

AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO GESTACIONAL A METAIS PESADOS E A SUA ASSOCIAÇÃO COM O ESTADO DE SAÚDE DA MULHER GRÁVIDA & *OUTCOMES À NASCENÇA*

CATARINA ANDREIA MOREIRA DE SOUSA

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana e Metabolismo
na Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa

Março, 2023

**AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO GESTACIONAL A METAIS PESADOS E A
SUA ASSOCIAÇÃO COM O ESTADO DE SAÚDE DA MULHER GRÁVIDA &
OUTCOMES À NASCENÇA**

Catarina Andreia Moreira de Sousa

Orientadores: Diogo Pestana, Professor Auxiliar na Faculdade de Ciências Médicas| NOVA

Medical School da Universidade NOVA de Lisboa

Diana Teixeira, Professora Auxiliar na Faculdade de Ciências Médicas| NOVA

Medical School da Universidade NOVA de Lisboa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana e Metabolismo

Março, 2023

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Diogo Pestana, deixo o meu agradecimento pela orientação na construção do presente trabalho no decorrer de todos estes meses.

A minha orientadora, Professora Doutora Diana Teixeira, deixo o meu agradecimento pela disponibilidade e prontidão em todos os momentos em que recorri à sua pessoa.

À minha colega também nutricionista, Catarina Rodrigues, deixo o meu agradecimento especial pela disponibilidade e ajuda, em especial nos últimos meses.

À Sara Dias, deixo o meu profundo agradecimento por toda a orientação e ajuda no decorrer de toda a análise estatística desenvolvida no presente trabalho.

Às minhas colegas de trabalho, por todo o incentivo e apoio nos últimos meses.

Às minhas amigas e ao meu namorado, um agradecimento muito especial por todo o apoio e incentivo nesta e em qualquer fase da minha vida, sobretudo, por me ajudarem a ser uma pessoa mais descontraída e resiliente e me ajudarem a olhar sempre para o lado positivo de todas as situações.

Por último, porém, mais importante, deixo o meu mais especial agradecimento à minha família por todo o apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico e pessoal. Nunca seria possível sem eles.

A todos e a cada um à sua maneira, obrigada por me terem ajudado a chegar até aqui.

ABREVIATURAS

- As** – Arsénio
Ca – Cálcio
Cd – Cádmiio
CDC – Centro de controlo e prevenção da doença
CEFCM - Comissão de Ética da NMS|FCM
DG -Diabetes Gestacional
EFSA - Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar
EUA – Estados Unidos da América
Fe – Ferro
FCM – Faculdade de Ciências Médicas
FDA – Food and Drug Administration
Hg – Mercúrio
IMC – Índice de Massa Corporal
LOD – Limite de deteção
MD – Mediana
MCG – Microgramas
MeHg - Metilmercúrio
Ni – Níquel
NMS – Nova Medical School
OMS – Organização Mundial de Saúde
Pb – Chumbo
PE- Pré-eclâmpsia
PNUA - Programa das Nações Unidas para o ambiente
QI - Quociente de Inteligência
RCF – Restrição de crescimento fetal
RNS - Espécies reativas de nitrogénio
ROS - Espécies reativas de oxigénio
T1 – *Time-point 1*
T2 – *Time-point 2*
UE – União Europeia
Zn – Zinco

ABSTRACT

Introduction: Heavy metals are a group of chemical elements that occur naturally in the environment, however, they can also result from human activity. Data demonstrating exposure of humans and animals to heavy metals is well known, however, evidence of the effects of such exposure on maternal and fetal health is limited. The concern with the nutrition of pregnant women is nowadays one of the top investigation priorities, once food can be a source of exposure to heavy metals. Since intrauterine life is one of the phases with the highest risk of exposure to contaminants, it is urgent to determine the exposure of pregnancy women in order to understand how these elements can affect maternal and fetal health.

Objectives: Evaluate the levels of exposure to heavy metals (As, arsenic; Cd, cadmium; Hg, mercury; Ni, nickel; and Pb, lead) in the 1st and 3rd trimester of pregnancy, and identify the main determinants of exposure to these metals and assess their relationship with the health status of the pregnant woman and different outcomes at birth.

Methodology: For this study, was used data collected by the IoMum project, a prospective cohort study carried out with pregnant women in the Lisbon region. The concentration of metals in the urine was determined at 2 stages of pregnancy and for the evaluation of the determinants of exposure to these metals, were used data collected through the applied questionnaires, as well as the data collected from the baby at birth. The sample size obtained in T1 and T2 was 608 and 351 pregnant women, respectively. The characterization of the sample, as well as the determinants of exposure and levels of exposure to heavy metals in T1 and T2, was carried out using descriptive statistics.

Results: The metals detected in the highest percentage in the urine were Ni, As and Hg. As was the metal detected in the highest concentration in both trimesters. Ni, Cd and Hg showed concentrations at T1 higher than at T2. Significant differences were observed between the concentration of As, Hg, Ni and Pb and the frequency of fish intake and between the concentration of As and Ni and the type of water consumed. Significant differences were also observed between the frequency of house cleaning and the concentrations of Cd and Pb, and lower concentrations of Ni, Cd and Pb were observed in women who reported living in houses located in a rural environment. Pregnant women who reported pregnancy complications had higher Pb concentrations and women who reported childbirth complications had higher Ni concentrations.

Conclusion: The results demonstrate a decreasing concentration of most of the heavy metals analyzed during pregnancy and the existence of predictors of dietary and environmental exposure to be considered and limited in order to prevent complications during pregnancy and childbirth.

Key Words: In utero exposure; Pregnancy; Heavy Metals; Portugal

RESUMO

Introdução: Os metais pesados são um grupo de elementos químicos que surgem de forma natural no ambiente, porém, podem também resultar da atividade humana. Os dados que demonstram a exposição dos seres humanos e animais aos metais pesados são bem conhecidos, porém, a evidência dos efeitos dessa exposição na saúde materna e fetal é limitada. A preocupação com a alimentação da mulher grávida é hoje em dia uma das prioridades de investigação uma vez que os alimentos podem ser uma fonte de exposição. Sendo a vida intrauterina uma das fases de maior risco de exposição a estes contaminantes é premente determinar a exposição das mulheres grávidas de forma a compreender a forma como estes elementos afetam a saúde materna e fetal.

Objetivos: Determinar os níveis de exposição a metais pesados (As, arsénio; Cd, cádmio; Hg, mercúrio; Ni, níquel; e Pb, chumbo) no 1º e 3º trimestre de gravidez, identificar os principais determinantes de exposição a estes metais e avaliar a sua relação com o estado de saúde da mulher grávida e diferentes *outcomes* à nascença.

Metodologia: Neste estudo foram utilizados os dados recolhidos pelo projeto IoMum, um estudo coorte prospetivo que decorreu em mulheres grávidas na região de Lisboa. A concentração de metais na urina foi determinada em 2 momentos da gravidez e para a avaliação dos determinantes de exposição a estes metais, foram utilizados os dados recolhidos através dos questionários aplicados, assim como os dados recolhidos do bebé à nascença. O tamanho amostral obtido em T1 e T2 foi de 608 e 351 mulheres grávidas, respetivamente. A caracterização da amostra, bem como, dos determinantes e níveis de exposição a metais pesados em T1 e T2 foi realizada com recurso à estatística descritiva.

Resultados: Os metais detetados em maior percentagem na urina foram o Ni, o As e o Hg. O As foi o metal detetado em maior concentração em ambos os trimestres. O Ni, o Cd e Hg apresentaram concentrações em T1 superiores face a T2. Foram observadas diferenças significativas entre a concentração de As, Hg, Ni e Pb e a frequência de ingestão de peixe e entre a concentração de As e Ni e o tipo de água consumida. Foram também observadas diferenças significativas entre a frequência de limpeza de casa e as concentrações de Cd e Pb e menores concentrações de Ni, Cd e Pb em mulheres que reportaram residir em casas inseridas em ambiente rural. Mulheres grávidas que reportaram complicações na gravidez apresentaram maiores concentrações de Pb e mulheres que reportaram complicações no parto apresentaram maiores concentrações de Ni.

Conclusão: Os resultados demonstram uma concentração de metais pesados maioritariamente decrescente no decorrer da gravidez e a existência de preditores de exposição alimentar e ambiental a considerar e a limitar, no sentido de prevenir complicações no decorrer da gravidez e do parto.

Palavras chave: Exposição *in utero*; Gravidez; Metais Pesados; Portugal

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iii
ABREVIATURAS.....	iv
ABSTRACT.....	v
RESUMO.....	vi
ÍNDICE.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	ix
1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1Contaminantes.....	1
1.2Metais pesados e gravidez.....	4
1.2.1 Arsénio.....	7
1.2.2 Mercúrio.....	8
1.2.3 Cádmió.....	11
1.2.4 Chumbo.....	13
1.2.5 Níquel.....	15
2.OBJETIVOS.....	17
3.METODOLOGIA.....	17
4.RESULTADOS.....	21
4.1Caracterização da Amostra.....	21
4.2Caracterização dos níveis de exposição a metais pesados.....	27
4.3Associações entre a concentração de metais pesados e as características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida (T1)	28
4.4Associações entre a concentração de metais pesados em T1 e os <i>outcomes</i> à nascença.....	32
4.5Associações entre a concentração de metais pesados e as características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida (T2)	36
4.6Associações entre a concentração de metais pesados em T2 e os <i>outcomes</i> à nascença.....	40
5.DISSCUSSÃO.....	43
5.1Arsénio.....	44
5.2Mercúrio.....	45
5.3Cádmió.....	47
5.4Chumbo.....	48

5.5Níquel	50
6.CONCLUSÃO	53
7.REFERÊNCIAS	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentrações de metais na urina de mulheres grávidas em diferentes estudos já realizados (adaptada de um estudo realizado em mulheres grávidas, em Espanha) (22).....	7
Tabela 2 - Fontes alimentares dos diferentes metais pesados.....	16
Tabela 3 - Caracterização da Amostra	21
Tabela 4 - Caracterização de hábitos alimentares e estilo de vida	22
Tabela 5 - Características sociodemográficas e ambientais.....	22
Tabela 6 - Características de exposição a substâncias no último mês.....	23
Tabela 7 - Caracterização da gravidez.....	25
Tabela 8 - Caracterização dos outcomes à nascença	26
Tabela 9 - Classificação antropométrica de acordo com idade gestacional.....	26
Tabela 10 - Concentração de metais pesados na urina em T1 e T2	27
Tabela 11 - Associações entre a concentração urinária de metais pesados em T1 e a idade e o IMC.....	28
Tabela 12 - Comparação dos níveis de exposição com as diferentes características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida em T1	28
Tabela 13 - Associações entre a concentração urinária de metais pesados em T1 e os diferentes outcomes à nascença	32
Tabela 14 - Comparação dos níveis de exposição em T1 com os diferentes outcomes à nascença	32
Tabela 15 - Associações entre a concentração urinária de metais pesados em T2 e a idade e o IMC.....	36
Tabela 16 - Comparação dos níveis de exposição com as diferentes características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida em T2.....	36
Tabela 17 - Associações entre a concentração urinária de metais pesados em T2 e os diferentes outcomes à nascença	40
Tabela 18 - Comparação dos níveis de exposição em T2 com os diferentes outcomes à nascença	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Principais interações do Cd com micronutrientes (21)	13
---	----

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contaminantes

Os produtos químicos fazem parte do nosso dia-a-dia. Toda a matéria viva e inanimada é composta de produtos químicos e praticamente todos os produtos manufaturados envolvem o seu uso. Podem, quando usados adequadamente, contribuir significativamente para a melhoria da nossa qualidade de vida, saúde e bem-estar. Porém, existem outros que são altamente perigosos e que podem afetar negativamente a nossa saúde e meio ambiente quando geridos de forma inadequada.

A produção e o uso de produtos químicos é crescente em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento e tal resultará num maior efeito negativo sobre a saúde se a gestão adequada da utilização destes produtos não for assegurada (1). A crescente poluição originada pela industrialização expõe a população mundial a severos agentes tóxicos como o caso dos metais pesados, hidrocarbonetos orgânicos e pesticidas. Diariamente, a população na sua generalidade encontra-se exposta a estes contaminantes de diversas formas, tais como, lixo industrial, inalação de ar e ingestão de água contaminada, exposição a solos contaminados, e consequente consumo de alimentos contaminados (2).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a ação multissetorial é urgente e necessária para proteger a saúde humana dos efeitos nocivos destes produtos.

Os metais pesados são um grupo de elementos químicos com propriedades metálicas que surgem de forma natural no ambiente e estão presentes na crosta terrestre (solo, água e atmosfera). De uma forma geral, estes elementos são essenciais à vida, porém, podem tornar-se tóxicos. O seu perigo para os seres vivos e para o ambiente fica a dever-se ao facto de não poderem ser degradados, nem química nem biologicamente, tendo tendência a acumular-se nos organismos vivos. A sua produção e disseminação pode ocorrer de forma natural ou resultar de atividade humana (agricultura, indústria, produção alimentar, entre outros). A atividade mineira, a produção industrial (refinarias petrolíferas, produção de pesticidas e a indústria química) e os subprodutos de transporte e combustão provenientes das estações de energia e carvão são as principais fontes destes metais (3,4). As produções agrícolas são uma das maiores e mais importantes componentes da nossa alimentação e podem incluir uma variedade de metais considerados como necessários, mas também outros considerados como perigosos, derivado da sua utilização nas propriedades do meio de cultivo. A exposição humana a metais pesados ocorre principalmente por meio de vegetais comestíveis, que representam cerca de 90% da ingestão total destes metais, sendo que os restantes 10% advêm do contacto dérmico e inalação de ar poluído. A sua propagação e contaminação ocorre através do ar, onde os metais pesados se concentram em pequenas partículas inaláveis, mas também da água ou dos solos. Devido à

crescente necessidade de produção alimentar nas últimas décadas, a segurança alimentar tornou-se uma grande preocupação de saúde pública. A cadeia alimentar está constantemente a ser contaminada com elementos essenciais e não essenciais em resultado do uso excessivo de químicos agrícolas, águas residuais municipais, efluentes industriais e esgoto para irrigação (4,5).

De acordo com o sistema classificação de toxicidade da *Agency for Toxic Substances and Disease*, os metais pesados e metalóides tais como o arsénio (As), chumbo (Pb) e cádmio (Cd) presentes no meio ambiente, são considerados como não essenciais, não possuindo qualquer papel útil nas plantas, animais ou seres humanos e são classificados como classe um, dois e sete, respetivamente, de acordo com escala de classificação de toxicidade numerada por ordem crescente de um a sete. No caso de fontes minerais e elementos como o cobre, crómio, ferro (Fe), manganês e zinco (Zn), os mesmos são considerados como essenciais para os animais e seres humanos uma vez que estão envolvidos numa variedade de funções metabólicas, enzimáticas, hormonais, entre outras. A poluição ambiental causada pelos metais pesados é persistente, silenciosa e de longo termo. Tal como mencionado anteriormente, pelo facto de não serem biodegradáveis e possuírem uma vida longa, as espécies biológicas não são capazes de os decompor e os mesmos persistem provocando riscos para a saúde. A bioacumulação de metais pesados nos vegetais apresenta um elevado risco de saúde devido à sua capacidade de transporte e migração de solos e águas poluídas para a cadeia alimentar. As propriedades dos solos são cruciais na produção alimentar e a poluição de metais pesados desses locais, bem com a sua bioacumulação e subsequente absorção nas culturas alimentares, apresenta preocupações ambientais e de saúde substanciais, especialmente em países pobres. Os riscos de saúde associados aos metais tóxicos estão dependentes da concentração destes metais e da cronicidade da sua exposição. Mesmo em baixas quantidades, a exposição prolongada e crónica a metais perigosos, pode causar problemas de saúde. É, como tal, necessário ter em linha de conta fatores como: a quantidade a que se está exposto, o modo de exposição, a forma química do metal, a idade do indivíduo e o seu estado nutricional e de saúde (5,6).

A redução de emissões de metais pesados é um foco internacional e da União Europeia (UE). Apesar das concentrações do ambiente se encontrarem acima dos valores limite em apenas algumas áreas da Europa, a deposição atmosférica de metais pesados leva à exposição de ecossistemas e organismos e à bioacumulação na cadeia alimentar com efeitos prejudiciais na saúde humana (7).

De acordo com os compromissos da UE relacionados com a convenção do ar, a criação de legislações específicas para este tema levou à redução de emissões de metais pesados por toda a Europa. Com o objetivo de reduzir as concentrações de metais pesados no ambiente, bem como as suas emissões, existem instrumentos legais e outros complementares para o controlo das emissões nas fontes mais significativas, que incluem valores limite de emissão (por exemplo,

ao nível dos processos de combustão em atividades industriais, entre outros). Entre 2005 e 2019, as emissões mantiveram-se em nível descendente, com as emissões de Pb a reduzirem em 44%, as emissões de mercúrio (Hg) em 45% e as emissões de Cd em 33% em todos os países membros da UE. Particularmente em Portugal, observou-se uma redução de cerca de 24% na emissão de Cd, 28% de Hg e 20% de Pb (4,7).

Em Portugal, de forma a garantir o cumprimento da legislação comunitária, as concentrações de As, Cd e níquel (Ni) no ambiente são objeto de regulamentação e controlo através do Decreto-Lei n.º 102/2010, de 23 de setembro (4).

De acordo com a UE, o Regulamento (CE) n.º 1881/2006 de 19 de dezembro e o Regulamento (EU) 2015/1006 da Comissão de 25 de junho fixam os teores máximos de certos contaminantes permitidos nos géneros alimentícios, nomeadamente de metais pesados (Pb, Cd, Hg, estanho na forma inorgânica e As na forma inorgânica) (8,9).

Segundo a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) (2004), a exposição aos metais varia de país para país e as estimativas de consumo na Europa estão de acordo com os limites de ingestão segura estabelecidos internacionalmente, porém, são ainda necessários mais estudos relativos ao consumo alimentar nos grupos populacionais mais vulneráveis, tais como as mulheres em idade fértil que pretendem engravidar e as grávidas (10).

Os dados que reportam e demonstram a exposição dos seres humanos e animais aos metais pesados são muito bem conhecidos, porém, a evidência dos efeitos dessa exposição na saúde materna e fetal é limitada. Devido à sua elevada toxicidade, o Pb, o As, o Cd, o cromo e o Hg são considerados pela OMS, uma preocupação de saúde pública (11). Nomeadamente o Hg, Pb e Cd são um caso de elevada preocupação devido à sua habilidade de percorrer grandes distâncias na atmosfera. Mesmo a baixos níveis de exposição, estes metais são considerados tóxicos a nível sistémico com capacidade de afetar e danificar múltiplos órgãos, através do mecanismo de stress oxidativo, provocar danos neurológicos, alteração do DNA, alteração do metabolismo da glicose e inclusive interferir com elementos essenciais (3,12). Em especial no sexo feminino, são já vários os estudos conduzidos pela OMS que demonstram que mais de 10% das mulheres estão em risco de infertilidade devido à sua exposição a metais pesados, nomeadamente, Pb, Hg, Cd e outros poluentes, considerados como os contaminantes ambientais com maior capacidade de causar dificuldades e distúrbios reprodutivos (5). São inclusive considerados como “prováveis” agentes cancerígenos de acordo com a *US Environmental Protection Agency* e a *International Agency for Research on Cancer* (13).

1.2 Metais pesados e gravidez

A gravidez, segundo a OMS, consiste num período de nove meses (40 semanas), durante o qual ocorre o desenvolvimento e a maturação do embrião no útero da mulher (14). A implicação/influência do ambiente materno na saúde do feto é amplamente conhecida. Considerando a saúde reprodutiva como um processo contínuo desde a produção de gâmetas e fertilização passando pela fase intrauterina e culminado no desenvolvimento pós-parto, é importante considerar o papel que estes poluentes podem ter no balanço endócrino e metabólico nesta fase tão delicada. A vida intrauterina é considerada a fase de desenvolvimento humano na qual ocorre o processo de divisão e diferenciação celular. Caso ocorra exposição do feto a metais pesados na fase da organogénese, os mesmos podem provocar alterações estruturais e anatómicas permanentes, sendo que, caso essa exposição ocorra na fase após a organogénese ter ocorrido, os danos podem ocorrer a nível funcional. Para que o crescimento de um feto seja saudável é essencial que as mães tenham uma nutrição cuidada, um cuidado e tratamento pré-natal adequado e um meio ambiente “limpo”. Em conjunto, estas medidas podem prevenir, identificar e tratar as condições que possam ser a causa de múltiplas condições/consequências, de entre as quais se destaca o baixo peso à nascença. A adoção de práticas alimentares, estilo de vida e ambientais consideradas como saudáveis, permitirá promover o cumprimento da meta nutricional da Assembleia Mundial de Saúde, de redução do baixo peso à nascença em 30% entre 2012 e 2025 (15,16).

Em 2015, 20.5 milhões de crianças, numa percentagem estimada de 14,6% dos bebés que nasceram a nível mundial no ano referido, sofreram de baixo peso à nascença, o que se traduziu numa maior probabilidade de morte durante o seu primeiro mês de vida, ou, em caso de sobrevivência, a possibilidade de consequências a longo prazo como dificuldades no crescimento, baixo Quociente de Inteligência (QI) e diagnóstico de doenças crónicas na fase de vida adulta como obesidade e diabetes (16).

A existência de uma alimentação saudável e, ao mesmo tempo, consciente e informada, relativamente ao seu potencial tóxico é fundamental, uma vez que, o feto é particularmente vulnerável à exposição a contaminantes provenientes da dieta materna através da placenta, o que se pode traduzir em alterações do seu desenvolvimento, com consequências inclusive na primeira infância e vida adulta (17). Na tabela 2, encontra-se exposto um resumo das principais fontes alimentares de determinados metais pesados.

A exposição fetal aos fatores do meio ambiente ocorre através do líquido amniótico, placenta e cordão umbilical. Embora a placenta possa atuar como um transportador seletivo que impede a passagem de substâncias potencialmente tóxicas para o feto em desenvolvimento, está amplamente demonstrado que a mesma não é totalmente impermeável, o que significa que alguns contaminantes ambientais podem atravessar livremente a barreira placentária, dos quais se destacam, o As, Hg, Cd e Pb (12). Em alguns casos, a placenta pode inclusive ampliar a exposição

materna, dependendo do mecanismo de transporte através da placenta, da ligação proteica do químico no sêrum materno e fetal e das características físico-químicas do agente (18). Particularmente no caso do Pb, foi descoberta a sua capacidade de facilmente atravessar a barreira placentária através de difusão passiva, porém, no caso do Hg o papel da placenta como barreira ainda não é totalmente claro. Aquilo que se demonstrou, foi a presença de níveis de metilmercúrio (MeHg) no cordão umbilical duas vezes mais elevados do que no ambiente materno. O Cd, Pb e Hg são conhecidos pela capacidade de alterar o equilíbrio materno-fetal, com potencial de causar impacto negativo no recém-nascido a longo termo. No caso do Pb e do Cd, é reportada a sua associação com o baixo peso à nascença e reduzido comprimento e perímetro cefálico do feto. No caso do Hg, o que parece é que o mesmo não afeta o crescimento intrauterino, porém, tem sido associado a um risco aumentado de parto pré-termo (12,19).

