,0	6	21,11	2	2	3	147,8	8	9	5	7	8
	6	0				5,5		5		4,9		41,9	
						7				8		9	
Renda													
<i>Até 3 salários</i>	2					3,3	0,41			4,8	0,70	43,9	0,60
<i>> 3 salários</i>	3	39,79	0,05	3,78	0,20	8	5	40,79	0,16	9	9	1	1
	2	95,19	6	7,23	5	4,6		69,88	2	3,8		33,6	
	0					6				2		5	
IMC													
<i>Normal</i>	2					2,5	0,02			5,3	0,40	48,2	0,41
<i>Acima/obesa</i>	2	83,14	0,15	9,03	0,08	2	2	69,87	0,25	6	7	1	4
	1	41,08	1	3,11	0	4,0		41,79	8	3,6		31,0	
	5					9				1		1	
Medicamentos													
<i>Não</i>	2					4,5				4,0		35,5	
<i>Sim</i>	6	53,47	0,39	3,08	0,05	7	9	45,85	0,56	7	0,96	6	0,70
	1	77,97	6	9,01	8	3,1		63,23	0	4,6	6	43,1	1
	8					0				3		7	
Plásticos^c													
<i>0-3x/sem</i>	1					2,5	0,07		0,32	5,7	0,23	56,9	0,21
<i>4-7x/sem</i>	4	83,06	0,40	6,60	0,45	8	0	40,26	5	2	9	3	3
	3	54,59	1	4,11	8	4,6		58,60		3,7		32,0	
	0					7				6		7	
Filme Plástico													
<i>0-3x/sem</i>	3	55,80	0,26		0,83	3,2	0,00		0,68	4,7	0,20	41,2	0,44
<i>4-7x/sem</i>	7	112,6	4	4,78	8	5	6	49,84	1	3	7	6	7
	7	0		4,79		9,4		66,63		2,5		26,6	
						2				6		7	
Queijos													
<i>0-3x/sem</i>	2					3,8	0,68		0,91	6,2	0,01	53,7	0,03
<i>4-7x/sem</i>	8	56,87	0,61	4,70	0,87	3	4	49,68	2	1	5	5	1
	1	74,57	4	4,84	3	4,6		46,57		1,9		18,5	
	4					0				5		1	
Carne Vermelha													
<i>0-3 x/sem</i>	2					3,9	0,87		0,12	5,1	0,27	49,4	0,18
<i>4-7 x/sem</i>	6	77,68	0,24	7,93	0,05	7	7	38,74	5	6	6	6	9
	1	45,46	7	2,30	7	3,8		81,41		3,3		26,8	
	8					3				0		0	
Vegetais frescos													
<i>0-3 x/sem</i>	1	104,3	0,23	3,47	0,54	7,6	0,01	51,77	0,89	3,9	0,70	39,6	0,98
<i>4-7 x/sem</i>	0	6		5,24		3		52,25		9		1	
	3	53,63				3,1				4,3		38,1	

	4					3				9		7	
Creme facial													
0-4x/sem	3		0,97		0,25	4,3	0,30		0,46	5,0	0,30	44,4	0,34
5-7x/sem	1	62,37	5	5,70	5	6	7	46,23	2	1	5	3	1
	1	62,43		3,13		3,1		70,12		2,9		27,3	
	3					1				8		4	
Creme corporal													
0-4x/sem	2		0,15		0,09	4,8	0,17		0,00	3,3	0,19	28,2	0,17
5-7x/sem	1	44,07	3	2,81	0	2	2	28,71	4	7	1	7	6
	2	85,70		7,76		3,2		87,89		5,3		51,0	
	3					4				7		2	
Filtro Solar													
0-4x/sem	2		0,17		0,04	5,1	0,05		0,00	3,3	0,10	29,9	0,17
5-7x/sem	6	48,66	7	2,91	5	2	4	33,03	5	8	2	6	1
	1	89,34		9,75		2,7		97,37		6,0		55,2	
	8					2				7		8	
Batom													
0-4x/sem	3				0,92	3,9	0,96		0,28	3,5	0,04	31,6	0,09
5-7x/sem	4	65,34	7,18	5,04	6	3	2	61,43	0	4	7	9	5
	1	53,32		3,97		3,8		31,41		8,2		74,6	
	0					4				5		0	
Detergente													
roupas	3				0,28	4,2	0,41		0,42	4,4	0,52	37,6	0,95
0-10x/mês	3	75,10	3	5,61	1	0	5	45,53	0	5	3	3	5
>10x/mês	1	34,90		2,64		2,8		73,67		3,3		37,3	
	0					8				8		8	

^a pool de 3 amostras maternas coletadas no início, metade e final da gestação de cada participante.

^b Média geométrica das concentrações ($\mu\text{g/L}$) corrigidas pelas densidades urinárias; para as análises estatísticas essas concentrações foram transformados em \log_{10} .

^c Uso de embalagens plásticas para armazenar alimentos.

Os valores significativos ($p < 0,05$) estão marcados em cinza e negrito.

4.3 Ftalatos

As amostras urinárias maternas obtidas no início da gestação (N=50) e as amostras do pool gestacional (N=44) foram avaliadas quanto às concentrações de 24 metabólitos urinários de ftalatos, representativos de 13 compostos parentais (item 3.4.1, Tabela 3). Também são mostrados os dados para a soma dos metabólitos do DEHP (?DEHP). As Tabelas 12 e 13, abaixo, mostram os dados da estatística descritiva das concentrações desses analitos, obtidas nesses dois tipos de amostras, respectivamente. Todos os metabólitos urinários analisados, com exceção do MCHP, MnPEP e DnOP, foram detectados em mais de 80% das amostras urinárias, tanto em amostras pontuais coletadas no início da gestação quanto nas amostras de pool gestacional. Na Tabela 14 estão ilustradas as concentrações medianas e percentual de amostras positivas de metabólitos urinários de ftalatos nas amostras coletadas no início da gestação das participantes do presente estudo em comparação com dados publicados em outros países.

Tabela 12. Concentrações urinárias maternas ($\mu\text{g/L}$) de metabólitos de ftalatos em amostras coletadas no início da gestação de participantes do CUIDAR

Analitos	N	N>LDQ ^a	%>LDQ	Min	Max	Percentis					Média (DP) ^b	Média Geométrica
						P5	P25	P50	P75	P95		
MMP	5	40	80	0,50	13,70	0,50	1,20	2,60	5,10	8,58	3,192 (2,72)	2,18
MEP	5	50	100	1,60	1870	5,39	12,68	29,45	63,43	301,5	92,44 (266,0)	32,58
MBzP	5	41	82	0,10	55,90	0,10	0,30	0,50	1,38	4,84	2,10 (7,853)	0,60
MiBP	5	50	100	3,70	230,0	7,03	28,25	50,95	91,53	173,4	65,16 (49,62)	46,75
OH-MiBP	5	50	100	1,70	79,80	2,20	12,73	23,30	43,45	67,49	27,87 (20,23)	19,54
MnBP	5	50	100	1,40	672,0	2,12	11,63	21,80	59,65	116,7	47,56 (95,64)	23,42
OH-MnBP	5	47	94	0,13	80,50	0,125	1,70	2,800	6,88	14,56	5,65 (11,47)	2,68
MCPP	5	41	82	0,25	22,40	0,25	0,60	1,05	2,63	9,04	2,37 (3,66)	1,22
MCHP	5	14	28	0,10	1,200	0,10	0,10	0,10	0,30	0,89	0,22 (0,25)	0,15
MnPeP	5	0	0	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10 (0)	0,10
MiPeP	5	49	98	0,10	115,0	0,36	2,18	3,65	6,90	25,81	7,74 (16,52)	3,78
OH-MnPeP	5	50	100	0,20	37,60	0,30	1,68	2,65	4,45	16,55	4,67 (6,32)	2,63
MEHP	5	50	100	1,00	440,0	1,17	6,33	10,45	19,35	254,9	32,60 (84,14)	11,54
5OH-MEHP	5	50	100	1,50	1730	6,74	18,00	27,65	64,80	610,8	98,00 (274,1)	34,34
5oxo-	5	50	100	1,20	1310	4,42	11,90	21,70	49,20	442,7	72,87 (206,6)	25,17

MEHP	0												
5cx-MEPP	5	50	100	3,20	2340	7,20	21,18	39,90	56,53	724,5	123,6 (360,7)	41,86	
Σ DEHP ^c	0			23,20	19551	72,15	202,4	351,7	632,2	6863	1101 (3096)	389,7	
	0												
OH-MiNP	5	50	100	0,30	62,80	0,61	1,90	3,70	8,80	44,59	9,07 (12,99)	4,55	
	0												
oxo-MiNP	5	48	96	0,10	31,40	0,16	0,80	1,55	3,85	16,71	3,77 (5,71)	1,77	
	0												
cx-MiNP	5	49	98	0,10	94,50	0,66	3,08	5,35	16,33	76,24	13,67 (20,50)	6,20	
	0												
OH-MiDP	5	45	90	0,10	14,50	0,10	0,38	0,85	1,65	10,23	1,79 (2,90)	0,81	
	0												
oxo-MiDP	5	37	74	0,10	17,30	0,10	0,10	0,30	0,80	8,77	1,17 (3,04)	0,38	
	0												
cx-MiDP	5	47	94	0,10	13,00	0,10	0,48	0,70	1,63	7,31	1,57 (2,27)	0,87	
	0												
MnOP	5	0	0	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10 (0)	0,10	
	0												

^a limite de quantificação; Amostras com valores abaixo do LDQ foram tratadas como LDQ/2.

^b DP = desvio padrão.

^c Soma molar dos metabólitos do DEHP: (MEHP*(1/278)) + (5OH-MEHP*(1/294)) + (5oxo-MEHP*(1/292)) + (5cx-MEPP*(1/308)) * 1000 (nmol/L).

Tabela 13. Concentrações urinárias maternas ($\mu\text{g/L}$) de ftalatos em amostras de pool gestacional^a coletadas de participantes do CUIDAR

Chemicals	N	N>LOQ ^b	%>LO Q	Min	Max	Percentiles					Mean (SD) ^c	Geometric Mean
						P5	P25	P50	P75	P95		
MMP	44	38	86.4	0,50	15,00	0,50	1,40	2,05	3,25	7,40	2,82 (2,53)	2,10
MEP	44	44	100	3,50	7310	8,43	16,60	40,35	122,3	186	333,8 (1145)	55,68
MBzP	44	36	81.8	0,10	13,10	0,10	0,20	0,50	1,78	7,20	1,475 (2,40)	0,62
MiBP	44	44	100	10,20	124,0	13,35	31,85	42,70	70,00	118,5	51,45 (29,43)	43,05
OH-MiBP	44	44	100	2,40	49,60	4,975	13,45	18,45	31,35	46,03	21,27 (11,64)	17,89
MnBP	44	44	100	4,60	184,0	5,63	13,65	22,95	41,30	74,10	31,43 (29,89)	23,07
OH-MnBP	44	43	97.7	0,13	20,90	0,53	1,425	2,45	4,33	7,03	3,25 (3,26)	2,33
MCPP	44	37	84.1	0,25	7,70	0,25	0,70	1,00	2,35	5,15	1,71 (1,57)	1,16
MCHP	44	20	45.5	0,10	1,20	0,10	0,10	0,10	0,38	1,08	0,27 (0,27)	0,19
MnPeP	44	1	2.3	0,10	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10 (0,01)	0,10
MiPeP	44	44	100	0,80	111,0	0,90	1,83	3,15	4,60	61,47	7,56 (19,56)	3,32
OH-MnPeP	44	44	100	0,30	75,80	0,58	1,50	2,65	3,70	40,32	5,53 (13,16)	2,62
MEHP	44	44	100	2,60	124,0	2,85	5,38	8,65	14,08	69,60	14,21 (21,17)	9,32
5OH-MEHP	44	44	100	7,80	259,0	9,43	17,35	26,30	45,93	157,8	40,12 (44,73)	29,40
5oxo-MEHP	44	44	100	4,90	183,0	6,33	13,58	19,65	36,55	107,9	29,02 (31,07)	21,63
5cx-MEPP	44	44	100	6,40	285,0	12,08	24,68	37,60	55,58	193,2	50,18 (50,20)	38,35
Σ DEHP ^d	44			79,56	2879	105,4	222,9	301,4	532,9	1754	449,9 (489,9)	338,9
OH-MiNP	44	44	100	0,50	29,50	1,38	2,60	4,05	7,98	25,67	6,33 (6,37)	4,45
oxo-MiNP	44	43	97.7	0,10	13,70	0,50	1,03	1,90	3,18	11,58	2,91 (3,04)	1,92
cx-MiNP	44	44	100	0,50	40,60	1,73	3,03	5,60	12,80	35,83	9,65 (10,08)	6,13
OH-MiDP	44	36	81.8	0,10	5,00	0,10	0,30	0,55	1,00	2,98	0,83 (0,92)	0,52
oxo-MiDP	44	35	79.5	0,10	6,80	0,10	0,20	0,30	0,68	3,65	0,70 (1,17)	0,38
cx-MiDP	44	41	93.2	0,10	3,50	0,10	0,43	0,70	1,28	3,18	1,01 (0,86)	0,72

MnOP	44	0	0	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10 (0)	0,10
------	----	---	---	------	------	------	------	------	------	------	----------	------

^a pool de 3 amostras maternas coletadas no início, metade e final da gestação de cada participante.

^b limite de quantificação; Amostras com valores abaixo do LDQ foram tratadas como LDQ/2.

^c DP = desvio padrão.

^d Soma molar dos metabólitos do DEHP: $(\text{MEHP} \cdot (1/278)) + (5\text{OH-MEHP} \cdot (1/294)) + (5\text{oxo-MEHP} \cdot (1/292)) + (5\text{cx-MEPP} \cdot (1/308)) \cdot 1000$ (nmol/L).

Tabela 14. Concentração de ftalatos (µg/L) em amostras de urina materna no Brasil (presente estudo) e em outros países

Analitos	Brasil ^a		Dinamarca ^b		EUA ^c		EUA ^d		Porto Rico ^e		Canadá ^f		Grecia ^g		Espanha ^h	
	(N=50; T1 ⁱ)		(N=565; T3)		(N=85; Todos T)		(N=753, T1)		(N=105; T2)		(N=80 ^j ; Todos T)		(N=239; T2)		(N=120; T3)	
	%>LDQ ^k	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana	%>LDQ	Mediana
MMP	80	2,60	-	-	49,4	0,7	-	-	-	-	19,3	5,00	-	-	-	-
MEP	100	29,45	99,8	17,9	97,6	128,4	99,1	26,0	100	99,2	100	27,00	100	133,9	100	324
MBzP	82	0,50	68,8	2,48	94,1	8,3	87,4	3,10	98,4	4,0	98,65	8,54	91,6	6,0	99,2	10,5
MiBP	100	50,95	99,8	29,3	74,1	2,5	96,9	4,40	100	11,0	100	6,57	98,0	39,2	100	29,9
OH-MiBP	100	23,30	-	-	-	-	-	-	-	-	100	4,11	-	-	-	-
MnBP	100	21,80	96,1	12,5	-	-	92,4	7,00	98,7	20,9	100	19,00	95,9	36,1	-	-
OH-MnBP	94	2,80	-	-	-	-	-	-	-	-	98,83	1,43	-	-	-	-
MCPP	82	1,05	96,1	2,64	69,4	2,1	75,2	1,60	98,9	2,2	95,55	2,20	-	-	97,5	1,5
MCHP	28	0,10	-	-	-	-	-	-	-	-	12,72	0,09	-	-	-	-
MnPeP	0	0,10	0,9	<LDQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MiPeP	98	3,65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OH-MnPeP	100	2,65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MEHP	100	10,45	89,9	1,16	77,6	3,3	66,4	2,00	92,9	3,7	95,68	2,60	72,7	7,6	84,9	4,4
5OH-MEHP	100	27,65	91,2	5,20	97,6	11,4	97,2	6,10	100	11,5	100	12,00	96,4	25,7	100	17,3
5oxo-MEHP	100	21,70	92,4	4,13	94,1	11,1	96,9	4,40	100	9,3	99,92	7,90	93,6	17,6	100	15,7
5cx-MEPP	100	39,90	97,2	5,19	-	-	97,6	8,60	100	19,9	100	9,49	-	-	100	32,2
∑ DEHP ^l	-	351,7	-	-	-	-	-	75,0	-	-	-	-	-	-	-	-
OH-MiNP	100	3,70	90,4	1,51	-	-	-	-	-	-	99,79	1,73	-	-	-	-
oxo-MiNP	96	1,55	84,1	1,05	-	-	-	-	-	-	99,78	1,37	-	-	-	-
cx-MiNP	98	5,35	100	3,79	-	-	-	-	100	14,2	-	-	-	-	97,5	4,0

OH-MiDP	90	0,85	-	-	-	-	-	-	-	37,82	0	-	-	-	-
oxo-MiDP	74	0,30	-	-	-	-	-	-	-	92,41	0,22	-	-	-	-
cx-MiDP	94	0,70	-	-	-	-	-	99,7	2,2	97,97	0,84	-	-	96,6	2,8
MnOP	0	0,10	1,6	<LDQ	-	-	-	-	-	0,32	0,30	-	-	-	-

^a Presente estudo (CUIDAR); Amostras coletadas em 2015.

^b Frederiksen et al. 2014 (Odense Child Cohort); Amostras coletadas entre 2011 e 2012.

^c Swan et al. 2005 (Study for future families - SFF); Amostras coletadas entre 1999 e 2002.

^d Swan et al. 2015 (The Infant Development and Environment Study - TIDES); Amostras coletadas entre 2010 e 2012.

^e Cantonwine et al. 2014 (Puerto Rico Testsite for Exploring Contamination Threats – PROTECT); Amostras coletadas entre 2010 e 2012.

^f Fisher et al 2015 (Plastics and Personal-care Products in Pregnancy – P4 Study); Amostras coletadas entre 2009 e 2010.

^g Myridakis et al 2015 (Rhea Cohort); Amostras coletadas entre 2007 e 2008.

^h Casas et al. 2011 (Infancia y Medio Ambiente – INMA Project); Amostras coletadas entre 2004 e 2008.

ⁱ T = Trimestre gestacional.

^j N=80 participantes; o número de amostras varia de 489-1260, já que as participantes coletaram múltiplas amostras ao longo da gestação.

^k limite de quantificação.

^l Soma molar dos metabólitos do DEHP: (MEHP*(1/278)) + (5OH-MEHP*(1/294)) + (5oxo-MEHP*(1/292)) + (5cx-MEPP*(1/308)) * 1000 (nmol/L).

4.3.1 Relação entre as concentrações maternas de metabólitos de ftalatos e fatores sociodemográficos e de estilo de vida familiar

As Tabelas 15 e 16 mostram a relação entre fatores sociodemográficos e ligados ao estilo de vida materno familiar e as concentrações de ftalatos de baixo e alto peso molecular em amostras urinárias do início da gestação, respectivamente. Nas Tabelas 17 e 18 essas mesmas associações são demonstradas, porém para as concentrações de ftalatos medidas em amostras urinárias de pool gestacional. De maneira geral, ftalatos de baixo peso molecular e alguns ftalatos de alto peso molecular, como os metabólitos do DiNP e DiDP, apresentaram uma associação com a ocupação da gestante, sendo que aquelas que reportaram trabalhar fora de casa tiveram concentrações urinárias menores de muitos desses ftalatos em relação às gestantes que trabalham apenas em casa. O uso de base facial como maquiagem também foi associado com menores concentrações urinárias de muitos desses metabólitos. Outra variável preditora de exposição importante foi a fonte de água em casa e/ou no trabalho, sendo que, em geral, mulheres que reportaram o uso de água obtida de garrafas ou galões de plástico apresentaram concentrações significativamente maiores de diversos metabólitos, especialmente metabólitos de ftalatos de alto peso molecular ou de baixo peso molecular com mais de 4 carbonos na cadeia lateral, quando comparadas às concentrações observadas em mulheres que bebem água da torneira. Outra variável que mostrou associações significativas para metabólitos de vários ftalatos de alto e baixo pesos moleculares foi o uso de esmalte para unhas, sendo as concentrações de metabólitos urinários usualmente mais elevadas nas gestantes usuárias de esmalte. Em relação aos metabólitos do DEHP, além das associações com a fonte de água e uso de esmalte mencionadas acima, foram detectadas associações positivas com o uso contínuo de medicamentos, uso de plástico filme e detergente de roupa. Com relação a hábitos da dieta, o consumo de carne vermelha foi positivamente associado com as concentrações de alguns metabólitos, especialmente metabólitos de ftalatos de baixo peso molecular, como o DiBP, DnBP e DiPeP. Para o MnBP, metabólito do DnBP, também foi observada uma relação inversa entre as concentrações urinárias no início da gestação e o consumo de peixe, isto é, menores concentrações nas gestantes que têm hábito de consumir peixes. O consumo de vegetais frescos não foi significativamente associado com as concentrações urinárias de ftalatos, exceto pelo MBzP, cujas concentrações foram menores nas amostras de início da gestação em mulheres que reportaram uso mais frequente de vegetais frescos.

Tabela 15. Associações entre as concentrações de ftalatos de baixo peso molecular nas primeiras amostras urinárias maternas e fatores socio-demográficos e relacionados ao estilo de vida familiar

Variável	N	MMP		MEP		MBzP		MiBP		OH-MiBP		MnBP		OH-MnBP		MECPP		MiPeP		OH-MnPeP		
		MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	
a																						
Educação																						
< Superior		2,1		32,2				45,0		13,3				2,7					3,8		2,7	
Superior	44	7	0,92	8	0,98	0,54	0,20	2	0,48	0	0,85	23,53	0,84	1	0,62	1,31	0,235	2	0,60	4	0,35	
	06	2,1	3	33,7	0	1,27	4	59,6	0	20,6	9	21,90	1	2,3	9	0,68		3,3	0	1,9	9	
		5		0				9		9				7				2		0		
Trabalho																						
Casa		3,1	0,02	39,5	0,20	0,88		56,5	0,14	22,3				3,6				5,7	0,01	3,7	0,03	
Fora	22	4	1	8	1	0,70	5	7	0	0	0,31	33,81	0,03	9	0,10	1,71	0,039	8	4	3	8	
	27	1,6	0	25,5		0,53		38,6		16,6		17,27	9	2,0	8	0,84		2,6	0	1,9	1	
		0		0				2		5				3				0		1		
Renda																						
Até 3 salários		2,1		25,3				36,9		15,5				2,3					3,2		2,3	
> 3 salários	25	6	0,84	6	0,27	0,62	0,60	2	0,10	4	0,15	20,23	0,44	5	0,67	0,95	0,511	0	0,46	8	0,78	
	23	2,1	3	38,6	9	0,58	1	56,5	8	23,4	6	26,77	5	3,0	2	1,34		4,2	4	2,7	2	
		4		9				7		2				5				7		9		
IMC																						
Normal		1,8		21,9	0,01			35,9		16,0				2,5					3,1		2,3	
Acima/obesa	25	0	0,14	8	6	0,55	0,50	0	0,08	4	0,28	21,14	0,55	2	0,95	0,96	0,148	7	0,40	3	0,65	
	16	2,8	6	59,3	0	0,71	1	60,3	3	23,3	0	27,24	2	3,1	5	1,65		4,9	5	3,0	2	
		9		0				7		0				0				2		7		
Medicamentos																						
Não		1,7		25,9	0,21			39,6	0,17	16,6				2,1					3,1		2,3	
Sim	29	8	0,10	8	9	0,57	0,79	9	1	2	0,23	18,50	0,07	2	0,07	1,01	0,272	8	0,28	0	0,40	
	20	2,8	4	40,2	9	0,67	1	56,5	1	23,0	6	32,71	7	3,6	8	1,40		4,6	7	3,0	8	
		8		8				0		2				8				7		4		
Plásticos ^b																						
0-3 x/sem		2,0		33,8	0,79	0,93		43,6	0,80	16,6				1,6					3,2		2,3	
4-7 x/sem	15	4	0,60	3	9	0,61	6	7	5	6	0,55	16,70	0,16	9	0,06	1,13	0,966	8	0,73	1	0,66	
	34	2,2	5	29,9		0,60		46,8		20,1		27,07		3,2	4	1,17		3,9	3	2,7	1	
		1		1				3		2				4				3		0		
Filme Plástico																						
0-3 x/sem		1,2		29,1	0,42	0,45		42,9	0,25	18,0				2,3					3,3		2,4	
4-7 x/sem	41	0	0,16	0	9	0,63	0,45	3	8	6	0,43	20,82	0,11	5	0,14	1,15	0,978	2	0,111	0	0,31	
	08	3,2	7	43,3		0,44	3	64,1		24,5		41,98		4,8	4	1,21		6,6		3,7	1	
		8		5				2		3				9				3		3		
Queijos																						
0-3 x/sem	31	2,1	0,56	27,4	0,26	0,05		41,0	0,11	17,4	0,20		0,54	2,6	0,72	1,05		3,8	0,64	2,6	0,82	

4-7 x/sem	4		5				9		6			8			1		3	
	16	2,5	4,21		1,04		63,2		25,4		28,17		3,1	1,59	4,3		2,9	
		0					2		4				5		9		1	
Carne														0,810				
Vermelha		1,9	26,2				40,9		16,3			2,1			3,0		1,9	0,01
0-3 x/sem	30	6	4	0,25	0,58	0,86	1	0,27	6	0,17	20,19	0,27	3	0,08	1,12	0,05	7	0,01
4-7 x/sem	19	2,5	40,5	7	0,63	3	54,8	8	24,0	0	29,39	6	3,7	8	1,23	2	3,9	0
		2	2				7		2				3		9		7	
Peixes														0,215				
0-1 x/sem		2,3	29,5				50,9		21,1			3,0			4,1		2,8	0,23
2-3 x/sem	41	2	0	0,49	0,62	0,71	8	0,05	9	0,07	27,40	0,02	8	0,10	1,29	0,13	4	0,23
	08	1,4	40,4	9	0,48	1	26,6	9	10,8	1	10,28	9	1,2	5	0,70	1	1,5	3
		8	7				1		3				4				8	
Vegetais															0,375			
frescos		1,7	28,4	0,77			50,1	0,75	19,9	0,92		2,4	0,47		3,6	0,68	2,3	0,51
0-3 x/sem	10	4	2	0	1,23	0,03	4	1	3	4	21,44	0,73	0	0,87	6	0	7	4
4-7 x/sem	39	2,2	31,7		0,50	3	44,8		18,7		23,87		2,7	1,25	3,7		2,6	
		9	8				0		6				2		3		4	
Água casa															0,040			
Torneira		1,7	25,1	0,21	0,53	0,88	38,9	0,19	15,2	0,11		1,8	0,06		2,7	0,13	1,8	0,04
Plástico	22	1	8	5	0,71	4	0	4	6	7	18,19	0,12	7	7	0,88	3	1	0,04
	26	2,7	39,0				54,7		23,8		30,29		3,7	7	1,56	4,9	3,6	5
		8	7				7		6				1			7	0	
Água trabalho															0,011			
Torneira		1,4	22,7	0,18	0,49	0,57	34,3	0,09	13,9	0,06		1,5	0,00		2,1	0,01	1,6	0,01
Plástico	21	9	5	1	1,07	9	0	4	3	3	18,89	0,01	0	0,62	2	0,01	0	0,01
	10	2,4	38,4				63,6		29,9		40,25		5,3	1,69	6,8	0	4,8	8
		1	8				1		6				1		9		2	
Base (face)															0,082			
0-4x/sem		2,6	33,1	0,47		0,10	55,0	0,00	23,3	0,00		3,2	0,02		4,5	0,01	3,1	0,01
5-7x/sem	39	0	0	7	0,74	0	8	4	7	2	28,55	0,01	8	5	1,35	0	5	0,01
	10	1,0	24,2		0,27		22,4		8,45		10,65		1,1	5	0,64	1,7	9	1,1
		5	2				0						6			6	9	
Creme facial															0,757			
0-4x/sem		2,2	28,7	0,50	0,15		47,0	0,73	19,0	0,95		2,1	0,08		3,4	0,46	2,4	0,39
5-7x/sem	35	6	7	7	0,71	6	8	7	6	8	20,61	3	9	1	1,14	5	1	0
	14	1,9	37,6		0,39		42,8		18,8		31,93		4,3	1,21	4,4		3,11	
		4	1				8		1				0		8			
Creme corporal				0,06		0,80		0,29		0,54		0,23	0,23	0,608		0,27		0,35
0-4x/sem	23	2,2	21,7	0	0,64	7	39,6	5	17,4	0	18,93	2	2,1	7	1,08	3	2,2	5
5-7x/sem	26	0	4		0,57		7		4		28,11		9	1,24	8		8	
		2,1	42,5				52,1		20,4				3,1		4,4		2,8	

Filtro Solar	2		9				0		7			4				0		8			
0-4x/sem		2,6		36,2			51,6		23,0			3,5				4,2		3,2			
5-7x/sem	29	9	0,06	3	0,31	0,68	0,64	4	0,28	5	0,10	28,66	0,15	5	0,06	1,39	0,251	4	0,41	8	0,11
	20	1,5	6	24,8	8	0,51	8	38,5	8	14,3	7	17,35	0	1,7	3	0,89		3,0	4	1,8	4
		8		5				7		4				4				8		2	
Esmalte																					
unhas ^c		2,0		22,8			41,5		17,3									2,9		2,1	
Não	31	2	0,54	1	0,01	0,61	0,70	7	0,31	6	0,39	17,49	0,01	1	0,01	0,88	0,012	3	0,04	3	0,09
Sim	18	2,4	9	52,8	7	0,58	6	54,2	3	22,1	1	38,40	5	4,3	1	1,89		5,6	8	3,6	1
		3		8				5		5				0				0		0	
Detergente																					
roupa		1,9		30,1			43,7		18,0					2,4				3,3		2,3	
0-10x/mês	38	7	,410	9	0,57	0,63	0,41	7	0,65	6	0,58	21,48	0,48	6	0,45	1,04	0,201	6	0,28	7	0,39
>10x/mês	10	2,7		23,0	9	0,46	4	50,1	2	21,5	6	27,90	3	3,1	9	1,78		5,1	3	3,3	4
		0		2				9		7				5				8		1	
Detergente																					
louça		1,7		22,1			55,5		20,6					1,7				2,9		1,7	
0-4x/sem	08	3	0,40	8	0,38	0,82	0,49	4	0,52	4	0,80	18,12	0,44	5	0,13	0,78	0,338	8	0,34	8	0,18
5-7x/sem	41	2,2	9	33,1	3	0,57	0	44,1	4	18,6	6	24,54	7	2,8	5	1,26		3,8	7	2,7	3
		6		7				6		8				8				9		8	

^a Média geométrica das concentrações (µg/L) corrigidas pelas densidades urinárias; para as análises estatísticas essas concentrações foram transformados em log₁₀.

^b Uso de embalagens plásticas para armazenar alimentos.

^c Uso de esmalte de unhas por pelo menos uma vez na semana

Tabela 16. Associações entre as concentrações de ftalatos de alto peso molecular nas primeiras amostras urinárias maternas e fatores socio-demográficos e relacionados ao estilo de vida familiar

Variável	N	MEHP		OH-MEHP		oxo-MEHP		cx-MEPP		?DEHP		OH-MINP		oxo-MINP		cx-MINP		OH-MIDP		oxo-MIDP		cx-MIDP	
		MG ^a	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Educação																							
< Superior	4			35,7	0,47	26,1	0,49	44,0	0,38	405,1	0,49	4,6	0,63	1,8	0,75			0,7	0,55			0,8	0,72
Superior	4	11,56	0,86	4	0,47	6	0,49	3	0,38	4	0,49	7	0,63	0	0,75	6,39	0,589	7	0,55	0,34	0,04	8	0,72
	0	11,06	2	24,8	6	18,3	6	28,0	4	284,1	2	3,6	7	1,4	2	4,81		1,1	1	0,93	1	0,8	1
	6			2		9		0		4		8		9				0				2	
Trabalho																							
Casa	2	11,94	0,80	36,3	0,74	27,0	0,68	49,7	0,34	429,7	0,56	5,2	0,23	1,9	0,42			1,0	0,05			1,2	0,00
Fora	2	10,9	8	1	1	8	2	6	9	8	1	2	0	0	6	6,65	0,394	9	1	0,53	5	9	6
	2	0		31,8		23,0		35,8		351,3		3,6		1,5	6	5,33		0,6		0,28		0,6	0
	7			7		3		0		4		7		0				0				0	0
Renda																							
Até 3	2			28,2		20,8		34,9		323,5		2,8	0,01	1,0	0,02								0,7
salários	5	9,41	0,24	7	0,28	1	0,30	6	0,32	2	0,28	0	0,01	9	0,02	4,02	0,062	0,5	0,10	0,30	0,14	2	0,47
> 3 salários	2	14,2	2	7	7	1	0	6	4	2	9	6,2	0	2,4	2	7,89		4	7	0,47	7	0,9	9
	2	8		41,6		30,5		49,7		468,7		2	0					1,11				8	
	3			8		1		8		2												8	
IMC																							
Normal	2			32,0		23,6		35,1		353,4		3,2		1,2				0,6				0,6	0,04
Acima/obesa	5	11,45	0,82	1	0,59	6	0,61	2	0,31	1	0,49	4	0,07	6	0,07	3,76	0,013	7	0,54	0,36	0,71	3	0,04
	1	12,6	4	40,7	8	29,9	6	53,5	9	469,3	9	6,1	5	2,5	6	10,1		1,0	0	0,38	0	1,3	2
	6	5		2		0		6		8		7		7		7		0				7	0
Medicamento																							
s	2			24,8	0,02	18,0	0,02	29,8	0,01	275,6	0,01	4,0		1,5				0,6				0,7	0,33
Não	9	7,59	0,00	4	0,02	0	0,02	4	0,01	0	0,01	8	0,56	7	0,48	5,64	0,558	9	0,32	0,29	0,17	8	0,33
Sim	2	20,4	4	52,8	9	39,3	4	66,9	7	623,6	6	4,6	0	1,8	6	6,24		0,9	5	0,54	2	1,0	1
	0	0		2		4		5		1		4		1				4				0	
Plásticos ^b																							
0-3 x/sem	1	7,32	0,10	21,4	0,08	15,2	0,07	27,6	0,12	249,1	0,08	4,3	0,89	1,6	0,73			0,7			0,30	0,8	0,77
4-7 x/sem	5	13,7	5	7	8	9	3	6	2	6	9	2	1	6	6	6,35	0,701	1	6	0,29	3	3	6
	3	9		41,2		30,6		49,6		465,8		4,2		1,6	6	5,69		0,8		0,41		0,8	
	4			9		3		4		1		9		7				1				5	
Filme Plástico																							
0-3 x/sem	4			29,8		22,0		37,6		342,5		4,1		1,6				0,7				0,8	
4-7 x/sem	1	9,88	0,07	8	0,10	3	0,13	0	0,19	0	0,12	6	0,77	8	0,65	5,95	0,726	2	0,34	0,32	0,03	2	0,84
	0	23,2	1	63,5	9	45,1	3	68,8	6	696,8	2	5,1	0	1,5	4	5,58		1,1	0	0,78	3	1,0	5
	8	1		1		1		5		1		0		8				7				0	
Queijos																							
0-3 x/sem	3	10,7	0,59	32,5	0,49	24,1	0,58	41,1	0,69	374,3	0,56	3,5	0,03	1,3	0,03	4,81	0,067	0,6	0,65	0,36	0,53	0,8	
4-7 x/sem	1	6	8	8	2	3	0	6	2	5	1	1	1	5	9	10,3		9	0	0,45	3	3	

	1	13,4		41,9		29,8		47,8		460,0		7,5	3,0		0		1,1				1,0		
Carne	6	5		9		5		8		1		1	8				0				4		
Vermelha	3			32,0		22,9		38,5		362,1		4,0	1,5				0,7				0,8		
0-3 x/sem	0	11,25	0,95	0	0,66	2	0,55	2	0,56	8	0,65	1	0,65	5	0,66	5,32	0,616	2	0,55	0,31	0,13	0	0,94
4-7 x/sem	1	11,53	7	36,8	3	27,9	0	46,6	9	422,9	8	4,8	3	1,8	3	6,91		0,8	9	0,49	9	0,9	6
	9			2		8		8		0		0	5				9				2		
Peixes																							
0-1 x/sem	4			36,5		27,0		45,6		418,1		4,5	1,7				0,8				0,9		
2-3 x/sem	1	12,0	0,41	2	0,29	6	0,23	5	0,20	2	0,26	7	0,34	6	0,36	6,40	0,222	7	0,13	0,40	0,31	5	0,07
	0	0	9	22,7	6	15,7	8	25,4	3	250,6	7	3,1	5	1,2	7	3,83		0,4	0	0,24	0	0,4	0
	8	8,60		1		1		7		6		5	5				6				7		
Vegetais																							
frescos	1			34,7		25,0		43,3		391,3		5,3	2,2				1,2				1,1		
0-3 x/sem	0	10,6	0,77	2	0,97	3	0,97	2	0,92	0	0,96	9	0,56	6	0,46	9,05	0,256	5	0,29	0,64	2	3	0,45
4-7 x/sem	3	9	1	33,5	2	24,7	9	41,0	5	382,9	3	4,0	0	1,5	2	5,27		0,6	3	0,32	2	0,7	9
	9	11,53		6		0		5		2		6	4				9				9		
Água casa																							
Torneira	2			21,1		14,8		29,7		238,5		3,5	1,3				0,6				0,6		
Plástico	2	8,11	0,06	6	0,01	1	0,00	4	0,00	8	0,00	9	0,23	7	0,20	5,16	0,326	4	0,15	0,30	8	8	0,16
	2	15,8	2	51,7	0	39,6	4	65,8	4	594,0	7	5,1	0	2,0	7	6,83		0,9	5	0,47	8	1,0	9
	6	0		3		1		2		3		7	5				8				7		
Água trabalho																							
Torneira	2			22,7		16,2		27,0		256,3		2,9	1,1				0,5				0,5		
Plástico	1	8,09	0,03	2	0,02	2	0,01	2	0,02	5	0,02	2	0,03	0	0,01	4,10	0,047	0	0,05	0,28	0,25	5	0,16
	1	19,6	8	59,8	5	46,3	5	66,8	6	667,0	2	6,0	8	2,7	7	8,97		1,0	0	0,46	7	0,9	5
	0	8		6		3		9		6		7	9				7				2		
Base (face)																							
0-4x/sem	3			39,8		29,7		48,7		454,7		4,6	1,8				0,9				0,9		
5-7x/sem	9	13,5	0,05	1	0,05	5	0,03	2	0,06	7	0,04	4	0,35	3	0,30	6,53	0,252	2	0,09	0,47	0,07	7	0,20
	1	1	2	17,8	6	12,1	4	22,2	1	200,1	9	3,1	3	1,1	8	3,91		0,4	0	0,16	1	0,5	4
	0	5,77		4		1		1		0		8	5				2				0		
Creme facial																							
0-4x/sem	3	10,0	0,23	27,2	0,04	20,3	0,06	35,2	0,12	320,7	0,08	4,1	0,73	1,6	0,70		0,7			0,75	0,93	0,8	0,78
5-7x/sem	5	7	7	6	3	2	3	9	5	3	9	8	7	2	9	6,12	0,711	4	6	0,39	7	6	3
	1	15,3		57,8		40,6		62,2		605,6		4,6	1,7			5,33		0,9		0,34		0,8	
	4	2		3		0		4		9		1	7				0					1	
Creme corporal																							
0-4x/sem	2	8,33	0,09	23,9	0,06	17,8	0,07	30,4	0,08	276,1	0,06	3,5	0,26	1,3	0,28		0,5			0,07	0,20	0,8	0,62
5-7x/sem	3	14,9	1	6	0	5	5	3	5	4	5	3	6	8	9	5,41	0,777	7	7	0,31	3	0	2
	2	3		45,8		33,0		54,6		515,6		5,11	1,9			6,33		1,0		0,44		0,9	
	6			1		9		1		0			7				4					0	
Filtro Solar			0,82		0,81		0,77		0,70		0,82		0,81		0,89		0,571						

0-4x/sem	2	10,9		34,8		25,7		43,8		397,2		4,5		1,7								0,8
5-7x/sem	9	8	2	6	8	5	9	1	5	6	0	4	0	6	7	6,73						0
	2	11,92		32,3		23,4		38,3		366,9		3,9		1,5		4,83						0,7
	0			1		0		7		8		7		2								6
Esmalte unhas ^c	3																					
Não	1	7,87	0,00	23,6	0,00	17,2	0,00	28,2	0,00	265,6	0,00	3,5	0,05	1,3	0,05							0,5
Sim	1	21,4	3	62,5	5	46,0	5	80,6	2	727,5	3	6,1	7	2,4	6	8,24	0,077					9
	1	0		9		2		6		9		0		1								1,2
	8											0		1								7
Detergente roupas	3																					
0-10x/mês	8	9,54	0,05	28,8	0,07	21,1	0,07	35,1	0,06	327,9	0,06	4,4	0,65	1,7	0,40							0,7
>10x/mês	1	21,5	9	5	3	7	2	3	0	2	8	9	9	9	7	6,35	0,602					1
	1	6		62,4		46,2		78,3		712,2		3,7	9	1,2	7	4,45						2
	0			7		0		2		4		0		8								0,33
	0																					0,62
Detergente louça	0																					0,7
0-4x/sem	8	4,91	0,03	17,8	0,09	12,7	0,08	21,1	0,07	192,8	0,07	4,3	0,97	1,9	0,75							0,6
5-7x/sem	4	13,3	1	0	2	7	2	7	7	6	1	2	5	1	7	8,14	0,443					0,9
	1	8		38,3		28,1		47,3		440,0		2,2		1,6		5,52						0,30
	1			0		8		3		7		9		2								0,36
	1																					0,94
	1																					0,8
	1																					0,8
	1																					3

^a Média geométrica das concentrações (µg/L) corrigidas pelas densidades urinárias; para as análises estatísticas essas concentrações foram transformados em log₁₀.

^b Uso de embalagens plásticas para armazenar alimentos.

^c Uso de esmalte de unhas por pelo menos uma vez na semana.