De acordo com alguns dados disponíveis, é igualmente conhecido o impacto dos metais pesados no funcionamento da placenta, através do seu papel no stress oxidativo e formação indireta de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) que conduzem a um fenómeno de peroxidação lipídica, alteração do DNA e toxicidade celular, que no seu conjunto determinam um processo inflamatório intrauterino e que pode afetar as mudanças fisiológicas durante a gravidez e a fase de divisão e diferenciação celular fetal, provocando casos de aborto espontâneo, toxidade e anemia (20).

O peso à nascença e o comprimento gestacional são importantes preditores da saúde neonatal e infantil. O risco de mortalidade de crianças com baixo peso para a idade gestacional, independentemente da mesma, é quatro a cinco vezes maior (18).

O nascimento de bebês pré-termo, definido com o nascimento antes de completadas as 37 semanas de gestação, é um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial, devido à sua elevada incidência e conseqüente elevada morbidade e mortalidade. As suas causas são multifatoriais e, na maioria dos casos, parece ocorrer devido a uma complexa conjugação de fatores genéticos, ambientais e maternos, contudo, a sua etiologia permanece por compreender. A incidência de nascimento pré-termo atinge cerca de 5% na maioria dos países europeus e cerca de 18% em alguns países do sul da Ásia e África Sub-sariana. Por sua vez, os Estados Unidos da América (EUA) são um dos 10 países no mundo com o maior número de nascimentos pré-termo (20). O nascimento pré-termo está associado a cerca de metade do número total de defeitos neurológicos congênitos. De acordo com um estudo multicêntrico prospetivo, bebês nascidos com defeitos congênitos eram mais propensos a nascer prematuros ou muito prematuros e mais propensos a ter baixo ou muito baixo peso ao nascer. Crianças com baixo peso à nascença experienciam tempos de internamento mais prolongados à nascença e um risco bastante aumentado de síndrome de dificuldade respiratória. A restrição de crescimento intrauterina foi identificada como um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão, doença

cardíaca, doença pulmonar e desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, desenvolvendo assim a necessidade de compreender o impacto de *outcomes* adversos à nascença ao longo do ciclo de vida da criança (18).

Nas últimas décadas, as associações entre a exposição pré-natal a metais pesados e resultados adversos ao nascimento têm sido crescentemente estudadas. Em muitos estudos, a exposição pré-natal ao As, ao Cd e ao Pb foi inversamente associada a parâmetros antropométricos de recém-nascidos, como peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento, bem como, ao aumento da probabilidade de parto prematuro (20).

Como ação preventiva das consequências adversas provocadas pela exposição a metais pesados, uma das estratégias mais comumente aplicada é a toma de suplementos nutricionais ricos em vitaminas e minerais. Os micronutrientes, como algumas vitaminas e minerais, podem alterar a resposta do organismo ao metal tóxico através da alteração no seu processo de metabolismo e transporte, inclusive através da interação com os metais no seu local primário de ação. Exemplos deste tipo de interações incluem os efeitos do Cálcio (Ca) no Pb, do fosfato no arsenato e do Zn no Cd. Nestes casos, o metal tóxico exerce o seu efeito através da interação com a ação do composto essencial. Maior quantidade de Pb é absorvido por indivíduos com uma dieta pobre em Ca face a indivíduos que o incluem em quantidades adequadas. A metionina, por sua vez, pode prevenir a toxicidade do sistema nervoso central pelo MeHg através do bloqueio de transporte do complexo MeHg – cisteína para o cérebro. No caso do Zn, o mesmo parece aumentar a síntese de metalotionina, uma proteína que sequestra o Ca e previne hepatotoxicidade aguda, conduzindo a uma toxicidade crônica renal uma vez que o complexo Cd- metalotionina é excretado pelo fígado e absorvido pelo rim. De uma forma geral, existe um número de possíveis interações dos micronutrientes com mecanismos secundários de toxicidade de metais considerados não essenciais. Um outro exemplo prende-se com o efeito protetor da vitamina E na toxicidade do MeHg. Pelo facto de ser um antioxidante, parece prevenir a produção de ROS pelo MeHg (21).

Na tabela abaixo (Tabela 1) podem encontrar-se de forma resumida, as concentrações de metais na urina em mulheres grávidas, em alguns estudos já realizados.

Tabela 1 - Concentrações de metais na urina de mulheres grávidas em diferentes estudos já realizados (adaptada de um estudo realizado em mulheres grávidas, em Espanha) (22)

Estudo	Tamanho da amostra	País	Anos	Descritivo	As($\mu\text{g/L}$)	Cd($\mu\text{g/L}$)	Ni($\mu\text{g/L}$)	Pb($\mu\text{g/L}$)	Hg($\mu\text{g/L}$)
Lozano et al (22)	1346	Espanha	2004-2008	Média	34,43	0,23	1,27	1,14	--
Hinwood et al (23)	172	Austrália	2008-2011	Média	--	0,74	--	0,66	--
Osorio-Yáñez et al (24)	558	EUA	1996-2008	Média	18,95*	0,29*	--	--	--
Wang et al (25)	7359	China	2012-2014	Média	15,01	0,31	--	1,81	--
Dereumeaux et al (26)	990	França	2011	Média	11,04	0,12	1,38	--	--
Shirai et al (27)	78	Japão	2007-2008	Média	76,90*	0,77*	--	0,48*	
Ashrap et al (28)	1285	Porto Rico	2011-2017	Média	10,90	0,12	5,40	0,25	0,60
Bocca et al (29)	49	Espanha	2006-2008	Mediana	18	0,5	1,20	0,7	0,5
Mar Wai et al (30)	419	Burma	2016	Mediana	74*	0,86*	--	1,8*	--

*concentração apresentada em Microgramas $\mu\text{g/g}$ creatinina

1.2.1 Arsénio

O As é um metal, sendo os seus compostos geralmente sólidos, incolores e com solubilidade variável na água. Este metal pesado persiste no ambiente, acumula-se nos organismos vivos e, em altas concentrações, é tóxico para a vida selvagem. Encontra-se abundantemente distribuído pelo planeta e pode ser libertado para a água e atmosfera de forma natural ou decorrente da atividade do homem. O As e seus compostos são principalmente usados em pesticidas agrícolas, conservantes de madeira, vidro, ligas metálicas, bronzadores e pirotecnia, sendo a queima de combustíveis fósseis em centrais elétricas uma das principais fontes da sua emissão. Na natureza, o As é encontrado nos solos, rochas e águas subterrâneas (4,31).

A maior fonte de exposição ao As inorgânico parece estar relacionada com o consumo de água proveniente de aquíferos contaminados com este metal e no caso do As orgânico, a sua maior fonte de exposição está relacionada com o consumo de peixe e marisco. Pelo facto do As orgânico ser rapidamente eliminado pelo organismo, parece ser-lhe atribuído um menor risco para a saúde. A contaminação de As inorgânico em água apta para consumo, ar, alimentos e bebidas é

um dos maiores problemas de saúde pública que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Por sua vez, a exposição prolongada do homem a certos compostos de As inorgânico pode causar neoplasia da pele e do pulmão, provocando, quando em contacto direto com a pele, queimaduras e irritação. Em concentrações acima dos 50 µg/L, o As inorgânico foi associado a elevado risco de cancro, doenças cardiovasculares, elevada pressão arterial, anemia na gravidez, diabetes na idade adulta e problemas no neuro desenvolvimento. Em concentrações de cerca de 10 µg/L, o mesmo é considerado seguro pela OMS, porém, parece ter ainda a capacidade de promover o desenvolvimento de doença oncológica e de causar elevação da pressão arterial em mulheres, 6 semanas após o parto (4,32).

É sabida a capacidade deste metal em atravessar facilmente a placenta e foi demonstrado em estudos laboratoriais em animais, a sua capacidade de aumentar o risco de complicações no crescimento fetal e mortalidade infantil. A sua exposição durante a gravidez parece contribuir para o atraso no crescimento intrauterino através da produção acentuada de stresse oxidativo. Casos reportados em diversos países como Suécia, Hungria, Taiwan e Chile, demonstram associações entre a exposição a elevados níveis de As e a ocorrência de abortos espontâneos e nascimento de bebés pré-termo. A exposição a este metal parece estar relacionada com o baixo peso à nascença, a idade gestacional e alterações no desenvolvimento. Numa revisão sistemática conduzida por Quansah R. et al, foram encontradas associações positivas entre a exposição ao As e os casos de aborto espontâneo, baixo peso à nascença, e mortalidade neonatal e infantil, porém, os autores referem que a interpretação de associações de elevadas doses de As em água para consumo são limitadas por problemas ao nível da metodologia utilizada nos artigos originais e pelo limitado número de estudos que avaliam a dose resposta (32,33,34).

Após ocorrer a sua exposição, o As é maioritariamente absorvido via oral e inalatória. O As e os seus metabolitos distribuem-se por todos os órgãos, não demonstrando tendência para acumulação num determinado órgão em particular. No caso do As orgânico, o mesmo é metilado no organismo e rapidamente excretado pela via urinária, não representado, na maioria dos casos, perigo de toxicidade. A maior parte do As inorgânico (45-85%) sofre um processo de metabolismo limitado e é excretado na urina, pelo período de um a três dias, sendo que pequenas quantidades são excretadas nas fezes. Por outro lado, também pode ser excretado através do suor e através da camada de células mais externa da pele, epiderme. Fica concentrado nas unhas e cabelo, devido à sua ligação a proteínas que contém grupos sulfidrílo (35).

1.2.2 Mercúrio

O Hg é um metal considerado tóxico para a saúde humana, representando uma ameaça particular ao desenvolvimento da criança no útero e no início da vida. Devido à sua persistência, capacidade de transporte a longa distância e ao potencial de bioacumulação no ambiente, o Hg e seus compostos são considerados poluentes muito perigosos e altamente tóxicos para a vida selvagem, plantas e microrganismos. Existe em diversas formas: elementar (ou metálico);

inorgânico (por exemplo, cloreto de mercúrio); e orgânico (por exemplo, metil- e etilmercúrio) (36). É comumente utilizado no fabrico de termómetros, baterias e como componente para a produção de gás cloro e soda cáustica (4).

Os níveis de Hg cresceram consideravelmente desde o início da era industrial e atualmente encontram-se presentes no meio ambiente e alimentos de forma global. Inclusive em regiões do planeta nas quais ocorre uma baixa emissão deste metal como o Ártico, a população é igualmente afetada devido ao mecanismo de transporte global. De acordo com a *GreenPeace* (1998), 40 a 80 mil pessoas podem estar a sofrer consequências em resultado do consumo de alimentos contaminados.

As emissões de Hg para o meio ambiente resultam principalmente da atividade humana. Particularmente no caso da exposição, a forma mais prejudicial ao ser humano ocorre através da inalação de vapores de Hg elementar ou MeHg (podem facilmente atingir o cérebro, com efeitos extremamente adversos para a saúde humana) resultantes de sistemas de aquecimento residencial, incineradores de resíduos, combustão de carvão, produção de baterias e como resultado da mineração de Hg, ouro e outros metais (4). Estudos recentes sugerem que as atividades antropogénicas contribuíram para o crescimento do nível de Hg presente na atmosfera, nas áreas industriais e nos meios que as rodeiam, e que, inclusive, os níveis de deposição deste metal cresceram 2 a 10 vezes mais nos últimos 200 anos. Uma vez no ambiente, o Hg elementar é naturalmente transformado em MeHg (forma altamente tóxica de Hg) que sofre um processo de bioacumulação em peixes e mariscos (3,36).

A contaminação de Hg nos solos é uma preocupação atual pela sua difusão em águas subterrâneas e conseqüente risco associado do seu consumo através dos alimentos em cru. Apesar de alimentos como os grãos e produtos químicos como os pesticidas, fungicidas e inseticidas serem reportados como fontes de MeHg, sabe-se que a maioria da exposição humana a este elemento ocorre devido ao consumo de peixes contaminados com este metal. A sua concentração é mais elevada nas espécies do topo da cadeia alimentar devido aos processos de bioacumulação e bio-magnificação (34,37).

O pescado, alimento amplamente consumido em Portugal, pode ser veículo de metais pesados, pelo que é essencial conhecer a evidência científica relativamente à segurança do seu consumo. Numa publicação realizada pela *Food and Drug Administration* (FDA), é alertada a importância da escolha de pescado com baixo teor de mercúrio essencialmente pelos grupos mais vulneráveis (mulheres grávidas, mulheres a amamentar e crianças). Segundo o grupo de estudos para a prevenção da exposição ao MeHg em Espanha, as mulheres grávidas, em lactação e as crianças até aos 14 anos de idade devem evitar o consumo dos seguintes peixes: atum patudo, atum vermelho, cação, linguado, lúcio, marlim, peixe-boi, espadarte, pata roxa, olho de vidro, tubarão e tintureira. Por sua vez, Kimákova et al consideram o tubarão, peixe-espada e cavala

provenientes do Golfo do México não apropriados para crianças, mulheres em idade fértil, grávidas e mães que amamentam. Em Portugal, inclusive, o manual de Alimentação e Nutrição na gravidez, produzido pelo Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável realiza uma recomendação muito importante relativa à frequência e tipologia de pescado a consumir (37,38,39).

Sob outra perspectiva, é igualmente conhecida a importância do consumo de pescado na idade jovem. A eliminação ou redução significativa do consumo de peixe pode incorrer em prejuízos no desenvolvimento neuronal do feto, uma vez que este grupo alimentar é rico em proteína, vitaminas e minerais, para além de ser a principal fonte alimentar de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa ω -3 que apresentam um potencial anti-inflamatório e características neuro protetoras. São já várias as publicações e *guidelines* produzidas e publicadas por agências de saúde que encorajam o consumo de peixe durante a gravidez e que, simultaneamente, alertam para a necessidade de redução do risco de exposição ao Hg e outros potenciais contaminantes tóxicos (40).

Em resultado da exposição a este metal, podem ocorrer danos em diversos órgãos, nomeadamente, cérebro, coração, pulmões e rins, com consequências inclusive ao nível do sistema imunitário da população em todas as idades. Nos bebés e crianças, o sistema nervoso pode ser afetado, com impacto no seu neuro-desenvolvimento (40).

É também conhecido o impacto negativo do Hg na fertilidade, seja ela feminina ou masculina. Particularmente na fertilidade feminina, sabe-se que a infertilidade pode ser causada pelo impacto deste metal no aumento da produção de prolactina. Inúmeros casos reportados revelaram efeitos adversos na reprodutividade, porém, as relações causa-efeito não estão provadas e os níveis de exposição segura a Hg para as mulheres fecundadas ainda não se encontram documentados (3,41).

A maioria dos estudos realizados demonstra associações entre as concentrações de MeHg no cordão umbilical e sangue materno, o que comprova a exposição fetal e o transporte ativo deste metal pela placenta. No caso do MeHg, o mesmo é associado à redução do período de gestação, atrasos no desenvolvimento neurológico e consequente nascimento pré-termo. Estudos recentes demonstraram ainda o efeito da exposição pré-natal a concentrações reduzidas de MeHg, que se traduziram numa redução do QI e alterações no comportamento de crianças nascidas de mães nas quais foram detetados elevados níveis deste metal. A maior sensibilidade dos fetos e recém-nascidos a baixos teores de MeHg poderá justificar-se pela menor eficácia da barreira hematoencefálica, ainda não totalmente formada antes dos 6 meses de idade e efeito deletério deste metal nas células neuronais com consequente aumento do risco de atraso no desenvolvimento neurológico (42).

A neurotoxicidade provocada pelo MeHg tornou-se ainda mais evidente após a ocorrência de dois grandes incidentes no Japão e no Iraque nos quais um elevado número de crianças apresentou sintomatologia, nomeadamente alterações no neuro-desenvolvimento, associadas a mães que durante a gravidez apresentaram um consumo de cereais e peixe contaminado com este metal (40).

No mesmo sentido, um estudo de coorte desenvolvido nas ilhas Faroé demonstrou que a exposição pré-natal ao Hg através do consumo de peixe durante a gravidez estava associado a défices no neuro-desenvolvimento de crianças, tais como, uma baixa performance em alguns testes de linguagem e inteligência (43).

No projeto COPHES/DEMOCOPHES foi reportada uma concentração superior de Hg na urina de mulheres que vivem na cidade, comparativamente aos níveis encontrados na urina de mulheres que vivem em ambiente rural. Inclusive, também o estado socioeconómico parece influenciar os níveis de Hg, uma vez que as mulheres com um maior consumo de peixe e marisco são maioritariamente as mulheres com maior nível educacional (41).

No que diz respeito à sua toxico-cinética, a absorção do Hg inorgânico dá-se principalmente por via pulmonar, através da inalação, apesar de residualmente também poder ocorrer por via digestiva e cutânea. O MeHg é a forma orgânica mais importante sobre o ponto de vista da exposição para o Homem. A absorção do Hg inorgânico, proveniente dos alimentos, a nível gastrointestinal é de cerca de 15%, enquanto a absorção do MeHg é na ordem dos 90%. Tanto o Hg inorgânico como o MeHg ligam-se rapidamente à glutatona, presente na maioria das células em concentrações na ordem dos milimolar. A glutatona não impede apenas o Hg de se ligar a proteínas alvo dentro das células, mas também serve como principal método de remoção deste composto. O Hg inorgânico não absorvido, é excretado pelas fezes. Quando absorvido, é eliminado pela saliva, rins e pele (sudorese). O MeHg é excretado essencialmente através das fezes após a sua excreção pela vesícula biliar e pelas células epiteliais (44,45).

1.2.3 Cádmi

O Cd é um metal maleável, que ocorre na natureza em forma mineral com outros elementos como o oxigénio, o cloro e o enxofre. O Cd e seus compostos são usados no fabrico de baterias (Ni-Cd), chapas metálicas resistentes à corrosão, pigmentos, plásticos e ligas metálicas de baixo ponto de fusão. Segundo a OMS, é considerado uma preocupação de saúde pública pela capacidade de persistir no meio ambiente e consequente bioacumulação na cadeia alimentar. Existe no meio ambiente em níveis considerados como baixos, porém, a atividade humana contribuiu para o seu aumento exponencial no meio ambiente através do processamento de metais (Zn, alumínio, ferro e aço), atividade mineira, reciclagem de baterias, combustão de combustíveis fósseis em centrais de energia e inceneração de lixo/reciclagem. Como referido, tem a capacidade de percorrer grandes distâncias na atmosfera e é facilmente assimilado e

acumulado em organismos como crustáceos e moluscos, penetrando desta forma na cadeia alimentar. A poluição aquática deste metal ocorre através de um processo de absorção de lixo resultante da indústria e do escoamento de sedimentos do solo (4,46).

De acordo com a Programa das Nações Unidas para o Ambiente (PNUA), os alimentos (particularmente as culturas agrícolas de arroz, os vegetais de cor verde escura (como os espinafres), as batatas, grãos de soja e sementes de girassol) contribuem em cerca de 90% para a exposição da população, nomeadamente não fumadora, a este metal. Adicionalmente, e de encontro ao acima exposto, a elevada ingestão de marisco e vísceras de animais marinhos, parece também contribuir para uma elevada ingestão deste metal (3,47).

Desta forma, a exposição da população a este metal ocorre essencialmente através da ingestão de alimentos e água contaminada, bem como, pela inalação direta ou indireta de tabaco e inalação de ar contaminado junto a áreas fabris. A sua toxicidade em plantas e animais acontece após exposições elevadas por longos períodos, podendo causar no homem danos graves no sistema osteoarticular, rins, fígado e pulmões. É um metal classificado como cancerígeno para o ser humano e a sua característica mais perigosa prende-se com a sua acumulação ao longo da vida, uma vez que possui uma semi-vida de 17 a 30 anos nos humanos (5,34,47).

Consequentemente, a exposição pré-natal ao Cd pode prejudicar a produção de hormonas esteroides, tais como o estrogénio e a progesterona, com implicações no crescimento e desenvolvimento fetal (48). Inclusive, num estudo realizado numa população de mulheres grávidas em Myanmar, foi detetada uma exposição pré-natal ao Cd elevada, associada positivamente com baixo peso à nascença (30). Um outro estudo, demonstrou que a concentração de Cd em mulheres que desenvolveram gravidez pré-termo era superior quando comparado com gravidezes de termo. Tal foi atribuído à elevada concentração de Cd no solo. A maioria dos estudos realizados demonstra associações entre o baixo peso à nascença e a elevada concentração de Cd encontrada no sangue materno e placenta (49).

Após a exposição a este metal, a sua absorção no organismo humano ocorre essencialmente a nível dérmico, respiratório e gastrointestinal. Esta absorção a nível gastrointestinal, está aumentada na presença de uma dieta pobre em Ca, Fe ou pobre em proteína e, em geral, as mulheres apresentam concentrações sanguíneas mais elevadas de Cd absorvido do que os homens. Uma vez absorvido, o Cd é transportado pelos eritrócitos até ao fígado onde é depositado. Uma vez no fígado, liga-se a uma proteína de baixo peso molecular formando o complexo cádmio-metalotionina, sendo transportado do fígado para os rins onde, apesar de ser filtrado pelos glomérulos renais, é reabsorvido nos túbulos proximais e depositado nos lisossomas das células dos túbulos proximais. Este complexo presente nos lisossomas é lentamente catabolizado e provoca toxicidade renal. O mecanismo exato como o Cd provoca toxicidade é desconhecido. A

sua excreção é muito lenta e ocorre principalmente através da via urinária e intestinal, que por sua vez aumenta com a idade (44,50).

Relativamente à sua interação com micronutrientes, o que se sabe é que o mesmo interage essencialmente com o Zn, Fe, Ca e cobre (Figura 1), dos quais se destaca a sua interação com o Zn pela sua similaridade. O Cd compete com o Zn ao nível da absorção gastrointestinal e tem um efeito inibitório na atividade de enzimas que contenham Zn, interferindo no seu metabolismo. Num estudo conduzido no sul de Espanha, foi possível observar uma redução dos níveis de Zn plasmático em mulheres com uma exposição não ocupacional ao Cd, reforçando a importância da suplementação deste mesmo nutriente nos últimos dois trimestres da gravidez (21).

Table 1. Major cadmium interactions with micronutrients and other dietary components.