Tabela 17. Associações entre as concentrações de ftalatos de baixo peso molecular nas amostras gestacionais de *pool*^a urinários e fatores socio-demográficos e relacionados ao estilo de vida familiar

Variável	N	MMP		MEP		MBzP		MiBP		OH-MiBP		MnBP		OH-MnBP		MECPP		MiPeP		OH-MnPeP	
		MG ^b	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Educação																					
< Superior	38	2,16	0,45	53,10	0,66	0,56	0,189	41,69	0,44	17,62	0,71	23,42	0,69	2,40	0,50	1,19	0,488	3,52	0,31	2,83	0,23
Superior	06	1,72	6	73,57	1	1,19		51,57	7	19,30	6	20,50	4	1,91	5	0,93		2,23	4	160	6
Trabalho																					
Casa	20	2,68	0,07	69,20	0,40	0,78	0,537	53,61	0,03	20,49	0,19	27,94	0,14	0,48		1,68	0,024	4,48	0,08	3,34	0,20
Fora	24	1,70	9	46,20	0	0,50		35,66	2	15,89	7	19,56	3	2,08	8	0,84		2,57	8	2,13	7
Renda																					
Até 3 salários	23	2,24	0,53	42,14	0,19	0,65	0,474	37,17	0,113	15,74	0,14	21,65	0,60	0,58	1,11	0,828	2,69	0,14	2,18	0,18	
> 3 salários	20	1,90	8	81,68	2	0,61		50,93		21,08	3	24,83	4	2,66	2	1,15		4,17	6	3,29	2
IMC																					
Normal	22	2,02	0,90	47,87	0,31	0,42	0,087	35,28	0,09	15,17	0,18	19,47	0,49	0,90	0,90	0,105	3,15	0,98	2,53	0,87	
Acima/obesa	15	2,04	6	85,60	8	0,87		50,36	9	20,49	1	23,5	7	2,34	9	1,57		3,43	8	2,69	2
Medicamentos																					
Não	26	2,00	0,75	43,49	0,23	0,65	0,401	41,45	0,65	17,23	0,66	20,80	0,30	0,26	1,13	0,903	3,34	0,98	2,61	0,95	
Sim	18	2,23	2	78,98	0	0,57		45,14	5	18,74	8	26,60	0	2,73	1	1,18		3,27	0	2,63	3
Plásticos ^c																					
0-3 x/sem	14	2,31	0,45	75,55	0,38	0,67	0,917	44,05	0,84	15,65	0,39	17,19	0,09	1,38	0,00	1,01	0,483	3,83	0,46	2,59	0,81
4-7 x/sem	30	2,00	5	48,07	1	0,59		42,41	9	18,96	9	26,34	0	2,97	5	1,23		3,10	2	2,63	0
Filme Plástico																					
0-3 x/sem	37	1,98	0,40	55,43	0,98	0,63	0,567	40,80	0,23	16,97	0,24	20,45	0,02	2,04	0,01	1,08	0,489	2,95	0,06	2,37	0,11
4-7 x/sem	07	2,80	3	55,92	6	0,55		56,07	1	23,21	2	42,83	1	4,63	3	1,61		6,14	1	4,45	5
Queijos																					
0-3 x/sem	28	1,99	0,73	45,82	0,47	0,50	0,154	38,46	0,119	16,22	0,13	21,85	0,49	0,38	1,09	0,199	2,96	0,18	2,36	0,18	
4-7 x/sem	14	2,04	8	67,28	5	0,99		53,68		22,25	6	26,29	5	2,88	2	1,60		4,33	4	3,48	7
Carne																					
Vermelha	26	1,99	0,61	39,07	0,08	0,51	0,310	38,67	0,19	15,16	0,04	20,89	0,33	0,06	1,08	0,658	2,57	0,03	1,88	0,00	
0-3 x/sem	18	2,25	2	92,21	5	0,81		49,90	6	22,56	0	26,44	1	3,08	2	1,27		4,80	6	4,22	6
4-7 x/sem																					
Peixes																					
0-1 x/sem	37	2,20	0,30	56,02	0,92	0,63	0,718	47,26	0,02	19,39	0,05	24,93	0,13	0,30	1,23	0,355	3,66	0,16	2,87	0,26	
2-3 x/sem	07	1,61	3	52,90	8	0,57		25,79	0	11,47	4	15,02	0	1,46	0,81		1,97	2	1,59	3	
Vegetais																					
frescos	10	2,23	0,96	90,07	0,28	1,13	0,173	51,27	0,32	21,23	0,33	26,27	0,57	0,73	1,42	0,590	3,17	0,73	2,41	0,59	
0-3 x/sem	34	2,05	2	48,15	9	0,52		40,73	4	16,95	9	22,12	3	2,24	1,08		3,35	5	2,68	9	
4-7 x/sem																					
Água casa																					
Torneira	19	2,09	0,85	46,28	0,50	0,73	0,304	43,31	0,93	16,47	0,52	20,33	0,46	0,10	0,95	0,315	3,00	0,67	2,07	0,26	
Plástico	24	2,13	5	64,98	7	0,54		42,66	4	18,97	4	24,42	1	1,74	1,36		3,51	9	3,10	3	

Água trabalho																					
<i>Torneira</i>	19	2,15	0,27	57,11	0,48	0,73	0,325	39,23	0,62	16,16	0,33	18,84	0,24	1,76	0,05	0,78	0,236	2,31	0,04	1,83	0,02
<i>Plástico</i>	09	1,43		39,03	3	0,49		45,11	7	21,32	9	28,59	1	3,63	1	1,23		5,50	2	4,89	8
Base (face)																					
<i>0-4x/sem</i>	35	2,38	0,04	55,71	0,97	0,65	0,439	46,85	0,07	19,99	0,02	24,73	0,24	2,60	0,20	1,26	0,195	3,63	0,25	2,97	0,14
<i>5-7x/sem</i>	09	1,27	1	54,74	5	0,51		30,52	2	11,44	2	17,34	0	1,50	3	0,81		2,31	3	1,60	6
Creme facial																					
<i>0-4x/sem</i>	31	2,61	0,01	60,18	0,59	0,80	0,035	48,41	0,05	19,24	0,21	23,19	0,94	2,17	0,29	1,22	0,572	3,45	0,86	2,64	0,93
<i>5-7x/sem</i>	13	1,23	0	45,79	5	0,33		32,21	0	14,89	6	22,55	2	2,74	9	1,00		3,00	7	2,57	9
Creme corporal																					
<i>0-4x/sem</i>	21	2,52	0,14	45,48	0,43	0,50	0,452	44,45	0,73	19,06	0,53	21,03	0,46	2,17	0,32	1,20	0,746	3,50	0,78	0,98	0,95
<i>5-7x/sem</i>	23	1,76	8	66,58	8	0,74		41,57	0	16,79	9	24,95	0	2,47	6	1,11		3,15	8	0,92	5
Filtro Solar																					
<i>0-4x/sem</i>	26	2,43	0,11	58,84	0,78	0,63	0,947	46,46	0,32	20,62	0,07	25,70	0,27	2,77	0,16	1,41	0,087	3,69	0,50	1,15	0,27
<i>5-7x/sem</i>	18	1,69	7	51,03	2	0,59		38,28	9	14,47	4	19,59	9	1,80	2	0,85		2,83	7	0,71	9
Esmalte unhas ^d																					
<i>Não</i>	28	2,20	0,62	35,58	0,01	0,61	0,832	42,60	0,91	17,52	0,83	19,46	0,05			0,97	0,066	2,91	0,26	2,26	0,27
<i>Sim</i>	16	1,92	6	120,8	3	0,63		43,48	7	18,40	0	30,81	8	1,87	0,01	1,57		4,16	3	3,38	0
				9										3,41	5						
Detergente																					
roupa																					
<i>0-10x/mês</i>	33	2,00	0,95	61,77	0,22	0,68	0,332	39,89	0,28	16,50	0,22	21,69	0,56	2,18	0,53	1,05	0,336	2,84	0,07	2,30	0,13
<i>>10x/mês</i>	10	2,21	2	30,21	2	0,42		51,13	2	21,82	7	25,54	5	2,66	7	1,35		5,45	0	3,94	3
Detergente																					
louça																					
<i>0-4x/sem</i>	8	1,87	0,55	49,32	0,81	0,82	0,384	54,59	0,24	19,96	0,60	19,77	0,54	1,71	0,16	1,34	0,655	2,44	0,31	1,69	0,15
<i>5-7x/sem</i>	36	2,15	9	56,99	3	0,58		40,69	5	17,40	7	23,78	4	2,49	9	1,11		3,54	8	2,88	0

^a pool de 3 amostras maternas coletadas no início, metade e final da gestação de cada participante.

^b Média geométrica das concentrações (µg/L) corrigidas pelas densidades urinárias; para as análises estatísticas essas concentrações foram transformados em log₁₀.

^c Uso de embalagens plásticas para armazenar alimentos.

^d Uso de esmalte de unhas por pelo menos uma vez na semana.

Tabela 18. Associações entre as concentrações de ftalatos de alto peso molecular nas amostras gestacionais de *pool*^a urinários e fatores socio-demográficos e relacionados ao estilo de vida familiar

Variável	N	MEHP		OH-MEHP		oxo-MEHP		cx-MEPP		ΣDEHP		OH-MINP		oxo-MINP		cx-MINP		OH-MIDP		oxo-MIDP		cx-MIDP	
		MG ^b	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Educação																							
< Superior	3			29,7	0,77	21,7	0,90	39,2	0,55		0,76			1,8	0,92	6,2	0,67	0,5	0,84	0,3	0,33	0,7	
Superior	8	9,14	0,73	2		2		6		342,17		4,46	0,84	9		4		4		6		5	0,311
	0	10,3	0	26,8	0	20,6	0	32,3	0	312,00	4	4,30	8	2,0	3	5,3	3	0,3	8	0,4	2	0,5	
	6	5		8		7		9						5		9		9		8		1	
Trabalho																							
Casa	2			28,1	0,71	20,7	0,72	38,6	0,94		0,84			2,3	0,09	8,5	0,02	0,7	0,03	0,4	0,23	1,1	>0,00
Fora	0	9,26	8	0	2	5	4	6	3	330,25	1	5,75	0,03	5	1	2	2	4	9	6	7	3	1
	2	9,33		30,3		22,2		37,8		344,38		3,57		1,6		4,6		0,3		0,3		0,4	
	4			7		8		9						1		4		8		2		9	
Renda																							
Até 3 salários	2			27,0	0,44	19,7	0,37	35,3	0,45		0,42			1,5	0,44	5,4	0,64	0,4	0,32	0,3	0,23	0,6	
> 3 salários	3	8,26	0,33	5	2	2	4	4	4	311,47	3	3,77	8	9	2	0	0	6	8	3	5	4	0,775
	2	10,4	9	32,1	2	24,0	4	41,6	4	369,97	3	5,01	8	2,2	2	6,4	0	0,5	8	0,4	5	0,8	
	0	2		7		1		5						0		5		7		4		0	
IMC																							
Normal	2			32,0	0,49	23,2	0,58	38,0	0,96		0,11			1,6	0,06	4,5	0,11	0,4	0,40	0,3	0,11	0,5	
Acima/obesa	2	10,4	0,34	3	2	7	0	3	6	357,60	9	3,61	0,23	1	8	9	9	9	4	9	2	8	0,639
	1	7	1	26,7		28,1		38,4		317,85		5,74		8		8,3		0,5		0,3		0,9	
	5	7,91		9		8		6						6		0		0		0		4	
Medicamentos																							
Não	2			27,4	0,45	20,11	0,41	35,4	0,36		0,35			2,0	0,72	6,2	0,92	0,5	0,93	0,3	0,87	0,7	
Sim	6	7,96	0,111	5	4	23,8	5	3	4	311,71	2	4,52	0,93	4	9	6	8	7	5	9	9	2	0,870
	1	11,63		32,2		8		42,7		379,62		4,31		1,7		5,9		0,4		0,3		0,7	
	8			3		8		0						4		1		6		6		0	
Plásticos ^c																							
0-3 x/sem	1			24,8	0,30	17,9	0,24	31,6	0,22		0,63			1,8	0,66	5,6	0,63	0,4	0,10	0,2	0,82	0,6	
4-7 x/sem	4	9,03	4	8	7	6	8	6	1	288,51	2	4,13	4	8	6	2	2	2	9	6	5	4	0,301
	3	9,42		31,6		23,5		41,7		363,74		4,58		1,9		6,3		0,5		0,4		0,7	
	0			4		0		6						3		6		7		5		5	
Filme Plástico																							
0-3 x/sem	3			25,7	0,00	19,2	0,01	34,9	0,04		0,01			1,9		6,3		0,4	0,53	0,3	0,08	0,6	
4-7 x/sem	7	8,21	0,01	8	5	0	0	2	3	302,65	2	4,55	0,53	6	0508	8	0,44	6	3	4	6	8	0,614
	0	17,8	5	57,8	5	39,9	0	61,7	3	604,73	2	3,86	3	1,7		4,8	1	0,9	3	0,6	6	0,8	
	7	9		4		7		7						0		9		5		5		9	
Queijos																							
0-3 x/sem	2		0,46	26,8	0,25	20,0	0,31	35,8	0,38		0,33			0,05	0,09	5,1	0,07	0,4	0,05	0,3	0,46	0,6	
4-7 x/sem	8	8,60	7	5	8	5	7	7	1	314,29	2	3,86	1	1,6	0	9	5	1	1	6	6	8	
	8	10,3		5		5		7		393,42		6,59		4		9		7		4		8	

	1			35,2		25,4		43,9						2,9		9,3		0,6		0,4		0,8
	4	2		8		0		9						1		7		6		6		4
Carne																						
Vermelha	2			27,4	0,92	20,3	0,45	36,4	0,59		0,57		1,7	0,59	5,4	0,37	0,4	0,59	0,3	0,15	0,6	
0-3 x/sem	6	9,25	7	3	9	2	8	8	4	321,59	1	4,14	4	0,57	0	8	4	2	3	5	8	0,950
4-7 x/sem	1	9,36		32,2		23,5		40,9		362,90		4,89	2	2,2	3	7,3	0,6		2	0,4	5	0,7
	8			7		1		4						0		1		6		7		7
Peixes																						
0-1 x/sem	3			30,7	0,60	22,7	0,33	40,8	0,15		0,27		1,9	0,84	6,4	0,39	0,5	0,78	0,4	0,32	0,8	
2-3 x/sem	7	9,53	5	0	7	1	0	5	2	355,03	6	4,52	0	0,84	7	0,39	7	0,78	1	0,32	2	0,090
	0	8,13		2296		16,4		26,9		260,11		3,99	4	2,0	3	4,5	0	0,3	4	0,2	9	0,3
	7					4		8						0		3		2		4		5
Vegetais																						
frescos	1			30,7	0,99	23,2	0,82	43,0	0,55		0,69		2,4	0,38	1,6	0,21	0,7	0,38	0,4	0,53	0,8	
0-3 x/sem	0	9,45	7	8	1	3	8	0	7	364,46	7	5,51	8	7	0	8	1	6	5	0	3	0,740
4-7 x/sem	3	9,25		28,9		21,11		36,9		330,45		4,16	6	1,7	7	5,5	0,4		6	0,3	0	0,6
	4			0				4						7		3		7		6		8
Água casa																						
Torneira	1			24,9	0,21	18,1	0,17	31,6	0,12		0,20		2,0	0,64	5,5	0,42	0,4	0,64	0,3	0,50	0,6	
Plástico	9	8,82	0,711	1	2	0	1	3	2	288,76	1	4,24	2	0,99	5	2	5	5	5	7	2	0,334
	2	9,74		32,9		24,5		44,1		379,92		4,70	5	1,8	6	6,8	0,5	5	5	0,4	7	0,8
	4			7		4		2						7		0		9		1		1
Água trabalho																						
Torneira	1			25,9	0,21	19,1	0,13	33,7	0,18		0,15		1,4	0,26	4,1	0,14	0,3	0,26	0,3	0,51	0,4	
Plástico	9	8,40	0,21	2	2	6	6	7	6	303,05	1	3,32	7	0,22	9	0,14	3	0,26	2	9	7	0,087
	0	12,6	4	41,1		31,0		49,9		459,17		4,47	9	2,0	3	6,4	0	9	0,4	9		0,7
	9	5		7		2		0						8		1		6		3		3
Base (face)																						
0-4x/sem	3			31,8	0,20	23,5	0,14	41,2	0,16		0,14		1,9	0,66	6,5	0,33	0,5	0,65	0,4	0,20	0,8	
5-7x/sem	5	10,0	6	2	1	9	4	0	4	364,89	4	4,54	4	0,66	5	8	6	9	4	0	0	0,245
	0	5		21,3		15,2		28,6		250,56		4,04	9	1,8	5	4,6	8	9	0,2	0		0,4
	9	6,86		2		4		0						0		7		0		2		6
Creme facial																						
0-4x/sem	3			27,3	0,95	20,4	0,29	37,9	0,87		0,59		1,9	0,79	6,6	0,29	0,4	0,79	0,4	0,94	0,7	
5-7x/sem	1	9,32	4	1	8	5	4	6	8	325,99	5	4,46	2	0	7	4	7	2	0	1	7	0,237
	1	9,23		34,7		24,5		38,9		368,03		4,36	2	1,8	0	4,9	0,6	2	0,3	1		0,6
	3			0		1		2						9		7		5		4		0
Creme corporal																						
0-4x/sem	2	8,39	0,40	25,8	0,26	19,4	0,34	34,5	0,34		0,27		1,6	0,61	6,6	0,51	0,4	0,67	0,3	0,28	0,7	
5-7x/sem	1	10,2	0	7	8	5	7	2	0	300,10	7	4,10	9	0,67	6	2	4	3	3	1	3	0,897
	2	0		32,8		23,7		41,9		376,52		4,76	3	2,1	8	5,6	0,6	3	0,4	1		0,6
	3			6		0		9						4		6		5		2		9
Filtro Solar																						
				0,59		0,97		0,95		0,97				0,10		0,13		0,06				

0-4x/sem	2			29,3		21,7		38,2						2,2		7,7		0,5						
5-7x/sem	6	8,84		0		4		0		334,69			5,24		8		0		8					
	1	9,99	7	29,3	8	21,3	5	38,2	1	342,56	2		8	8	3	0	7	8						
	8			4		3		9					8	1,4		4,3		0,4						
Esmalte																								
unhas ^d	2			26,5		19,9		33,8						1,6		5,0		0,4			0,3		0,6	
Não	8	8,43	0,26	3	0,22	1	0,31	3	0,117	305,50	0,20		3,80	0,07	5	0,07	2	0,04	4	0,07	6	0,30	1	0,068
Sim	1	11,03	2	34,9	2	24,8	4	47,3		403,04	0		5,80	7	2,4	4	8,6	9	0,7	7	0,4	2	0,9	
	6			0		3		9									5		0		2		3	
Detergente																								
roupa	3			25,1		18,7		33,6						2,0		6,1		0,4			0,3		0,6	
0-10x/mês	3	7,75	0,00	7	0,01	6	0,01	4	0,02	293,55	0,01		4,52	0,43	1	0,35	8	0,64	5	0,43	2	0,42	6	0,305
>10x/mês	1	16,9	4	48,4	0	34,8	4	57,6	9	537,66	4		3,45	3	5	4,9	9	3	0,7	3	0,5	9	0,8	
	0	4		9		1		0													6		1	
Detergente																								
louça	8			21,8		16,6		27,8						2,3		8,6		0,4			0,2		0,7	
0-4x/sem	3	6,33	0,14	6	0,20	0	0,25	1	0,14	247,57	0,15		5,54	0,45	0	0,28	2	0,45	2	1	8	0,32	9	0,957
5-7x/sem	6	10,1	9	31,2	6	22,8	3	41,0	7	362,07	8		4,22	1	1,8	2	5,6	6	0,5	1	0,4	6	0,7	
	2			9		6		5													0		0	

^a pool de 3 amostras maternas coletadas no início, metade e final da gestação de cada participante.

^b Média geométrica das concentrações (µg/L) corrigidas pelas densidades urinárias; para as análises estatísticas essas concentrações foram transformados em log₁₀.

^c Uso de embalagens plásticas para armazenar alimentos.

^d Uso de esmalte de unhas por pelo menos uma vez na semana.

5 DISCUSSÃO

O estudo coorte em questão (CUIDAR) investigou de maneira pioneira no Brasil a presença de determinados grupos de contaminantes ambientais não persistentes na urina de gestantes - ftalatos, parabenos e fenóis. Estas substâncias estão presentes em diversos produtos de consumo e por meio de amostras de urina coletadas de uma população de gestantes urbanas, moradoras do município de Curitiba, tivemos a oportunidade de analisar a presença de metabolitos provenientes destes contaminantes. As coletas se estenderam ao longo de toda a gestação, juntamente com a aplicação de questionários que investigaram hábitos de vida e dados demográficos. Também foram realizados exames físicos em 19 recém-nascidos com a obtenção de medidas antropométricas gerais (peso, comprimento, circunferências torácica e craniana) e a realização de exame genital, que incluiu a medida da distância anogenital.

Os dados demográficos analisados indicam que as características da população estudada são condizentes com os dados do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE 2010) para a região de Curitiba, onde a maioria da população é branca, com baixa renda e baixa escolaridade: 76% das participantes do nosso estudo são da raça branca e em Curitiba 78,9%, de acordo com o IBGE; 12% das nossas participantes têm ensino superior e 18% na população recenseada pelo IBGE. No total foram recrutadas 50 gestantes, as quais coletaram ao menos uma amostra urinária. Além disso, 44 gestantes coletaram ao menos 3 amostras urinárias ao longo do período gestacional. Contudo, apenas 19 participantes chegaram até o final do estudo, com a realização dos exames físicos nos seus filhos recém-nascidos.

A dificuldade de adesão das gestantes convidadas a participarem do estudo foi algo bastante significativo durante o recrutamento e no decorrer da pesquisa, principalmente devido à dificuldade com os agendamentos para as coletas de urina e aplicação dos questionários e também dificuldades com o reduzido espaço físico dentro das unidades de saúde. Por este motivo existiu diferença na quantidade de amostras de urina coletadas de cada gestante e aplicação dos questionários durante o decorrer da pesquisa. Observou-se também que muitas gestantes eram faltosas aos agendamentos pertinentes às rotinas do seu próprio pré-natal nas unidades de saúde, algo que também dificultou a coleta de dados. Assim, sugerimos que para tornar o estudo viável, a coleta e análise de múltiplas amostras de urina sejam conciliadas com o orçamento e logística disponíveis, dados os altos custos

associados aos contatos adicionais com as participantes e métodos de química analítica sensíveis necessários para a análise das amostras.

Devido ao número pequeno de exames físicos realizados em recém-nascidos, resultado da baixa adesão das participantes, os dados obtidos não foram analisados quanto às possíveis relações com as concentrações urinárias maternas dos analitos mensurados. Entretanto, a técnica aplicada para a realização dos exames genitais foi padronizada com sucesso e confirmou o dimorfismo sexual da medida da distância anogenital. No futuro, a continuidade deste estudo, com um número amostral maior, poderá examinar as possíveis relações entre a exposição materna a contaminantes ambientais e os parâmetros obtidos nos exames físicos, incluindo a medida da distância anogenital, marcador externo do ambiente androgênico pré-natal.

A realização desse estudo ampliado será importante, uma vez que os nossos dados indicam que o perfil de exposição das nossas gestantes é diferente de outros países, sendo observadas concentrações urinárias maternas mais elevadas de diversos agentes químicos de preocupação toxicológica, incluindo substâncias que reconhecidamente apresentam potencial para atuarem como desreguladores endócrinos antiandrogênicos capazes de interferir com os processos de diferenciação sexual pré-natal, como metabólitos dos ftalatos DEHP, DiBP e DnBP e o agente antimicrobiano triclosan.

Estudos realizados em outros países já demonstraram associações entre a exposição materna a desreguladores endócrinos, em especial ftalatos, e desfechos reprodutivos e relacionados ao neurodesenvolvimento de recém-nascidos e crianças (SWAN et al., 2002, 2015; KOBROSLY et al., 2014). Swan e colaboradores (2002) demonstraram uma relação inversa entre as concentrações urinárias maternas de alguns ftalatos e a distância anogenital de recém-nascidos do sexo masculino, corroborando a hipótese de que esses agentes podem ocasionar efeitos anti-androgênicos em seres humanos e potencialmente perturbar os processos de diferenciação sexual. Mais recentemente, Swan e colaboradores (2015) replicaram os seus achados iniciais em um estudo coorte multicêntrico maior e mais bem delineado, demonstrando uma associação negativa entre os metabólitos urinários maternos do DEHP mensurados no primeiro trimestre gestacional e a AGD de meninos (SWAN et al., 2015; MARTINO-ANDRADE et al., 2016). É interessante notar que essas associações foram significativas mesmo com uma redução nos níveis de exposição da população estudada de cerca de 50% em relação ao estudo anterior. No nosso estudo, as concentrações medianas de DEHP e outros ftalatos anti-androgênicos foram, no entanto, superiores àquelas reportadas no estudo publicado por Swan e colaboradores em 2002, indicando que o estudo

do impacto dessas substâncias em populações brasileiras é fundamental e urgente.

No presente estudo, foram realizadas análises químicas em amostras urinárias maternas pontuais coletadas no início da gestação e, quando possível, em um pool urinário de três amostras pontuais representativas do início, meio e final da gestação. Além disso, as concentrações de biomarcadores urinários medidos neste estudo foram comparadas aos valores obtidos em estudos gestacionais conduzidos em outros países. Entretanto deve-se ter cautela durante esta análise, uma vez que há diferenças potencialmente importantes entre os estudos (exemplo: desenho do estudo) que podem impactar nessas comparações. Os dados comparativos entre diferentes países sugerem que as concentrações de parabeno nas gestantes do nosso estudo são menores que aquelas detectadas nos Estados Unidos, em Porto Rico e em alguns países Europeus, como Grécia e Espanha. Por exemplo, enquanto as concentrações medianas de metil Parabeno e n-propil Parabeno no nosso estudo foram de 35,63 e 3,28 µg/L, respectivamente, os valores reportados nos estudos conduzidos nos Estados Unidos (MORTENSEN et al., 2014) e em Porto Rico (MEEKER et al., 2013) foram, respectivamente, 153 e 105,5 µg/L para o metil Parabeno e 22,3 e 36,7 µg/L para o n-propil Parabeno. Essa diferença possivelmente reflete um maior consumo de produtos cosméticos e de higiene pessoal nas populações desses países, tendo em vista que os parabenos são amplamente utilizados como agentes conservantes e anti-microbianos em uma variedade de produtos de cuidado pessoal e loções, sendo que estudos prévios já detectaram associações positivas entre o consumo de tais produtos e a exposição a parabenos (MEEKER et al., 2013).

No nosso estudo, também observamos tais associações, como, por exemplo, uma maior concentração de n-propil parabeno em gestantes que reportaram uso frequente de creme corporal (amostra urinária do início da gestação) e filtro solar (pool gestacional). Vale ressaltar, ainda, que a nossa população é majoritariamente de baixa renda e escolaridade e, possivelmente, com menor acesso a muitos produtos de cuidado pessoal que contêm parabenos. De fato, nossos dados indicam que mulheres com maior escolaridade tiveram concentrações significativamente maiores de n-propil parabeno nas amostras urinárias coletadas no início da gestação. Além disso, mulheres com maior renda também apresentaram concentrações mais elevadas de n-propil parabeno nessas amostras, embora essa diferença tenha sido apenas de significância limítrofe ($p=0,086$). Mulheres com maior renda também tiveram concentrações maiores de metil parabeno, porém apenas de significância limítrofe, nas amostras do início da gestação ($p=0,066$) e de pool gestacional

($p=0,058$).

Em relação aos fenóis, o BPA, o triclosan e a benzofenona-3 foram, em geral, detectados em concentrações maiores do que aquelas reportadas por estudos conduzidos em outros países. A concentração urinária mediana de BPA foi de 1,6 a 3 vezes maior no nosso estudo do que nos estudos que utilizamos para comparação (Tabela 9). As concentrações medianas de triclosan nas nossas gestantes foram 47 vezes maiores que aquelas reportadas no estudo dinamarquês (FREDERIKSEN et al., 2014) e entre 2,5 e 8,5 vezes maiores que nos estudos publicados com populações dos Estados Unidos (MORTENSEN et al., 2014). Por outro lado, a benzofenona-3 foi detectada em concentrações maiores dos que em estudos realizados na Dinamarca e Espanha, porém em concentrações menores do que em estudos realizados nos Estados Unidos e Porto Rico. Os principais preditores das concentrações urinárias de BPA no nosso estudo foram o índice de massa corporal (IMC), o uso de embalagens e filmes plásticos para embalar alimentos e o consumo de vegetais frescos, sendo que nesse último caso a relação foi inversa, ou seja, observamos concentrações menores de BPA em gestantes que reportaram maior consumo de vegetais frescos. O BPA é um composto empregado em plásticos e resinas epoxi, sendo encontrado numa grande variedade de produtos de consumo (SCHONFELDER et al., 2002, MOOS et al., 2014). No nosso estudo, o BPA medido nas amostras de pool gestacional foi significativamente associado com maior uso de filme plástico, enquanto o uso de embalagens plásticas demonstrou uma relação com as concentrações de BPA tanto nas amostras coletadas no início da gestação ($p=0,092$) quanto nas amostras de pool gestacional ($p=0,070$), embora essas associações tenham sido apenas de significância limítrofe. Por outro lado, o consumo de vegetais frescos foi inversamente relacionado às concentrações de BPA nas amostras de pool gestacional, indicando que um maior consumo de vegetais frescos, e possivelmente menor consumo de alimentos processados, está relacionado com uma menor exposição ao BPA. Sabe-se que o BPA é utilizado, por exemplo, no revestimento interno de latas utilizadas para armazenar e conservar alimentos industrializados (MEEKER et al., 2013). Outro preditor importante da exposição ao BPA foi o IMC, que mostrou uma associação positiva com as concentrações urinárias de BPA tanto nas amostras do início da gestação quanto nas amostras de pool gestacional. Estudos prévios já demonstraram a existência de tal relação (TRASANDE et al., 2012; OPPENEER & ROBIEN, 2015), e embora alguns estudos tenham indicado a possibilidade do BPA atuar como um agente obesogênico, deve-se levar em conta que a exposição ao BPA está relacionada com o consumo de

alimentos industrializados, sendo que as concentrações aumentadas de BPA em indivíduos obesos e com sobrepeso pode, na realidade, refletir o maior consumo de alimentos processados por esses indivíduos (causalidade reversa).

O triclosan é um agente antisséptico utilizado em diversos produtos e no nosso estudo observamos associações positivas entre o uso de creme corporal, creme facial e filtro solar e as concentrações urinárias de triclosan. De maneira similar ao n-propil parabeno, também foi observada uma associação entre escolaridade e as concentrações de triclosan nas amostras de pool gestacional, com concentrações maiores em gestantes com maior escolaridade, embora essa associação tenha sido somente de significância limítrofe ($p=0,068$). Em relação às benzofenonas, substâncias usadas como ingredientes ativos de filtros solares, o uso de creme corporal e/ou batom foi positivamente associado com as concentrações urinárias desses agentes. O uso de filtro solar, no entanto, não foi significativamente associado com as concentrações de benzofenonas. Curiosamente, o consumo de queijo foi negativamente associado com as concentrações de benzofenona-1 e 3 nas amostras urinárias de pool gestacional.

Os ftalatos representam outra grande classe de agentes químicos industriais que causam preocupação, em função da alta produção industrial, ampla utilização em produtos de uso cotidiano e conseqüente possibilidade de exposição humana. Muitos dos ftalatos que apresentam efeitos desreguladores endócrinos foram detectados nas amostras urinárias das gestantes do CUIDAR, frequentemente em concentrações superiores àquelas encontradas em outros países. Com exceção do MCHP, MnPEP e DnOP, os demais metabólitos urinários investigados foram detectados em mais de 80% das gestantes participantes do CUIDAR. Um dos principais achados deste estudo, no entanto, foi a detecção de metabólitos do di-iso-pentil ftalato (DiPeP), mon-iso-pentil e OH-mono-n-pentil ftalato, em amostras urinárias de todas as gestantes participantes. O OH-mono-n-pentil ftalato corresponde, na realidade, a soma de dois metabólitos secundários do di-n-pentil ftalato, mas que podem ser usados como padrões para a identificação de exposição ao DiPeP. O DiPeP é um ftalato com 5 carbonos na cadeia lateral que não tem sido reportado em estudos de biomonitoramento em outros países (KOCH, comunicação pessoal). No Brasil, o DiPeP, também conhecido como di-isoamil ftalato, é sintetizado pela reação do anidrido ftálico com o álcool isoamílico, um subproduto da fermentação da cana de açúcar no processo de obtenção de etanol e que é, portanto, uma matéria-prima abundante no nosso país (PETROM, 2016). O DiPeP tem sido usado como um plastificante de plásticos à base de policloreto de vinila e possivelmente está

presente em vários produtos de uso comum. Além disso, o DiPeP já foi identificado no solo em aterros no Brasil (NASCIMENTO FILHO et al., 2003; FERREIRA & MORITA 2012). Estudos toxicológicos com esse ftalato são escassos, sendo que não existem até o momento estudos de toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina publicados na literatura com esse composto. Contudo, com base na relação estrutura atividade dessa classe de substâncias é possível prever que esse ftalato seja tóxico para os sistemas endócrino e reprodutivo, exibindo atividade anti-androgênica. Estudos de relação estrutura atividade indicam que ftalatos com 3 a 8 carbonos na porção linear da cadeia lateral são ativos e apresentam atividade anti-androgênica, inibindo a síntese de testosterona pelo testículo (FURR et al., 2014). O ftalato mais potente em estudos animais é o di-n-pentil ftalato, isômero do DiPeP que apresenta 5 carbonos lineares na cadeia lateral (FURR et al., 2014; HANNAS et al., 2011). O DiPeP possui 4 carbonos lineares na cadeia lateral e possivelmente apresenta toxicidade endócrina e reprodutiva similar aos ftalatos com 4 ou 5 carbonos na cadeia lateral (ex.: DnPeP, DiBP, DnBP).

Como mencionado anteriormente, o perfil de exposição das gestantes do CUIDAR aos diversos ftalatos analisados, diferiu do reportado em muitos países. O MEP, metabólito do DEP, foi encontrado em concentrações menores no nosso estudo em relação aos valores reportados por estudos de Porto Rico, Grécia, Espanha e em um estudo dos Estados Unidos publicado em 2002, porém em concentrações similares àquelas reportadas em estudos mais recentes dos Estados Unidos e Canadá. O DEP é um ftalato de baixo peso molecular utilizado em cosméticos e produtos de cuidado pessoal. Tanto o DEP como o seu metabólito primário, MEP, não apresentam atividade desreguladora endócrina. O MBzP, metabólito do BBP, foi encontrado em concentrações menores nas nossas gestantes em relação a todos os outros estudos que utilizamos para fins comparativos, incluindo o estudo dinamarquês, que normalmente reporta concentrações muito mais baixas de agentes químicos ambientais em comparação aos outros países. Esses dados indicam que o BBP é possivelmente pouco utilizado no Brasil ou que a nossa população estudada não está em contato com produtos contendo esse ftalato. Por outro lado, os metabólitos do DiBP e DnBP foram, em geral, detectados em concentrações maiores no nosso estudo, particularmente os metabólitos do DiBP, quando comparados aos dados reportados em outros países. Esses dois ftalatos, usados como fixadores e estabilizadores em produtos cosméticos e de cuidado pessoal, solventes, tintas e formulações de pesticidas e medicamentos, apresentam atividade desreguladora endócrina anti-androgênica e capacidade de provocar disfunções reprodutivas. De maneira similar, as concentrações medianas de metabólitos do DEHP (e a

soma desses metabólitos) foram superiores às reportadas em todos os outros países que utilizamos para fins comparativos. O DEHP é o principal plastificante de plásticos de policloreto de vinila, mas sua produção e uso tem declinado em muitos países, principalmente por conta da sua atividade desreguladora endócrina e efeitos reprodutivos. O DEHP tem sido substituído por outros ftalatos, como o DiNP e DiDP, ou mesmo plastificantes de outras classes químicas (“non-phthalate plasticizers”). De fato, as concentrações de metabólitos do DiNP e DiDP nas amostras do CUIDAR foram similares ou muitas vezes menores que aquelas reportadas por estudos de outros países. Em conjunto esses dados sugerem que o DEHP é utilizado em maior volume no Brasil e a sua substituição por outros produtos ainda não é tão efetiva como em outros países. Além disso, não existem mecanismos de fiscalização eficientes no Brasil de forma a controlar o uso de plastificantes em produtos de consumo. Como mencionado anteriormente, um estudo conduzido no Brasil revelou altas concentrações de ftalatos, incluindo o DEHP, em plásticos filmes utilizados para embalar alimentos (FREIRE et al., 2006). A concentração de DEHP nesses produtos variou de 15% a 44% do peso total do plástico, quando a norma vigente previa concentrações máximas de 3% (FREIRE et al., 2006). Como mencionado anteriormente, estudos de epidemiologia reprodutiva indicam associações entre as concentrações urinárias maternas de metabólitos do DEHP e reduções na distância anogenital de recém-nascidos do sexo masculino (SWAN, 2008; SWAN et al., 2015).

Os resultados da análise da relação entre fatores sócio-demográficos e as concentrações urinárias de metabólitos de ftalatos indicam que a ocupação das gestantes está associada à exposição. Gestantes que trabalham em casa apresentaram concentrações significativamente mais elevadas de metabólitos de diversos ftalatos de baixo peso molecular, como os metabólitos do DMP, DiBP, DnBP e DiPeP, e de alguns metabólitos de ftalatos de alto peso molecular, como os metabólitos do DiNP e DiDP, em relação às gestantes que trabalham fora de casa. Esses dados sugerem que produtos do ambiente domiciliar podem representar fontes de exposição a esses ftalatos, contribuindo para concentrações urinárias maiores em mulheres que trabalham em casa. Curiosamente, mulheres que reportaram uso mais frequente de base facial como maquiagem apresentaram concentrações significativamente menores de diversos ftalatos. Esses dados podem sugerir que mulheres que usam esse produto com maior frequência estão engajadas em atividades fora de casa e, portanto, estão supostamente em menor contato com fontes domiciliares de exposição a ftalatos. Nossos dados também indicam que mulheres que bebem água de

garrafas ou galões de plástico apresentam concentrações urinárias significativamente maiores de diversos metabólitos, especialmente metabólitos de ftalatos de alto peso molecular ou de baixo peso molecular com mais de 4 carbonos na cadeia lateral, quando comparadas às concentrações observadas em mulheres que bebem água da torneira. Embora os ftalatos sejam plastificantes de plásticos de policloreto de vinila, estudos já demonstraram a presença de resíduos de ftalatos em amostras de água obtidas de garrafas de polietileno tereftalato (PET) (AL-SALEH et al., 2011; AMARIDOU & VOUTSA, 2011). Outra importante variável preditora das concentrações urinárias de ftalatos foi o uso de esmalte para unhas, sendo que mulheres que reportaram o uso frequente de esmalte (pelo menos uma vez na semana) apresentaram concentrações urinárias significativamente mais elevadas de diversos metabólitos de ftalatos. Sabe-se que os ftalatos são usados como fixadores nas formulações de esmaltes de unha e que o uso desse produto é associado positivamente com concentrações urinárias de metabólitos de alguns ftalatos em mulheres, particularmente metabólitos de ftalatos de baixo peso molecular, como o DEP e o DBP (PARLETT et al., 2013; BUCKLEY et al., 2012). No nosso estudo, no entanto, essa associação foi observada não só para os metabólitos de ftalatos de baixo peso molecular, como também para alguns ftalatos de alto peso molecular, incluindo metabólitos do DEHP, DiNP e DiDP, sugerindo que esses ftalatos também são usados na composição desses produtos e/ou que outros fatores relacionados ao uso de esmalte de unha também estejam associados com maior exposição a esses ftalatos de alto peso molecular.

As concentrações urinárias de metabólitos do DEHP também foram positivamente associadas com o uso contínuo de medicamentos, definido como o uso diário de um medicamento por pelo menos sete dias ininterruptos, o uso de plástico filme para embalar alimentos e o uso detergente de roupa. Ftalatos são usados como ingredientes inertes (excipientes) em formulações farmacêuticas e de suplementação alimentar (KELLEY et al., 2012). O estudo de Kelley e colaboradores apontou que o DEP e o DBP são, de fato, listados como ingredientes inertes de medicamentos prescritos e de venda livre nos Estados Unidos. Nos nossos resultados, no entanto, o principais metabólitos associados com o uso contínuo de medicamentos foram os metabólitos do DEHP nas amostras urinárias do início da gestação, embora associações de significância limítrofe também tenham sido observadas para o MnBP ($p=0,077$) e o OH-MnBP, metabólitos do DnBP, nas amostras urinárias coletadas no início da gestação. Além disso, o uso de filme plástico para embalar alimentos foi significativamente associado com as concentrações urinárias de metabólitos de DEHP

medidas em amostras urinárias de pool gestacional. Como mencionado anteriormente, o DEHP é um dos principais plastificantes do policloreto de vinila, que confere flexibilidade e durabilidade aos plásticos, sendo que concentrações elevadas de DEHP já foram reportadas em filmes plásticos no Brasil (FREIRE et al., 2006). O uso de detergente de roupa foi significativamente associado com as concentrações de metabólitos de DEHP nas amostras urinárias de pool gestacional e de significância limítrofe ($p=0,059$ a $0,073$) nas amostras urinárias coletadas no início da gestação, indicando que esse é um importante preditor da exposição ao DEHP no ambiente doméstico.

Com relação a hábitos da dieta, o consumo de carne vermelha foi positivamente associado com as concentrações de metabólitos urinários do DiBP, DnBP e DiPeP. Além disso, para o MnBP, metabólito do DnBP, também foi observada uma relação inversa (negativa) entre as concentrações urinárias no início da gestação e o consumo de peixe. O consumo de queijo, por outro lado, foi positivamente associado com concentrações de metabólitos do DiNP. O consumo de vegetais frescos não foi significativamente associado com as concentrações urinárias de ftalatos, exceto pelo MBzP, cujas concentrações urinárias demonstraram uma relação inversa com o consumo de vegetais frescos. A dieta é considerada uma das principais fontes de exposição a ftalatos, sendo que a manipulação e processamento industrial de alimentos e o contato com embalagens são fontes potenciais de contaminação. Estudos de intervenção dietética demonstram que é possível reduzir a exposição a ftalatos por meio da substituição de produtos industrializados por alimentos frescos. Em um estudo conduzido por Rudel e colaboradores, 20 participantes foram submetidos a uma dieta de três dias, que consistiu na substituição de alimentos processados por produtos frescos. As concentrações urinárias de BPA e DEHP foram reduzidas significativamente durante o período de intervenção dietética, quando comparadas às concentrações medidas antes do início da dieta (RUDEL et al., 2011).

Outro fator a ser considerado em relação à exposição a desreguladores endócrinos ambientais é a possibilidade de efeitos cumulativos, uma vez que muitas substâncias podem agir por mecanismos de ação similares ou ocasionar alterações em alvos teciduais comuns mesmo que por meio de mecanismos diferentes. No nosso estudo, observamos que muitas mulheres estão silmatâneamente a diversas substâncias com capacidade de desregular o sistema endócrino. Rider colaboradores et al., 2009 demonstraram que a exposição de ratos a misturas de substâncias anti-androgênicas durante a gestação resulta em efeitos aditivos sobre os tecidos androgeno dependentes. Estudos futuros na área de

epidemiologia reprodutiva devem concentrar seus esforços no entendimento dos efeitos aditivos de desreguladores endócrinos também em seres humanos.