Metal	Toxicity	
Cd	Anemia, osteoporosis, proximal tubular dysfunction leading to hypertension, coronary artery disease, and chronic pulmonary diseases	
Metal–nutrient	Interaction and mechanism	Effect of nutrient on metal toxicity
Cd–zinc	Competes for GI absorption; Cd interferes with zinc metabolism	Reverses Cd toxicity (i.e., decreases growth, increases lesions and testicular necrosis)
Cd–iron	Cd decreases iron absorption and metabolism (Cd possibly binds with ferritin and transferrin)	Supplementation corrects anemia; increases hematocrit and increases hemoglobin levels
Cd–calcium	Cd decreases intestinal calcium transport; increases Cd deposits in bone tissue in a calcium-deficient state	Sufficiency protects against bone deformities, osteomalacia, and osteoporosis (Itai-Itai disease)
Cd–copper	Cd interferes with copper metabolism, possibly by decreasing copper absorption	Corrects Cd-induced decreased plasma ceruloplasmin concentrations
Cd–protein	Low-protein diet results in increased Cd uptake	Sufficiency prevents Cd-induced decreased growth, decreases MT synthesis, and increases bone deformities
Cd–selenium	Selenium shifts Cd binding to higher molecular weight proteins	MT can now bind essential nutrients

GI, gastrointestinal.

Figura 1 -Principais interações do Cd com micronutrientes (21)

1.2.4 Chumbo

Relativamente ao Pb, é um metal não biodegradável e que se encontra presente na natureza (solos e sedimentos) em quantidades relativamente pequenas. A sua crescente concentração na atmosfera, é resultado de atividades praticadas pelo ser humano, nas quais se inclui a atividade mineira, produção e processamento de metais, o processo de destruição/queima de combustíveis fósseis em centrais elétricas e na indústria química. Uma das prováveis grandes fontes de Pb locais e regionais são as lixeiras a céu aberto, bem como, os locais de deposição de lixo ilegais e os locais de deposição nos pântanos e rios. Uma quantidade significativa de Pb era anteriormente libertada pelos automóveis dado o seu uso na produção de gasolina, nas tintas de Pb e na produção de canos, porém essas emissões rapidamente diminuíram com a eliminação da sua aplicação (4,5).

A exposição a este metal ocorre essencialmente através da inalação de ar contaminado e através da ingestão de alimentos contaminados (cereais, batatas, vegetais e água da torneira).

O Pb é considerado como tóxico para as plantas, animais e microrganismos quando em elevadas concentrações. No caso do corpo humano, a sua toxicidade é dependente da dose e idade do indivíduo. Este metal tem a particularidade de poder concentrar-se cumulativamente nos seres humanos, afetando assim o sistema nervoso central, sendo potencialmente cancerígeno. A sua exposição a quantidades muito acima do ótimo, com conseqüente bioacumulação, provoca toxicidade, sendo que as crianças são o grupo populacional em maior risco de sofrer contaminação através do seu contacto com poeiras, solos e tintas que contêm elevadas concentrações de Pb ambiental e que elevam a gravidade da contaminação (5).

Ao nível global, a América Latina, o Médio Oriente, a Ásia e Europa Oriental são as regiões nas quais a população apresenta níveis de exposição mais elevados (18). De acordo com a PNUA e a OMS, a exposição ao Pb pode provocar efeitos ao nível do neuro-desenvolvimento nas crianças, inclusive a baixos níveis de exposição. Além disso, estão descritas conseqüências nos sistemas cardiovascular, renal, gastrintestinal, hematológico e reprodutivo (nomeadamente masculino). As crianças com e acima dos 6 anos são as que aparentam apresentar maior risco. Fatores de risco como um baixo estado sócio económico e a deficiência em Ca e Fe são fatores que intensificam as manifestações da exposição a este metal (3).

Relativamente ao efeito do Pb no período da gravidez, está descrito que o mesmo pode aumentar o risco de hipertensão gestacional, provocar aborto espontâneo e interferir na deposição de Ca no osso, resultando na diminuição do crescimento ósseo fetal. Diversas interações observadas entre a presença de Pb e a interferência no papel do Ca ao nível dos neurotransmissores, têm sugerido uma disrupção na homeostase do Ca no desenvolvimento cerebral imaturo com possíveis conseqüências no desenvolvimento normal (21).

Num estudo desenvolvido pelo Instituto de Saúde Pública Norueguês, foi observado um aumento do risco de diagnóstico de autismo tanto em casos de elevado como baixo nível de Pb no sangue materno e foi também observada uma correlação entre elevados níveis de cádmio e o aumento do risco de diagnóstico de autismo. Apesar de não ser possível afirmar uma relação de causa direta entre a exposição a estes metais e o diagnóstico de autismo, o presente estudo realça a importância do investimento na procura do conhecimento sobre o impacto e a forma como os contaminantes ambientais podem influenciar o desenvolvimento fetal. Sabe-se que todos estes *outcomes* estão intimamente associados aos riscos acrescidos de mortalidade e morbidade ao longo da vida (51,52).

No que à sua absorção diz respeito, no organismo humano ocorre essencialmente através da via gastrintestinal e respiratória. A absorção de Pb pela via gastrintestinal ocorre originalmente no duodeno por mecanismos ainda indefinidos, podendo, porém, envolver o transporte ativo ou a difusão, tanto do Pb ionizado como dos complexos inorgânicos ou orgânicos. Esse processo de absorção depende principalmente de fatores relacionados com a alimentação, como o estado de

jejum, a ingestão de proteínas e a presença de minerais como o Ca, Fe e fósforo. Uma deficiência destes nutrientes aumenta a absorção de Pb e vice-versa, devido à competição pelo mecanismo de transporte. Nomeadamente a sua interação com o Ca, é de particular interesse pela habilidade do Pb em mimetizar e até substituir o Ca no decorrer de processos fisiológicos específicos. O Pb presente na água (ou outras bebidas), é mais rapidamente absorvido do que aquele que se encontra presente nos alimentos. A deposição do Pb nos eritrócitos e tecidos moles é o grande responsável pelos seus efeitos tóxicos. Ao longo da vida a acumulação de Pb no organismo pode atingir valores compreendidos entre os 200 e os 500 mg, principalmente em trabalhadores vítimas de intoxicação ocupacional. A maioria desse Pb vai acumular-se nos rins e no fígado e ao longo do tempo, é redistribuído e depositado nos ossos (95%), dentes e cabelo, provavelmente por seguir as vias metabólicas do Ca. A excreção dá-se por diversas vias, sendo de realçar a renal e a gastrointestinal. Há estudos que apontam para que 80% do Pb ingerido seja excretado através da urina, enquanto 15% é eliminado pelas fezes via biliar e secreção do trato gastrointestinal (21,50).

1.2.5 Níquel

No caso do Ni, é um elemento natural, que existe de forma abundante e que é emitido por fontes naturais em pequenas quantidades (está presente no solo, água e ar) e antropogénicas (queima de combustíveis fósseis, processos de mineração e refinação e a incineração de resíduos) para a atmosfera. Este metal é utilizado principalmente na produção de aço e outras ligas metálicas, em baterias, nas indústrias químicas, petrolíferas e elétricas e em cerâmica. O Ni existe em 5 formas, desde a mais inerte até à mais tóxica (carbonil de Ni) (5). As libertações de Ni não são suscetíveis de ter um efeito imediato sobre o ambiente, sendo mesmo essenciais, em quantidades reduzidas, para o crescimento normal e reprodução em algumas espécies de animais e plantas (4).

A exposição a este metal pode ocorrer através da inalação, ingestão de água contaminada e via tópica através do contacto com joalheria e outros artigos metálicos (53).

Os alimentos são a principal fonte de exposição ao Ni em população não fumadora, nomeadamente através do consumo de cereais e legumes. A água é geralmente uma menor fonte deste metal, porém, a concentração de Ni em água pode ser significativa nas áreas com elevada densidade populacional, nas quais o Ni que está presente naturalmente nas águas subterrâneas é mobilizado para a água considerada como potável, inclusive, através de um processo de lixiviação de torneiras com teores deste metal (53,54).

Os seus efeitos adversos no ser humano podem manifestar-se desde alergias a doença oncológica e doenças no sistema cardiovascular e renal resultantes da inalação de ar contaminado. O efeito mais comum na saúde humana é uma reação alérgica após contato prolongado com o metal (através de joias ou moedas, por exemplo), provocando em algumas pessoas (cerca de 10-20%) erupções cutâneas e, mais raramente, asma.

A exposição a níveis elevados deste metal em locais como refinarias, com consequente exposição prolongada aos vapores de Ni, foi associada ao desenvolvimento de bronquites crônicas, redução da capacidade respiratória e neoplasia do pulmão. A sua associação a produtos de combustão e a presença no ar urbano foi correlacionada com alterações ao nível do DNA (5,53). Apesar da sua toxicidade e preocupação associada, a maioria dos estudos realizados demonstram uma evidência pouco robusta na sua associação a alterações no desenvolvimento e crescimento do feto (53).

No ser humano, cerca de 20 a 35% do Ni que é inalado e depositado nos pulmões, é absorvido pela corrente sanguínea. Cerca de 27% do Ni presente na água é absorvido pelo ser humano, sendo que, apenas 1% é absorvido através dos alimentos. Uma vez absorvido, o mesmo distribui-se ao longo de todo o organismo, porém, não é metabolizado, pelo que todo o Ni absorvido é excretado via urinária, num período de cerca de 28 horas (55).

Na tabela abaixo (Tabela 2), encontra-se exposto um resumo das principais fontes alimentares de determinados metais pesados, adaptada de uma revisão que aborda a exposição a contaminantes ambientais e a sua influência pré-natal e após o nascimento. (56)

Tabela 2 - Fontes alimentares dos diferentes metais pesados

Metal pesado	Fonte Alimentar	Metal Pesado	Fonte Alimentar
Mercúrio	Peixe e moluscos	Cádmio	Grãos/Cereais (soja, arroz e trigo)
	Suplementos alimentares		Bivalves e moluscos
	Cogumelos selvagens		Tubérculos
Chumbo	Chá	Níquel	Água da torneira
	Água da torneira		Cereais
	Batatas e cereais		Legumes
	Bebidas (ex: cerveja)		
Arsénio	Peixe e moluscos		
	Água da torneira		
	Algas		
	Cereais (grãos de arroz)		

Pelo acima exposto, é premente conhecer/determinar a exposição das mulheres durante a gravidez de forma a compreender a forma como estes elementos podem afetar a sua saúde e a do feto, e assim estabelecer recomendações/estratégias a seguir, nomeadamente, recomendações alimentares para reduzir a exposição ou mitigar o seu efeito. A investigação

aliada a uma sensibilização e consciencialização das mulheres grávidas e em idade fértil assumem-se como estratégias em saúde na prevenção da doença.

2. OBJETIVOS

Explorar a associação entre a exposição a metais pesados numa população de mulheres grávidas portuguesas e o estado de saúde da mulher grávida e principais *outcomes* à nascença. Como objetivos específicos associados, pretende-se:

- Determinar a exposição a metais pesados no 1º e 3º trimestre de gravidez;
- Avaliar a evolução da exposição a metais pesados ao longo da gravidez;
- Identificar os principais determinantes de exposição a estes metais, nomeadamente, alimentares, ambientais e de estilo de vida;
- Avaliar a associação entre a exposição a metais pesados e o estado de saúde da mulher grávida;
- Avaliar a correlação entre a exposição a metais pesados e os diferentes *outcomes* à nascença.

3. METODOLOGIA

A. Procedimentos previamente realizados no projeto IoMum

Para a realização do presente trabalho foram utilizados os dados e amostras recolhidos no projeto “IoMum: estado do iodo em grávidas portuguesas – impacto da suplementação”. Este estudo tem como principal objetivo avaliar os níveis de iodo, assim como de outros elementos e contaminantes, nas mulheres grávidas residentes em Portugal.

Tipo de estudo: Observacional, prospetivo – descritivo

População de estudo: Mulheres grávidas incluídas no projeto IoMum na cidade de Lisboa

Critérios de inclusão: Mulheres no 1º trimestre de gravidez aquando do recrutamento, vitalidade do feto confirmada por *ultrasom* e consentimento informado preenchido e assinado

Critérios de exclusão: Gravidez gemelar, idade gestacional fora da faixa do 1º trimestre aquando do recrutamento (< 10 ou ≥ 14 semanas) e não entrega de amostras de urina

Parecer da comissão de Ética: Este estudo tem parecer positivo da Comissão de ética da CUF Descobertas e da Comissão de Ética da NOVA Medical School (NMS)|Faculdade de Ciências Médicas (FCM) (CEFCM)

Identificação no ClinicalTrials.gov: NCT04010708

Metodologia de colheita e de registo de dados

As equipas multidisciplinares estiveram presentes num hospital privado na região de Lisboa onde decorreu a colheita de amostras. As mulheres grávidas foram convidadas a participar no projeto aquando da realização da primeira ecografia fetal, no 1º trimestre de gravidez – *time-point* 1 (T1). Após aceitação e assinatura do consentimento informado foi colhida uma amostra de urina pontual e aplicado um questionário para avaliar os hábitos alimentares, em especial, o consumo qualitativo e quantitativo de pescado, hábitos tabágicos e estilos de vida, nomeadamente, relacionados com a sua exposição ambiental. Neste T1, as mulheres grávidas foram convidadas a participar no *time-point* 2 (T2), entre a 33ª e 40ª semana de gestação. Em T2, as mulheres grávidas forneceram uma nova amostra de urina pontual, uma amostra de sangue e informação adicional sobre estilo de vida, por resposta a um questionário idêntico ao aplicado em T1. Em ambos os *time-points*, as amostras foram divididas em alíquotas em tubos estéreis, congeladas no mesmo dia da colheita e transportadas semanalmente para o laboratório de investigação da NMS, onde foram armazenadas a -80°C.

Tipo de amostragem: Consecutiva

Dimensão e representatividade da amostra: O tamanho amostral obtido em T1 foi de 608 mulheres grávidas (taxa de adesão de 91,5%). Em T2 obteve-se uma amostra de cerca de 351 mulheres grávidas (taxa de follow-up de 57,7%).

Método de colheita de dados: Duas amostras de urina pontual, dois questionários e acesso ao processo clínico eletrónico para obtenção de dados clínicos relativos à grávida (data e tipo de parto e complicações na gravidez e no parto) e ao feto à nascença (sexo, comprimento e peso do bebé, perímetro cefálico e índice de Apgar). No caso em que informações descritas não foram possíveis de obter pelo registo clínico, as equipas multidisciplinares realizaram contactos telefónicos junto das participantes para obtenção dos dados.

Análise bioquímica: Para a quantificação dos metais pesados (As, Cd, Pb, Ni e Hg), as amostras foram descongeladas, preparadas e analisadas por espectrometria de massa com plasma indutivo acoplado (ICP – MS), de acordo com o método desenvolvido pelo Centro de Controlo e Prevenção da Doença (CDC, método standard 3018.3). (57)

B. Procedimentos realizados neste estudo

1. Caracterização da amostra e dos níveis de exposição a metais pesados em mulheres grávidas portuguesas

A Caracterização da amostra de grávidas recrutadas no Hospital CUF Descobertas, assim como dos níveis de exposição a metais pesados em T1 e T2, foi realizada através da exploração da evolução da exposição a metais pesados ao longo da gravidez. Estes valores de exposição foram comparados com dados de outros países. No tratamento dos dados relativos aos metais pesados, e de forma a não introduzir um viés ao eliminar os valores baixos e dessa forma sobrestimar os valores populacionais, as determinações que se encontravam abaixo do limite de deteção (LOD) foram substituídas pela constante $LOD/\sqrt{2}$, de acordo com o recomendado internacionalmente (58).

2. Avaliação de determinantes dos níveis destes metais pesados

A Identificação dos principais determinantes de exposição a estes metais pesados, nomeadamente, alimentares, ambientais e de estilo de vida, utilizando para tal os dados recolhidos através dos questionários aplicados. Compreender a relação entre eles e interpretar. Os dados dos questionários utilizados foram selecionados de acordo com o conhecimento/estudo prévio do seu potencial efeito nos *outcomes* à nascença e também a sua relação com a exposição aos diferentes metais pesados.

3. Avaliação de potenciais impactos da exposição sobre a saúde

Explorar a associação entre a exposição a metais pesados numa população de mulheres grávidas portuguesas e o estado de saúde da mulher grávida e principais *outcomes* à nascença. Foram utilizados os dados recolhidos através dos questionários aplicados, assim como os dados clínicos recolhidos relativos à grávida (data e tipo de parto e complicações na gravidez e no parto) e ao feto à nascença (sexo, comprimento e peso do bebé, perímetro cefálico e índice de Apgar).

Com base nos dados do peso em T1 e T2 e estatura em T1 reportados pelas grávidas incluídas na amostra, foi realizado o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e posteriormente realizada a sua classificação, atendendo à classificação da OMS (59). Com base nos dados recolhidos do feto à nascença, foi realizado o cálculo de percentis correspondente aos dados do peso, comprimento e perímetro cefálico com recurso aos gráficos de crescimento de *Fenton* (60) na plataforma PediTools. A classificação do peso, comprimento e perímetro cefálico atendendo à idade gestacional, foi realizada de acordo com a escala da OMS que determina a classificação antropométrica atendendo ao percentil no qual se encontram: Baixo para a idade gestacional (SGA: < Percentil 10), adequado para a idade gestacional (AGA: 10-90 percentil) e elevado para a idade gestacional (LGA: > Percentil 90) (61). A existência de dois momentos de avaliação (1º e 3º

trimestre) permitiu avaliar a evolução da exposição ao longo da gravidez e compreender o potencial impacto sobre a saúde.

4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao software SPSS® Versão 27 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA), R® versão 4.1.3. Para a caracterização da amostra foi utilizado o cálculo da média e do desvio padrão (distribuição da variável normal), e a mediana e intervalo interquartil (IQR P25-P75) foram utilizados quando a distribuição das variáveis não foi normal. Para determinar a evolução da exposição foi utilizado o teste Wilcoxon para amostras emparelhadas. Os testes não paramétricos (testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) foram utilizados para testar hipóteses atendendo à normalidade e o número de grupos comparados e o teste não paramétrico de correlação de *Spearman* foi utilizado para a medição da associação de variáveis contínuas. A normalidade foi testada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Ao testar hipóteses sobre variáveis categóricas, o teste do qui-quadrado foi usado conforme apropriado.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da Amostra

Tabela 3 - Caracterização da Amostra

	N (%)	Média + SD
Idade	597	33+5
	T1 (N (%))	T2 (N (%))
Nacionalidade		
Portuguesa	520 (85,4)	--
Brasileira	19 (3,1)	--
Angolana	5 (0,8)	--
Outras	47 (10,7)	
Escolaridade	594	
9ºano	9 (1,5)	--
12ºano	115 (19,4)	--
Licenciatura	281 (47,3)	--
Mestrado	184 (31)	--
Doutoramento	5 (0,8)	--
IMC	593	343
<18,5	21 (3,5)	--
18,5-24,9	383 (64,6)	70 (20,4)
25-30	131 (22,1)	163 (47,5)
>30	58 (9,8)	110 (32,1)
Suplementação com iodo	596	352
Sim	384 (64,4)	240 (68,2)
Não	212 (35,6)	112 (31,8)
Suplemento com Ácido Fólico	598	350
Sim	592 (99)	315 (90)
Não	6 (1)	35 (10)
Suplementação com Zinco	310 (51,8)	222 (63,1)

*Foram contabilizadas todas as grávidas que referenciaram a toma de algum suplemento que contivesse Zinco

A caracterização das mulheres incluídas na amostra encontra-se discriminada na Tabela 3. A média de idade das mulheres grávidas incluídas no estudo, no 1º trimestre, foi de 33 anos, em idades compreendidas entre os 20 e os 46 anos, sendo que 85,4% da amostra era de nacionalidade portuguesa. Cerca de 47,3% das mulheres tinha licenciatura e a maioria (64,6%), no 1º trimestre da gravidez, possuía um IMC de Eutrofia (18,5 – 24,9 kg/m²), observando-se a prevalência de um IMC de excesso de peso (47,5%) no 3º trimestre. Relativamente à toma de suplementação, cerca de 64,4% da amostra realizava suplementação em Iodo em T1 e 68,2% em T2. A toma de suplementação em Ácido Fólico no 1º trimestre de gravidez era realizada por quase 100% da amostra (99%) e no 3º trimestre por cerca de 90% da amostra. Relativamente à suplementação com Zn, cerca de 51,8% da amostra realizava suplementação que continha zinco em T1 e cerca de 63,1% em T2.