5.1 Conclusões

O CUIDAR é o primeiro estudo no Brasil a reportar as concentrações urinárias de parabeno, fenóis e ftalatos em gestantes. Os dados preliminares obtidos no presente estudo demonstram ampla exposição a esses agentes químicos não persistentes, e um perfil de exposição diferente do reportado em outros países. Particularmente, destacamos as elevadas concentrações de muitos agentes suspeitos de atuarem como desreguladores endócrinos, como o BPA, o triclosan e ftalatos anti-androgênicos como o DiBP, DnBP e DEHP. Além disso, detectamos nas amostras urinárias de gestantes do CUIDAR a presença do DiPeP, um ftalato pouco utilizado em outros países, mas que (com base na sua estrutura química) potencialmente apresenta efeitos desreguladores endócrinos. Nesse contexto, é importante destacar que ftalatos e outros desreguladores endócrinos podem atuar de maneira aditiva e, quando combinados, causar efeitos adversos que não seriam induzidos com exposições isoladas (RIDER et al., 2010). As concentrações urinárias dos agentes químicos/metabólitos mensurados foram associadas com diversos fatores sociodemográficos e relacionados ao estilo de vida materno familiar. Nossos resultados confirmaram muitos dos preditores de exposição dos analitos mensurados, incluindo associações entre uso de produtos de cuidado pessoal e parabeno e fenóis, IMC e uso de plásticos e BPA e a relação de ftalatos com uso de garrafas plásticas, filmes plásticos, esmalte para unhas e alguns fatores dietéticos. Além disso, o presente estudo padronizou o exame físico em recém-nascidos, com destaque para o exame genital e medida da distância anogenital, variáveis que poderão ser utilizadas futuramente numa versão ampliada do CUIDAR, a fim de examinar possíveis associações entre a exposição a desreguladores endócrinos e desfechos endócrinos e reprodutivos.

Nossos dados preliminares demonstram que estudos de biomonitoramento e epidemiologia reprodutiva devem ser priorizados no Brasil, a fim de entendermos o perfil de exposição da nossa população, possíveis impactos sobre a saúde, definição de estudos toxicológicos prioritários, bem como para a adoção de medidas de saúde pública e educação para minimizar a exposição a agentes químicos ambientais.

6 BIBLIOGRAFIA

AL-SALEH I, Shinwari N, Alsabbaheen A. **Phthalates residues in plastic bottled waters**. J Toxicol Sci. 2011 Aug;36(4):469-78.

AMARIDOU D, Voutsas D. **Alkylphenols and phthalates in bottled waters**. J Hazard Mater. 2011 Jan 15;185(1):281-6.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 20, de 10 de abril de 2014. **Dispõe sobre o regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano**. Diário Oficial da União [Internet], Brasília, p. 67, 11 abr. 2014 [citado 2014 mai 15]. Seção 1. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d287058043c1f708933bbb664d62d08e/RDC_20_2014_Transporte_Material_Biologico.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em 10 de janeiro de 2015.

ARBUCKLE TE, Fisher M, MacPherson S, Lang C, Provencher G, LeBlanc A, Hauser R, Feeley M, Ayotte P, Neisa A, Ramsay T, Tawagi G. **Maternal and early life exposure to phthalates: The Plastics and Personal-care Products use in Pregnancy (P4) study**. Sci Total Environ. 2016 May 1;551-552:344-56.

AXELSTAD M, Boberg J, Vinggaard AM, Christiansen S, Hass U. **Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring**. Food Chem Toxicol. 2013 Sep;59:534-40.

BAY, K., Asklund, C., Skakkebaek, N.E. and Andersson, A.M. (2006) **Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters**. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism 20, 77-90.

BOBERG J, Axelstad M, Svingen T, Mandrup K, Christiansen S, Vinggaard AM, Hass U. **Multiple Endocrine Disrupting Effects in Rats Perinatally Exposed to Butylparaben**. Toxicol Sci. 2016 Jul;152(1):244-56.

BOENIGER MF, Lowry LK, Rosenberg J. **Interpretation of urine results used to assess**

chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. Am Ind Hyg Assoc J. 1993 Oct;54(10):615-27

BOISEN, K.A., Kaleva, M., Main, K.M., Virtanen, H.E., Haavisto, A.M., Schmidt, I.M., Chellakooty, M., Damgaard, I.N., Mau, C., Reunanen, M., Skakkebaek, N.E. and Toppari, J. (2004) **Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries.** Lancet 363, 1264-1269.

BORNEHAG CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, Jonsson C, Janson S, Swan SH. **Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys.** Environ Health Perspect. 2015 Jan;123(1):101-7.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, DE 17 DE MARÇO DE 2008 Dispõe sobre Regulamento Técnico sobre Lista Positiva de Aditivos para Materiais Plásticos destinados à Elaboração de Embalagens e Equipamentos em Contato com Alimentos Resolução. Órgão Emissor Anvisa. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_17_03_2008.pdf/5710c792-2d7d-4e74-91c5-b63b86edcdae. Acesso em 25 de julho de 2016.

BUCKLEY JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, Herring AH, Baird DD, Hartmann KE, Hoppin JA. **Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women.** J Expo Sci Environ Epidemiol. 2012 Sep;22(5):468-75.

CANTONWINE D E, Cordero JF, Rivera-González LO, Anzalota Del Toro LV, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, Crespo N, Jiménez-Vélez B, Padilla IY, Alshawabkeh AN, Meeker JD. **Urinary phthalate metabolite concentrations among pregnant women in Northern Puerto Rico: Distribution, temporal variability, and predictors.** Environ Int. 2014 January ; 62: . doi:10.1016/j.envint.2013.09.014.

CASAS L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, Irurzun MB, Rodríguez LS, Riaño I, Tardón A, Vrijheid M, Calafat AM, Sunyer J; INMA Project. **Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children.** Environ Int. 2011 Jul;37(5):858-66.

CEC Commission of the European communities. **On the implementation of the Community strategy for endocrine disrupters - a range of substances suspected of**

interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Communication from the commission to the council and the European parliament, Brussels, SEC(2004) 1372, 2004.

COSTA, Elaine Maria Frade; SPRITZER, Poli Mara; HOHL, Alexandre and BACHEGA, Tânia A. S. S.. **Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract.** Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2014, vol.58, n.2 [cited 2016-06-22], pp.153-161.

CURITIBA. (2012) **Protocolo do Programa Mãe Curitibana Pré-Natal, Parto, Puerpério e Atenção ao Recém Nascido** Prefeitura Municipal de Curitiba, Curitiba.

CURITIBA. (2014) **Distritos Sanitários do Município de Curitiba.** Prefeitura Municipal de Curitiba, Curitiba.

DIERKES G, Weiss T, Modick H, Käfferlein HU, Brüning T. **N-acetyl-4-aminophenol (paracetamol), N-acetyl-2-aminophenol and acetanilide in urine samples from the general population, individuals exposed to aniline and paracetamol users.** International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2014.

FERREIRA I. D., Morita D. M. **EX-SITU BIOREMEDIATION OF BRAZILIAN SOIL CONTAMINATED WITH PLASTICIZERS PROCESS WASTES.** Brazilian Journal of Chemical Engineering. Vol. 29, No. 01, pp. 77 - 86, January - March, 2012.

FISCHER, J.S., Macpherson, S., Marchetti, N. and Sharpe, R.M. (2003) **Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate.** Hum Reprod 18, 1383-1394.

FREDERIKSEN H., N.E. Skakkebaek, and A.M. Andersson, **Metabolism of phthalates in humans.** Mol Nutr Food Res, 2007. 51(7): p. 899-911

FREDERIKSEN H, Jensen TK, Jorgensen N, Kyhl HB, Husby S, Skakkebæk NE, Main KM, Juul A, Andersson AM. **Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012.** Reproduction. 2014 Mar 4;147(4):555-65. doi: 10.1530/REP-13-0522.

FREIRE, M.T., Santana, I.A. and Reyes, F.G. (2006) **Plasticizers in Brazilian food-**

packaging materials acquired on the retail market. Food additives and contaminants 23, 93-99

FURR JR, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM, Gray LE Jr. **A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation.** Toxicol Sci. 2014 Aug 1;140(2):403-24

GRAY, L. E.; OSTBY, J.; FURR, J.; et al. **Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals.** Human reproduction update, v. 7, n. 3, p. 248–64, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11392371>>.

GRAY, L.E., Jr., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Veeramachaneni, D.N. and Parks, L. (2000) **Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat.** Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology 58, 350-365.

HANNAS BR, Furr J, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM, Gray LE Jr. **Dipentyl phthalate dosing during sexual differentiation disrupts fetal testis function and postnatal development of the male Sprague-Dawley rat with greater relative potency than other phthalates.** Toxicol Sci. 2011 Mar;120(1):184-93.

HOTCHKISS A.K. , J. Furr a, E.A. Makynen b, G.T. Ankley b, L.E. Gray Jr. a **In utero exposure to the environmental androgen trenbolone masculinizes female Sprague–Dawley rats** Toxicology Letters 174 (2007) 31–41

HSIEH, M.H., Eisenberg, M.L., Hittelman, A.B., Wilson, J.M., Tasian, G.E. and Baskin, L.S. 2012 **Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance.** Hum Reprod 27, 1577-1580.

IBGE 2010. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.** Disponível em: . Acesso em: 01 de agosto de 2016.

JAIN, V.G. and Singal, A.K. (2013) **Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns.**

Hum Reprod 28, 2343-2349.

KASPER-SONNENBERG M, Wittsiepe J, Koch HM, Fromme H, Wilhelm M. **Determination of bisphenol A in urine from mother-child pairs—results from the Duisburg birth cohort study, Germany.** J Toxicol Environ Health A. 2012;75:429–437

KAVLOC, R., Boekelheide, K., Chapin, R., Cunningham, M., Faustman, E., Foster, P., Golub, M., Henderson, R., Hinberg, I., Little, R., Seed, J., Shea, K., Tabacova, S., Tyl, R., Williams, P. and Zacharewski, T. (2002) **NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate.** Reprod Toxicol 16, 529-653.

KELLEY K, Hernández-Díaz S, Chaplin EL, Hauser R, Mitchell AA. **Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada.** Environ Health Perspect. 2012 Mar;120(3):379-84.

KOBROSLY RW, Evans S, Miodovnik A, Barrett ES, Thurston SW, Calafat AM, Swan SH. **Prenatal phthalate exposures and neurobehavioral development scores in boys and girls at 6-10 years of age.** Environ Health Perspect. 2014 May;122(5):521-8

KOCH, H.M., Lorber, M., Christensen, K.L., Palmke, C., Koslitz, S. and Bruning, T. (2013) **Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns.** International journal of hygiene and environmental health 216, 672-681.

KOCH, H.M., Wittassek, M., Bruning, T., Angerer, J. and Heudorf, U. (2011) **Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany--a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment.** International journal of hygiene and environmental health 214, 188-195.

KOCH, HM, Calafat AM. **Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture.** Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 Jul 27;364(1526):2063-78.

KRISTENSEN, D. M., Lesne, L., Le Fol, V., Desdoits-Lethimonier, C., Dejucq-Rainsford, N.,

Leffers, H., and Jegou, B. (2012). **Paracetamol (acetaminophen), aspirin (acetylsalicylic acid) and indomethacin are anti-androgenic in the rat foetal testis**. *International journal of andrology* 35, 377-384.

KUCZKOWSKI, K.M., **The effects of drug abuse on pregnancy**. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007. 19(6): p. 578-85

KUMAR V, Balomajumder C, Roy P. **Disruption of LH-induced testosterone biosynthesis in testicular Leydig cells by triclosan: probable mechanism of action**. *Toxicology*. 2008 Sep 4;250(2-3):124-31.

LIOY PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, Kortenkamp .**Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission**. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015 Jul-Aug;25(4):343-53.

MARTINO-ANDRADE, A.J., Morais, R.N., Botelho, G.G., Muller, G., Grande, S.W., Carpentieri, G.B., Leao, G.M. and Dalsenter, P.R. (2009) **Coadministration of active phthalates results in disruption of fetal testicular function in rats**. *International journal of andrology* 32, 704-712.

MARTINO-ANDRADE, AJ, Chahoud I. **Reproductive toxicity of phthalate esters**. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Jan;54(1):148-57.

MEDIOLA, J; Roca, M; [Mínguez-Alarcón, L](#); [Mira-Escolano, M.P](#); [BARRETT, E.S](#); [SWAN S.H](#); [TORRES-CANTERO, A.M](#). **Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study**. [Environ Health](#). 2012; 11: 90.

MEEKER JD, Cantonwine DE, Rivera-González LO, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, Ye X, Anzalota Del Toro LV, Crespo-Hernández N, Jiménez-Vélez B, Alshawabkeh AN, Cordero JF. **Distribution, variability, and predictors of urinary concentrations of phenols and parabéns among pregnant women in Puerto Rico**. *Environ Sci Technol*. 2013 Apr 2;47(7):3439-47.

- MENDIOLA, J., Stahlhut, R.W., Jorgensen, N., Liu, F. and Swan, S.H. (2011) **Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. Environmental health perspectives** 119, 958-963.
- MODICK H, Weiss T, Dierkes G, Brüning T & Koch H 2014 **Ubiquitous presence of paracetamol in human urine: sources and implications**. *Reproduction* 170 R105–R117.
- MORTENSEN ME, Calafat AM, Ye X, Wong LY, Wright DJ, Pirkle JL, Merrill LS, Moyer J. **Urinary concentrations of environmental phenols in pregnant women in a pilot study of the National Children's Study**. *Environ Res.* 2014 Feb;129:32-8.
- MORTENSEN ME, DeCastro BR, Caldwell KL, Jones RL, Blount BC, Pan Y, Ward C. **Dietary sources of methylated arsenic species in urine of the United States population, NHANES 2003-2010**. *PLoS One.* 2014 Sep 24;9(9):e108098.
- MULLER, J.C., Imazaki, P.H., Boareto, A.C., Lourenco, E.L., Golin, M., Vechi, M.F., Lombardi, N.F., Minatovicz, B.C., Scippo, M.L., Martino-Andrade, A.J. and Dalsenter, P.R. (2012a) **In vivo and in vitro estrogenic activity of the antidepressant fluoxetine**. *Reprod Toxicol* 34, 80-85.
- MYRIDAKIS A, Fthenou E, Balaska E, Vakinti M, Kogevinas M, Stephanou EG. **Phthalate esters, parabens and bisphenol-A exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort)**. *Environ Int.* 2015 Oct;83:1-10. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.014.
- NANJAPPA MK, Simon L, Akingbemi BT. **The industrial chemical bisphenol A (BPA) interferes with proliferative activity and development of steroidogenic capacity in rat Leydig cells**. 2012 May 3;86(5):135, 1-12.
- NASCIMENTO FILHO, I., Schosler P., Caramrao E. B... **Carin von Muhlen Identification of some plasticizers compounds in landfill leachate** , *Chemosphere* 50 (2003) 657–663.
- NORDKAP, L., Joensen, U.N., Blomberg Jensen, M. and Jorgensen, N. (2012) **Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures**. *Molecular and cellular endocrinology* 355, 221-230.

OPPENEER SJ, Robien K. **Bisphenol A exposure and associations with obesity among adults: a critical review.** Public Health Nutr. 2015 Jul;18(10):1847-63.

PARLETT LE, Calafat AM, Swan SH. **Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products.** J Expo Sci Environ Epidemiol. 2013 Mar;23(2):197-206.

PETROM 2016. Disponível em <http://petrom.net.br/produtos/diap/> Acesso em 01/08/2016.

REYS, L. L.; **Tóxicos ambientais desreguladores do sistema endócrino.** RFML Série III 2001, 6, 213.

RIDER CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE Jr. **Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity.** Int J Androl. 2010 Apr;33(2):443-62

RIDER, C.V; , J.R; Wilson, V.S; GRAY JR, L.E. **Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of Reproductive Toxicants that Disrupt Common Target Tissues via Diverse Mechanisms of Toxicity.** Int J Androl . 2010 April ; 33(2): 443–462

RUDEL R, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG.X. **Foodpackaging and bisphenol A and bis (2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention.** Environ Health Perspect. 2011 Jul;119(7):914-20.

SATHYANARAYANA, S., Beard, L., Zhou, C. and Grady, R. (2010) **Measurement and correlates of ano-genital distance in healthy, newborn infants.** International journal of andrology 33, 317-323.

SCHONFELDER G, B. Flick, E. Mayr, C. Talsness, M. Paul and I. Chahoud **In Utero Exposure to Low Doses of Bisphenol A Lead to Long-term Deleterious Effects in the Vagina¹ Neoplasia .** Vol. 4, No. 2, 2002, pp. 98 – 102

SCORER, C.G. (1964) **The Descent of the Testis.** Archives of disease in childhood 39, 605-609.

SHARPE, R.M. (2006) **Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization**. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism 20, 91-110.

SKAKKEBAEK, N.E., Rajpert-De Meyts, E. and Main, K.M. (2001) **Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects**. Hum Reprod 16, 972-978.

SWAN SH, **Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans**. APMIS. 2000 Dec;108(12):793-804.

SWAN SH, Parlett LE, Calafat AM. **Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products**. J. Expo Sci Environ Epidemiol. 2013 Mar;23(2):197-206.

SWAN SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S, Teague JL; Study for Future Families Research Team. **Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure**. Environ Health Perspect. 2005 Aug;113(8):1056-61.

SWAN SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RH, Redmon JB; TIDES Study Team. **First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns**. Hum Reprod. 2015 Apr;30(4):963-72.

SWAN SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen SJ, Liu F, Nguyen RHN, Redmon JB. **First-trimester phthalate exposure is linked to shorter anogenital distance in newborn boys**. Hum. Reprod.2015;30:963–972

SWAN, S.H. **Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans**. Environmental research (2008) 108, 177-184.

SWAN, S.H., Main, K.M., Liu, F., Stewart, S.L., Kruse, R.L., Calafat, A.M., Mao, C.S., Redmon, J.B., Ternand, C.L., Sullivan, S. and Teague, J.L. (2005) **Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environmental health perspectives** 113, 1056-1061.

TOPPARI, J., Larsen, J.C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette, L.J., Jr., Jegou, B., Jensen, T.K., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H., McLachlan, J.A., Meyer, O., Muller, J., Rajpert-De Meyts, E., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J. and Skakkebaek, N.E. (1996) **Male reproductive health and environmental xenoestrogens**. Environmental health perspectives 104 Suppl 4, 741-803.

TRASANDE L, Attina TM, **Blustein J.X Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents**. JAMA. 2012 Sep 19;308(11):1113-21.

TYNDALL V; Broyde M; Sharpe R; Welsh M; Drake AJ; McNeilly AS. **Effect of androgen treatment during foetal and/or neonatal life on ovarian function in prepubertal and adult rats**. Reproduction; 143(1): 21-33, 2012 Jan 1.

VAN DEN DRIESCHE, S., Kolovos, P., Platts, S., Drake, A.J. and Sharpe, R.M. (2012) **Inter-relationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat**. PloS one 7, e30111.

WATANABE Y, Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Ohta S, Kitamura S. **Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor α and β and androgen receptor**. Food Chem Toxicol. 2013 Jul;57:227-34.

WELSH, M., Saunders, P.T., Fiskens, M., Scott, H.M., Hutchison, G.R., Smith, L.B. and Sharpe, R.M. (2008) **Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism**. The Journal of clinical investigation 118, 1479-1490.

WELSH, M., Saunders, P.T., Fiskens, M., Scott, H.M., Hutchison, G.R., Smith, L.B. and Sharpe, R.M. (2008) **Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism**. The Journal of clinical investigation 118, 1479-1490.

WHO/IOMC. (2012) **State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals**. WHO Press, Geneva

WOLF, C.J., Hotchkiss, A., Ostby, J.S., LeBlanc, G.A., Gray Jr., L.E., 2002. **Effects of prenatal testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: a**

dose-response study. *Toxicol. Sci.* 65 (1), 71–86

ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Michele Bertoncello Souza, Prof. Anderson Joel Martino Andrade e Prof^a Rosana Nogueira de Moraes, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você a participar voluntariamente do estudo intitulado “Investigação da associação entre fatores ambientais e a distância anogenital de recém-nascidos do sexo masculino em Curitiba: foco na exposição gestacional a ftalatos”.

- a) O objetivo principal desta pesquisa é investigar a exposição gestacional a substâncias químicas, incluindo substâncias presentes em plásticos, medicamentos, cosméticos, pesticidas e outros produtos industriais, e a distância anogenital de recém-nascidos. A distância anogenital é um marcador anatômico da saúde reprodutiva masculina e feminina que pode servir como indicador de exposições a hormônios ou substâncias químicas que agem como hormônios, chamadas de desreguladores endócrinos.
- b) Para participar você deve ter, atualmente, entre 18 e 40 anos de idade, residir em Curitiba e ser gestante no primeiro trimestre de gestação. Além disso, você também deve estar vinculada ao Programa Mãe Curitibana como gestante de baixo risco em uma unidade básica de saúde do Município de Curitiba.
- c) Caso você participe desta pesquisa, você responderá, antes do nascimento do seu bebê, a três questionários sobre os seus hábitos de vida, sendo um questionário em cada trimestre de gestação, durante visitas de rotina à unidade de saúde do Programa Mãe Curitibana à qual você está vinculada. Além disso, você deverá coletar e entregar três amostras de urina em cada trimestre de gestação, totalizando nove amostras. Os pesquisadores responsáveis por este estudo fornecerão os frascos necessários para a coleta, bem como todas as orientações sobre a coleta e entrega da urina. Essas amostras de urina serão utilizadas para que possamos medir as concentrações de hormônios e de uma grande variedade de agentes químicos, incluindo substâncias presentes em plásticos, medicamentos, cosméticos, pesticidas e outros produtos industriais e contaminantes químicos ambientais. Após o nascimento do seu bebê, será aplicado um questionário adicional e será feito um exame físico no recém-nascido, na primeira consulta pós-natal do Programa Mãe Curitibana. Inicialmente serão obtidos o peso e medidas corporais gerais do bebê, como o comprimento e circunferência craniana.

Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável _____ Orientador _____ Orientado _____
--

Em seguida, será realizado um breve e simples exame genital no bebê. Em meninos será avaliado o posicionamento dos testículos e da uretra, e realizadas as medidas da largura do pênis e da distância anogenital. Serão medidas duas variações da distancia anogenital: (1) a distância entre o centro do ânus e a base anterior do pênis e (2) a distância entre o centro do ânus e a base do escroto. Em meninas o exame genital consistirá basicamente na realização da medida da distancia anogenital, que também apresenta duas variações: (1) a distancia entre o centro do ânus e o clitoris e (2) a distancia entre o centro do ânus e o início da vulva (comissura posterior ou fúrcula). Essas medidas serão feitas com um paquímetro digital, equipamento semelhante a uma régua. Esse exame será feito por um profissional de saúde treinado e na sua presença.

- d) Essa pesquisa não oferece nenhum risco à sua saúde ou à saúde de seu(sua) filho(a), embora possa haver um pequeno desconforto para o bebê, como em qualquer exame físico.
- e) Esse projeto não trará nenhum benefício direto à sua saúde ou à saúde de seu(sua) filho(a), mas servirá para que possamos investigar as possíveis relações entre fatores ambientais, especialmente a exposição gestacional a desreguladores endócrinos, e a distância anogenital, um marcador anatômico que está relacionado com algumas alterações endócrinas e reprodutivas que podem ter origem durante o período pré-natal.
- f) Os pesquisadores responsáveis pelo projeto são o Prof. Anderson Joel Martino Andrade, a Prof^a Rosana Nogueira de Moraes e a Enfermeira da Prefeitura Municipal de Curitiba Michele Bertoncello Souza. Qualquer um deles poderá ser contactado para esclarecimentos ou problemas antes, durante e após o término da pesquisa pelos telefones (41) 3361-1719 e (41) 9192-5851, pelos e-mails michele_bertoncello@yahoo.com.br (Michele B Souza) martino.andrade@gmail.com (Anderson J M Andrade), ou diretamente nos seguintes locais e horários: unidade de saúde Higienópolis (Michele B Souza), na Rua Santa Madalena Sofia Barat 725, Bairro Alto, CEP 82210490 de segunda a sexta-feira das 7h00 às 13h00; Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva (Prof Anderson J M Andrade e Profa Rosana), Sala 111 do Departamento de Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, Av. Francisco H dos Santos sem número, Centro Politécnico, CEP 81531-980, Curitiba/PR, de segunda a sexta-feira, das 8h30 às 17h30.
- g) A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

Comitê de ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da FUFPR
Rua Pe. Camargo, 280 – 2º andar – Alto da Glória – Curitiba-PR – CEP:80060-240
Tel (41)3360-7259 - e-mail: cometica.saude@ufpr.br

Rubricas:
Participante da Pesquisa _____
Pesquisador Responsável _____
Orientador _____ Orientado _____

A sua recusa em participar deste estudo não implicará na interrupção ou qualquer alteração no seu atendimento pré-natal no Programa Mãe Curitibana.

- h) A sua identificação e de seu(sua) filho(a) serão mantidas sob confidencialidade e anonimato. Se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade e de seu(sua) filho(a) sejam preservadas e seja mantida a confidencialidade.
- i) As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.
- j) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável _____ Orientador _____ Orientado _____
--

Comitê de ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da FUFPR Rua Pe. Camargo, 280 – 2º andar – Alto da Glória – Curitiba-PR – CEP:80060-240 Tel (41)3360-7259 - e-mail: cometica.saude@ufpr.br
--

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar, permitindo também que seja feito um exame físico pós-natal no(a) meu(minha) filho(a). A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão me afete de qualquer maneira.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura da participante da pesquisa)

Curitiba, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Pesquisador

ANEXO II: QUESTIONÁRIOS

LABFERA Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva	Universidade Federal do Paraná (UFPR) Distância Anogenital em Recém-Nascidos de Curitiba
--	---

Data de hoje ____/____/____
(dia) (mês) (ano)

Questionário PRIMEIRO TRIMESTRE

Este questionário é parte de um estudo que está sendo realizado na cidade de Curitiba.

Neste estudo, nós esperamos aprender mais sobre fatores presentes no período pré-natal que podem influenciar o desenvolvimento reprodutivo do bebê.

Como indicado no formulário de consentimento que você assinou, sua participação é totalmente voluntária e todas as informações são confidenciais.

Lembre-se que você pode optar por não responder a qualquer dessas perguntas.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO!

A. Dados pessoais

1. CÓDIGO

2. Data de nascimento: ____/____/____

3. Qual é a sua altura e peso atual?

Altura: ____ cm Não sei

Peso: ____ Kg Não sei

4. Qual era o seu peso logo antes de engravidar?

Peso: ____ Kg Não sei

5. Etnia: () branca () negra () parda () indígena () amarela

6. Estado civil (marque):

Casada Vivendo como casada

Separada Divorciada

Viúva Solteira

B. Nível sócio-econômico

7. Assinale abaixo a **sua** escolaridade Ensino fundamental incompleto Ensino fundamental completo/ médio incompleto Ensino médio completo/ Superior incompleto Ensino Superior completo

08. Quantas pessoas moram na sua casa, incluindo você? _____

09. Quantas pessoas dormem no seu quarto, incluindo você? _____

10. Qual é, aproximadamente, a sua renda familiar mensal? (soma dos rendimentos de todas as pessoas que moram na casa)

 até R\$ 724,00 de R\$ 724,00 a R\$ 2.172,00 de R\$ 2.172,00 a R\$4.344,00 de R\$ 4.344,00 a R\$7.240,00 acima de R\$7.240,00

11. Posse de itens	não possui	possui			
		1	2	3	4 ou mais
Televisão					
Rádio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada mensalista					
Aspirador de pó					

Máquina de lavar					
Videocassete ou DVD					
Geladeira					
Freezer (independente ou geladeira duplex)					

C. Dados da gestação e hábitos de vida

Desde que você ficou grávida...

12. Qual é a data da sua última menstruação? _____ / _____ / _____ ou **Não sei**
(Dia) (mês) (ano)

13. Qual o seu tempo de gestação?: _____ semanas

14. Se você não sabe ou não tem certeza indique o motivo:

Menstruação irregular

Parou recentemente de tomar pilula

Outro qual _____?

As perguntas 15 a 23 abaixo estão relacionadas com a sua saúde e desenvolvimento reprodutivos ao longo da vida.

15. Qual a sua idade quando você teve a sua primeira menstruação: _____ anos Não sei

16. Usualmente você tem menos do que 8 menstruações por ano quando não esta tomando pilula ou outros contraceptivos hormonais? (não considere períodos de gestação e lactação)

Não

Sim

Não tenho certeza

17. Antes da gestação você já teve excesso de pelos no buço, face, pescoço, peito ou abdômen?

- Não
- Sim
- Não tenho certeza

18. Qual era a regularidade dos seus ciclos menstruais no ano anterior ao da atual gestação? Se no ano anterior você estava em período de gestação ou lactação tente se lembrar sobre a regularidade do seu ciclo menstrual fora desses períodos) **Selecione uma alternativa.**

- Muito regular sem o uso de pilula anticoncepcional [vá para a questão 18a]
- Muito regular, mas com o uso de pilula anticoncepcional [vá para a questão 18a]
- Relativamente regular (usualmente capaz de acertar a data da menstruação com uma precisão de 3 a 4 dias) [vá para 18a]
- Muito irregular [vá para a questão 19]
- Eu não tinha ciclos menstruais/sangramento [vá para a questão 19]
- Não sei/ Não tenho certeza [vá para a questão 19]

Se voce respondeu “Muito regular sem o uso de pilula anticoncepcional”, “Muito regular, mas com o uso de pilula anticoncepcional”, “Relativamente regular”, por favor responda a questão 18a abaixo:

18a. Qual a duração aproximada do seu ciclo (período, em dias, entre o início da menstruação de um ciclo e o início da menstruação do ciclo seguinte)? (NAO o numero de dias que você normalmente permanece menstruada). Assinale uma alternativa.

- a. Menos que 27 dias
- b. 27-29 dias
- c. 30-31
- d. Mais que 31 dias
- e. Não sei/ Não tenho certeza

19. Você alguma vez ja tentou engravidar por 12 meses ou mais sem sucesso?

- Não
- Sim

20. Você ou o seu parceiro já foram investigados quanto à infertilidade? Selecione uma alternativa.

- Não [Vá para 21]
- Sim, eu já fui. [vá para 20.1]
- Sim, o meu parceiro já foi. [vá para 20.1]
- Sim, nos dois já fomos [vá para 20.1]

Se você respondeu sim na questão 20 acima vá para a questão 20.1

20.1. Você fez algum tratamento de fertilidade em relação a gestação atual ou foi submetida, por qualquer razão, a alguma técnica de reprodução assistida?

- Não
- Sim (se sim, por favor, responda a questão 20.2)

20.2. Se sim, o tratamento foi (selecione uma opção):

- Ovulo doado
- Cirurgia de tuba uterina
- Transferência intratubárica de gameta ou zigoto
- Tratamento hormonal
- Inseminação artificial/Fertilização in vitro (FIV)
- Medicamentos para endometriose
- Outra cirurgia
- Outro

Agora nos gostaríamos de saber algumas informações sobre gestações anteriores que tenham sido confirmadas por um médico ou serviço de saúde.

21. Você já esteve grávida, sem contar a gestação atual?

- Não [por favor vá para a questão 22]
- Sim [por favor responda as questões 21.1 a 21.4]

21.1. Número de gestações, mesmo que breves (sem contar a atual gestação): _____

21.2. Número de abortos espontâneos: _____

21.3. Número de filhos nascidos vivos: _____

21.4. Quantas vezes você já amamentou? _____

23.4.1. Qual foi a última vez que você amamentou? (indique o mês e o ano): _____

As próximas perguntas referem-se a sua gravidez atual, ou o período que antecedeu sua gestação atual.

22. Você estava tomando contraceptivos orais ou qualquer outro tipo de contracepção hormonal (como sistemas transdérmicos, anel, ou implante com hormônios) a qualquer momento durante os últimos 4 meses antes de engravidar ?

não

sim. *Se sim, por favor, responda a próxima pergunta (22.1). Caso contrário passe para a pergunta 24*

22.1. Quanto tempo depois que você parou de usar a contracepção hormonal você engravidou?
_____ semanas

_____ meses

Eu estava usando a contracepção hormonal quando fiquei grávida.

23. Essa gravidez foi planejada ?

Sim *Se sim, por favor, responda a pergunta 23.1.*

Não *Se não, por favor responda a pergunta 23.2*

23.1 Se essa gravidez foi planejada, há quantos meses você estava tentando engravidar, isto é mantendo relações sexuais regulares sem o uso de contraceptivos? _____mês/meses.

23.2 Se você não planejou esta gravidez, indique o método contraceptivo que você estava utilizando quando engravidou:

Hormonais (contraceptivo oral [pílula], adesivo, implante hormonal, injeção de hormônio).

Não hormonais: Ex: camisinha, diafragma, tabelinha, espermicida, coito interrompido.

Eu não estava usando nenhum método contraceptivo.

24. Pensando sobre a sua gravidez, você diria que... (selecione uma opção)

Você estava completamente decidida a engravidar

Você desejava ter um filho quando acabou engravidando

Você não desejava engravidar

Não sabe

25. Os sentimentos das mulheres sobre a gestação podem ser muito diferentes. Qual das seguintes afirmações, melhor descreve a maneira como você se sentiu na semana ou duas semanas após descobrir que estava grávida. Você diria que você se sentiu.... (selecione uma opção):

Muito feliz por estar grávida

Feliz por estar grávida

Um pouco infeliz por estar grávida

Muito infeliz por estar grávida

Não sabe

26. Como você classificaria o seu estado de saúde atual

Excelente

Bom

Regular

Ruim

27. Você foi hospitalizada desde que você ficou grávida?

não

sim

Qual o motivo da hospitalização? _____

28. Desde que você ficou grávida, você tomou algum medicamento ou chá/planta medicinal/fitoterápico, prescrito pelo médico ou por conta própria, **diariamente por pelo menos uma semana**? Isso inclui medicamentos tomados pela via oral, mas também por outras vias como colírios, aplicação na pele, intravaginal, supositórios.

Não

Sim

Se sim, assinale ainda, caso souber, para qual(is) doença(s) e se o medicamento era sintético ou a na forma de chá/plantas medicinais/fitoterápico e ainda se houve indicação (prescrição) médica ou se os tratamentos foram feitos por conta própria (auto-medicação). Assinale todas as alternativas que se aplicam. Caso lembre, indique o nome do medicamento.

Condição/Doença	Medicamento Sintético		Chás/Plantas medicinais/Fitoterápico		Nome(s) do(s) Medicamento(s), chá(s), planta(s) ou preparação(ões). Deixar em branco caso não se lembre dos nomes		
	Prescrito (médico)	Auto-medicação	Prescrito (médico)	Auto-medicação			
<input type="checkbox"/> Dor/inflamação	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Alergia	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Asma	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Depressão, ansiedade ou outras doenças psiquiátricas	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Diabetes	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Infecção genital ou urinária	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Alterações gastrintestinais	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Pressão Alta	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Náuseas	___	___	___	___	1)	2)	3)

Condição/Doença	Medicamento Sintético		Chás/Plantas medicinais/Fitoterápico		Nome(s) do(s) Medicamento(s), chá(s), planta(s) ou preparação(ões). Deixar em branco caso não se lembre dos nomes		
	Prescrito (medico)	Auto-medicação	Prescrito (medico)	Auto-medicação			
<input type="checkbox"/> Doenças da Tireoide	___	___	___	___	1)	2)	3)
<input type="checkbox"/> Outras	___	___	___	___	1)	2)	3)

29. Desde que você ficou grávida, você tomou vitaminas ou suplementos alimentares com regularidade, isto é, diariamente por pelo menos uma semana ?

- Não
 Sim

29.1 Se sim, que tipo (s)? Selecione todas que se aplicam.
<input type="checkbox"/> Multivitamínico
<input type="checkbox"/> Ácido Fólico
<input type="checkbox"/> Ferro
<input type="checkbox"/> Cálcio
<input type="checkbox"/> Suplementos de aminoácidos / proteínas
<input type="checkbox"/> Suplementos de ervas / Plantas medicinais
<input type="checkbox"/> Vitamina A
<input type="checkbox"/> Vitamina C
<input type="checkbox"/> Vitamina D
<input type="checkbox"/> Vitamina E
<input type="checkbox"/> Vitamina K
<input type="checkbox"/> Óleo de peixe ou óleo de linhaça (ácido graxo ômega- 3)

<input type="checkbox"/> Outros
<input type="checkbox"/> Não sabe / Não tem a certeza

As perguntas a seguir são sobre seus hábitos de vida, incluindo consumo de alimentos, bebidas e produtos cosméticos, de higiene pessoal e limpeza de casa.

30. Você tem o hábito de verificar e comprar alimentos que são classificados como orgânicos ou livres de substâncias químicas?

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Quase nunca
- Nunca

31. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você tem consumido carne vermelha (ex.: boi, porco, carneiro, incluindo presunto, salsichas e embutidos em geral) por semana?

- todos os dias (7 dias por semana)
- 4 a 6 dias por semana
- 2 a 3 dias por semana
- 1 dia por semana ou menos
- Não consumo carne vermelha
- Não sei

32. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você tem consumido aves (ex.: frango, peru) por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo carne de frango

Não sei

33. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você consome peixe ou frutos do mar por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo peixe

Não sei

34. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você consome queijo por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo queijo

Não sei

35. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você consome leite e derivados por semana (sem considerar os queijos)?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo leite e derivados

Não sei

36. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você consome frutas, vegetais e legumes frescos (não enlatados ou congelados) por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo frutas, vegetais ou legumes frescos

Não sei

37. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você consome frutas, vegetais e legumes não frescos, isto é, enlatados ou congelados, por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo frutas, vegetais ou legumes frescos

Não sei

38. Desde que você ficou grávida, quantas vezes você consome soja ou produtos à base de soja, como tofu, leite de soja e proteína de soja, por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo soja ou produtos à base de soja

Não sei

39. Desde que você ficou grávida, durante uma semana **quantas vezes por dia** você bebe **pelo menos um copo** de uma bebida que vem em um recipiente (garrafa, copo) de plástico?

(inclui água, refrigerante, suco, leite, achocolatado e qualquer outra bebida que você possa pensar).

5 ou mais vezes por dia

2 a 4 vezes por dia

1 vez por dia

menos de uma vez por dia

Não consumo bebidas envasadas em garrafas de plástico

Não sei

40. Desde que você ficou grávida, qual é a fonte mais comum de água que você bebe diariamente **em casa**?

Água da torneira sem o uso de filtro

Água da torneira com Filtro

Garrafa plástica

Galão plástico

Poço

outra (indique qual a fonte no espaço ao lado): _____

40.1 Desde que você ficou grávida, qual é a fonte mais comum de água que você bebe diariamente **no seu trabalho**? (se você nao trabalha ou trabalha em casa não responda).

Água da torneira sem o uso de filtro

Água da torneira com Filtro

Garrafa plástica

Galão plástico

Poço

outra (indique qual a fonte no espaço ao lado): _____

41. Você usou alguma das seguintes substâncias na última semana?

Se a semana passada foi incomum, indique seu uso durante uma semana típica, nos últimos três meses. (Se você não sabe a quantidade exata, por favor, estime em vez de deixar a seção em branco)

Estilo de vida exposições / hábitos	Não	Sim	Por dia	ou	Por Semana (7 dias)	
a. Cigarros (número de cigarros)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
b. Álcool (<u>número de doses</u>) * veja legenda no rodapé da Tabela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
c. Café com caféina (número de xícaras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
d. Chá com caféina (número de xícaras ou copos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Estilo de vida exposições / hábitos	Não	Sim	Por dia	ou	Por Semana (7 dias)
e. Refrigerantes com caféina (número de latas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
f. Maconha ou haxixe (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
g. Crack, cocaína, outras drogas (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

* 1 Dose de álcool corresponde a:

- 1 lata (340 mL) de cerveja
- 1 taca (140 mL) de vinho de mesa (tinto ou branco)
- 1 taca pequena (85 mL) de licor, vinho de sobremesa/vinho do Porto ou vermute
- 1 “dose” (40 mL) de pinga, vodka ou uísque.

42. Desde que você ficou grávida, quantas horas por dia, em média, você tem ficado em torno de alguém que é fumante, perto o suficiente para

que você possa sentir o cheiro da fumaça? (Não incluir a si mesma se você fuma)

_____ horas / dia

43. Desde que você ficou grávida, quantas outras pessoas, sem contar a si mesma, tem fumado cigarros **regularmente** dentro de sua casa (incluindo membros da família, agregados e visitantes)?

_____ pessoas

As perguntas a seguir são sobre os produtos que você usa em sua vida diária.

44. **Na última semana, quantos dias você aplicou** os seguintes produtos de higiene pessoal? Indicar se o produto foi perfumado ou sem perfume. Se você não tiver certeza se o produto era ou não perfumado escolha a opção " incerta". Na última coluna, marque o número de dias que você utilizou esses produtos na última semana (0 a 7 dias).

Produto	Perfumado	Sem Perfume	Incerta	Dias (<u>marque de 0 a 7 dias</u>)
a. Cosméticos/Maquagem				
i. Maquagem dos olhos (rímel, delineador ou sombra)	___	___	___	___ dias
ii. Batom (não transparente)	___	___	___	___ dias
iii. Base (em pó ou líquida)	___	___	___	___ dias
iv. Esmalte para unhas	___	___	___	___ dias
v. Blush ou Rouge	___	___	___	___ dias
b. Produtos para o cabelo				___ dias
i. Descolorante para cabelos	___	___	___	___ dias
ii. Tintura	___	___	___	___ dias
iii. Gel	___	___	___	___ dias

Produto	Perfumado	Sem Perfume	Incerta	Dias (<u>marque de 0 a 7 dias</u>)
iv. Mousse de cabelo	___	___	___	___ dias
v. Spray para cabelo/Laquê	___	___	___	___ dias
vi. Alisador de cabelo	___	___	___	___ dias
c. Loção ou creme hidratante para corpo ou mãos	___	___	___	___ dias
d. Desodorante / anti-transpirante	___	___	___	___ dias
e. Enxaguante bucal	___	___	___	___ dias
f. Perfume / Colônia / fragrância	___	___	___	___ dias
g. Loção ou creme hidratante facial	___	___	___	___ dias
h. Protetor solar	___	___	___	___ dias
i. Outros: _____	___	___	___	___ dias

45. Estamos interessados em saber mais sobre os produtos que você usa em sua casa.

Por favor, pense **quantas vezes** cada um desses produtos foi usado em sua casa, **no mês passado**. Se você não se lembrar do número exato, por favor estimar.

a. Sabão em pó perfumado para lavar roupas _____ vezes / mês

b. Amaciante de roupas _____ vezes / mês

AGORA, por favor, pense **quantas vezes** cada um desses produtos foi usado em sua casa, **na semana passada**. Se você não se lembrar do número exato, por favor estime.

c. Detergente líquido usado para lavar louça _____ vezes / semana.