Tabela 4 - Caracterização de hábitos alimentares e estilo de vida

	T1	T2
	N (%)	N (%)
Hábitos Tabágicos		
Não	432 (72,2)	--
Sim	27 (4,5)	--
Ex-fumadora	139 (23,3)	--
É fumadora passiva?		
Sim	20 (4,6)	--
Não	412 (95,4)	--
Ingestão de peixe		
Nunca	9 (1,5)	4 (1,2)
Menos de 3x por mês	56 (9,4)	31 (8,9)
1 a 3 x semana	386 (64,9)	235 (67,5)
4 a 6x semana	130 (21,8)	68 (19,5)
≥ 1x dia	14 (2,4)	10 (2,9)
Ingestão de peixe gordo		
Nunca	78 (13,1)	12 (3,4)
Menos de 3 vezes por mês	243 (40,8)	170 (48,7)
1 a 3 vezes por semana	257 (43,1)	158 (45,3)
4 a 6 vezes por semana	16 (2,7)	8 (2,3)
≥ 1 vez por dia	2 (0,3)	1 (0,3)
Ingestão de peixe magro		
Nunca	20 (3,4)	4 (1,1)
Menos de 3 vezes por mês	180 (30,2)	117 (33,6)
1 a 3 vezes por semana	349 (58,6)	206 (59,2)
4 a 6 vezes por semana	45 (7,6)	20 (5,7)
≥ 1 vez por dia	2 (0,2)	1 (0,4)
Ingestão de peixes predadores		
Nunca	315 (52,9)	122 (35,2)
Menos de 3 vezes por mês	234 (39,3)	197 (56,8)
1 a 3 vezes por semana	46 (7,7)	28 (8,1)
4 a 6 vezes por semana	1 (0,2)	--
Ingestão de bivalves		
Nunca	379 (63,7)	193 (55,5)
Menos de 3 vezes por mês	208 (35)	149 (42,8)
1 a 3 vezes por semana	7 (1,1)	6 (1,7)
4 a 6 vezes por semana	1 (0,2)	--
Ingestão de peixe enlatado		
Nunca	147 (24,6)	46 (13,2)
Menos de 3 vezes por mês	305 (51,1)	188 (54)
1 a 3 vezes por semana	139 (23,3)	110 (31,6)
4 a 6 vezes por semana	5 (0,8)	3 (0,9)
≥ 1 vez por dia	1 (0,2)	1 (0,3)
Ingestão de algas		
Nunca	457 (76,8)	244 (69,9)
Menos de 3 vezes por mês	125 (21)	101 (28,9)
1 a 3 vezes por semana	12 (2)	4 (1,2)
4 a 6 vezes por semana	1 (0,2)	--
Ingestão de água		
Água rede pública sem filtrar	202 (36,1)	119 (34,3)
Água rede pública filtrada	97 (17,3)	64 (18,4)
Água engarrafada em plástico	256 (45,7)	161 (46,4)
Outra	4 (0,9)	3 (0,9)

Tabela 5 - Características sociodemográficas e ambientais

	T1	T2
	N (%)	N (%)
Limpeza Casa		
1 vez por semana	276 (46,1)	179 (50,9)
Mais de 1 vez por semana	283 (47,2)	162 (46)
Menos de 1 vez por semana	13 (2,2)	8 (2,3)
Não sei	27 (4,5)	3 (0,8)
Limpeza pela própria		
Não	105 (17,5)	86 (24,4)
Sim, totalmente	165 (27,5)	80 (22,7)
Sim, parcialmente	302 (50,4)	183 (52)
Casa inserida em		
Centro da cidade	149 (26)	--
Próxima do centro da cidade	121 (21,2)	--
Arredores/Área Metropolitana	223 (39)	--
Industrial	2 (0,3)	--
Rural	71 (12,4)	--
Outros	10 (1,1)	
Casa próxima de		
Incineração de resíduos	5 (0,9)	--
Aterro Sanitário	11 (1,9)	--
Terras agrícolas/vinhas/pomar	168 (28,6)	--
Unidades Fabris	38 (6,5)	--
Instalações Industriais	28 (4,8)	--
Outros	223 (42,7)	

Tabela 6 - Características de exposição a substâncias no último mês

	T1	T2
	N (%)	N (%)
Fertilizante	10 (1,9)	5 (1,4)
Pesticidas	4 (0,8)	2 (0,6)
Antiparasitários	91 (17,7)	51 (14,6)
Tintas ou vernizes (em contexto de limpezas e reparações)	42 (8)	41 (11,7)
Produtos químicos de limpeza	309 (59,1)	141 (40,3)
Recipientes reutilizáveis de alimentos	315 (60,2)	161 (46)
Uso de tintas (Incluída tinta para cabelo, têxteis, tatuagens e impressão)	86 (16,4)	50 (14,2)
Lareira ou produtos de combustão	93 (17,8)	9 (2,6)

No que às características de estilo de vida diz respeito (Tabela 4), 4,5% das mulheres grávidas era fumadora à data de T1, sendo que, 23,2% já tinha sido fumadora e 4,6% indicou ser fumadora passiva. No questionário em T2, estas questões não foram incluídas.

Relativamente às características associadas a hábitos alimentares (Tabela 4), no caso do consumo de peixe no 1º trimestre de gravidez, a maioria da amostra (64,9%) indicou um consumo de peixe de 1 a 3 vezes por semana, sendo que no caso do consumo de peixe gordo, 43,1% indicou uma frequência de consumo de 1 a 3 vezes por semana e 40,8% um consumo inferior a 3 vezes por mês. No 3º trimestre da gravidez, manteve-se a tendência da maioria da amostra reportar uma ingestão de peixe 1 a 3 vezes por semana (67,5%), bem como, a tendência de um consumo de peixe gordo inferior a 3 vezes por mês (48,7%). Relativamente ao consumo de peixes predadores, a maioria (52,9%) indicou um consumo inexistente dos mesmos, em T1, porém, em T2, a maioria da amostra identificou um consumo inferior a 3 vezes por mês (56,8%). No que concerne ao consumo de peixe enlatado, cerca de metade da amostra referiu um consumo inferior a 3 vezes por mês no 1º e no 3º trimestre (51,1% e 54% respetivamente). No que ao consumo de bivalves e algas diz respeito a maioria da amostra identificou um consumo inexistente dos mesmos em ambos os trimestres. Relativamente ao consumo de água, a população em estudo indicou um consumo de água engarrafada em plástico (45,7% em T1 e 46,4% em T2) e água da rede pública sem filtrar (36,1% em T1 e 34,3% em T2) em maior percentagem face às restantes opções, em ambos os trimestres.

Em resposta às questões sociodemográficas (Tabela 5), cerca de 39% da amostra referiu residir nos arredores/área metropolitana, 26% no centro da cidade e 21,2% próximo do centro da cidade. Em ambiente rural, apenas 12,4% da amostra indicou ser residente, sendo que 28,6% da amostra indicou residir próximo de terras agrícolas. Apenas 6,5% indicou a sua residência próxima de

unidades fabris e 4,8% de instalações industriais. É importante referir que estas questões não estavam incluídas no questionário aplicado em T2.

Nas questões relativas à limpeza das casas (Tabela 5), as mulheres grávidas em T1 referiram que a limpeza da sua casa era realizada 1 vez por semana, numa percentagem de 46,1% e mais de 1 vez por semana, numa percentagem de 47,2%. Em T2, a tendência das respostas a esta questão manteve-se, com uma percentagem de 50,9% a indicar que a limpeza da casa era realizada 1 vez por semana e 46% a indicar que a limpeza da casa era realizada mais de 1 vez na semana. Relativamente à questão de se a casa era limpa pelas próprias, cerca de 50% da amostra referiu que a limpeza era realizada parcialmente por si, tanto no 1º como no 3º trimestre.

No que concerne à exposição das mulheres grávidas a determinados compostos no mês que antecedeu T1 e T2 (Tabela 6), a exposição a pesticidas e fertilizantes referida, foi de apenas 0,8% e 1,9% em T1 e de 0,6% e 1,4% em T2, respetivamente. Cerca de 17,7% reportou uma exposição a antiparasitários em T1 com um ligeiro decréscimo em T2, em que apenas 14,6% reportou essa mesma exposição. Cerca de 59,1% da amostra admitiu uma exposição a produtos químicos de limpeza em T1 e 40,3% em T2. Cerca de 60,2% admitiu uma exposição a recipientes reutilizáveis de alimentos em T1 e apenas 46% admitiu essa mesma exposição em T2. Relativamente ao uso de tintas (nas quais se incluíam tintas para cabelo, têxteis, tatuagens e impressão), 16,4% reportaram positivamente a sua exposição em T1 e 14,2% em T2. Cerca de 17,8% da amostra reportou uma exposição a lareiras e produtos de combustão em T1 e apenas 2,6% reportou esta mesma exposição em T2.

Tabela 7 - Caracterização da gravidez

	N (%) ou Média +SD
Número de gravidez	
1	255 (43,1)
2	210 (34)
3	95 (16,1)
4 ou mais	40 (6,8)
Tipo de parto	294
Eutócico	81 (27,8)
Ventosa	41 (14,1)
Cesariana	169 (58,1)
Idade Gestacional em T1 (semanas)	12,08+ 0,79
Idade Gestacional no parto (semanas)	38,84 + 1,09
Complicações na gravidez	68 (23,4)
Diabetes Gestacional (DG)	31 (10,7)
Pré-eclâmpsia (PE)	10 (3,4)
Restrição de crescimento fetal (RCF)	2 (0,7)
Infeção	2 (0,7)
Parto pré-termo	7 (2,4)
Complicações no parto	34 (10,8)
Hemorragia pós-parto	12 (35,3)

Relativamente à caracterização da gravidez, os dados encontram-se apresentados na tabela 7. Cerca de 43,1% das mulheres grávidas encontrava-se a experienciar a sua 1ª gravidez e cerca de 58,1% da amostra realizou um parto por cesariana. A média da idade gestacional das mulheres grávidas no 1º trimestre era de 12 semanas e no momento do parto era de 38,8 semanas. Cerca de 68 grávidas (23,4%) reportaram casos de complicações na gravidez, sendo a complicação reportada mais prevalente a diabetes gestacional (10,7%), seguida da pré-eclâmpsia (3,4%). Apenas 2,4% das mulheres grávidas experienciou um parto pré-termo (parto decorrido antes das 37 semanas de gestação).

No que às complicações decorridas no parto diz respeito, foram obtidas a partir do registo clínico cerca de 34 ocorrências, das quais se destaca a hemorragia pós-parto (35,3%).

Tabela 8 – Caracterização dos *outcomes* à nascença

	N (%) ou Média	Mediana
Sexo do bebé	291	--
Feminino	147 (50,5)	--
Masculino	144 (49,5)	--
Baixo peso à nascença (<2500g)	4 (1,3)	--
Peso ao nascer (gramas)	3257,30	3224,00
Peso ao nascer (Percentil)	49,52	47,00
Comprimento ao nascer (cm)	48,73	49,00
Comprimento ao nascer (Percentil)	36,59	33,00
Perímetro Cefálico ao nascer (cm)	34,72	34,3
Perímetro Cefálico ao nascer (Percentil)	54,82	52,00
Índice de Apgar 1 min	8,81	9,00
Índice de Apgar 5 min	9,78	10,00
Índice de Apgar 10 min	9,84	10,00

Tabela 9 - Classificação antropométrica de acordo com idade gestacional

Peso para a idade gestacional (percentis)	N (%)
Baixo	9 (3,1)
Adequado	271 (93,1)
Elevado	11 (3,8)
Comprimento para a idade gestacional (percentis)	
Pequeno	27 (9,4)
Adequado	259 (90,6)
Elevado	--
Perímetro Cefálico para a idade gestacional (percentis)	
Pequeno	5 (1,8)
Adequado	244 (85,9)
Elevado	35 (12,3)

Relativamente aos *outcomes* à nascença (Tabela 8), cerca de 50,5% dos bebés era do sexo feminino. A média do peso ao nascer foi de 3257,30 g, sendo que, apenas, 1,3% dos bebés apresentaram baixo peso à nascença (peso inferior a 2500 g). Apenas 3,1% dos bebés apresentaram um baixo peso para a idade gestacional (Tabela 9). Relativamente às restantes medidas antropométricas, a média do comprimento à nascença foi de 48,73 cm, sendo que 90,6% da amostra apresentou um comprimento adequado para a idade gestacional. Em relação ao perímetro cefálico a média foi de 34,72 cm, sendo que 85,9% da amostra apresentou um perímetro cefálico adequado para a idade gestacional.

4.2 Caracterização dos níveis de exposição a metais pesados

Tabela 10- Concentração de metais pesados na urina em T1 e T2 ($\mu\text{g/L}$)

		N	Média ($\mu\text{g/L}$) + SD	>%LOD	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude Interquartil	P95	
Ni	T1	579	2,8219 + 1,9952	97,9	2,486	0,14	12,77	2,4890	6,7149	< 0,001[#]
	T2	354	2,3953 + 1,9157	98,6	1,985	0,16	13,70	1,9275	5,7650	
As	T1	579	52,7332 + 128,9739	99,8	24,145	2,02	1805,34	33,5823	192,8625	0,215 [#]
	T2	354	51,3682 + 76,7682	97,7	26,450	2,77	760,20	45,3250	181,90	
Cd	T1	579	0,1911 + 0,1784	73,4	0,137	0,03	1,92	0,2117	0,5163	< 0,001[#]
	T2	354	0,1101 + 0,1329	85,6	0,068	0,00	1,48	0,1097	0,3620	
Hg	T1	579	0,5593 + 0,4463	96,5	0,426	0,07	3,87	0,4376	1,5313	< 0,001[#]
	T2	354	0,3907 + 0,3093	94,6	0,305	0,06	2,13	0,2925	1,0125	
Pb	T1	579	0,4229 + 0,3795	93,1	0,327	0,01	2,74	0,3886	1,1541	0,851 [#]
	T2	354	0,4195 + 0,4039	93,2	0,330	0,01	4,47	0,44	1,0775	

[#] Teste Wilcoxon para amostras emparelhadas

A concentração e análise descritiva de cada metal em T1 e em T2 encontra-se apresentada na Tabela 10. Os metais encontrados em maior percentagem na urina foram o Ni (97,9 e 98,6% em T1 e T2, respetivamente), o As (99,8% e 97,7% em T1 e T2 respetivamente) e o Hg (96,5% e 94,6% em T1 e T2, respetivamente). O metal encontrado em maior concentração em ambos os trimestres foi o As. No caso do Ni, Cd e Hg as concentrações urinárias em T1 foram superiores às concentrações em T2 e nesses mesmos metais foram observadas diferenças significativas entre os dois trimestres (valor $p < 0,05$). No caso do As e do Pb, as concentrações foram ligeiramente superiores em T2.

4.3 Associações entre a concentração de metais pesados e as características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida (T1)

Tabela 11- Associações entre a concentração urinária de metais pesados em T1 e a idade e o IMC

Coeficiente de correlação Spearman	Ni	As	Cd	Hg	PB
Idade	0,028	0,079	0,087*	-0,011	0,006
IMC	0,106*	0,078	0,093*	0,053	0,150*

*Valor P <0,05

Tabela 12 - Comparação dos níveis de exposição com as diferentes características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida em T1

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Nacionalidade^s (n)										
Portuguesa (520)	2,490 (1,319-3,704)	0,008	24,442 (13,931-48,425)	0,118	0,137 (0,048-0,262)	0,383	0,428 (0,272-0,709)	0,701	0,317 (0,175-0,549)	0,053
Brasileira (19)	3,483 (2,159-4,684)		15,765 (12,678-24,135)		0,167 (0,048-0,248)		0,423 (0,196-0,775)		0,487 (0,261-0,619)	
Angolana (5)	1,205 (0,395-1,610)		18,163 (13,917-37,742)		0,235 (0,116-0,628)		0,601 (0,294-0,862)		0,474 (0,330-0,973)	
Escolaridade^s (n)										
9ºano (9)	1,766 (1,302-3,586)	0,439	22,743 (6,497-53,014)	0,376	0,048 (0,048-0,229)	0,220	0,455 (0,334-1,062)	0,325	0,460 (0,336-0,681)	0,021
12ºano (115)	2,603 (1,538-3,817)		25,658 (16,259-49,885)		0,138 (0,048-0,242)		0,413 (0,266-0,614)		0,336 (0,194-0,651)	
Licenciatura (281)	2,554 (1,384-3,843)		23,792 (14,244-40,994)		0,156 (0,069-0,285)		0,443 (0,285-0,768)		0,354 (0,180-0,587)	
Mestrado (184)	2,276 (1,124-3,702)		22,202 (12,088-51,649)		0,112 (0,048-0,239)		0,389 (0,247-0,685)		0,271 (0,143-0,471)	
Doutoramento (5)	4,022 (1,311-4,669)		39,970 (13,307-57,376)		0,188 (0,068-0,303)		0,661 (0,354-0,823)		0,137 (0,109-0,691)	
Suplementação em Iodo^s * (n)										
Não (212)	2,290 (1,303-3,482)	0,151	21,623 (12,250-48,396)	0,307	0,120 (0,048-0,244)	0,054	0,375 (0,241-0,694)	0,038	0,305 (0,179-0,523)	0,433
Sim (384)	2,603 (1,308-3,879)		24,840 (14,425-45,464)		0,154 (0,059-0,266)		0,455 (0,290-0,713)		0,335 (0,166-0,586)	
Suplementação em Ácido Fólico^s * (n)										
Não (6)	4,304 (2,527-6,215)	0,062	31,662 (11,654-235,628)	0,522	0,264 (0,136-0,362)	0,197	0,742 (0,413-0,958)	0,140	0,467 (0,142-0,747)	0,711
Sim (592)	2,469 (1,302-3,771)		24,026 (13,416-46,873)		0,137 (0,048-0,255)		0,426 (0,269-0,707)		0,327 (0,170-0,560)	
Suplementação em Zinco^s * (n)										
Não (288)	2,389 (1,320-3,642)	0,449	22,946 (12,500-44,026)	0,330	0,138 (0,484-0,253)	0,661	0,410 (0,261-0,676)	0,051	0,331 (0,172-0,557)	0,955
Sim (310)	2,578 (1,272-3,939)		25,186 (14,172-49,537)		0,135 (0,484-0,271)		0,391 (0,282-0,739)		0,320 (0,167-0,562)	

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Hábitos Tabágicos[§] (n) Não (432) Sim (27) Ex-Fumadora (139) Fumadora passiva (20)	2,373 (1,242-3,622) 3,042 (1,135-4,549) 2,893 (1,698-4,156) 2,490 (1,423-3,720)	0,121	24,002 (13,325-46,949) 27,934 (13,962-89,446) 24,009 (12,983-48,508) 21,855 (13,469-28,466)	0,599	0,127 (0,048-0,239) 0,132 (0,048-0,307) 0,155 (0,074-0,305) 0,164 (0,079-0,295)	0,144	0,427 (0,270-0,705) 0,398 (0,177-0,672) 0,412 (0,288-0,742) 0,512 (0,248-0,807)	0,702	0,316 (0,168-0,548) 0,408 (0,207-0,855) 0,306 (0,162-0,583) 0,366 (0,113-0,570)	0,784
Ingestão de Peixe[§] (n) Nunca (9) Menos de 3 vezes por mês (56) 1 a 3 vezes por semana (386) 4 a 6 vezes por semana (130) 1 vez por dia (14)	3,557 (1,790-5,931) 3,048 (1,471-3,877) 2,350 (1,206-3,632) 2,567 (1,371-3,807) 2,328 (1,896-4,441)	0,196	12,842 (6,851-25,756) 18,274 (9,284-36,884) 22,441 (13,277-37,755) 34,453 (18,463-67,761) 41,357 (21,830-79,844)	<0,001	0,172 (0,048-0,311) 0,157 (0,048-0,323) 0,133 (0,048-0,247) 0,141 (0,048-0,281) 0,172 (0,091-0,266)	0,844	0,222 (0,083-0,432) 0,334 (0,200-0,548) 0,412 (0,270-0,713) 0,456 (0,324-0,730) 0,725 (0,312-1,071)	<0,001	0,270 (0,191-0,366) 0,435 (0,152-0,587) 0,290 (0,167-0,544) 0,396 (0,175-0,563) 0,410 (0,226-0,601)	0,537
Ingestão de Peixe Gordo[§] (n) Nunca (78) Menos de 3 vezes por mês (243) 1 a 3 vezes por semana (257) 4 a 6 vezes por semana (16)	2,720 (1,411-3,904) 2,536 (1,338-3,654) 2,342 (1,217-3,701) 3,640 (2,232-4,589)	0,043	22,526 (10,207-40,644) 22,638 (13,268-40,035) 25,947 (14,112-50,587) 38,658 (24,999-110,245)	0,081	0,165 (0,048-0,336) 0,137 (0,049-0,275) 0,123 (0,048-0,237) 0,149 (0,081-0,373)	0,211	0,412 (0,236-0,766) 0,407 (0,269-0,660) 0,431 (0,271-0,732) 0,472 (0,371-0,801)	0,605	0,401 (0,193-0,681) 0,311 (0,180-0,525) 0,300 (0,135-0,541) 0,593 (0,294-0,811)	0,016
Ingestão de peixe magro[§] (n) Nunca (20) Menos de 3 vezes por mês (180) 1 a 3 vezes por semana (349) 4 a 6 vezes por semana (45)	3,039 (1,630-6,188) 2,603 (1,303-3,873) 2,413 (1,236-3,642) 3,075 (1,559-4,124)	0,219	14,458 (7,375-27,985) 24,405 (11,168-38,845) 23,183 (14,546-43,209) 47,687 (19,985-74,468)	0,001	0,161 (0,048-0,351) 0,135 (0,048-0,283) 0,135 (0,048-0,251) 0,157 (0,086-0,289)	0,586	0,233 (0,171-0,496) 0,396 (0,259-0,560) 0,437 (0,280-0,749) 0,556 (0,322-0,924)	0,001	0,364 (0,186-0,602) 0,348 (0,175-0,552) 0,299 (0,164-0,540) 0,458 (0,200-0,674)	0,362
Ingestão de peixe predador[§](n) Nunca (315) Menos de 3 vezes por mês (234) 1 a 3 vezes por semana (46)	2,392 (1,278-3,772) 2,605 (1,444-3,770) 2,457 (1,283-3,844)	0,803	22,675 (13,268-46,281) 25,672 (13,697-45,363) 29,074 (12,752-54,685)	0,365	0,130 (0,048-0,240) 0,144 (0,048-0,280) 0,155 (0,060-0,329)	0,332	0,378 (0,246-0,664) 0,441 (0,300-0,747) 0,449 (0,299-0,715)	0,079	0,324 (0,168-0,558) 0,322 (0,161-0,596) 0,336 (0,195-0,480)	0,933
Ingestão de peixe enlatado[§] (n) Nunca (147) Menos de 3 vezes por mês (305) 1 a 3 vezes por semana (139) 4 a 6 vezes por semana (5)	2,453 (1,303-3,656) 2,485 (1,253-3,798) 2,530 (1,475-3,844) 1,323 (0,664-2,781)	0,418	23,346 (11,504-37,643) 22,202 (13,327-38,829) 29,158 (15,631-56,749) 26,133 (14,722-65,128)	0,058	0,149 (0,048-0,287) 0,120 (0,048-0,243) 0,156 (0,073-0,285) 0,107 (0,070-0,228)	0,391	0,389 (0,231-0,646) 0,441 (0,275-0,696) 0,427 (0,278-0,816) 0,236 (0,146-0,994)	0,299	0,375 (0,166-0,560) 0,297 (0,165-0,572) 0,317 (0,183-0,545) 0,405 (0,118-0,693)	0,818
Ingestão de bivalves[§] (n) Nunca (315) Menos de 3 vezes por mês (208) 1 a 3 vezes por semana (7)	2,382 (1,364-3,682) 2,621 (1,189-3,812) 3,088 (2,706-3,844)	0,325	23,053 (12,587-44,580) 25,056 (14,535-48,570) 56,749 (28,838-73,330)	0,117	0,148 (0,048-0,259) 0,131 (0,048-0,258) 0,086 (0,048-0,364)	0,833	0,412 (0,255-0,696) 0,443 (0,281-0,722) 0,722 (0,374-1,223)	0,127	0,332 (0,177-0,555) 0,313 (0,166-0,565) 0,347 (0,065-0,638)	0,967
Ingestão de algas[§] (n) Nunca (457) Menos de 3 vezes por mês (125) 1 a 3 vezes por semana (12)	2,449 (1,253-3,710) 2,621 (1,460-3,903) 3,038 (2,598-3,904)	0,173	23,179 (12,574-46,281) 28,998 (14,980-49,538) 39,652 (14,109-66,085)	0,106	0,144 (0,048-0,253) 0,116 (0,048-0,284) 0,225 (0,139-0,310)	0,276	0,427 (0,276-0,719) 0,419 (0,251-0,665) 0,539 (0,268-1,116)	0,501	0,315 (0,168-0,549) 0,336 (0,159-0,598) 0,347 (0,220-0,934)	0,758

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Ingestão de água[§] (n) Água rede pública sem filtrar(202) Água rede pública filtrada (97) Água engarrafada em plástico (256)	2,170 (1,078-3,477) 2,644 (1,448-4,067) 2,653 (1,420-3,708)	0,025	23,458 (12,285-49,111) 21,468 (12,356-38,430) 25,087 (14,565-47,514)	0,255	0,117 (0,048-0,245) 0,128 (0,067-0,301) 0,156 (0,048-0,253)	0,247	0,398 (0,254-0,659) 0,456 (0,268-0,679) 0,430 (0,282-0,760)	0,327	0,296 (0,146-0,481) 0,300 (0,166-0,522) 0,341 (0,192-0,594)	0,100
Limpeza casa[§] (n) 1 vez por semana (276) Mais de 1 vez por semana (283) Menos de 1 vez por semana (13)	2,271 (1,191-3,586) 2,554 (1,434-3,844) 2,061 (0,695-3,373)	0,144	22,954 (12,353-49,961) 25,179 (15,244-44,030) 14,828 (8,637-36,221)	0,271	0,116 (0,048-0,243) 0,170 (0,048-0,283) 0,111 (0,065-0,201)	0,034	0,436 (0,281-0,708) 0,427 (0,256-0,722) 0,397 (0,301-0,904)	0,969	0,289 (0,158-0,517) 0,351 (0,192-0,637) 0,346 (0,251-0,514)	0,048
Limpeza pela própria[§] (n) Não (105) Sim, totalmente (165) Sim, parcialmente (302)	2,437 (1,114-3,682) 2,735 (1,440-3,956) 2,359 (1,288-3,636)	0,372	26,908 (13,855-47,935) 23,969 (13,616-43,115) 23,385 (12,720-47,173)	0,652	0,132 (0,048-0,280) 0,147 (0,048-0,284) 0,138 (0,048-0,245)	0,916	0,458 (0,270-0,790) 0,401 (0,278-0,720) 0,432 (0,268-0,665)	0,639	0,275 (0,170-0,543) 0,335 (0,162-0,573) 0,344 (0,184-0,548)	0,706
Casa inserida em centro da cidade* (n) Não (423) Sim (149)	2,434 (1,296-3,700) 2,554 (1,270-3,918)	0,470	23,780 (13,188-47,272) 25,658 (14,387-42,083)	0,977	0,133 (0,048-0,245) 0,153 (0,072-0,284)	0,123	0,426 (0,278-0,700) 0,443 (0,258-0,742)	0,771	0,297 (0,164-0,540) 0,384 (0,222-0,607)	0,024
Casa próxima centro da cidade* (n) Não (451) Sim (121)	2,371 (1,241-3,742) 2,852 (1,569-3,772)	0,101	23,991 (13,133-46,135) 24,234 (14,549-48,093)	0,550	0,138 (0,048-0,280) 0,152 (0,064-0,240)	0,869	0,430 (0,270-0,721) 0,413 (0,291-0,665)	0,789	0,336 (0,179-0,553) 0,282 (0,172-0,587)	0,758
Casa Arredores/Área metropolitana* (n) Não (349) Sim (223)	2,517 (1,287-3,660) 2,329 (1,298-3,804)	0,735	24,442 (14,351-46,718) 23,345 (12,542-47,420)	0,521	0,147 (0,048-0,245) 0,133 (0,048-0,289)	0,932	0,413 (0,270-0,700) 0,436 (0,278-0,725)	0,744	0,337 (0,173-0,563) 0,307 (0,186-0,552)	0,852
Casa Rural* (n) Não (501) Sim (71)	2,603 (1,323-3,847) 1,859 (1,072-2,849)	0,003	24,026 (13,573-45,472) 24,444 (11,548-48,593)	0,741	0,146 (0,048-0,269) 0,100 (0,048-0,196)	0,018	0,428 (0,271-0,721) 0,379 (0,273-0,659)	0,671	0,337 (0,192-0,573) 0,234 (0,089-0,497)	0,010
Casa próxima de aterro sanitário* (n) Não (576) Sim (11)	2,483 (1,302-3,759) 2,011 (1,468-4,739)	0,807	24,424 (13,732-46,906) 12,523 (3,897-32,100)	0,071	0,140 (0,048-0,260) 0,189 (0,073-0,229)	0,718	0,428 (0,272-0,720) 0,402 (0,178-0,552)	0,541	0,330 (0,178-0,559) 0,224 (0,073-0,582)	0,284
Casa próxima de terras agrícolas/vinhas/pomar* (n) Não (419) Sim (168)	2,640 (1,458-3,822) 2,007 (1,024-3,559)	0,011	24,797 (14,030-46,303) 23,478 (12,483-49,680)	0,558	0,149 (0,048-0,266) 0,109 (0,048-0,243)	0,075	0,423 (0,260-0,722) 0,443 (0,283-0,689)	0,800	0,336 (0,190-0,586) 0,284 (0,142-0,494)	0,028
Casa próxima de unidade fabris* (n) Não (549) Sim (38)	2,490 (1,309-3,768) 2,202 (1,173-3,750)	0,514	24,776 (13,714-47,303) 18,999 (9,934-31,412)	0,057	0,143 (0,048-0,252) 0,120 (0,048-0,290)	0,593	0,431 (0,275-0,721) 0,322 (0,240-0,567)	0,147	0,335 (0,173-0,576) 0,292 (0,208-0,459)	0,554
Casa próxima de unidades industriais* (n) Não (559) Sim (28)	2,437 (1,280-3,704) 3,173 (1,788-4,087)	0,106	23,859 (13,277-46,135) 28,312 (17,297-79,436)	0,129	0,137 (0,048-0,260) 0,175 (0,115-0,230)	0,147	0,425 (0,271-0,718) 0,527 (0,272-0,757)	0,267	0,327 (0,178-0,559) 0,332 (0,158-0,573)	0,905

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Exposição a fertilizantes* (n) Não (513) Sim (10)	2,456 (1,309-3,761) 1,570 (1,053-3,578)	0,313	23,792 (12,881-46,566) 16,683 (12,462-78,568)	0,971	0,144 (0,048-0,259) 0,102 (0,083-0,252)	0,888	0,427 (0,269-0,709) 0,439 (0,216-0,577)	0,608	0,333 (0,179-0,557) 0,405 (0,215-0,456)	0,901
Exposição a pesticidas* (n) Não (519) Sim (4)	2,449 (1,301-3,766) 2,215 (1,030-3,216)	0,623	23,826 (12,897-46,906) 21,899 (12,373-25,333)	0,506	0,142 (0,048-0,258) 0,090 (0,054-0,261)	0,565	0,427(0,269-0,706) 0,389(0,110-0,758)	0,563	0,335(0,182-0,553) 0,086(0,044-0,577)	0,137
Exposição a antiparasitários* (n) Não (423) Sim (91)	2,413 (1,314-3,659) 2,641 (1,288-4,341)	0,488	24,009 (12,983-46,820) 23,305 (13,359-49,979)	0,941	0,138 (0,048-0,257) 0,141 (0,048-0,265)	0,957	0,437 (0,275-0,703) 0,364 (0,237-0,716)	0,162	0,335 (0,178-0,565) 0,328 (0,192-0,504)	0,758
Exposição a tintas ou vernizes* (n) Não (481) Sim (42)	2,457 (1,301-3,705) 1,937 (1,303-4,925)	0,962	23,384 (12,614-43,172) 32,452 (16,052-79,666)	0,041	0,139 (0,048-0,252) 0,150 (0,090-0,407)	0,130	0,427 (0,270-0,687) 0,452 (0,231-0,740)	0,957	0,333 (0,179-0,545) 0,396 (0,187-0,747)	0,427
Exposição a produtos químicos* (n) Não (214) Sim (309)	2,431 (1,428-3,794) 2,460 (1,273-3,689)	0,677	23,432 (12,323-44,491) 24,068 (13,697-47,333)	0,789	0,153 (0,069-0,267) 0,132 (0,048-0,253)	0,399	0,443 (0,266-0,690) 0,407 (0,270-0,722)	0,972	0,345 (0,191-0,588) 0,317 (0,167-0,529)	0,303
Exposição a recipientes de alimentos* (n) Não (218) Sim (315)	2,234 (1,190-3,552) 2,647 (1,411-3,925)	0,028	21,440 (12,826-39,382) 24,952 (12,958-49,978)	0,121	0,137 (0,048-0,246) 0,146 (0,048-0,264)	0,489	0,427 (0,247-0,638) 0,428 (0,274-0,734)	0,284	0,300 (0,146-0,510) 0,361 (0,192-0,576)	0,067
Exposição a tintas para cabelo ou têxteis* (n) Não (480) Sim (43)	2,421 (1,302-3,704) 2,641 (1,286-4,044)	0,654	23,607 (12,762-47,124) 26,156 (13,774-36,678)	0,776	0,138 (0,048-0,260) 0,155 (0,048-0,246)	0,791	0,428 (0,270-0,691) 0,382 (0,234-0,858)	0,889	0,335 (0,179-0,557) 0,317 (0,193-0,523)	0,899
Exposição a tintas impressão* (n) Não (482) Sim (41)	2,452 (1,303-3,708) 2,446 (1,104-4,570)	0,949	23,607 (12,587-46,135) 25,658 (14,593-51,346)	0,518	0,138 (0,048-0,257) 0,157 (0,048-0,273)	0,827	0,427 (0,257-0,697) 0,456 (0,321-0,729)	0,176	0,328 (0,179-0,557) 0,373 (0,185-0,510)	0,709
Exposição a lareira/produtos de combustão* (n) Não (430) Sim (93)	2,444 (1,302-3,784) 2,468 (1,283-3,522)	0,738	23,304 (12,316-44,036) 26,084 (15,748-58,434)	0,066	0,140 (0,048-0,260) 0,142 (0,048-0,251)	0,623	0,422 (0,269-0,713) 0,444 (0,252-0,654)	0,920	0,336 (0,187-0,573) 0,304 (0,147-0,500)	0,202

- Teste U de Mann-Whitney

§ - Teste H de Kruskal-Wallis

4.4 Associações entre a concentração de metais pesados em TI e os *outcomes* à nascença

Tabela 13 - Associações entre a concentração urinária de metais pesados em TI e os diferentes *outcomes* à nascença

Coefficiente de correlação Spearman	Ni	As	Cd	Hg	Pb
Número de gravidez	0,005	-0,011	-0,018	0,051	-0,033
Idade gestacional (TI)	0,013	-0,020	-0,002	0,019	0,003
Idade gestacional no parto	0,018	-0,032	0,064	-0,067	-0,038
Peso ao nascer	-0,034	-0,066	-0,012	-0,046	-0,041
Comprimento ao nascer	-0,067	-0,030	-0,003	-0,013	-0,100
Perímetro cefálico ao nascer	-0,076	-0,080	0,005	-0,078	-0,077

Tabela 14 - Comparação dos níveis de exposição em TI com os diferentes *outcomes* à nascença

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	Valor P
Complicações na gravidez* (n)										
Não (223)	2,446 (1,183-3,485)	0,122	24,172 (12,881-46,892)	0,346	0,116 (0,048-0,243)	0,055	0,427 (0,263-0,706)	0,166	0,296 (0,151-0,518)	0,014
Sim (68)	2,802 (1,562-3,816)		29,118 (14,816-50,740)		0,181 (0,101-0,262)		0,500 (0,317-0,775)		0,401 (0,232-0,669)	
Complicações na gravidez (DG)* (n)										
Não (260)	2,468 (1,271-3,535)	0,434	24,776 (12,945-47,855)	0,548	0,122 (0,484-0,240)	0,053	0,436 (0,267-0,707)	0,333	0,311 (0,162-0,549)	0,306
Sim (31)	2,584 (1,422-3,951)		32,250 (14,228-50,739)		0,183 (0,107-0,298)		0,529 (0,325-0,803)		0,289 (0,246-0,556)	
Complicações na gravidez (PE)* (n)										
Não (281)	2,486 (1,308-3,609)	0,681	24,818 (13,276-49,576)	0,669	0,124 (0,484-0,245)	0,289	0,436 (0,276-0,705)	0,450	0,300 (0,174-0,547)	0,152
Sim (10)	2,801 (1,415-4,320)		26,177 (9,697-42,819)		0,192 (0,159-0,230)		0,710 (0,216-0,975)		0,520 (0,247-0,784)	
Complicações na gravidez (RCF)* (n)										
Não (289)	2,509 (1,316-3,630)	0,272	24,289 (13,268-49,149)	0,986	0,133 (0,048-0,245)	0,387	0,437 (0,275-0,709)	0,655	0,305 (0,177-0,550)	0,619
Sim (2)	1,496 (0,600-2,391)		44,314 (8,465-80,163)		0,093 (0,048-0,138)		0,376 (0,238-0,514)		0,253 (0,206-0,299)	
Complicações no parto* (n)										
Não (260)	2,437 (1,235-3,483)	0,026	24,840 (13,117-50,316)	0,609	0,126 (0,048-0,243)	0,206	0,436 (0,271-0,707)	0,380	0,301 (0,172-0,549)	0,507
Sim (34)	3,461 (1,819-4,467)		24,026 (12,687-43,365)		0,155 (0,075-0,340)		0,469 (0,298-0,876)		0,302 (0,197-0,676)	
Parto pré-termo* (n)										
Não (284)	2,478 (1,311-3,625)	0,507	24,911 (12,960-49,366)	0,748	0,129 (0,048-0,245)	0,837	0,437 (0,281-0,712)	0,393	0,301 (0,176-0,550)	0,735
Sim (7)	3,212 (1,439-4,197)		17,527 (15,030-46,473)		0,181 (0,065-0,216)		0,376 (0,235-0,554)		0,339 (0,210-0,568)	

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	Valor P
Sexo do bebé# (n) Menino (144) Menina (147)	2,444 (1,369-3,625) 2,644 (1,213-3,640)	0,535	24,829 (14,518-51,188) 24,235 (12,310-48,168)	0,590	0,137 (0,067-0,244) 0,126 (0,048-0,245)	0,640	0,443 (0,273-0,720) 0,436 (0,275-0,700)	0,611	0,298 (0,164-0,527) 0,314 (0,187-0,574)	0,662
Peso para a idade gestacional§ (n) Baixo (9) Adequado (271) Elevado (11)	3,522 (2,609-4,470) 2,469 (1,314-3,623) 1,990 (0,973-2,894)	0,178	37,459 (11,987-265,235) 24,452 (12,975-49,168) 26,156 (14,419-35,316)	0,584	0,193 (0,119-0,349) 0,133 (0,048-0,245) 0,098 (0,080-0,156)	0,356	0,452 (0,269-0,678) 0,444 (0,279-0,710) 0,325 (0,219-0,512)	0,800	0,359 (0,185-1,089) 0,301 (0,171-0,549) 0,284 (0,204-0,582)	0,700
Comprimento para a idade gestacional# (n) Pequeno (27) Adequado (259)	2,745 (1,384-3,808) 2,478 (1,288-3,533)	0,460	29,348 (12,319-58,599) 24,911 (13,285-49,966)	0,729	0,197 (0,048-0,264) 0,123 (0,048-0,244)	0,297	0,474 (0,281-0,739) 0,434 (0,271-0,707)	0,622	0,439 (0,177-0,865) 0,300 (0,184-0,534)	0,151
Perímetro Cefálico para a idade gestacional§ (n) Pequeno (5) Adequado (244) Elevado (35)	3,192 (0,872-3,817) 2,469 (1,233-3,632) 2,330 (1,468-3,596)	0,991	29,118 (20,273-54,470) 24,983 (14,419-49,984) 19,258 (11,168-35,679)	0,451	0,119 (0,048-0,190) 0,134 (0,048-0,244) 0,133 (0,075-0,260)	0,690	0,415 (0,293-0,533) 0,455 (0,279-0,720) 0,384 (0,235-0,665)	0,475	0,272 (0,131-0,316) 0,301 (0,177-0,549) 0,337 (0,194-0,592)	0,573

- Teste U de Mann-Whitney

§ - Teste H de Kruskal-Wallis

De acordo com os resultados obtidos relativos a T1, existe uma associação significativa entre a idade das mulheres grávidas com a concentração urinária de Cd (0,087; $p < 0,05$). No caso do IMC calculado no 1º trimestre de gravidez (com base nos dados reportados pelas mulheres grávidas), as mulheres com IMC mais elevado apresentaram concentrações de Ni (0,106; $p < 0,05$), Cd (0,093; $p < 0,05$) e Pb (0,150; $p < 0,05$) mais elevadas (Tabela 11). Na tabela 12, estão demonstradas as diferenças significativas entre as concentrações de metais pesados na urina em T1 e as diferentes características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida recolhidas nos questionários em T1, das quais se destaca que as mulheres grávidas com menor escolaridade (9º ano) (0,460 (0,336-0,681); $p = 0,021$) apresentam maiores valores de Pb urinário que as mulheres grávidas com elevada escolaridade (doutoramento) (0,137 (0,109-0,691); $p = 0,021$) e que as mulheres grávidas que realizam suplementação em iodo possuem maiores valores urinários de Hg (0,455 (0,290-0,713); $p = 0,038$). Não foram observadas diferenças significativas entre as mulheres grávidas que fumavam e não fumavam.

No que à ingestão alimentar diz respeito, foram observadas diferenças significativas entre a frequência da ingestão de peixe e as concentrações de Hg e As, nas quais as mulheres grávidas que realizavam um consumo de peixe diário apresentaram valores de Hg (0,725 (0,312-1,071); $p < 0,001$) e As (41,357 (21,830-79,844); $p < 0,001$) superiores às mulheres grávidas que reportaram um consumo inexistente do mesmo. No caso do consumo de peixe gordo e peixe magro foram observadas diferenças significativas entre a frequência de consumo e as concentrações de Ni e Pb e as concentrações de As e Hg, respetivamente. No caso do consumo de peixe gordo reportado, as mulheres grávidas com uma frequência de consumo de 4 a 6 vezes por semana possuíam valores urinários mais elevados de Ni (3,640 (2,232-4,589); $p = 0,043$) e Pb (0,593 (0,294-0,811); $p = 0,016$), face às mulheres grávidas que realizavam um consumo de 1 a 3 vezes por semana. Relativamente ao peixe magro, observou-se que as mulheres grávidas que reportaram um consumo de 4 a 6 vezes por semana, obtiveram valores urinários de As (47,687 (19,985-74,468); $p = 0,001$) e Hg (0,556 (0,322-0,924); $p = 0,001$) superiores às que reportaram um consumo inexistente do mesmo.

No caso da ingestão de água, foram observadas diferenças significativas entre a fonte de água e as concentrações de Ni, nomeadamente, nas mulheres grávidas que reportaram um consumo de água engarrafada em plástico (2,653 (1,420-3,708); $p = 0,025$) uma concentração urinária de Ni superior às mulheres grávidas que reportaram um consumo de água da rede pública não filtrada.

Relativamente às questões ambientais, foram observadas diferenças significativas entre a frequência de limpeza da casa e as concentrações de Cd e Pb. No caso do Cd, as mulheres grávidas que reportaram uma limpeza da sua casa superior a 1 vez por semana, apresentaram valores de Cd superiores (0,170 (0,048-0,283); $p = 0,034$) às que reportaram uma limpeza inferior a uma vez por semana e no caso do Pb, as mulheres grávidas que reportaram uma limpeza

superior a 1 vez por semana, apresentaram valores superiores de Pb (0,351 (0,192-0,637); p= 0,048) face às que reportaram uma limpeza semanal. As mulheres grávidas com casa inserida no centro da cidade apresentaram maiores concentrações urinárias de Pb (0,384 (0,222-0,607); p=0,024) e as mulheres grávidas com casa inserida em ambiente rural apresentaram concentrações urinárias de Ni (1,859 (1,072-2,849); p=0,003), Cd (0,100 (0,048-0,196); p=0,018) e Pb (0,234 (0,089-0,497); p=0,010) inferiores. Também as mulheres grávidas que identificaram a sua casa próxima de terras agrícolas/vinhas/pomar, apresentaram concentrações de Ni (2,007 (1,024-3,559); p=0,011) e Pb inferiores (0,284 (0,142-0,494); p=0,028).

No caso das mulheres grávidas expostas a tintas ou vernizes foram observadas maiores concentrações de As (32,452 (16,052-79,666); p=0,041) e nas mulheres grávidas com exposição a recipientes reutilizáveis de alimentos, maiores concentrações de Ni (2,647 (1,411-3,925); p=0,028).

No que à gravidez e *outcomes* à nascença diz respeito, as comparações dos níveis de exposição em T1 encontram-se representadas na tabela 14. Foi apenas observado que as mulheres que reportaram complicações na gravidez apresentaram concentrações urinárias mais elevadas de Pb (0,401 (0,232-0,669); p=0,014) e que as mulheres que apresentaram maiores complicações no parto, apresentaram maiores valores de Ni urinário (3,461 (1,819-4,467); p=0,026).

4.5 Associações entre a concentração de metais pesados e as características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida (T2)

Tabela 15 - Associações entre a concentração urinária de metais pesados em T2 e a idade e o IMC

Coefficiente de correlação Spearman	Ni	As	Cd	Hg	Pb
Idade	0,032	0,134*	0,067	0,040	0,048
IMC	0,136*	0,015	0,112*	-0,036	0,150*

*Valor P < 0,05

Tabela 16 - Comparação dos níveis de exposição com as diferentes características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida em T2

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Nacionalidade^s (n)										
Portuguesa (520)	2,035 (1,168-3,085)	0,595	28,250 (12,975-61,475)	0,178	0,072 (0,033-0,149)	0,051	0,320 (0,200-0,490)	0,033	0,330 (0,160-0,600)	0,223
Brasileira (19)	1,500 (0,883-3,053)		22,250 (8,925-27,300)		0,040 (0,019-0,065)		0,220 (0,148-0,293)		0,150 (0,033-0,600)	
Escolaridade^s (n)										
9ºano (9)	1,455 (0,728-4,253)	0,556	17,050 (9,550-32,575)	0,511	0,108 (0,051-0,194)	0,327	0,300 (0,205-0,425)	0,854	0,265 (0,070-0,393)	0,293
12ºano (115)	2,265 (1,298-3,070)		31,450 (13,425-65,525)		0,068 (0,028-0,191)		0,290 (0,200-0,458)		0,350 (0,175-0,698)	
Licenciatura (281)	2,065 (1,185-3,208)		27,550 (11,900-53,475)		0,077 (0,035-0,138)		0,320 (0,210-0,490)		0,345 (0,150-0,613)	
Mestrado (184)	1,775 (1,028-3,015)		24,150 (12,000-61,475)		0,057 (0,027-0,121)		0,280 (0,180-0,495)		0,285 (0,155-0,450)	
Doutoramento (5)	2,845 (1,040-4,650)		22,150 (17,40-26,900)		0,057 (0,011-0,103)		0,220 (0,140-0,300)		0,670 (0,290-1,050)	
Suplementação em Iodo[#] (n)										
Não (112)	1,980 (1,055-3,030)	0,727	21,300 (11,800-48,650)	0,297	0,070 (0,026-0,146)	0,620	0,280 (0,180-0,495)	0,282	0,340 (0,145-0,600)	0,993
Sim (240)	1,990 (1,200-3,100)		28,000 (12,900-61,100)		0,068 (0,034-0,141)		0,320 (0,210-0,480)		0,330 (0,160-0,600)	
Suplementação em Ácido Fólico[#] (n)										
Não (35)	2,120 (1,190-3,060)	0,564	23,400 (12,000-79,700)	0,947	0,091 (0,036-0,148)	0,737	0,300 (0,170-0,600)	0,906	0,410 (0,210-0,710)	0,249
Sim (315)	1,930 (1,170-3,080)		26,300 (12,300-57,500)		0,067 (0,033-0,141)		0,310 (0,200-0,480)		0,330 (0,160-0,600)	
Suplementação em Zinco[#] (n)										
Não (130)	1,895 (1,043-3,025)	0,232	22,350 (11,750-51,650)	0,119	0,073 (0,023-0,155)	0,622	0,290 (0,190-0,450)	0,646	0,355 (0,183-0,628)	0,166
Sim (222)	2,075 (1,273-3,148)		28,100 (12,925-62,725)		0,065 (0,033-0,134)		0,315 (0,203-0,490)		0,325 (0,150-0,560)	

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Hábitos Tabágicos^s (n)										
Não (432)	1,930 (1,118-3,080)	0,755	27,550 (11,775-61,475)	0,999	0,064 (0,031-0,136)	0,495	0,290 (0,190-0,483)	0,615	0,310 (0,168-0,563)	0,490
Sim (27)	1,860 (1,645-2,765)		28,900 (11,900-57,150)		0,087 (0,061-0,146)		0,340 (0,245-0,695)		0,350 (0,125-0,585)	
Ex-Fumadora (139)	2,135 (1,090-3,313)		25,300 (13,075-51,325)		0,075 (0,030-0,185)		0,310 (0,203-0,478)		0,360 (0,153-0,635)	
Fumadora passiva (20)	2,590 (1,435-3,505)		19,800 (15,450-44,850)		0,093 (0,039-0,118)		0,380 (0,170-0,600)		0,590 (0,135-0,800)	
Ingestão de Peixe^s (n)										
Menos de 3 vezes por mês (31)	2,090 (1,110-3,350)	0,603	9,000 (5,400-26,900)	<0,001	0,049 (0,033-0,103)	0,863	0,280 (0,200-0,400)	0,025	0,410 (0,130-0,570)	0,904
1 a 3 vezes por semana (235)	1,980 (1,163-3,023)		25,100 (12,075-57,875)		0,069 (0,031-0,148)		0,290 (0,190-0,450)		0,335 (0,173-0,600)	
4 a 6 vezes por semana (68)	1,885 (1,163-3,033)		33,300 (21,125-60,700)		0,069 (0,029-0,155)		0,390 (0,220-0,640)		0,315 (0,140-0,590)	
1 vez por dia (10)	2,680 (2,045-3,378)		72,450 (42,875-151,125)		0,078 (0,039-0,108)		0,405 (0,323-0,478)		0,265 (0,035-0,815)	
Ingestão de Peixe Gordo^s (n)										
Nunca (12)	1,860 (1,040-3,220)	0,865	17,400 (5,400-64,700)	0,001	0,056 (0,039-0,091)	0,691	0,270 (0,180-0,360)	0,062	0,400 (0,190-0,420)	0,329
Menos de 3 vezes por mês (170)	2,025 (1,170-3,313)		22,250 (9,725-48,100)		0,064 (0,031-0,155)		0,290 (0,190-0,438)		0,355 (0,180-0,658)	
1 a 3 vezes por semana (158)	1,930 (1,130-2,985)		32,300 (15,550-61,350)		0,068 (0,032-0,139)		0,310 (0,205-0,495)		0,320 (0,140-0,520)	
4 a 6 vezes por semana (8)	2,285 (1,603-2,975)		107,350 (25,100-257,650)		0,089 (0,048-0,146)		0,470 (0,355-0,983)		0,285 (0,133-0,548)	
Ingestão de peixe magro^s (n)										
Menos de 3 vezes por mês (117)	2,060 (1,240-2,840)	0,910	19,400 (9,400-45,700)	0,005	0,067 (0,026-0,150)	0,456	0,250 (0,170-0,410)	0,002	0,370 (0,160-0,610)	0,754
1 a 3 vezes por semana (206)	1,920 (1,050-3,080)		29,200 (13,150-61,550)		0,070 (0,033-0,140)		0,330 (0,210-0,540)		0,330 (0,165-0,580)	
4 a 6 vezes por semana (20)	2,130 (1,228-3,368)		34,600 (21,025-81,600)		0,044 (0,029-0,100)		0,400 (0,268-0,628)		0,290 (0,070-0,620)	
Ingestão de peixe predador^s (n)										
Nunca (122)	1,950 (1,298-3,023)	0,502	23,900 (10,900-51,200)	0,114	0,060 (0,032-0,129)	0,310	0,270 (0,183-0,398)	0,004	0,330 (0,160-0,628)	0,970
Menos de 3 vezes por mês (197)	1,930 (1,090-3,080)		28,300 (12,800-57,400)		0,068 (0,029-0,148)		0,330 (0,190-0,480)		0,340 (0,170-0,570)	
1 a 3 vezes por semana (28)	2,465 (1,495-3,068)		25,600 (15,875-141,750)		0,096 (0,050-0,156)		0,440 (0,268-0,585)		0,295 (0,135-0,605)	
Ingestão de peixe enlatado^s (n)										
Nunca (46)	1,855 (1,090-2,930)	0,729	23,400 (11,625-58,450)	0,962	0,062 (0,035-0,105)	0,397	0,275 (0,163 -0,418)	0,439	0,385 (0,183-0,588)	0,719
Menos de 3 vezes por mês (188)	2,135 (1,185-3,207)		26,450 (12,375-63,125)		0,076 (0,033-0,158)		0,300 (0,190-0,468)		0,355 (0,148-0,600)	
1 a 3 vezes por semana (110)	1,775 (1,127-2,772)		27,950 (12,75-53,500)		0,600 (0,020-0,127)		0,350 (0,218-0,493)		0,280 (0,170-0,565)	
4 a 6 vezes por semana (3)	3,040 (0,910-3,040)		32,300 (11,700-40,250)		0,129 (0,011-0,139)		0,180 (0,170-0,295)		0,400 (0,020-0,530)	
Ingestão de bivalves^s (n)										
Nunca (193)	2,030 (1,080-3,110)	0,996	27,300 (12,400-55,100)	0,804	0,070 (0,034-0,133)	0,922	0,270 (0,190-0,420)	0,027	0,330 (0,160-0,610)	0,764
Menos de 3 vezes por mês (149)	1,930 (1,290-3,010)		25,500 (12,000-61,300)		0,066 (0,021-0,161)		0,350 (0,190-0,540)		0,340 (0,170-0,570)	
1 a 3 vezes por semana (6)	2,035 (1,388-2,738)		39,200 (12,225-109,975)		0,080 (0,042-0,129)		0,450 (0,285-0,623)		0,280 (0,060-0,538)	
Ingestão de algas^s (n)										
Nunca (244)	1,930 (1,115-3,030)	0,499	24,600 (11,600-56,050)	0,179	0,060 (0,029-0,137)	0,173	0,290 (0,190-0,440)	0,026	0,310 (0,160-0,570)	0,424
Menos de 3 vezes por mês (101)	2,120 (1,283-3,228)		27,550 (15,200-64,325)		0,078 (0,038-0,155)		0,340 (0,210-0,538)		0,380 (0,170-0,615)	
1 a 3 vezes por semana (4)	1,980 (0,880-2,923)		68,550 (20,150-319,900)		0,115 (0,053-0,197)		0,500 (0,418-0,763)		0,560 (0,085-0,840)	

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Ingestão de água[§] (n)										
Água rede pública sem filtrar (119)	1,980 (1,065-3,215)	0,721	23,700 (11,750-54,350)	0,039	0,074 (0,028-0,151)	0,928	0,320 (0,190-0,490)	0,536	0,340 (0,125-0,605)	0,710
Água rede pública filtrada (64)	1,875 (1,133-3,005)		21,700 (10,900-40,225)		0,067 (0,033-0,126)		0,275 (0,153-0,535)		0,320 (0,160-0,505)	
Água engarrafada em plástico(161)	2,050 (1,200-3,030)		30,900 (14,800-64,700)		0,067 (0,035-0,150)		0,320 (0,210-0,480)		0,320 (0,190-0,620)	
Limpeza casa[§] (n)										
1 vez por semana (179)	2,165 (1,333-3,195)	0,116	26,550 (11,900-57,475)	0,425	0,069 (0,028-0,148)	0,731	0,320 (0,200-0,490)	0,181	0,335 (0,150-0,598)	0,905
Mais de 1 vez por semana (162)	1,820 (1,055-2,860)		26,600 (13,200-59,400)		0,071 (0,035-0,141)		0,290 (0,185-0,450)		0,340 (0,165-0,600)	
Menos de 1 vez por semana (8)	1,590 (0,615-2,528)		19,600 (12,325-29,125)		0,053 (0,041-0,118)		0,450 (0,253-0,658)		0,300 (0,160-0,610)	
Limpeza pela própria[§] (n)										
Não (86)	2,180 (1,310-3,010)	0,770	25,100 (12,700-65,800)	0,903	0,066 (0,031-0,133)	0,887	0,350 (0,170-0,660)	0,132	0,290 (0,100-0,610)	0,893
Sim, totalmente (80)	2,065 (0,893-3,080)		28,800 (11,725-56,525)		0,071 (0,028-0,141)		0,270 (0,190-0,405)		0,335 (0,163-0,590)	
Sim, parcialmente (183)	1,920 (1,185-3,085)		25,750 (12,550-52,150)		0,069 (0,035-0,152)		0,310 (0,210-0,490)		0,335 (0,180-0,580)	
Casa inserida em centro da cidade[#] (n)										
Não (423)	2,000 (1,120-3,118)	0,900	27,100 (12,600-58,550)	0,705	0,065 (0,029-0,141)	0,861	0,290 (0,190-0,480)	0,782	0,340 (0,160-0,590)	0,897
Sim (149)	1,930 (1,170-3,000)		24,400 (11,800-55,100)		0,069 (0,033-0,125)		0,310 (0,180-0,470)		0,330 (0,170-0,610)	
Casa próxima centro da cidade[#] (n)										
Não (451)	1,930 (1,130-3,080)	0,854	27,300 (11,900-57,400)	0,758	0,068 (0,032-0,141)	0,363	0,300 (0,190-0,470)	0,920	0,330 (0,160-0,610)	0,899
Sim (121)	2,130 (1,158-3,000)		25,950 (13,175-60,500)		0,060 (0,026-0,124)		0,290 (0,198-0,513)		0,350 (0,170-0,538)	
Casa Arredores/Área metropolitana[#] (n)										
Não (349)	1,900 (1,170-2,910)	0,299	26,300 (12,000-49,400)	0,581	0,061 (0,023-0,125)	0,248	0,300 (0,200-0,470)	0,706	0,330 (0,160-0,600)	0,676
Sim (223)	2,145 (1,120-3,233)		28,100 (12,200-65,925)		0,074 (0,034-0,150)		0,295 (0,188-0,483)		0,340 (0,168-0,613)	
Casa Rural[#] (n)										
Não (501)	2,070 (1,170-3,110)	0,201	26,600 (12,300-61,300)	0,309	0,070 (0,032-0,138)	0,250	0,300 (0,190-0,480)	0,466	0,340 (0,170-0,600)	0,123
Sim (71)	1,705 (1,030-2,643)		26,450 (11,525-37,850)		0,054 (0,020-0,126)		0,300 (0,238-0,450)		0,210 (0,138-0,425)	
Casa próxima de aterro sanitário[#] (n)										
Não (576)	1,990 (1,145-3,080)	0,418	26,300 (12,500-58,300)	0,348	0,068 (0,031-0,139)	0,725	0,300 (0,190-0,485)	0,849	0,330 (0,160-0,600)	0,664
Sim (11)	1,800 (0,720-2,330)		28,000 (4,200-49,400)		0,064 (0,034-0,150)		0,330 (0,140-0,440)		0,410 (0,150-0,410)	
Casa próxima de terras agrícolas/vinhas/pomar[#] (n)										
Não (419)	2,085 (1,060-3,125)	0,631	23,700 (11,700-57,850)	0,056	0,071 (0,032-0,135)	0,838	0,300 (0,190-0,468)	0,554	0,345 (0,170-0,610)	0,166
Sim (168)	1,890 (1,300-2,953)		32,300 (16,100-62,675)		0,064 (0,029-0,156)		0,310 (0,203-0,490)		0,280 (0,140-0,545)	
Casa próxima de unidade fabris[#] (n)										
Não (549)	1,990 (1,130-3,080)	0,885	26,600 (12,600-58,600)	0,496	0,067 (0,032-0,136)	0,527	0,310 (0,200-0,480)	0,208	0,330 (0,160-0,600)	0,924
Sim (38)	1,930 (1,165-2,910)		25,900 (10,850-42,500)		0,076 (0,024-0,159)		0,210 (0,165-0,440)		0,330 (0,140-0,590)	
Casa próxima de unidades industriais[#] (n)										
Não (559)	2,020 (1,170-3,080)	0,344	27,100 (12,725-58,450)	0,216	0,069 (0,031-0,143)	0,425	0,300 (0,200-0,488)	0,135	0,330 (0,160-0,600)	0,793
Sim (28)	1,695 (0,938-2,565)		20,600 (7,700-35,200)		0,060 (0,025-0,100)		0,255 (0,140-0,380)		0,365 (0,083-0,613)	

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	Valor P	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Exposição a fertilizantes* (n) Não (345) Sim (5)	1,990 (1,145-3,075) 1,980 (1,815-2,725)	0,732	26,300 (12,150-57,450) 49,400 (30,350-63,250)	0,175	0,067 (0,032-0,140) 0,150 (0,088-0,181)	0,099	0,300 (0,190-0,470) 0,620 (0,590-0,975)	0,003	0,330 (0,160-0,600) 0,520 (0,165-0,725)	0,592
Exposição a pesticidas* (n) Não (348) Sim (2)	1,985 (1,163-3,078) 1,975 (1,86-2,090)	0,975	26,450 (12,325 -57,875) 15,835 (2,770-28,900)	0,263	0,069 (0,032 -0,145) 0,056 (0,047 -0,065)	0,715	0,310 (0,193 -0,488) 0,505 (0,140- 0,870)	0,901	0,335 (0,160- 0,600) 0,285 (0,160-0,420)	0,734
Exposição a antiparasitários* (n) Não (299) Sim (51)	2,020 (1,175-3,055) 1,815 (1,070-3,180)	0,868	26,300 (12,450-57,075) 27,350 (11,275-80,525)	0,823	0,071 (0,031-0,150) 0,058 (0,033-0,107)	0,239	0,315 (0,193-0,498) 0,280 (0,178-0,393)	0,126	0,340 (0,160-0,600) 0,290 (0,155-0,540)	0,921
Exposição a tintas ou vernizes* (n) Não (309) Sim (41)	2,000 (1,130-3,080) 1,840 (1,205-2,890)	0,945	26,850 (12,650-57,350) 24,600 (11,600-71,975)	0,721	0,067 (0,031-0,147) 0,086 (0,036-0,141)	0,559	0,300 (0,200-0,490) 0,325 (0,170-0,415)	0,529	0,340 (0,170-0,598) 0,280 (0,070-0,608)	0,365
Exposição a produtos químicos* (n) Não (209) Sim (141)	2,130 (1,130-3,080) 1,740 (1,170-3,060)	0,264	26,300 (12,300-60,200) 27,900 (13,000-57,000)	0,972	0,072 (0,033-0,156) 0,064 (0,030-0,129)	0,358	0,290 (0,190-0,510) 0,320 (0,210-0,450)	0,979	0,350 (0,160-0,610) 0,330 (0,150-0,570)	0,522
Exposição a recipientes de alimentos* (n) Não (189) Sim (161)	1,990 (1,040-3,080) 1,980 (1,280-3,000)	0,682	26,300 (12,000-63,100) 26,600 (12,300-51,800)	0,595	0,069 (0,029-0,139) 0,068 (0,034-0,150)	0,947	0,290 (0,190-0,490) 0,320 (0,200-0,470)	0,449	0,350 (0,180-0,600) 0,310 (0,150-0,600)	0,309
Exposição a tintas para cabelo ou têxteis* (n) Não (311) Sim (39)	1,950 (1,138-3,030) 2,225 (1,350-3,218)	0,306	26,450 (11,925-58,450) 26,400 (15,825-52,150)	0,931	0,067 (0,030-0,141) 0,085 (0,042-0,161)	0,322	0,310 (0,200-0,478) 0,315 (0,170-0,660)	0,699	0,340 (0,160-0,600) 0,330 (0,138-0,583)	0,927
Exposição a tintas impressão* (n) Não (339) Sim (11)	2,040 (1,170-3,080) 1,290 (1,080-1,540)	0,042	26,900 (12,600-58,600) 13,000 (6,800-31,100)	0,071	0,071 (0,033-0,148) 0,038 (0,017-0,047)	0,019	0,310 (0,200-0,490) 0,310 (0,150-0,410)	0,492	0,340 (0,160-0,600) 0,330 (0,140-0,420)	0,566
Exposição a lareira/produtos de combustão* (n) Não (341) Sim (9)	1,985 (1,170-3,063) 1,695 (0,705-4,483)	0,819	26,300 (12,300-57,250) 56,500 (11,450-82,775)	0,337	0,068 (0,032-0,144) 0,083 (0,037-0,157)	0,835	0,305 (0,190-0,490) 0,325 (0,203-0,518)	0,909	0,330 (0,160-0,600) 0,395 (0,190-0,670)	0,466

- Teste U de Mann-Whitney

§ - Teste H de Kruskal-Wallis

4.6

Associações entre a concentração de metais pesados em T2 e os *outcomes* à nascença**Tabela 17-** Associações entre a concentração urinária de metais pesados em T2 e os diferentes *outcomes* à nascença

Coefficiente de correlação Spearman	Ni	As	Cd	Hg	Pb
Número de gravidez	0,019	0,011	0,055	0,118*	-0,022
Idade gestacional no parto	0,013	-0,071	-0,027	0,024	-0,054
Peso ao nascer	0,066	-0,091	-0,062	0,026	-0,055
Comprimento ao nascer	0,040	-0,053	-0,054	0,014	-0,090
Perímetro cefálico ao nascer	0,067	-0,056	0,028	0,079	0,050

*Valor P <0,05

Tabela 18 - Comparação dos níveis de exposição em T2 com os diferentes *outcomes* à nascença

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	ValorP	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Complicações na gravidez* (n)										
Não (223)	1,955 (1,198-3,103)	0,895	26,450 (11,800-52,625)	0,435	0,069 (0,033-0,142)	0,866	0,300 (0,200-0,463)	0,880	0,330 (0,160-0,593)	0,524
Sim (68)	2,125 (1,063-3,078)		27,600 (13,175-63,275)		0,065 (0,028-0,139)		0,330 (0,168-0,553)		0,375 (0,188-0,610)	
Complicações na gravidez (DG)* (n)										
Não (260)	1,910 (1,085-3,075)	0,019	26,300 (11,800-56,050)	0,235	0,067 (0,023-0,138)	0,082	0,300 (0,190-0,475)	0,187	0,330 (0,160-0,595)	0,471
Sim (31)	2,630 (1,750-3,660)		31,700 (17,200-74,600)		0,093 (0,047-0,213)		0,360 (0,220-0,620)		0,360 (0,180-0,610)	
Complicações na gravidez (PE)* (n)										
Não (281)	2,020 (1,185-3,103)	0,564	26,700 (12,00-52,850)	0,722	0,068 (0,033-0,142)	0,868	0,310 (0,198-0,483)	0,798	0,335 (0,170-0,600)	0,997
Sim (10)	1,415 (1,003-3,220)		28,050 (10,525-98,425)		0,066 (0,026-0,154)		0,320 (0,163-0,655)		0,400 (0,115-0,750)	
Complicações na gravidez (RCF)* (n)										
Não (289)	2,000 (1,128-3,103)	0,960	26,700 (12,000-55,575)	0,746	0,066 (0,033-0,139)	0,187	0,310 (0,190-0,490)	0,647	0,340 (0,168-0,600)	0,740
Sim (2)	1,950 (1,770-2,130)		34,450 (5,800-63,100)		0,170 (0,100-0,241)		0,370 (0,290-0,450)		0,465 (0,200-0,730)	
Complicações no parto* (n)										
Não (260)	1,930 (1,120-3,103)	0,555	27,100 (12,225-57,175)	0,517	0,070 (0,032-0,142)	0,964	0,310 (0,190-0,490)	0,756	0,350 (0,178-0,620)	0,050
Sim (34)	2,145 (1,338-3,043)		23,650 (10,650-47,975)		0,062 (0,038-0,123)		0,290 (0,200-0,500)		0,260 (0,125-0,413)	
Parto pré-termo* (n)										
Não (284)	2,000 (1,130-3,080)	0,720	26,850 (12,075-56,525)	0,671	0,067 (0,033-0,139)	0,419	0,310 (0,200-0,490)	0,248	0,340 (0,163-0,600)	0,721
Sim (7)	2,105 (1,195-3,258)		18,500 (10,800-57,875)		0,110 (0,025-0,256)		0,200 (0,143-0,493)		0,345 (0,200-0,813)	

	Ni (Md (Q1-Q3))	Valor P	As (Md (Q1-Q3))	Valor P	Cd (Md (Q1-Q3))	Valor P	Hg (Md (Q1-Q3))	ValorP	Pb (Md (Q1-Q3))	ValorP
Sexo do bebé# (n) Menino (144) Menina (147)	2,020 (1,123-3,095) 1,955 (1,175-3,103)	0,861	28,000 (12,100-54,275) 25,950 (11,825-57,300)	0,630	0,064 (0,033-0,138) 0,071 (0,031-0,147)	0,984	0,330 (0,213-0,538) 0,300 (0,190-0,448)	0,244	0,310 (0,160-0,608) 0,355 (0,190-0,588)	0,910
Peso para a idade gestacional§ (n) Baixo (9) Adequado (271) Elevado (11)	1,930 (1,255-2,655) 2,065 (1,163-3,133) 1,540 (0,710-2,290)	0,226	36,100 (14,600-73,700) 26,700 (12,075-56,525) 17,200 (9,600-36,400)	0,376	0,041 (0,020-0,138) 0,072 (0,033-0,147) 0,036 (0,011-0,054)	0,160	0,330 (0,215-0,495) 0,305 (0,200-0,490) 0,360 (0,150-0,530)	0,844	0,250 (0,200-0,510) 0,340 (0,160-0,600) 0,240 (0,180-0,640)	0,996
Comprimento para a idade gestacional# (n) Pequeno (27) Adequado (259)	1,790 (1,050-2,870) 2,020 (1,123-3,095)	0,702	29,700 (12,400-63,800) 26,450 (12,000-54,350)	0,524	0,078 (0,031-0,133) 0,066 (0,032-0,141)	0,929	0,330 (0,250-0,560) 0,305 (0,190-0,488)	0,426	0,370 (0,220-0,690) 0,340 (0,160-0,600)	0,394
Perímetro Cefálico para a idade gestacional§ (n) Pequeno (5) Adequado (244) Elevado (35)	1,970 (0,525-2,840) 1,930 (1,145-3,010) 2,480 (1,120-4,030)	0,391	18,100 (8,935-72,350) 27,800 (12,550-57,250) 28,200 (11,300-57,100)	0,955	0,036 (0,016-0,044) 0,066 (0,032-0,145) 0,086 (0,039-0,129)	0,095	0,220 (0,100-0,505) 0,310 (0,190-0,490) 0,310 (0,240-0,440)	0,564	0,160 (0,040-0,195) 0,340 (0,175-0,600) 0,390 (0,170-0,710)	0,033

- Teste U de Mann-Whitney

§ - Teste H de Kruskal-Wallis

Relativamente a T2, a associação entre a idade e o IMC e as concentrações urinárias dos diferentes metais pesados encontra-se apresentada na tabela 15. Destaca-se a associação significativa entre a idade das mulheres grávidas e a concentração de As em T2 (0,134; $p < 0,05$) e o facto de as mulheres grávidas com IMC mais elevado apresentarem concentrações urinárias Ni (0,136; $p < 0,05$), Cd (0,112; $p < 0,05$) e Pb (0,150; $p < 0,05$) mais elevadas.

Na tabela 16, estão demonstradas as diferenças significativas entre as concentrações de metais pesados na urina em T2 e as diferentes características sociodemográficas, alimentares e de estilo de vida recolhidas nos questionários em T1 e T2.

No que diz respeito aos hábitos alimentares, destacam-se novamente diferenças significativas entre a frequência de ingestão de peixe e as concentrações de As e Hg. Em ambas as concentrações de As (72,450 (42,875-151,125); $p < 0,001$) e Hg (0,405 (0,323-0,478); $p = 0,025$), as mulheres grávidas que reportaram um consumo diário apresentaram valores mais elevados, do que as mulheres grávidas que reportaram um consumo inferior a 3 vezes por dia. No que ao consumo de peixe gordo diz respeito, foram observadas diferenças significativas com a frequência do seu consumo e as concentrações urinárias de As, nas quais as mulheres grávidas que reportaram um consumo de 4 a 6 vezes por semana apresentaram valores de As superiores (107,350 (25,100-257,650); $p = 0,001$) às mulheres grávidas que reportaram um consumo inexistente desta tipologia de peixe. Relativamente ao consumo de peixe magro, foram também observadas diferenças significativas entre a frequência de consumo e as concentrações de As e Hg, nas quais as mulheres grávidas que reportaram um consumo 4 a 6 vezes por semana apresentaram maiores concentrações urinárias de ambos os metais (34,600 (21,025-81,600); $p = 0,005$) e (0,400 (0,268-0,628); $p = 0,002$), respetivamente, face às mulheres grávidas que reportaram um consumo inferior a 3 vezes por mês. No caso do consumo de peixe predador, foram observadas diferenças significativas entre a frequência de consumo e as concentrações urinárias de Hg, nas quais as mulheres grávidas que reportaram um consumo de 1 a 3 vezes por semana apresentaram maiores concentrações (0,440 (0,268-0,585); $p = 0,004$), face às que reportaram um consumo inexistente. Em T2, foram também observadas diferenças significativas entre a frequência de consumo de bivalves e algas e as concentrações urinárias de Hg (0,450 (0,285-0,623); $p = 0,027$) e (0,500 (0,418-0,763); $p = 0,026$), respetivamente. Em ambos os casos, as mulheres grávidas que reportaram um consumo de 1 a 3 vezes por semana apresentaram concentrações de Hg mais elevadas face às que reportaram um consumo inexistente.

No que à ingestão de água diz respeito, em T2, foram observadas diferenças significativas entre a tipologia de água consumida e os níveis de As, em que se destaca que as mulheres grávidas que reportaram um consumo de água engarrafada em plástico apresentaram valores mais elevados de As (30,900 (14,800-64,700); $p = 0,039$), face às mulheres grávidas que reportaram um consumo de água de rede pública filtrada.

Relativamente à exposição a determinados compostos, destacam-se diferenças significativas entre a exposição a fertilizantes e as concentrações urinárias de Hg (0,620 (0,590-0,975); $p=0,003$). As mulheres grávidas que reportaram uma exposição a este composto apresentaram valores urinários de Hg mais elevados. Foram também observadas diferenças significativas entre a exposição a tintas de impressão e as concentrações urinárias de Ni e Cd em que as mulheres grávidas que reportaram exposição a estas mesmas tintas, apresentaram menores valores de Ni (1,290 (1,080-1,540); $p=0,042$) e Cd (0,038 (0,017-0,047); $p=0,019$) urinários.

No que à gravidez e *outcomes* à nascença diz respeito, as comparações dos níveis de exposição em T2 encontram-se representadas na tabela 16. Foi observada uma associação significativa entre o número de gravidez e a concentração de Hg (0,118; $p<0,05$) e uma maior concentração de Ni urinário em mulheres que reportaram DG (2,630 (1,750-3,660; $p= 0,019$). Uma diferença significativa foi observada entre o perímetro cefálico para a idade gestacional e a concentração de Pb, nos quais foram encontrados maiores níveis de Pb urinário materno (0,390 (0,170-0,710); $p=0,033$) associados a crianças que apresentaram um perímetro cefálico para a idade gestacional mais elevado.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com base nos dados e amostras recolhidas numa população de mulheres grávidas incluídas no projeto IoMum, do qual se obteve uma amostra em T1 de 608 grávidas e posteriormente em T2 de cerca de 351. Na população incluída neste estudo, foram analisadas concentrações de 5 metais pesados na urina em dois diferentes momentos no decorrer da gravidez, no 1º e no 3º trimestre de gestação. Todos os metais analisados tiveram taxas de deteção acima dos 90%, com exceção do Cd. O Ni, o Cd e o Hg foram os metais detetados em concentrações superiores em T1 face a T2, nos quais foram encontradas diferenças significativas entre o 1º e o 3º trimestre. Diferentes mudanças e adaptações ocorrem na mulher durante a gravidez, nomeadamente o aumento do volume plasmático, que, de acordo com alguns dados analisados, pode explicar a redução das concentrações de metais urinárias no decorrer da gravidez (62). De acordo com a literatura analisada, não existem valores de referência estabelecidos para as mulheres grávidas no que diz respeito aos metais analisados. Inclusive, em Portugal, não existem ainda estudos realizados nesta população relativos à concentração urinária de metais pesados e seus preditores de exposição. Porém, a concentração dos metais detetados na urina no presente estudo foi comparada com valores obtidos em outros estudos prévios realizados em mulheres grávidas, conduzidos em diversas regiões do mundo (Tabela 1). A grande maioria da literatura analisada reporta os seus dados em g/creatinina, porém, alguns casos são reportados em $\mu\text{g/L}$. Apesar da diferença relativa às unidades de medida, em populações saudáveis a grande maioria dos valores utilizando qualquer um dos métodos difere em menos de 10% (62), pelo que, todos os valores apresentados na tabela 1 poderiam ser comparáveis.

Para além da concentração de metais pesados, foi realizada uma caracterização da amostra em estudo, bem como, uma caracterização dos seus hábitos alimentares, sociais e ambientais (em T1 e em T2). No decorrer do presente trabalho, foram observadas diferenças e associações significativas entre as concentrações de cada um dos 5 metais com determinadas características sociodemográficas (IMC, idade e escolaridade), relacionadas com hábitos alimentares (frequência de ingestão de peixe (gordo, magro, predador), frequência de ingestão de algas e bivalves e ingestão de água) e ambientais (limpeza das casas, proximidade com centros urbanos ou rurais e exposição a fertilizantes, tintas ou vernizes, e recipientes reutilizáveis de alimentos).

No que à gravidez e *outcomes* à nascença diz respeito, foi igualmente realizada uma caracterização relativa à gravidez da amostra na sua generalidade e aos diferentes *outcomes* recolhidos/reportados. De acordo com a análise estatística realizada, foram observadas associações com o número de gravidez e detetadas diferenças significativas entre as concentrações de determinados metais e as complicações na gravidez, nomeadamente, a DG, e as complicações no parto. Foram também observadas, especificamente em T2, diferenças significativas relacionadas com o perímetro cefálico à nascença.

5.1 Arsénio

As concentrações de As obtidas no presente estudo foram superiores às concentrações obtidas em outros estudos realizados em mulheres grávidas em Espanha (22), França (26), China (25) e Porto Rico (28). Dos estudos apresentados, apenas as mulheres grávidas incluídas nos estudos realizados no Japão (27) e em Burma (30) apresentaram valores mais elevados, porém, os valores apresentados são referentes a valores ajustados à creatinina.

Pelo facto de o As ser um metal que é excretado pela urina relativamente rápido, a sua concentração urinária é habitualmente utilizada como um indicador de exposição recente. Os valores de referência urinários seguros para a população em geral estão dentro do intervalo de 5 a 50 µg/L (32). No caso do presente estudo, os valores encontrados apresentam-se superiores ao intervalo de segurança acima mencionado.

De acordo com os resultados obtidos, foi demonstrada uma associação significativa entre a concentração de As em T2 e a idade das mulheres grávidas. Resultados semelhantes foram observados num único estudo (de entre os estudos analisados) conduzido em Espanha (22). Do presente estudo, e no que à ingestão alimentar diz respeito, foi observado que a ingestão de peixe numa frequência diária (face a um consumo inexistente) está significativamente associada a uma maior concentração de As obtida em T1 (41,357 (21,830-79,844); $p < 0,001$) e T2 (107,350 (25,100-257,650); $p < 0,001$). Inclusive, no caso do consumo de peixe magro reportado, o consumo deste tipo de peixe com uma frequência de 4 a 6 vezes por semana apresenta valores de As significativamente superiores face a um consumo reduzido/ inexistente, em ambos os trimestres (T1: 47,687 (19,985-74,468); $p = 0,001$; T2: 34,600 (21,025-81,600); $p = 0,005$). A concentração urinária de

As foi igualmente associada à ingestão de peixe em estudos prévios (22,28). Em particular, num estudo conduzido nos EUA, a ingestão de peixe (magro e gordo) foi associada significativamente com as concentrações urinárias de As no 1º trimestre de gestação (24). Em linha com os resultados obtidos no presente estudo, em um outro trabalho desenvolvido em Espanha, a ingestão de peixe magro foi positivamente e significativamente associada à concentração urinária de As no 1º e no 3º trimestre de gestação (62).

Para além do acima observado, os resultados obtidos demonstram também uma associação positiva entre a concentração de As urinária e a exposição a tintas ou vernizes (em T1: (32,452 (16,052-79,666); $p=0,041$)) e a ingestão de água (o consumo de água engarrafada em plástico com valores mais elevados de As face ao consumo de água de rede pública filtrada, em T2 (30,900 (14,800-64,700); $p=0,039$)). No caso em particular da água, os dados encontrados no presente estudo vão de encontro aos estudos que reportam a contaminação de As em água apta para consumo (4). Os resultados obtidos estão em concordância com algumas das fontes alimentares descritas na tabela 2 (pescado e água), pelo que se sugere a necessidade de reforçar a recomendação já existente relativa à ingestão de pescado e água de forma cautelosa no decorrer da gravidez. Em específico, no caso da água engarrafada em plástico considera-se a necessidade de realização de mais estudos que confirmem o resultado obtido.

Da análise realizada não foi observada qualquer associação com o estado de saúde da mulher grávida e/ou *outcomes* à nascença. De acordo com uma revisão sistemática, foram encontradas associações positivas da exposição ao As a complicações no decorrer da gravidez e peso à nascença, porém, a maioria dos resultados obtidos em muitos dos estudos realizados são muito dispersos (32).

5.2 Mercúrio

As concentrações de Hg detetadas nas mulheres grávidas incluídas no presente estudo foram muito semelhantes às concentrações observadas em estudos realizados em mulheres grávidas, conduzidos em Porto Rico (28) e Espanha (29). É de realçar que grande parte dos estudos analisados realiza maioritariamente uma avaliação da concentração de Hg no sangue materno e na placenta, face a uma avaliação a nível urinário. Tal pode dever-se ao facto de o sangue ser o material de avaliação preferencial para identificar a exposição a MeHg e a urina o material preferencial para identificação da exposição ao Hg inorgânico (63).

As principais fontes alimentares e de exposição ao Hg são amplamente conhecidas. Apesar de alimentos como os grãos e os produtos químicos como pesticidas e fungicidas serem reportados como fontes de Hg, a sua principal fonte de exposição é o consumo de pescado contaminado com este metal.

No presente estudo foram encontrados níveis de Hg significativos nas mulheres grávidas que reportaram exposição a fertilizantes, em T2 (0,620 (0,590-0,975); $p=0,003$) e nas mulheres que reportaram a toma de suplementação em iodo em T1 (0,455 (0,290-0,713); $p=0,038$). No caso da exposição a fertilizantes, os resultados encontrados vão de encontro ao descrito na literatura como sendo uma das maiores fontes de exposição a este metal, porém, na pesquisa realizada não foram encontrados estudos conduzidos em mulheres grávidas que associassem esta fonte de exposição a concentrações elevadas de Hg. De acordo com um estudo conduzido em Porto Rico, a toma de suplementos em Fe e Ácido Fólico foram apresentados como preditores significativos de concentrações urinárias de outros metais que não os incluídos no presente estudo (28). Porém, os resultados encontrados vão de encontro às fontes alimentares deste metal enunciadas na tabela 2, na qual se encontram mencionados os suplementos alimentares. A presença de concentrações de Hg associada à toma de suplementação em iodo, poderá dever-se à utilização de algas marinhas no fabrico destes suplementos. Ainda assim, desde 2018 que existe uma recomendação por parte da UE, no sentido de limitar e monitorizar os níveis de mercúrio presentes nesta tipologia de suplementos. (64) É de realçar que no presente estudo, foi também observada uma associação significativa entre o consumo reportado de algas numa frequência de 1 a 3 vezes por semana e a concentração urinária de Hg em T2 (0,500 (0,418-0,763); $p=0,026$), porém, a maioria da amostra reporta um consumo inexistente deste alimentos em ambos os trimestres.

Relativamente ao pescado, são já várias as recomendações de diversas organizações de saúde nacionais e internacionais que dirigem recomendações relativas à tipologia e frequência de pescado aconselhada a ingerir no decorrer da gravidez. No ano de 2021, a Direção Geral da Saúde lançou um guia de “Recomendações para uma alimentação saudável e segura na gravidez”, no qual é reforçada a importância da escolha do pescado a ser consumido por esta população, em particular pelo seu teor em Hg e, inclusive, recomendada uma frequência de consumo de pescado de 2 a 3 vezes por semana, não esquecendo a importância deste grupo alimentar no desenvolvimento neuronal do feto (65). No presente estudo foram observadas associações positivas entre a frequência de consumo de peixe diária (T1: 0,725 (0,312-1,071) valor $p<0,001$; T2: 0,405 (0,323-0,478) $p=0,025$) e de cerca de 4 a 6 vezes por semana no caso do consumo de peixe magro (T1: 0,556 (0,322-0,924); $p=0,001$; T2: 0,400 (0,268-0,628); $p=0,002$) (face a um consumo reduzido/inexistente) a valores urinários de Hg elevados, em ambos os trimestres. É de realçar que estas associações são significativas para frequências de consumo superiores às recomendações nacionais de consumo de pescado na gestação (no máximo 3 vezes por semana) e que a maioria da amostra reporta um consumo em ambos os trimestres de acordo com a recomendação (1 a 3 vezes por semana, numa percentagem de 64,9% em T1 e de 67,5% em T2). Contudo, e face aos resultados obtidos, considera-se necessário reforçar a importância do seu cumprimento.

Importa ainda mencionar que no presente estudo foram também encontradas diferenças positivas relativas à frequência de consumo de 1 a 3 vezes por semana de peixes predadores e de bivalves (face a um consumo inexistente) e concentrações urinárias de Hg, em T2 (0,440 (0,268-0,585); $p=0,004$ e 0,450 (0,285-0,623); $p=0,027$, respetivamente). Em proporção semelhante às algas, mais de 50% da amostra reporta um consumo inexistente de bivalves em ambos os trimestres. No que diz respeito aos peixes predadores, os resultados encontrados vão de encontro ao descrito na literatura, uma vez que devido aos processos de bioacumulação e biomagnificação, verificam-se concentrações mais elevadas de Hg nas espécies do topo da cadeia alimentar, que fazem deste subtipo de grupo alimentar, um grupo não recomendado para consumo nesta fase do ciclo de vida (37).

Relativamente aos resultados encontrados relativos à gravidez, foi apenas observada uma associação entre o número de gravidez e a concentração de Hg em T2 (0,118; $p<0,05$), porém, considera-se que este dado de forma isolada se torna inconclusivo. A maioria dos estudos analisados faz referência à importância da avaliação e monitorização do neuro desenvolvimento das crianças no decorrer do seu crescimento, uma vez que na literatura têm sido documentadas diversas associações entre a exposição materna pré-natal ao Hg e alterações no comportamento e desenvolvimento neuronal das crianças nascidas das mães expostas a concentrações elevadas deste metal (40,42).

5.3 Cádmi

Relativamente às concentrações de Cd obtidas no presente estudo, os valores obtidos vão ao encontro das concentrações observadas em estudos realizados em Espanha (22), França (26) e Porto Rico (28), porém, são menores face a valores obtidos em estudos conduzidos em populações da Austrália (23), Japão (27) e Burma (30) (no caso do Japão e de Burma, valores ajustados à creatinina).

De acordo com a literatura, o Cd é um metal de grande preocupação pela capacidade de persistir no meio ambiente e pelo facto de possuir uma semi-vida de 17 a 30 anos nos humanos. Um dos resultados obtidos no presente estudo demonstra uma associação significativa deste metal em T1 com a idade das mulheres grávidas (0,087; $p<0,05$). Semelhantes resultados foram observados em outros estudos (25,27). A sua característica de acumulação ao longo da vida poderá explicar estes resultados, contudo, a associação apesar de significativa não é forte e tal pode ser explicado pelo facto de a média de idade da amostra ser de apenas 33 anos. Igualmente no presente estudo, foram observadas associações significativas entre a concentração urinária de Cd e o IMC das mulheres grávidas em ambos os trimestres (T1:0,093; $p<0,05$; T2:0,012; $p<0,05$). Os resultados obtidos vão de encontro aos resultados observados num estudo conduzido em Porto Rico, no qual foram observadas associações significativas, porém, fracas, entre a concentração urinária de Cd e a idade e o IMC (28).

As principais fontes de exposição ao Cd parecem estar relacionadas com os hábitos tabágicos e a ingestão de determinados alimentos, nomeadamente cereais e tubérculos, bivalves e moluscos. No presente estudo não foram observadas associações significativas relativas aos hábitos tabágicos e concentração urinária de Cd, porém, o número de mulheres grávidas que reportaram ser fumadoras ou fumadoras passivas foi relativamente pequeno (em T1, 4,5% reportou ser fumadora e 20% reportou ser fumadora passiva). Ainda assim, num estudo desenvolvido em Espanha (22) foi observada uma associação significativa forte entre o hábito de fumar e as concentrações de Cd, pelo que, se considera que somando aos malefícios inumeramente reportados pela ciência associados à sua prática, esta deve ser desencorajada nomeadamente nesta fase do ciclo de vida. Do ponto de vista alimentar, não foram observadas diferenças significativas com as concentrações de Cd, porém, alimentos como o caso dos cereais e da batata (identificada pela EFSA como um dos alimentos que mais contribui para a ingestão de Cd), não foram incluídos nas questões inseridas nos questionários aplicados, pelo que, se sugere que em estudos futuros será importante considerar a sua inclusão nos questionários relativos a hábitos alimentares e frequência do seu consumo, uma vez que são alimentos amplamente consumidos em Portugal.

No que aos preditores de exposição relativos às questões ambientais diz respeito, foi observada uma maior concentração de Cd nas mulheres grávidas que reportaram uma frequência de limpeza da casa em T1 em mais de 1 vez por semana (0,170 (0,048-0,283); $p=0,034$) e uma menor concentração de Cd entre as mulheres grávidas que reportaram habitar numa área rural (0,100 (0,048-0,196); $p=0,018$). Nos restantes estudos analisados não foi documentado nenhum resultado semelhante.

Nenhum resultado significativo no presente estudo foi observado na sua relação com a gravidez e *outcomes* à nascença, porém, um estudo realizado em Burma reporta associações positivas na exposição ao Cd e o baixo peso à nascença e outros estudos reportam concentrações de Cd no sangue materno e na placenta associados ao *outcome* de baixo peso à nascença (30,49).

5.4 Chumbo

No que diz respeito às concentrações urinárias de Pb, no presente estudo os valores encontrados são menores quando comparados aos valores de concentrações urinárias conduzidos em outros países como Espanha (22,29) Austrália (23) e China (25).

De acordo com os resultados obtidos, foi observada uma associação significativa, porém, não considerada como forte, entre a concentração urinária de Pb e o IMC das mulheres grávidas incluídas na amostra em ambos os trimestres (T1:0,093 e T2:0,112; $p<0,05$). Em nenhum dos outros estudos analisados foram encontrados resultados semelhantes. No que à escolaridade diz respeito, foram encontradas diferenças significativas entre o grau de escolaridade e a concentração de Pb em T1, nomeadamente, o facto de as mulheres que reportaram um grau de

escolaridade mais baixo (9ºano) (0,460 (0,336-0,681); p=0,021) apresentaram valores de Pb superiores às mulheres que reportaram um grau de escolaridade mais elevado (doutoramento). Resultados semelhantes foram reportados num estudo conduzido em Espanha (66), no qual as mulheres que reportaram um grau elevado de escolaridade académico apresentaram valores inferiores de Pb, face às mulheres que reportaram possuir apenas o ensino primário e secundário. Os autores deste estudo fazem referência inclusive a outros estudos que reportam que um nível socioeconómico, bem como, um nível educacional mais elevado, estão geralmente associados a um nível de Pb mais reduzido em mulheres grávidas, bem como, uma menor probabilidade de riscos em saúde.

A destacar, no presente estudo, observaram-se diferenças significativas relativas a alguns preditores de exposição relacionados com o ambiente, nomeadamente, uma maior concentração de Pb em mulheres grávidas com casa inserida no centro da cidade (0,384 (0,222-0,607); p=0,024) e uma menor concentração de Pb nas mulheres grávidas que reportaram habitar em casas inseridas em meio rural (0,234 (0,089-0,497); valor p=0,010) e em casas próximas de terras agrícolas/vinhas/pomar (0,284 (0,142-0,494); p=0,028). Também a frequência de limpeza da casa, nomeadamente, o facto de a mesma ser limpa numa frequência superior a 1 vez por semana (0,351 (0,192-0,637); p=0,048) foi associada a valores superiores e significativos de Pb face às restantes respostas. Todos estes resultados foram observados nas análises realizadas em Tl. De acordo com a literatura, a emissão deste metal ocorre essencialmente pela atividade industrial e a sua exposição ocorre essencialmente através da inalação de ar contaminado, nomeadamente nas grandes cidades (4,5). Apesar de não terem sido encontrados resultados semelhantes em outros estudos analisados numa população de mulheres grávidas e apesar dos níveis de Pb na população mundial terem reduzido, ainda existem questões a esclarecer relativas às concentrações de Pb consideradas como seguras para o ser humano.

No que aos preditores de exposição alimentar diz respeito, apesar de serem reportadas algumas fontes alimentares de exposição a este metal na literatura (água, cereais e vegetais), apenas foi observado no presente estudo uma maior concentração de Pb em Tl associada a uma frequência de consumo de peixe gordo de cerca de 4 a 6 vezes por semana (0,593 (0,294-0,811); p=0,016).

Particularmente, no que à gravidez diz respeito, foram observadas concentrações de Pb em Tl superiores, em mulheres que reportaram complicações na gravidez (0,401 (0,232-0,669); p=0,014), porém, quando analisadas algumas complicações em maior detalhe, não foram encontrados resultados significativos. Numa revisão realizada no ano de 2021 sobre a relação da exposição pré-natal ao Pb e a ocorrência de nascimento de bebés pré-termo, foi concluído pelos autores que a exposição ao Pb é um fator de risco para a ocorrência deste evento. Ainda na mesma revisão, é realizada uma referência a uma declaração realizada pelo CDC que refere que ainda não existe um valor delineado para o qual a exposição ao Pb é considerada como aceitável, porém, é

realizado um apelo à necessidade de realização de mais investigação relacionada com os adversos *outcomes* à nascença relacionados com a exposição pré-natal a este metal (20). Em T2, por sua vez, foram observadas concentrações de Pb urinárias maternas superiores (0,390 (0,170-0,710); $p=0,033$) associadas a crianças classificadas com o perímetro cefálico elevado para a idade gestacional. De acordo com o descrito na literatura tem sido colocado em questão o impacto do Pb no desenvolvimento cerebral imaturo, com consequências no neuro-desenvolvimento, porém, ainda não é possível afirmar uma relação de causa direta e são necessários mais estudos que permitam retirar conclusões mais robustas (51).

5.5 Níquel

Relativamente aos valores de Ni obtidos no presente estudo, as concentrações observadas são acima de todos os outros valores determinados nos estudos em mulheres grávidas analisados, com exceção dos valores encontrados no estudo conduzido em Porto Rico (28), contudo, neste mesmo estudo não foram encontrados preditores de exposição significativos dos valores de Ni urinário observados.

No presente estudo, foram encontradas associações significativas, porém, fracas entre a concentração urinária de Ni e o IMC das mulheres grávidas em ambos os trimestres (T1: 0,106; $p<0,05$ e T2:0,136; $p<0,05$).

A principal fonte de exposição a este metal é o tabaco e apesar de não terem sido encontradas associações com o consumo de tabaco e as concentrações de Ni no presente estudo, num estudo realizado em Espanha (22), foi observada uma associação entre a exposição ao tabaco previamente à gravidez e a concentração de Ni urinária. No mesmo estudo, foram observadas igualmente associações positivas com o consumo de frutos oleaginosos. Porém, no presente estudo, as associações com fatores relativos à ingestão alimentar prenderam-se com a existência de valores Ni em maior concentração, em T1, em mulheres grávidas que reportaram um consumo de peixe gordo numa frequência de 4 a 6 vezes por semana (3,640 (2,232-4,589); $p=0,043$). Em população não fumadora, de acordo com a literatura (tabela 2) a principal fonte de exposição alimentar a este metal são alimentos como os cereais e legumes.

Relativamente aos resultados obtidos da ingestão de água, observou-se uma maior concentração de Ni urinária em T1 nas mulheres que reportaram um consumo de água proveniente de água engarrafada em plástico (2,653 (1,420-3,708); $p=0,025$). De acordo com os dados relativos à exposição encontrados no decorrer da revisão da literatura apresentada no presente estudo, a água, apesar de ser identificada como uma menor fonte de exposição a este metal, pode apresentar valores de Ni em concentrações elevadas em áreas de elevada densidade populacional, através de um processo de acumulação em solos e sedimentos que podem afetar a qualidade da mesma (54). Em consonância com o resultado acima mencionado, no presente estudo foram observados em T1, valores de Ni em menor concentração nas mulheres grávidas

que reportaram residir em casas inseridas em ambiente rural (1,859 (1,072-2,849); $p=0,003$) e na proximidade de terras agrícolas/vinhas/pomar (2,007 (1,024-3,559); $p=0,011$). Apesar de não terem sido observados resultados semelhantes nos estudos analisados, de acordo com a literatura as principais fontes de emissão antropogénicas deste metal concentram-se em áreas industriais e populosas.

Para além dos resultados acima mencionados, foram ainda observadas concentrações urinárias de Ni mais elevadas em mulheres grávidas que reportaram uma exposição a recipientes reutilizáveis de alimentos em T1 (2,647 (1,411-3,925); $p=0,028$) e concentrações mais reduzidas de Ni urinário em mulheres grávidas que reportaram exposição a tintas de impressão em T2.

Relativamente aos resultados relativos à gravidez, no caso do Ni, foram encontradas maiores concentrações em T1 em mulheres grávidas que reportaram complicações no parto (3,461 (1,819-4,467); $p=0,026$), e em T2, em mulheres grávidas que reportaram DG (2,630 (1,750-3,660); $p=0,019$). A maioria dos estudos realizados relativos à associação do Ni com a gravidez e *outcomes* à nascença são inconclusivos, pelo que, mais estudos são necessários para confirmar os resultados encontrados (53).

Em suma, face aos resultados acima discutidos, na grande maioria dos metais analisados (As, Ni, Hg e Pb) foram encontradas diferenças significativas associadas à ingestão de peixe numa frequência acima das atuais recomendações e no caso específico do As e do Ni, a sua concentração em mulheres que reportaram ingestão de água engarrafada. Estes resultados vêm reforçar as recomendações já existentes relativas à necessidade de uma ingestão de peixe e de água, especialmente nesta fase do ciclo de vida, de forma controlada e segura. Em especial, no que à água engarrafada diz respeito, considera-se necessária a realização de mais estudos que avaliem o seu teor em metais pesados de forma a confirmar os resultados presentemente obtidos. Mais ainda se considera a necessidade de avaliação de outros alimentos, bem como, determinados padrões alimentares, incluídos nos questionários aplicados, mas que no presente estudo não foram analisados, de forma a determinar a existência ou não de outros ou mais fatores alimentares de exposição a metais pesados por identificar. Igualmente se sugere a inclusão e avaliação como preditores de exposição alimentos como cereais, tubérculos e legumes, alimentos frequentemente associados como fontes de metais pesados pela literatura e amplamente ingeridos em Portugal, em futuros estudos aplicados em populações de mulheres grávidas.

Para além dos preditores de exposição alimentar, é de realçar as concentrações urinárias elevadas associadas a preditores de exposição ambiental como a limpeza da casa numa frequência superior a 1 vez por semana (Cd e Pb) e de forma inversa a associação de concentrações urinárias

mais reduzidas em mulheres que reportaram residir em ambiente rural (Ni, Cd e Pb). A presença de partículas suspensas no ar, inaladas em situações de elevada poluição concomitante com locais de elevada densidade populacional poderá explicar os resultados obtidos. Levanta-se desta forma a necessidade de realização de mais estudos, nomeadamente, em outras regiões do país de forma a confirmar os resultados encontrados.

No que aos *outcomes* à nascença e à saúde materna diz respeito, não foram observados um grande número de associações e/ou diferenças significativas com as concentrações de metais pesados analisadas na urina, porém, os resultados encontrados levantam a necessidade de realização de mais estudos na população portuguesa que possam determinar resultados mais robustos, bem como, a importância de dar seguimento às crianças nascidas e avaliadas nesta coorte de forma a avaliar o impacto da exposição materna a metais pesados no seu desenvolvimento e assim determinar o impacto que os preditores de exposição neste estudo encontrados possam ter na sua saúde futura.

Face ao acima exposto e após análise dos resultados obtidos, apesar de terem sido observados resultados interessantes em ambos os trimestres, a grande maioria das associações e diferenças significativas é referente à concentração dos metais em T1 e sua respetiva associação com os diferentes preditores de exposição, o que coincide com as concentrações urinárias significativamente mais elevadas de 3 dos 5 metais em T1 face a T2. Tal, poderá estar associado a um processo de maior consciencialização no decorrer da gravidez relativamente aos cuidados relacionados não só com hábitos alimentares, mas também com o meio ambiente e exposição a determinados compostos com conseqüente impacto no decorrer da gravidez e na saúde materna e do bebé.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo foram avaliadas concentrações de 5 metais pesados em dois momentos da gravidez (1º e 3º trimestre) e durante a qual se observou uma redução da sua concentração de forma significativa, nomeadamente dos metais Ni, Cd e Hg, pelo que se conclui que a exposição aos mesmos ao longo da gravidez poderá igualmente ter sofrido uma redução de forma intencional por parte das mulheres grávidas, conseqüente de uma maior prevenção à sua exposição e consciencialização das mesmas. De entre os resultados obtidos, destacam-se, como preditores de exposição alimentar a determinados metais como o As, Ni, Hg e Pb, a ingestão de peixe (magro e gordo) numa frequência diária de 4 a 6 vezes por semana e a ingestão de água engarrafada, de exposição ambiental a metais como o Ni, o Cd e o Pb, a limpeza da casa numa frequência superior a 1 vez por semana e, de forma menos frequente e menos significativa, a exposição a recipientes reutilizáveis de alimentos, tintas e fertilizantes. A habitação e residência em meio rural, e na proximidade de terras agrícolas/vinhas e pomares, foi associada a menores valores de exposição a metais como o Ni, o Cd e o Pb. Os resultados acima destacados vão de encontro à revisão bibliográfica realizada, porém, considera-se importante a análise de outros fatores alimentares e ambientais, incluídos não só nos questionários aplicados a esta população em estudo, bem como, a inclusão em estudos futuros de outros fatores alimentares e de estilo de vida que possam desvendar dados por apresentar.

Do ponto de vista de recomendações práticas, os resultados obtidos são dados que reforçam a importância do cumprimento das recomendações já existentes referentes à tipologia e frequência de pescado (máximo 2 a 3 porções de 200g por semana) a consumir, em especial, no período da gravidez e que levantam a cautela na escolha do tipo de água a ingerir, bem como, a importância da exposição mais frequente a espaços próximos da natureza e com menor densidade populacional. Considera-se que a exposição a produtos como fertilizantes e tintas, bem como, a própria limpeza da casa (que implique o contacto dérmico com os produtos de limpeza) com uma frequência superior a uma vez por semana, devam ser evitados com risco de proporcionar o contacto e a inalação de partículas suspensas que possam causar exposições a determinados metais em frequências e quantidades prejudiciais à saúde humana e em especial à saúde materna e fetal. A implementação de mais políticas, para além das já existentes, mencionadas no decorrer da revisão bibliográfica realizada, que limitem não só a utilização destes metais no fabrico de outros como na redução das suas emissões de fontes antropogénicas poderá ser uma das muitas ações a desenvolver no sentido de limitar o número de preditores de exposição ambiental a estes metais.

No que à gravidez e *outcomes* à nascença diz respeito, foram observados alguns resultados que suscitam a possibilidade de a exposição a metais pesados estar associada ao desenvolvimento de complicações na gravidez e no parto, porém, os resultados observados carecem da necessidade

de realização de outros estudos em mulheres grávidas, para que se possam tirar conclusões assertivas acerca do impacto dos mesmos na gestação e desenvolvimento do bebê, uma vez que, apesar de aqui não observados, são vários os estudos analisados na revisão de literatura realizada, que demonstram associações importantes e significativas do impacto da exposição a estes metais no desenvolvimento da gravidez e suas possíveis complicações e nos diversos parâmetros antropométricos dos bebês à nascença. Na sua sequência, considera-se e realça-se a importância do seguimento das crianças nascidas e avaliadas nesta coorte, nomeadamente, do seu desenvolvimento neurológico e de QI, de forma a determinar o impacto que os preditores de exposição neste estudo encontrados possam ter na sua saúde futura.

Destaca-se a importância de realização de mais estudos em território nacional e, inclusive, em outras regiões do país, de forma a incluir coortes de populações de mulheres grávidas com condições e estilos de vida mais dispersos, de forma a obter resultados mais robustos, que possam até confirmar os resultados obtidos no presente estudo, e dessa forma contribuir não só para a criação de recomendações que possam reduzir e/ou prevenir a exposição na população de mulheres grávidas, mas também na população na sua generalidade e a nível nacional.

Conclui-se desta forma a importância da investigação científica, como o estudo aqui apresentado, na prevenção e no desenvolvimento de ferramentas e/ou criação de estratégias e recomendações do ponto de vista alimentar e de estilo de vida a ter em conta, em especial, nesta fase do ciclo de vida, que possam contribuir para a redução ou mitigação do efeito da exposição a metais pesados. A investigação aliada a uma sensibilização e consciencialização das mulheres grávidas e em idade fértil, assumem-se como estratégias em saúde na prevenção da doença e na promoção da saúde materna e fetal.

7. REFERÊNCIAS

1. WHO. 10 chemicals of public health concern. [Online].; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern>.
2. Scheen AJ, Giet D. Role of environment in complex diseases: air pollution and food contaminants. Rev Med Liege. Role of environment in complex diseases: air pollution and food contaminants. Rev Med Liege. 2012; p. 67: 226-233.
3. United Nations. United Nations Environment Programme. [Online]. Available from: <https://www.unep.org/cep/heavy-metals>.
4. APA. Metais Pesados. [Online].; 2021. Available from: <https://apambiente.pt/ar-e-ruído/metais-pesados>.
5. Mitra S. Journal of King Saud University – Science. Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel. 2022 Janeiro.
6. Roldão A, Costa A, Torres D. Riscos e Alimentos nº10, Alimentação e Gravidez. Avaliação da potencial exposição a contaminantes em grávidas. 2015.
7. European Environment Agency. [Online].; 2022. Available from: <https://www.eea.europa.eu/ims/heavy-metal-emissions-in-europe>.
8. Jornal Oficial da União Europeia. Regulamento (CE) n.º 1881/2006 da Comissão, de 19 de dezembro. ; 2006.
9. Jornal Oficial da União Europeia. Regulamento (UE) 2015/1006 da Comissão, de 25 de junho de 2015 que altera o Regulamento (CE) n.º 1881/2006. ; 2015.
10. EFSA. EFSA provides risk assessment on Mercury in fish: precautionary advice given to vulnerable groups. [Online].; 2012. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/121220>.
11. WHO. Action Is Needed on Chemicals of Major Public Health Concern. Geneva, Switzerland.; 2010.
12. Caserta D, Graziano A, Lo Monte G, et al. Heavy metals and placental fetal-maternal barrier:a mini review on the major concerns. 2013.
13. International Agency for Research on Cancer Agents Classified by the IARC Monographs. 2018: p. Volumes 1-121.
14. WHO. Pregnancy. [Online].; 2018. Available from: <http://www.who.int/>.
15. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, et al. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. 2008: p. 59-72.

16. UNICEF. Low birthweight. [Online].; 2022. Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/low-birthweight/>.
17. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, et al. Epidemiologic Evidence of Relationships Between Reproductive and Child Health Outcomes and Environmental Chemical Contaminants. 2015.
18. Stillerman. Low Birth Weight and Preterm Delivery. 2008 Setembro.
19. Gundacker C, Hengstschlager M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. 2012.
20. Khanam R, Kumar I, Oladapo-Shittu O, et al. Prenatal Environment Metal Exposure and Preterm Birth: A scoping review. 2021.
21. Peraza MA, Ayala-Fierro F, Barber S, et al. Effects of Micronutrients on Metal Toxicity. 1998.
22. Lozano M, Murcia M, Soler-Blasco R, Maribel C. Exposure to metals and metalloids among pregnant women from Spain: Levels and associated factors. 2021 Agosto.
23. Hinwood AL, Callan AC, Ramalingam M, et al. Cadmium, lead and mercury exposure in non smoking pregnant women. 2013 Julho.
24. Osorio-Yáñez C, Gelaye B, Enquobahrie DA, et al. Dietary intake and urinary metals among pregnant women in Pacific Northwest. 2018 Janeiro.
25. Wang X, Li Y, Xia W, et al. Urinary concentrations of environmental metals and associating factors in pregnant women. 2019 Maio.
26. Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, et al. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. 2016 Outubro.
27. Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, et al. Maternal exposure to low level heavy metals during pregnancy and birth size. 2010 Março.
28. Ashrap P, Watkins DJ, Mukherjee B, et al. Predictors of urinary and blood metal (loid) concentrations among pregnant women in Northern Puerto Rico. 2020 Janeiro.
29. Bocca B, Ruggieri F, Pino A, et al. Human biomonitoring to evaluate exposure to toxic and essential trace elements during Pregnancy. Part A. concentrations in maternal blood, urine and cord blood. 2019 Julho.
30. Wai KM, Mar O, Kosaka S, et al. Prenatal Heavy Metal Exposure and Adverse Birth Outcomes in Myanmar: A Birth-Cohort Study. 2017 Novembro.
31. WHO. World Health Organization. [Online].; 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/chemical-safety-and-health/health-impacts/chemicals/arsenic>.

32. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, et al. Association of Arsenic with Adverse Pregnancy Outcomes/Infant Mortality: A systematic review and Meta-Analysis. 2015 Maio.
33. Vahter ME. Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life. 2007: p. 2798–2804.
34. Gull A, Dar AA, Sharma M. Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A review. 2017 Dezembro.
35. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2021. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-2.pdf>.
36. WHO. Chemical Safety and Health. [Online].; 2017. Available from: <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/chemical-safety-and-health/health-impacts/chemicals/mercury>.
37. Mustra C, Rodrigues J, Teixeira N, et al. Influência do Metilmercúrio no crescimento e desenvolvimento fetal. 2021 Setembro.
38. FDA. FDA. [Online].; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/Consumers/ucm534873.htm#l>.
39. Direção Geral da Saúde. Alimentação e Nutrição na Gravidez. 2021.
40. Oken E, Radesky JS, Wright O, et al. Maternal Fish Intake during Pregnancy, Blood Mercury Levels, and Child. 2008 Março.
41. Bjorklund G, Chriumbolo S, Dadar M, et al. Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. 2019 Maio.
42. Kjellstrom T, Kennedy P, Wallis S, et al. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2, interviews and psychological tests at age 6. 1989.
43. Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, et al. Neurotoxicol Teratol. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. 2006.
44. Calabuig G. Medicina Legal y Toxicología, 6ª Edicion; : Villanueva, E.
45. Vries J. Food Safety and Toxicity. 1996: p. 133-140.
46. WHO. Chemical Safety and Health. [Online]. Available from: <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/chemical-safety-and-health/health-impacts/chemicals/cadmium>.
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2012. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfags/tfacts5.pdf>.

48. Amegah AK, Sewor C, Jaakkola JJ. Cadmium exposure and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort and cohort-based case-control studies. 2021 Janeiro.
49. Llanos MN, Roncos M. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. 2008 Dezembro.
50. Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons; 2001.
51. Skogheim TS, Weyde KV, Engel SM, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. 2021 Março.
52. WHO. Low Birth Weight: Country, Regional and Global Estimate; 2004.
53. McDermott S, Salzberg DC, Anderson AP, et al. Systematic review of chromium and nickel exposure during pregnancy and impact on child outcomes. 2015 Novembro.
54. WHO. CHEMICAL FACT SHEETS. [Online].; 2022. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/water-safety-and-quality/chemical-fact-sheets-2022/nickel-fact-sheet-2022.pdf?sfvrsn=ed5260b9_2&download=true.
55. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2005. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/46345>.
56. Gómez-Roig MD, Pascal R, Cahuana MJ, et al. Environmental Exposure during Pregnancy: Influence on Prenatal Development and Early Life: A comprehensive Review. 2021 Março.
57. Prevention CfDca. Laboratory Procedure Manual, Serum Multi-Element ICP-DRC-MS Method No: ICPDRCMS-3006.7.
58. Report D. Statistical Analysis Plan Deliverable Report WP 10 – Data management and analysis Deadline : February 2019 Upload by Coordinator : 01 March 2019. 2019.
59. WHO. Obesity and Overweight. [Online].; 2021 [cited 2023 Março. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
60. Chou JH, Roumiantsev S, Singh R. PediTools Electronic Growth Chart Calculators: Applications in Clinical Care, Research, and Quality Improvement. 2020 Janeiro.
61. Gomella TL, Cunningham MG, Eyal FG, Tuttle DJ. Access Pediatrics. [Online]. [cited 2023 Fevereiro. Available from: <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1303§ionid=79658371#1107523948>.
62. Fort M, Cosín-Tomás M, Grimalt JO, et al. Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy. 2014 Março.

63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory procedure manual (cadmium, lead, manganese, mercury, and selenium). 2014.
64. Jornal Oficial da União Europeia. RECOMENDAÇÃO (EU) 2018/464 DA COMISSÃO de 19 de março de 2018 relativa à monitorização de metais e de iodo em algas marinhas, halófitos e produtos à base de algas marinhas. , Comissão Europeia; 2018.
65. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Promoção da Alimentação Saudável. [Online].; 2021 [cited 2023 Março. Available from: https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2021/03/GuiaAconselhamento_Parte-I-Final-1.pdf.
66. Bocca B, Ruggieri F, Pino A, et al. Human biomonitoring to evaluate exposure to toxic and essential trace elements during pregnancy. Parte B. Predictors of exposure. 2019 Dezembro.