- d. Produto líquido para limpar o chão _____ vezes / semana.
- e. Produto em pó para limpar o chão ou outras superfícies _____ vezes / semana.
- f. utensílios plásticos de cozinha, como espátula, colher, ou pote plástico _____ vezes / semana.
- g. Recipientes plásticos ou sacos plásticos para armazenamento de alimentos _____ vezes / semana.
- h. Plástico transparente flexível para embalar alimentos (filme plástico) _____ vezes / semana.
- i. Quais alimentos você normalmente embala em filme plástico flexível?

Queijos

Carnes

Frutas

Verduras ou legumes

Outros. Descreva: _____

As próximas perguntas são sobre o seu trabalho ATUAL desde que você ficou grávida.

46. Qual das seguintes alternativas melhor descreve o seu trabalho? Selecione todas as alternativas que se aplicam ao seu trabalho.

Dona de casa

Serviços diversos

Empregada doméstica, diarista, zeladora ou trabalhadora na área de limpeza

Serviços de embelezamento (cabeleireira, esteticista, manicure) **[vá para a pergunta 48.1]**

Serviço de jardinagem

Serviço de lavanderia

Vendedora e prestadora de serviços do comércio

- Trabalhadora rural
- Trabalhadora da indústria
- Trabalhadora da indústria automobilística
- Trabalhadora da indústria química, petroquímica, borracha, plástico e afins
- Trabalhadora da indústria têxtil, do curtimento, do vestuário ou das artes gráficas
- Trabalhadora da indústria de fabricação e instalação eletroeletrônica
- Trabalhadora da fabricação de alimentos, bebidas, fumo ou de agroindústrias
- Trabalhadora da indústria de madeira e mobiliário
- Técnico de nível médio em ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins **[vá para a pergunta 46.2]**
- Técnico de nível médio em ciências físicas, químicas, engenharias e afins
- Técnico de nível médio em serviços culturais, de comunicações e desportos
- Atividades administrativas ou contábeis
- Profissional de nível superior das ciências exatas, físicas, e das engenharias
- Profissional de nível superior das ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins **[vá para a pergunta 46.2]**
- Profissional de nível superior das ciências jurídicas, sociais e humanas
- Profissional de nível superior de letras, artes, comunicação e religião
- Profissional de ensino
- Estudante
- Funcionária Pública
- Outro. Especificar: _____

46.1 Se acima você respondeu “Serviços de embelezamento”, responda qual dessas atividades melhor representa o seu trabalho (marque quantas alternativas forem necessárias):

Cabeleireira

- Tinturista/ colorista
- Manicure
- Esteticista
- Massagista/ massaterapeuta

46.2 Se acima você respondeu “Técnico de nível médio em ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins” ou , “Profissional de nível superior das ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins”, marque os materiais com os quais você entra em contato rotineiramente (marque todos os que forem pertinentes):

- Bolsas de sangue e tubos de infusão
- Bolsas de nutrição enteral
- Bolsas de nutrição parenteral
- Tubos nasogástricos
- Bolsas e tubos de diálise peritoneal
- Tubos para procedimentos de desvio (*bypass*) cardiopulmonar
- Tubos para oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)
- Tubos para hemodiálise
- Cateter arterial umbilical
- luvas de vinil
- Não tenho contato com os materiais citados acima

47. Qual a sua jornada de trabalho:

- Mais que 40 horas por semana

Entre 20 e 40 horas por semana

20 horas por semana

Menos que 20 horas por semanas

48. Qual o seu turno de trabalho:

Diurno

Noturno

Diurno e Noturno (Variável)

49. Com relação ao nível de estresse, como você classificaria o seu trabalho:

Muito estressante

Estressante

Não muito estressante

Nada estressante

50. Você exerce ou exerceu alguma outra atividade profissional desde que ficou grávida?

não

sim. Qual: _____

As seguintes perguntas referem-se ao pai biológico de sua gravidez atual.

51 . Quantos anos tem o *pai* biológico de sua atual gravidez?

____ anos

52. Por favor, estime a altura e o peso do *pai* biológico de sua atual gravidez.

Altura: ____ cm

Não sei

Peso ____ Kg

Não sei

53 . Qual das seguintes alternativas melhor descreve a raça do *pai* biológico da sua atual gravidez? (Por favor, marque apenas um).

Branco

Negro

Pardo

Indígena

Amarelo

54. Assinale abaixo a escolaridade do pai biológico do seu filho

Ensino fundamental incompleto

Ensino fundamental completo/ médio incompleto

Ensino médio completo/ Superior incompleto

Ensino Superior completo

Não sei

Você acabou de completar seu questionário do primeiro trimestre.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO E VONTADE DE PARTICIPAR!

Para uso exclusivo da equipe de pesquisadores:

55. Tempo de gestação: _____ semanas

56. Massa corporal: _____ Altura: _____

57. Data provável do parto ____/____/____

(dia) (mês) (ano)

58. Amostras de Urina 1º Trimestre:

1ª Amostra - Data: _____; Horário da Coleta: _____

2ª Amostra – Data: _____; Horário da Coleta: _____

3ª Amostra – Data: _____; Horário da Coleta: _____

<p>LABFERA</p> <p>Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva</p>	<p>Universidade Federal do Paraná (UFPR)</p> <p>Distância Anogenital em Recém-Nascidos de Curitiba</p>
---	--

Data de hoje ____/____/____

(dia) (mês) (ano)

Questionário SEGUNDO TRIMESTRE

Este questionário é parte de um estudo que está sendo realizado na cidade de Curitiba.

Neste estudo, nós esperamos aprender mais sobre fatores presentes no período pré-natal que podem influenciar o desenvolvimento do bebê.

Como indicado no formulário de consentimento que você assinou, sua participação é totalmente voluntária e todas as informações são confidenciais.

Lembre-se que você pode optar por não responder a qualquer dessas perguntas.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO!

A. Dados pessoais

1. CÓDIGO

2. Data de nascimento: ___/___/___

3. Qual é o seu peso peso atual?

Peso: _____ Kg Não sei

4. Qual o seu tempo de gestação?: _____ semanas

B. Dados da gestação e hábitos de vida

As perguntas abaixo referem-se ao período desde que você respondeu ao último questionário deste estudo em: _____ (data)

5. Desde que você ficou grávida, você tomou algum medicamento ou chá/planta medicinal/fitoterápico, prescrito pelo médico ou por conta própria, **diariamente por pelo menos uma semana**? Isso inclui medicamentos tomados pela via oral, mas também por outras vias como colírios, aplicação na pele, intravaginal, supositórios.

Não

Sim

Se sim, assinale ainda, caso souber, para qual(is) doença(s) e se o medicamento era sintético ou a na forma de chá/plantas medicinais/fitoterápico e ainda se houve indicação (prescrição) médica ou se os tratamentos foram feitos por conta própria (auto-medicação). Assinale todas as alternativas que se aplicam. Caso lembre, indique o nome do medicamento.

Condição/Doença	Medicamento Sintético		Chás/Plantas medicinais/Fitoterápico		Nome(s) do(s) Medicamento(s), chá(s), planta(s) ou preparação(ões). Deixar em branco caso não se lembre dos nomes		
	Prescrito (medico)	Auto-medicação	Prescrito (medico)	Auto-medicação			
Dor/inflamação	___	___	___	___	1)	2)	3)
Alergia	___	___	___	___	1)	2)	3)
Asma	___	___	___	___	1)	2)	3)
Depressão, ansiedade ou outras doenças psiquiátricas	___	___	___	___	1)	2)	3)
Diabetes	___	___	___	___	1)	2)	3)
Infecção genital ou urinária	___	___	___	___	1)	2)	3)
Alterações gastrintestinais	___	___	___	___	1)	2)	3)
Pressão Alta	___	___	___	___	1)	2)	3)

Condição/Doença	Medicamento Sintético			Chás/Plantas medicinais/Fitoterápico		Nome(s) do(s) Medicamento(s), chá(s), planta(s) ou preparação(ões). Deixar em branco caso não se lembre dos nomes		
	Prescrito (medico)	Auto- medicação		Prescrito (medico)	Auto- medicação			
Nauseas	___	___		___	___	1)	2)	3)
Doenças da Tireoide	___	___		___	___	1)	2)	3)
Outras	___	___		___	___	1)	2)	3)

6. Desde que você ficou grávida, você tomou vitaminas ou suplementos alimentares com regularidade, isto é, diariamente por pelo menos uma semana ?

- Não
 Sim

6.1 Se sim, que tipo (s)? Selecione todas que se aplicam.	
<input type="checkbox"/>	Multivitamínico
<input type="checkbox"/>	Ácido Fólico
<input type="checkbox"/>	Ferro
<input type="checkbox"/>	Cálcio
<input type="checkbox"/>	Suplementos de aminoácidos / proteínas
<input type="checkbox"/>	Suplementos de ervas / Plantas medicinais
<input type="checkbox"/>	Vitamina A
<input type="checkbox"/>	Vitamina C
<input type="checkbox"/>	Vitamina D
<input type="checkbox"/>	Vitamina E
<input type="checkbox"/>	Vitamina K
<input type="checkbox"/>	Óleo de peixe ou óleo de linhaça (ácido graxo ômega- 3)
<input type="checkbox"/>	Outros
<input type="checkbox"/>	Não sabe / Não tem a certeza

7. Como você classificaria o seu estado de saúde **atual**

- Excelente
 Bom
 Regular
 Ruim

8. Você foi hospitalizada desde que você respondeu ao último questionário?

- não
 sim

Qual o motivo da hospitalização? _____

9. Você teve alguma complicação na atual gestação, desde que respondeu ao último questionário deste estudo?

- Não [Por favor vá para a questão Z]
 Sim [por favor vá para a questão Y.1]

Se você indicou sim na questão Y acima, por favor responda a questão abaixo:

9.1. Quais das seguintes complicações você apresentou desde que respondeu ao último questionário? Selecione todas as alternativas pertinentes.

- Anemia
 Ansiedade/Depressão
 Diagnostico de problemas congênitos do bebe
 Sangramento
 Problemas cervicais (encurtamento, espessamento, dilatação)
 Diabetes gestacional
 Hipertensão
 Restrição de crescimento intrauterino (bebe medindo menos que o 10º percentil)
 Placenta previa ou descolamento
 Pré-eclampsia
 Ruptura prematura de membranas (perda de liquido amniótico)
 Outra

As perguntas a seguir são sobre seus hábitos de vida, incluindo consumo de alimentos, bebidas e produtos cosméticos, de higiene pessoal e limpeza de casa.

10. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido carne vermelha (ex.: boi, porco, carneiro, incluindo presunto, salsichas e embutidos em geral) por semana?

- todos os dias (7 dias por semana)
 4 a 6 dias por semana
 2 a 3 dias por semana
 1 dia por semana ou menos

Não consumo carne vermelha

Não sei

11. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido aves (ex: frango, peru) por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo carne de frango

Não sei

12. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido peixe ou frutos do mar por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo peixe

Não sei

13. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido queijo por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo peixe

Não sei

14. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido leite e derivados por semana (sem considerar os queijos)?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo peixe

Não sei

15. Desde que você respondeu o último questionário, quantas vezes você tem consumido frutas, vegetais e legumes frescos (não enlatados ou congelados) por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo peixe

Não sei

16. Desde que você respondeu o último questionário, quantas vezes você tem consumido frutas, vegetais e legumes não frescos, isto é, enlatados ou congelados, por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo peixe

Não sei

17. Desde que você respondeu o último questionário, quantas vezes você tem consumido soja ou produtos à base de soja, como tofu, leite de soja e proteína de soja, por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

- 4 a 6 dias por semana
- 2 a 3 dias por semana
- 1 dia por semana ou menos
- Não consumo peixe
- Não sei

18. Desde que você respondeu ao último questionário, durante uma semana **quantas vezes por dia** você bebe pelo menos um copo de uma bebida que vem que vem em um recipiente (garrafa, copo) de plástico?

(inclui água, refrigerante, suco, leite, achocolatado e qualquer outra bebida que você possa pensar).

- todos os dias (7 dias por semana)
- 4 a 6 dias por semana
- 2 a 3 dias por semana
- 1 dia por semana ou menos
- Não consumo peixe
- Não sei

19. Desde que você respondeu ao último questionário, qual é a fonte mais comum de água que você bebe diariamente em casa?

- Água da torneira sem o uso de filtro
- Água da torneira com Filtro
- Garrafa plástica
- Galão plástico
- Poço
- outra (indique qual a fonte no espaço ao lado): _____

19.1 Desde que você respondeu ao último questionário, qual é a fonte mais comum de água que você bebe diariamente no seu trabalho? (se você não trabalha ou trabalha em casa não responda).

Água da torneira sem o uso de filtro

Água da torneira com Filtro

Garrafa plástica

Galão plástico

Poço

outra (indique qual a fonte no espaço ao lado): _____

20. Você usou alguma das seguintes substâncias na última semana?

Se a semana passada foi incomum, indique seu uso durante uma semana típica, nos últimos três meses.
(Se você não sabe a quantidade exata, por favor, estime em vez de deixar a seção em branco)

Estilo de vida exposições / hábitos	Não	Sim	Por dia	ou	Por Semana (7 dias)
a. Cigarros (número de cigarros)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b. Alcool (número de doses) * veja legenda no rodapé da Tabela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Café com cafeína (número de xícaras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Estilo de vida exposições / hábitos	Não	Sim	Por dia	ou	Por Semana (7 dias)
d. Chá com caféina (número de xícaras ou copos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
e. Refrigera ntes com caféina (número de latas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
f. Maconha ou haxixe (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
g. Crack, cocaína, outras drogas (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

* 1 Dose de álcool corresponde a:

- 1 a lata (340 mL) de cerveja
- 1 taca (140 mL) de vinho de mesa (tinto ou branco)
- 1 taca pequena (85 mL) de licor , vinho de sobremesa ou vermute
- 1 “dose” (40 mL) de pinga, vodka ou uísque.

21. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas horas por dia, em média, você tem ficado em torno de alguém que é fumante, perto o suficiente para que você possa sentir o cheiro da fumaça? (Não incluir a si mesma se você fuma)

_____ horas / dia

22. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas outras pessoas, sem contar a si mesma, tem fumado cigarros **regularmente** dentro de sua casa (incluindo membros da família, agregados e visitantes)?

_____ pessoas

As perguntas a seguir são sobre os produtos que você usa em sua vida diária.

23. **Na última semana, quantos dias você aplicou** os seguintes produtos de higiene pessoal? Indicar se o produto foi perfumado ou sem perfume. Se você não tiver certeza se o produto era ou não perfumado escolha a opção "incerta". Na última coluna, marque o número de dias que você utilizou esses produtos na última semana (0 a 7 dias).

Produto	Perfumado	Sem Perfume	Incerta	Dias (<u>marque de 0 a 7 dias</u>)
a. Cosméticos/Maquagem				
i. Maquagem dos olhos (rímel, delineador ou sombra)	___	___	___	_____ dias
ii. Batom (não transparente)	___	___	___	_____ dias
iii. Base (em pó ou líquida)	___	___	___	_____ dias
iv. Esmalte para unhas	___	___	___	_____ dias
v. Blush ou Rouge	___	___	___	_____ dias
b. Produtos para o cabelo				_____ dias
i. Descolorante para cabelos	___	___	___	_____ dias
ii. Tintura	___	___	___	_____ dias
iii. Gel	___	___	___	_____ dias
iv. Mousse de cabelo	___	___	___	_____ dias
v. Spray para cabelo/Laquê	___	___	___	_____ dias
vi. Alisador de cabelo	___	___	___	_____ dias
c. Loção ou creme hidratante para corpo ou mãos	___	___	___	_____ dias
d. Desodorante / anti-transpirante	___	___	___	_____ dias
e. Enxaguante bucal	___	___	___	_____ dias
f. Perfume / Colônia / fragrância	___			_____ dias
g. Loção ou creme hidratante facial	___	___	___	_____ dias
h. Protetor solar	___	___	___	_____ dias
i. Outros: _____	___	___	___	_____ dias

24. Estamos interessados em saber mais sobre os produtos que você usa em sua casa.

Por favor, pense **quantas vezes** cada um desses produtos foi usado em sua casa, **no mês passado**. Se você não se lembrar do número exato, por favor, estime.

- a. Sabão em pó perfumado para lavar roupa _____ vezes / mês
- b. Amaciante de roupas _____ vezes / mês

AGORA, por favor, pense **quantas vezes** cada um desses produtos foi usado em sua casa, **na semana passada**. Se a semana passada foi uma semana incomum, pense numa semana típica do seu dia-a-dia. Se você não se lembrar do número exato, por favor, estime.

- c. Detergente líquido usado para lavar louça _____ vezes / semana.
- d. Produto líquido para limpar o chão _____ vezes / semana.
- e. Produto em pó para limpar o chão ou outras superfícies _____ vezes / semana.
- f. utensílios plásticos de cozinha, como espátula, colher, ou pote plástico ____ vezes / semana.
- g. Recipientes plásticos ou sacos plásticos para armazenamento de alimentos ____ vezes/semana.
- h. Plástico transparente flexível para embalar alimentos (filme plástico) ____ vezes / semana.
- h.1. Quais alimentos você normalmente embala em filme plástico flexível? (responda mesmo que você raramente use filme plástico flexível). Marque todas as opções pertinentes.

Queijos

Carnes

Frutas

Verduras ou legumes

Outros alimentos. Descreva: _____

Nunca uso filme plástico

As próximas perguntas são sobre o seu trabalho ATUAL desde que você respondeu ao último questionário.

25. Você mudou de local de trabalho ou função desde que respondeu ao último questionário?

- Não [por favor vá para a pergunta 32]
 Sim [por favor responda a pergunta 31 abaixo]

26. Qual das seguintes alternativas melhor descreve o seu trabalho? Selecione todas as alternativas que se aplicam ao seu trabalho.

- Dona de casa
- Serviços diversos
- Empregada doméstica, diarista, zeladora ou trabalhadora na área de limpeza
- Serviços de embelezamento (cabeleireira, esteticista, manicure) [**vá para a pergunta 26.1**]
- Serviço de jardinagem
- Serviço de lavanderia
- Vendedora e prestadora de serviços do comércio
- Trabalhadora rural
- Trabalhadora da indústria
- Trabalhadora da indústria automobilística
- Trabalhadora da indústria química, petroquímica, borracha, plástico e afins
- Trabalhadora da indústria têxtil, do curtimento, do vestuário ou das artes gráficas
- Trabalhadora da indústria de fabricação e instalação eletroeletrônica
- Trabalhadora da fabricação de alimentos, bebidas, fumo ou de agroindústrias
- Trabalhadora da indústria de madeira e mobiliário
- Técnico de nível médio em ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins [**vá para a pergunta 26.2**]
- Técnico de nível médio em ciências físicas, químicas, engenharias e afins
- Técnico de nível médio em serviços culturais, de comunicações e desportos
- Atividades administrativas ou contábeis
- Profissional de nível superior das ciências exatas, físicas, e das engenharias

Profissional de nível superior das ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins [**vá para a pergunta 26.2**]

Profissional de nível superior das ciências jurídicas, sociais e humanas

Profissional de nível superior de letras, artes, comunicação e religião

Profissional de ensino

Estudante

Funcionária Pública

Outro. Especificar: _____

26.1 Se acima você respondeu “Serviços de embelezamento”, responda qual dessas atividades melhor representa o seu trabalho (marque quantas alternativas forem necessárias):

Cabeleireira

Tinturista/ colorista

Manicure

Esteticista

Massagista/ massaterapeuta

26.2 Se acima você respondeu “Técnico de nível médio em ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins” ou , “Profissional de nível superior das ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins”, marque os materiais com os quais você entra em contato rotineiramente (marque todos os que forem pertinentes):

Bolsas de sangue e tubos de infusão

Bolsas de nutrição enteral

Bolsas de nutrição parenteral

Tubos nasogástricos

Bolsas e tubos de diálise peritoneal

Tubos para procedimentos de desvio (*bypass*) cardiopulmonar

Tubos para oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

Tubos para hemodiálise

Cateter arterial umbilical

- luvas de vinil
- Não tenho contato com os materiais citados acima

27. Desde que você respondeu ao último questionário, qual é a sua jornada de trabalho:

- Mais que 40 horas por semana
- Entre 20 e 40 horas por semana
- 20 horas por semana
- Menos que 20 horas por semanas

28. Desde que voce respondeu ao último questionário, qual é o seu turno de trabalho:

- Diurno
- Noturno
- Diurno e Noturno (Variável)

29. Você exerce ou exerceu alguma outra atividade profissional desde que respondeu ao ultimo questionário?

- não
- sim. Qual: _____

30. O seu estado civil mudou desde que você respondeu ao último questionário?

- Não [você terminou de responder este questionário]
- Sim [por favor responda a pergunta 35.1 abaixo]

30.1. De que maneira o seu estado civil mudou desde que você respondeu ao último questionário?

- Agora estou casada
- Agora estou vivendo como casada
- Agora estou separada
- Agora estou divorciada
- Agora sou viuva
- Agora sou solteira

Você acabou de completar seu questionário do segundo trimestre.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO E VONTADE DE PARTICIPAR!

Dados exclusivos do equipe de pesquisadores:

31. Tempo de gestação: _____ semanas

32. Massa corporal: _____ Altura: _____

33. Data provável do parto ____ / ____ / ____
(dia) (mês) (ano)

34. Amostras de Urina 2º Trimestre:

1ª Amostra - Data: _____; Horário da Coleta: _____

2ª Amostra - Data: _____; Horário da Coleta: _____

3ª Amostra - Data: _____; Horário da Coleta: _____

LABFERA	
---------	--

Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva	Universidade Federal do Paraná (UFPR) Distância Anogenital em Recém-Nascidos de Curitiba
--	---

Data de hoje ____/____/_____
(dia) (mês) (ano)

Questionário TERCEIRO TRIMESTRE

Este questionário é parte de um estudo que está sendo realizado na cidade de Curitiba.

Neste estudo, nós esperamos aprender mais sobre fatores presentes no período pré-natal que podem influenciar o desenvolvimento do bebê.

Como indicado no formulário de consentimento que você assinou, sua participação é totalmente voluntária e todas as informações são confidenciais.

Lembre-se que você pode optar por não responder a qualquer dessas perguntas.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO!

A. Dados pessoais

1. CÓDIGO

2. Data de nascimento: ____/____/____

3. Qual é o seu peso atual?

Peso: _____ Kg Não sei

4. Qual o seu tempo de gestação?: _____ semanas

B. Dados da gestação e hábitos de vida

As perguntas abaixo referem-se ao período desde que você respondeu ao último questionário deste estudo em: _____ (data)

5. Desde que você respondeu ao último questionário, você tomou algum medicamento ou chá/planta medicinal/fitoterápico, prescrito pelo médico ou por conta própria, **diariamente por pelo menos uma semana**? Isso inclui medicamentos tomados pela via oral, mas também por outras vias como colírios, aplicação na pele, intravaginal, supositórios.

Não

Sim

Se sim, assinale ainda, caso souber, para qual(is) doença(s) e se o medicamento era sintético ou a na forma de chá/plantas medicinais/fitoterápico e ainda se houve indicação (prescrição) medica ou se os tratamentos foram feitos por conta própria (auto-medicação). Assinale todas as alternativas que se aplicam. Caso lembre, indique o nome do medicamento.

Condição/Doença	Medicamento Sintético			Chás/Plantas medicinais/Fitoterápico		Nome(s) do(s) Medicamento(s), chá(s), planta(s) ou preparação(ões). Deixar em branco caso não se lembre dos nomes		
	Prescrito (medico)	Auto-medicação		Prescrito (medico)	Auto-medicação			
Dor/inflamação	___	___		___	___	1)	2)	3)
Alergia	___	___		___	___	1)	2)	3)
Asma	___	___		___	___	1)	2)	3)
Depressão, ansiedade ou outras doenças psiquiátricas	___	___		___	___	1)	2)	3)
Diabetes	___	___		___	___	1)	2)	3)
Infecção genital ou urinaria	___	___		___	___	1)	2)	3)
Alterações gastrintestinais	___	___		___	___	1)	2)	3)

Condição/Doença	Medicamento Sintético		Chás/Plantas medicinais/Fitoterápico		Nome(s) do(s) Medicamento(s), chá(s), planta(s) ou preparação(ões). Deixar em branco caso não se lembre dos nomes		
	Prescrito (medico)	Auto- medicação	Prescrito (medico)	Auto- medicação			
Pressão Alta	—	—	—	—	1)	2)	3)
Nauseas	—	—	—	—	1)	2)	3)
Doenças da Tireoide	—	—	—	—	1)	2)	3)
Outras	—	—	—	—	1)	2)	3)

6. Desde que você respondeu ao último questionário, você tomou vitaminas ou suplementos alimentares com regularidade, isto é, diariamente por pelo menos uma semana ?

Não Sim

6.1 Se sim, que tipo (s)? Selecione todas que se aplicam.

Multivitamínico

Ácido Fólico

Ferro

Cálcio

Suplementos de aminoácidos / proteínas

Suplementos de ervas / Plantas medicinais

Vitamina A

Vitamina C

Vitamina D

Vitamina E

Vitamina K

Óleo de peixe ou óleo de linhaça (ácido graxo ômega- 3)

Outros

Não sabe / Não tem a certeza

7. Como você classificaria o seu estado de saúde atual

Excelente

Bom

Regular

Ruim

8. Você foi hospitalizada desde que você respondeu ao último questionário?

não

sim

Qual o motivo da hospitalização? _____

As perguntas a seguir são sobre seus hábitos de vida, incluindo consumo de alimentos, bebidas e produtos cosméticos, de higiene pessoal e limpeza de casa.

9. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido carne vermelha (ex.: boi, porco, carneiro, incluindo presunto, salsichas e embutidos em geral) por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo carne vermelha

Não sei

10. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido aves (ex: frango, peru) por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo carne vermelha

Não sei

11. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido peixe ou frutos do mar por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo carne vermelha

Não sei

12. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido queijo por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

- 4 a 6 dias por semana
- 2 a 3 dias por semana
- 1 dia por semana ou menos
- Não consumo carne vermelha
- Não sei

13. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas vezes você tem consumido leite e derivados por semana (sem considerar os queijos)?

- todos os dias (7 dias por semana)
- 4 a 6 dias por semana
- 2 a 3 dias por semana
- 1 dia por semana ou menos
- Não consumo carne vermelha
- Não sei

14. Desde que você respondeu o último questionário, quantas vezes você tem consumido frutas, vegetais e legumes frescos (não enlatados ou congelados) por semana?

- todos os dias (7 dias por semana)
- 4 a 6 dias por semana
- 2 a 3 dias por semana
- 1 dia por semana ou menos
- Não consumo carne vermelha
- Não sei

15. Desde que você respondeu o último questionário, quantas vezes você tem consumido frutas, vegetais e legumes **não frescos**, isto é, enlatados ou congelados, por semana?

- todos os dias (7 dias por semana)
- 4 a 6 dias por semana
- 2 a 3 dias por semana
- 1 dia por semana ou menos
- Não consumo carne vermelha

Não sei

16. Desde que você respondeu o último questionário, quantas vezes você tem consumido soja ou produtos à base de soja, como tofu, leite de soja e proteína de soja, por semana?

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo carne vermelha

Não sei

17. Desde que você respondeu ao último questionário, durante uma semana **quantas vezes por dia** você bebe **pelo menos um copo** de uma bebida que vem que vem em um recipiente (garrafa, copo) de plástico?

(inclui água, refrigerante, suco, leite, achocolatado e qualquer outra bebida que você possa pensar).

todos os dias (7 dias por semana)

4 a 6 dias por semana

2 a 3 dias por semana

1 dia por semana ou menos

Não consumo carne vermelha

Não sei

18. Desde que você respondeu ao último questionário, qual é a fonte mais comum de água que você bebe diariamente em casa?

Água da torneira sem o uso de filtro

Água da torneira com Filtro

Garrafa plástica

Galão plástico

Poço

outra (indique qual a fonte no espaço ao lado): _____

18.1 Desde que você respondeu ao último questionário, qual é a fonte mais comum de água que você bebe diariamente no seu trabalho? (se você não trabalha ou trabalha em casa não responda).

Água da torneira sem o uso de filtro

Água da torneira com Filtro

Garrafa plástica

Galão plástico

Poço

outra (indique qual a fonte no espaço ao lado): _____

19. Você usou alguma das seguintes substâncias na última semana?

Se a semana passada foi incomum, indique seu uso durante uma semana típica, nos últimos três meses. (Se você não sabe a quantidade exata, por favor, estime em vez de deixar a seção em branco)

Estilo de vida exposições / hábitos	Não	Sim	Por dia	ou	Por Semana (7 dias)
h. Cigarros (número de cigarros)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
i. Álcool (número de doses) * veja legenda no rodapé da Tabela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
j. Café com cafeína (número de xícaras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Estilo de vida exposições / hábitos	Não	Sim	Por dia	ou	Por Semana (7 dias)
k. Chá com cafeína (número de xícaras ou copos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
l. Refrigera ntes com cafeína (número de latas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
m. Maconha ou haxixe (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
n. Crack, cocaína, outras drogas (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

* 1 Dose de álcool corresponde a:

- 1 a lata (340 mL) de cerveja
- 1 taca (140 mL) de vinho de mesa (tinto ou branco)
- 1 taca pequena (85 mL) de licor , vinho de sobremesa ou vermute
- 1 “dose” (40 mL) de pinga, vodka ou uísque.

20. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas horas por dia, em média, você tem ficado em torno de alguém que é fumante, perto o suficiente para que você possa sentir o cheiro da fumaça? (Não incluir a si mesma se você fuma)

_____ horas / dia

21. Desde que você respondeu ao último questionário, quantas outras pessoas, sem contar a si mesma, tem fumado cigarros **regularmente** dentro de sua casa (incluindo membros da família, agregados e visitantes)?

_____ pessoas

As perguntas a seguir são sobre os produtos que você usa em sua vida diária.

22. **Na última semana, quantos dias você aplicou** os seguintes produtos de higiene pessoal? Indicar se o produto foi perfumado ou sem perfume. Se você não tiver certeza se o produto era ou não perfumado escolha a opção " incerta". Na última coluna, marque o número de dias que você utilizou esses produtos na última semana (0 a 7 dias).

Produto	Perfumado	Sem Perfume	Incerta	Dias (<u>marque de 0 a 7 dias</u>)
a. Cosméticos/Maquiagem				
i. Maquiagem dos olhos (rímel, delineador ou sombra)	___	___	___	___ dias
ii. Batom (não transparente)	___	___	___	___ dias
iii. Base (em pó ou líquida)	___	___	___	___ dias
iv. Esmalte para unhas	___	___	___	___ dias
v. Blush ou Rouge	___	___	___	___ dias
b. Produtos para o cabelo				___ dias
i. Descolorante para cabelos	___	___	___	___ dias
ii. Tintura	___	___	___	___ dias
iii. Gel	___	___	___	___ dias
iv. Mousse de cabelo	___	___	___	___ dias
v. Spray para cabelo/Laquê	___	___	___	___ dias
vi. Alisador de cabelo	___	___	___	___ dias
c. Loção ou creme hidratante para corpo ou mãos	___	___	___	___ dias
d. Desodorante / anti-transpirante	___	___	___	___ dias
e. Enxaguante bucal	___	___	___	___ dias
f. Perfume / Colônia / fragrância	___	___	___	___ dias
g. Loção ou creme hidratante facial	___	___	___	___ dias
h. Protetor solar	___	___	___	___ dias
i. Outros: _____	___	___	___	___ dias

23. Estamos interessados em saber mais sobre os produtos que você usa em sua casa.

Por favor, pense **quantas vezes** cada um desses produtos foi usado em sua casa, **no mês passado**. Se você não se lembrar do número exato, por favor estimar.

- a. Sabão em pó perfumado para lavar roupa _____ vezes / mês
 b . Amaciante de roupas _____ vezes / mês

AGORA, por favor, pense **quantas vezes** cada um desses produtos foi usado em sua casa, **na semana passada**. Se a semana passada foi uma semana incomum, pense numa semana típica do seu dia-a-dia. Se você não se lembrar do número exato , por favor estimar.

- c. Detergente líquido usado para lavar louça _____ vezes / semana.
 d. Produto líquido para limpar o chão _____ vezes / semana.
 e. Produto em pó para limpar o chão ou outras superfícies _____ vezes / semana.
 f. utensílios plásticos de cozinha, como espátula, colher, ou pote plástico ____ vezes / semana.
 g. Recipientes plásticos ou sacos plásticos para armazenamento de alimentos __ vezes/semana.
 h. Plástico transparente flexível para embalar alimentos (filme plástico) _____ vezes / semana.

23.1. Quais alimentos você normalmente embala em filme plástico flexível? (responda mesmo que você raramente use filme plástico flexível). Marque todas as opções pertinentes.

- Queijos
 Carnes
 Frutas
 Verduras ou legumes
 Outros alimentos. Descreva: _____
 Nunca uso filme plástico

As próximas perguntas são referentes a eventos negativos que eventualmente podem acontecer com qualquer pessoa.

Por favor, marque "**sim**" para os itens que aconteceram com você desde quando começou sua **atual gravidez** e marque "**não**" se estes eventos não ocorreram **durante** sua atual gravidez.

Para os itens marcados **sim**, indique em **qual(is) trimestre(s)** o evento ocorreu.

24 . Você ou seu parceiro perdeu o emprego ou ficou desempregado por um mês ou mais?

- Não
 Sim, isso ocorreu em (selecione todas que se aplicam):

1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre

25. Você ou um membro próximo da família (companheiro, pais, filhos, irmãos) teve uma doença ou um acidente grave?

Não

Sim, isso ocorreu em (selecione todas que se aplicam):

1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre

26. Houve uma morte de um membro próximo da família (companheiro, pais, filhos, irmãos)?

Não

Sim, isso ocorreu em (selecione todas que se aplicam):

1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre

27. Você e seu parceiro ficaram separados, divorciados ou você experimentou sérias dificuldades com o seu parceiro?

Não

Sim, isso ocorreu em (selecione todas que se aplicam):

1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre

28. Houve sérios problemas legais ou financeiros para você ou para o seu parceiro?

Não

Sim, isso ocorreu em (selecione todas que se aplicam):

1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre

29. Algum outro grande evento negativo ocorreu desde sua atual gravidez?

Não

Sim, isso ocorreu em (selecione todas que se aplicam):

1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre

Em caso afirmativo, especificar: _____

As próximas perguntas são sobre o seu trabalho ATUAL que você respondeu ao último questionário.

30. Você mudou de local de trabalho ou função desde que respondeu ao último questionário?

Não [por favor vá para a pergunta 32]

Sim [por favor responda a pergunta 31 abaixo]

31. Qual das seguintes alternativas melhor descreve o seu trabalho? Selecione todas as alternativas que se aplicam ao seu trabalho.

Dona de casa

Serviços diversos

Empregada doméstica, diarista, zeladora ou trabalhadora na área de limpeza

Serviços de embelezamento (cabeleireira, esteticista, manicure) **[vá para a pergunta**

31.1]

Serviço de jardinagem

Serviço de lavanderia

Vendedora e prestadora de serviços do comércio

Trabalhadora rural

Trabalhadora da indústria

Trabalhadora da indústria automobilística

Trabalhadora da indústria química, petroquímica, borracha, plástico e afins

Trabalhadora da indústria têxtil, do curtimento, do vestuário ou das artes gráficas

Trabalhadora da indústria de fabricação e instalação eletroeletrônica

Trabalhadora da fabricação de alimentos, bebidas, fumo ou de agroindústrias

Trabalhadora da indústria de madeira e mobiliário

Técnico de nível médio em ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins **[vá para**

a pergunta 31.2]

Técnico de nível médio em ciências físicas, químicas, engenharias e afins

Técnico de nível médio em serviços culturais, de comunicações e desportos

Atividades administrativas ou contábeis

Profissional de nível superior das ciências exatas, físicas, e das engenharias

Profissional de nível superior das ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins

[vá para a pergunta 31.2]

Profissional de nível superior das ciências jurídicas, sociais e humanas

- Profissional de nível superior de letras, artes, comunicação e religião
- Profissional de ensino
- Estudante
- Funcionária Pública
- Outro. Especificar: _____

31.1 Se acima você respondeu “Serviços de embelezamento”, responda qual dessas atividades melhor representa o seu trabalho (marque quantas alternativas forem necessárias):

- Cabeleireira
- Tinturista/ colorista
- Manicure
- Esteticista
- Massagista/ massaterapeuta

31.2 Se acima você respondeu “Técnico de nível médio em ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins” ou , “Profissional de nível superior das ciências biológicas, da saúde, veterinária e afins”, marque os materiais com os quais você entra em contato rotineiramente (marque todos os que forem pertinentes):

- Bolsas de sangue e tubos de infusão
- Bolsas de nutrição enteral
- Bolsas de nutrição parenteral
- Tubos nasogástricos
- Bolsas e tubos de diálise peritoneal
- Tubos para procedimentos de desvio (*bypass*) cardiopulmonar
- Tubos para oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)
- Tubos para hemodiálise
- Cateter arterial umbilical
- luvas de vinil
- Não tenho contato com os materiais citados acima

32. Desde que você respondeu ao último questionário, qual é a sua jornada de trabalho:

- Mais que 40 horas por semana
- Entre 20 e 40 horas por semana
- 20 horas por semana
- Menos que 20horas por semanas

33. Desde que você respondeu ao último questionário, qual é o seu turno de trabalho:

- Diurno
- Noturno
- Diurno e Noturno (Variável)

34. Você exerce ou exerceu alguma outra atividade profissional desde que respondeu ao ultimo questionário?

- não
- sim. Qual: _____

35. O seu estado civil mudou desde que você respondeu ao último questionário?

- Não [você terminou de responder este questionário]
- Sim [por favor responda a pergunta 35.1 abaixo]

35.1. De que maneira o seu estado civil mudou desde que você respondeu o último questionário?

- Agora estou casada
- Agora estou vivendo como casada
- Agora estou separada
- Agora estou divorciada
- Agora sou viuvá
- Agora sou solteira

Você acabou de completar seu questionário do terceiro trimestre.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO E VONTADE DE PARTICIPAR!

Para uso exclusivo da equipe de pesquisadores:

36. Tempo de gestação: _____ semanas

37. Massa corporal: _____ Altura: _____

38. Data provável do parto ____/____/____

(dia) (mês) (ano)

39. Amostras de Urina 3º Trimestre:

1ª Amostra - Data: _____; Horário da Coleta: _____

2ª Amostra - Data: _____; Horário da Coleta: _____

3ª Amostra - Data: _____; Horário da Coleta: _____

<p>LABFERA</p> <p>Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva</p>	<p>Universidade Federal do Paraná (UFPR)</p> <p>Distância Anogenital em Recém-Nascidos de Curitiba</p>
---	--

Data de hoje ____/____/____

(dia) (mês) (ano)

Questionário NASCIMENTO

Este questionário é parte de um estudo que está sendo realizado na cidade de Curitiba.

Neste estudo, nós esperamos aprender mais sobre fatores presentes no período pré-natal que podem influenciar o desenvolvimento do bebê.

Como indicado no formulário de consentimento que você assinou, sua participação é totalmente voluntária e todas as informações são confidenciais.

Lembre-se que você pode optar por não responder a qualquer dessas perguntas.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO!

A. Dados pessoais

01. CÓDIGO

02. Data de nascimento: ___/___/___

03. Qual é o seu peso atual?

Peso: _____ Kg Não sei

B. Hábitos de vida

Desde que o bebê nasceu ...

04 . Em geral , como você avalia sua saúde agora? (Por favor, marque apenas um).

Excelente

Bom

Regular

Ruim

05. Você usou alguma das seguintes substâncias na última semana?

Se a semana passada foi incomum, indique seu uso durante uma semana típica, **desde o nascimento do bebê.** (Se você não sabe a quantidade exata, por favor, estime em vez de deixar a seção em branco)

Estilo de vida exposições / hábitos	Não	Sim	Por dia	ou	Por Semana (7 dias)
a. Cigarros (número de cigarros)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b. Álcool (número <u>de doses</u>) * veja legenda no rodapé da Tabela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Café com cafeína (número de xícaras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
d. Chá com cafeína (número de xícaras ou copos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
e. Refrigera ntes com cafeína (número de latas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
f. Maconha ou haxixe (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
g. Crack, cocaína, outras drogas (vezes utilizado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

* 1 Dose de álcool corresponde a:

- 1 a lata (340 mL) de cerveja

- 1 taca (140 mL) de vinho de mesa (tinto ou branco)
- 1 taca pequena (85 mL) de licor , vinho de sobremesa ou vermute
- 1 “dose” (40 mL) de pinga, vodka ou uísque.

06. Você tomou algum dos seguintes medicamentos diariamente durante a semana passada?

Tipo de Medicamento	Não	Sim	Para qual condição/doença ?	Data da última utilização (dia / mês / ano)
a. Antibióticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Qual(is)? (especifique) _____ _____ <input type="checkbox"/> Não sei	_____ <input type="checkbox"/> Não sei	____ / ____ / ____ <input type="checkbox"/> Não sei
b. Antidepressivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Qual(is)? (especifique) _____ _____ <input type="checkbox"/> Não sei	_____ <input type="checkbox"/> Não sei	____ / ____ / ____ <input type="checkbox"/> Não sei
c. Chás, plantas ou fitoterápicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Qual(is)? (especifique) _____ _____ <input type="checkbox"/> Não sei	_____ <input type="checkbox"/> Não sei	____ / ____ / ____ <input type="checkbox"/> Não sei

d. Outros (prescritos ou não)	<input type="checkbox"/>	Qual(is)? (especifique) _____ _____	_____	____/____/____
	<input type="checkbox"/>	Não sei	<input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Não sei

07. Por favor, conte-nos sobre qualquer exposição que você pode ter tido à fumaça do cigarro desde o nascimento do bebê.

Alguma das seguintes pessoas têm fumado em torno de você ?	Não	Sim	Se sim, em média, quantas horas por semana você está em torno dessa pessoa?	Se sim, essa pessoa fuma dentro de casa?	
				Não	Sim
a. Seu parceiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Outra pessoa que vive na mesma casa que você	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Outro _____ (especifique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

08 . Você pretende amamentar o seu bebê ?

- Não
- Sim
- Não sei

Você acabou de completar seu questionário do Nascimento.

OBRIGADO PELO SEU TEMPO E VONTADE DE PARTICIPAR!

Para uso exclusivo da equipe de pesquisadores:

09. Data do parto: _____ / _____ / _____ 10. Tipo de parto: _____
(dia) (mês) (ano)

10. Idade Gestacional: _____ semanas

11. Dados antropométricos do bebê:

12.1 Peso do bebê: _____ kg

12.2 Comprimento do bebê : _____ cm

12.3 Circunferência torácica : _____ cm

12.4 Circunferência Craniana : _____ cm

12. Posição Testicular (descida do testículo):

Normal

Normal Retrátil

Incompleta

13. AGD_{AP}:

14. AGD_{AS}:

Observações: