

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DOUTORADO INTERINSTITUCIONAL UFPEL/UFES



TESE DE DOUTORADO

**TENDÊNCIA DE PREMATURIDADE E BAIXO PESO EM QUATRO ESTUDOS DE
PELOTAS E SUA RELAÇÃO COM FATORES SOCIOECONÔMICOS E
DEMOGRÁFICOS.**

ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY

Pelotas, 2016

ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY

**TENDÊNCIA DE PREMATURIDADE E BAIXO PESO EM QUATRO ESTUDOS DE
PELOTAS E SUA RELAÇÃO COM FATORES SOCIOECONÔMICOS E
DEMOGRÁFICOS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial de obtenção do título de Doutora em Epidemiologia

Orientadora: Profa. Dra. Mariângela Freitas da Silveira

Co-orientadora: Profa. Dra. Angélica Espinosa Miranda

Pelotas, 2016

S126t Sadovsky, Ana Daniela Izoton de

Tendência de prematuridade e baixo peso em quatro estudos de Pelotas e sua relação com fatores socioeconômicos e demográficos. / Ana Daniela Izoton de Sadovsky; orientadora Mariângela Freitas da Silveira. – Pelotas : Universidade Federal de Pelotas, 2016.

159 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pelotas ; Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2016.

1. Epidemiologia 2. Prematuridade 3. Baixo peso ao nascer I. Título.

CDD 614.4

Ficha catalográfica: M. Fátima S. Maia CRB 10/1347

ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY

**TENDÊNCIA DE PREMATURIDADE E BAIXO PESO EM QUATRO ESTUDOS DE
PELOTAS E SUA RELAÇÃO COM FATORES SOCIOECONÔMICOS E
DEMOGRÁFICOS.**

Tese aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Doutor em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 11 de outubro de 2016.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Mariângela Freitas da Silveira
Universidade Federal de Pelotas – Orientadora

Profa. Dra. Iná da Silva dos Santos
PPGE - Universidade Federal de Pelotas – Examinadora.

Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister
PPGE - Universidade Federal de Pelotas – Examinador

Prof. Dra. Iandora Timm Sclowitz
Departamento Materno Infantil – FAMED - Universidade Federal de Pelotas-
Examinadora

Esta tese é dedicada aos melhores presentes que a vida me deu:

Esteban e nossos filhos Isabella, Carolina e Gabriel.

Eu não seria nada do que sou, sem vocês!

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor e à Sagrada Família (Jesus, Maria e José), meus exemplos de vida! Por tantas vezes que me carregarem no colo nos momentos onde fraquejei diante das dificuldades e por serem luz no meu caminho, resgatando a chama da força divina no meu interior.

Ao meu grande amor Esteban, porto seguro de todas as horas, pelo carinho, compreensão e apoio de todas as formas possíveis para que eu concluísse mais esta etapa na minha vida acadêmica.

A minha filha mais velha, Isabella que assumiu o meu lugar enquanto eu estava em terras distantes e coordenou a casa e todas as tempestades que aconteciam enquanto eu não podia estar presente no nosso lar. Orgulho-me de você, minha filha!

A minha filha mais nova, Carolina, inspiração para minha subespecialidade e para firmeza nos meus estudos, já que foi uma prematurinha que cresceu em graça e sabedoria! E quiçá uma continuidade de minhas propostas profissionais...

Ao meu filho Gabriel, filho abençoado que tanto me ajudou quando precisava de coisas simples - nunca dizia não aos pedidos maternos, obrigada por ser esta mistura do homem que amo com um toque de minha alma!

A minha grande família Cavalcanti e Izoton, nas figuras de meu pai Olívio, minha mãe Lena e minha irmã Flavia, onde fui concebida e criada com princípios morais e éticos, mas sobretudo com a visão da humildade em todos os aspectos, inclusive no meio acadêmico, estimulando um aprendizado contínuo e a persistência da busca da verdade.

A família Sadovsky que escolhi, pelo amor e apoio e paciência nos momentos de ausência.

À minha orientadora, Professora Dra. Mariângela Silveira, mulher de caráter forte e sorriso gentil, que com generosidade conseguiu ultrapassar todos os obstáculos que nos impediram, mais de uma vez, de compor meu tema e projeto do doutorado. Obrigada por tudo que fez ao meu favor! Obrigada por acreditar em mim e pela sua disponibilidade, paciência, dedicação e profissionalismo.

À Professora Dra. Angélica Espinosa Miranda, minha coo-orientadora, pelo incentivo desta etapa na minha vida na Universidade; pelas conversas acalentadoras e por acreditar no meu potencial. Você não tem ideia de como foi importante na minha decisão de entrar para o doutorado!

À professora Alicia pelo apoio na execução do artigo original 1, com detalhes imprescindíveis para que ele pudesse ser lapidado e se transformar numa joia preciosa para ser exibido para a comunidade científica.

À banca, pelas valiosas contribuições no momento da qualificação do projeto e na defesa da Tese.

Aos professores da pós-graduação em Epidemiologia, pela acolhida e pelo aprendizado diferenciado que carrego para minha vida profissional. À secretaria, nas figuras de Ana e Daniela (na coincidência de que juntas formam meu nome...), além de Pablo, que tanto me auxiliaram dentro da Epidemiologia da UFPel.

Aos amigos pelotenses e não-pelotenses, que tornaram minha estadia longe da família mais suave e muito agradável. Em especial, a minha querida Paula, que me acolheu em sua casa como se fosse uma irmã!

Aos amigos do Dinter, resultado um grande casamento nas nossas metas profissionais – na alegria e tristeza – sempre juntos! Ressalto a importância dos momentos de dedicação e cuidado para comigo de minha amiga Wanessa e de meu amigo Léo na composição de minha família DINTER, na moradia em Pelotas.

Ao Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Espírito Santo por confiar em meu trabalho e ter me concedido o afastamento para conclusão do doutorado. Meu agradecimento eterno pelo apoio incondicional de todos os professores na minha ausência.

Ao Dr. Reynaldo Dietze, exemplo de professor e pesquisador que confiou no meu trabalho e me apoiou neste desafio do doutorado; aos meus grandes colegas médicos destacando em especial a Lucília, Melissa, Paula, Larissa e aos meus enfermeiros preferidos Patrícia, Cosme e Pryscilla, além de Bruna, Arys, Andressa e Rose por compartilharem minha alegria nos momentos felizes e me darem força nas situações difíceis durante meu tempo em Pelotas.

Ao CRM pela liberação de minhas atividades e pela eterna torcida de meus queridos Vinicius, Norberta, Walescka, Gabriela e Lia.

À coordenação (Prof. Nagela) e à secretaria do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (PPGSC), por terem contribuído muito desde a minha seleção até a finalização deste doutorado.

Aos meus alunos da pediatria da UFES, que sempre me instigam a estudar mais e buscar novas alternativas para ensinar bem o que amo fazer...

A todos os meus pacientes pela paciência, pelo carinho, pelo incentivo de não parar a eterna busca do saber!

A todas as famílias participantes das coortes e do Intergrowth – sem vocês eu não teria meu objeto de pesquisa.

E a todos os meus amigos, colegas e outras pessoas não citadas, mas que contribuíram para minha conquista.

Muito, muito obrigada!

*“O importante não é a magnitude de nossas ações, mais sim
a quantidade de amor que é colocada nelas.”*

SANTA TERESA DE CALCUTÁ

RESUMO

SADOVSKY, Ana Daniela Izoton de. Tendência de prematuridade e baixo peso em quatro estudos de pelotas e sua relação com fatores socioeconômicos e demográficos. 2016. 159f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Programa de Pós-graduação em epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2016.

Este projeto é parte da qualificação para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia na UFPel. O tema remete a um dos principais agravos da saúde materno-infantil: a prematuridade e o retardo de crescimento intrauterino. O objetivo principal foi determinar a proporção de prematuridade, baixo peso e pequenos para a idade gestacional descrevendo fatores socioeconômicos e demográficos específicos nas Coortes de nascimento de Pelotas do ano de 1982, 1993, 2004 e no Estudo *Intergrowth 21st* (2011). Os objetivos secundários foram: (i) analisar a tendência de prematuros, recém-nascidos de baixo peso e pequenos para a idade gestacional relacionada a fatores socioeconômicos (renda em quintis, estado civil e escolaridade) e (ii) demográficos (cor da pele e idade) da mãe; (iii) estimar a desigualdade econômica através dos índices absoluto e relativo (*slope index/relative index*) entre os diferentes quintis de renda na prematuridade, no baixo peso ao nascer e nos pequenos para a idade gestacional. O desfecho principal foi a prevalência de prematuridade, de baixo peso e de pequenos para a idade gestacional nos RN e a exposição principal, a renda materna. As análises foram descritivas com cálculo das prevalências de prematuridade, baixo peso e pequenos para a idade gestacional, médias de idade gestacional e peso de nascimento, prevalências cumulativas, avaliação das proporções entre os grupos, usando o teste de *qui* (X^2) quadrado, realização de testes de tendência linear e estimativa dos índices absoluto e relativo de desigualdade (*slope index and relative index*) durante os períodos estudados. A partir dos resultados, foram elaborados três artigos a serem divulgados na comunidade científica, sendo um deles de revisão sistemática do tema em questão.

Palavras-chaves: prematuros; baixo peso; pequeno para a idade gestacional; fatores socioeconômicos; renda; desigualdades.

ABSTRACT

SADOVSKY, Ana Daniela Izoton de. Preterm birth and low weight trend in four Pelotas' studies and its relationship with socioeconomic and demographic factors. 2016. 159f. Thesis (Doctorate in Epidemiology) - Postgraduate program of Epidemiology. Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, 2016.

This project is part of the qualification to obtain the title of Doctor of Epidemiology in UFPel. The theme refers to one of the main health maternal and neonatal problems: preterm birth and intrauterine growth retardation. The main objective was to determine prevalence of preterm, low birthweight and small for the gestational age and describing socioeconomic and demographic determinants of Pelotas Birth Cohorts of 1982, 1993, 2004 and the study Intergrowth 21st (2011). The secondary objectives were related to (i) review the tendency of preterm infants, newborns of low birthweight and small for the gestational age related to socioeconomic factors (income quintile, marital status and schooling) and (ii) demographic factors (skin color and age) of the mother; (iii) estimate the economic inequality through the absolute and relative indexes (slope index / relative index) among income quintiles in preterm, low birthweight and small for the gestational age. The primary outcome measure was the prevalence of preterm, low birthweight and small for gestational age in newborns and the main exposure, maternal income. The statistical analyzes were descriptive with prevalences of preterm births, low birthweight and small for gestational age, mean of gestational age and birthweight, evaluation of proportions between the groups using the chi test (X²) square, achievement linear trend tests and estimation of absolute and relative index of inequality (slope index and relative index) during the periods studied. The results were developed three papers to be published in the scientific community, one of them a systematic review of the theme.

Keywords: Preterm birth; Low birthweight; small for gestational age; socioeconomic factors; income; inequalities.

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

AIG - Adequado para a idade gestacional

BPN – Baixo peso ao nascer

DUM – Data da última menstruação

DHEG – Doença hipertensiva específica da gravidez

GIG - Grande para a idade gestacional

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

IG – Idade Gestacional.

IMC – Índice de Massa Corpórea

Intergrowth 21st - *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century*

MDG - *Millennium Development Goals*

MN - Mortalidade neonatal

NN - neonato

OR – *Odds ratio*

PIG - Pequeno para a idade gestacional

RCIU - Restrição de crescimento intrauterino

RN - Recém-nascido

RPM – Ruptura prematura de membranas

RR - Risco relativo

SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

USO - ultrassonografia obstétrica

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	15
2	PROJETO DE PESQUISA.....	18
3	MODIFICAÇÕES AO PROJETO ORIGINAL.....	92
4	ARTIGOS	94
4.1	ARTIGO 1 – LBW AND IUGR TEMPORAL TREND IN 4 POPULATION-BASED BIRTH COHORTS: THE ROLE OF ECONOMIC INEQUALITY...	95
4.2	ARTIGO 2 – SOCIOECONOMIC INEQUALITY IN PRETERM BIRTH IN FOUR BRAZILIAN BIRTH COHORT STUDIES	104
4.3	ARTIGO 3 – INCOME, EDUCATION AND ETHNICITY VERSUS BIRTHWEIGHT AND PREMATURITY – A CLOSE RELATIONSHIP? - SYSTEMATIC REVIEW.....	126
5	NOTA À IMPRENSA	147
	ANEXOS	150
	ANEXO 1 - Carta de decisão da submissão do artigo 1 ao BMC PEDIATRICS	151
	ANEXO 2 - Carta de submissão do Artigo 2 ao J Pediatr (Rio J)	152
	APÊNDICE	153
	APÊNDICE A – Termo de Autorização para inserir Trabalho Acadêmico na Base de Dados da UFPel.	154

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

A presente tese integra o projeto “Tendência de prematuridade e baixo peso em quatro estudos de Pelotas e sua relação com fatores socioeconômicos e demográficos.” que objetivou determinar a proporção de prematuridade, baixo peso e pequenos para a idade gestacional descrevendo fatores socioeconômicos e demográficos específicos nas Coortes de nascimento de Pelotas do ano de 1982, 1993, 2004 e no Estudo *Intergrowth 21st* (2011) e, é requisito para conclusão do curso de Doutorado em Epidemiologia de Ana Daniela Izoton de Sadovsky com orientação da Prof^a. Dra. Mariângela F. Silveira, do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, e coo-orientação da Prof^a. Dra. Angélica E. Miranda, do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva Universidade Federal do Espírito Santo.

Este volume é composto por três partes: Projeto de pesquisa, que foi defendido em 09/12/2014; Modificações ao projeto inicial; Três artigos e uma matéria para a imprensa. Os artigos que serão apresentados para a banca estão descritos a seguir:

Artigo 1 – **“LBW and IUGR temporal trend in 4 population-based birth cohorts: the role of economic inequality”**. Esse estudo analisa a desigualdade de renda absoluta e relativa na ocorrência de baixo peso ao nascer e pequenos para a idade gestacional entre os recém-nascidos em quatro coortes de nascimentos no Sul do Brasil em 1982, 1993, 2004 e 2011. Está aceito para publicação no BMC Pediatrics.

Artigo 2 – **“Desigualdades econômicas em nascimentos prematuros em quatro estudos de coortes brasileiros.”** ou **“Economic inequality in preterm birth in 4 brazilian birth cohort studies”**. Esse estudo teve por objetivo verificar a desigualdade (absoluta e relativa) da renda na ocorrência de prematuros em 4 coortes de nascimentos no Sul do Brasil, em 1982, 1993, 2004 e 2011 e está formatado nas normas da revista científica *Jornal de Pediatria* (Rio de Janeiro).

Artigo 3 – **“Renda, educação e etnia versus peso de nascimento e prematuridade – uma estreita relação? – Revisão Sistemática.”** ou **“Income, education and ethnicity versus birthweight and prematurity – a close relationship? - Systematic review.”** Essa pesquisa teve por objetivo verificar evidências de associação de renda, educação e etnia com a ocorrência de neonatos com baixo peso, pequenos para idade gestacional e prematuros. Está submetido para publicação na revista científica Cadernos de Saúde Pública.

PROJETO DE PESQUISA

Universidade Federal de Pelotas

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia



**TENDÊNCIA DE PREMATURIDADE E BAIXO PESO EM QUATRO ESTUDOS DE
PELOTAS E SUA RELAÇÃO COM FATORES SOCIOECONÔMICOS E
DEMOGRÁFICOS.**

Aluna: Ana Daniela Izoton de Sadovsky

Pelotas, 2014

Ana Daniela Izoton de Sadosky

**TENDÊNCIA DE PREMATURIDADE E BAIXO PESO EM QUATRO ESTUDOS DE
PELOTAS E SUA RELAÇÃO COM FATORES SOCIOECONÔMICOS E
DEMOGRÁFICOS.**

Projeto de Doutorado apresentado ao
Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de
Pelotas, como requisito parcial de
obtenção do título de Doutor em
Epidemiologia

Orientadora: Mariângela Freitas da Silveira
Coo-orientador: Angélica Espinosa Miranda

Pelotas, 2014

RESUMO

Este projeto é parte da qualificação para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia na UFPel. O tema se refere a um dos principais agravos da saúde materno-infantil: a prematuridade e a RCIU (BPN e/ou RN PIG). O objetivo será determinar a proporção de prematuridade e BPN, descrevendo fatores socioeconômicos e demográficos específicos nas Coortes de nascimento de Pelotas do ano de 1982, 1993, 2004 e no Estudo *Intergrowth 21st* (2011) visando (i) analisar a tendência de prematuridade e baixo peso relacionada a fatores socioeconômicos (renda em quintis, estado civil e escolaridade) e (ii) demográficos (cor da pele e idade) da mãe nos anos das coortes de nascimento referidas; (iii) estimar a desigualdade social através dos índices absoluto e relativo (*slope index/relative index*) entre os diferentes quintis de renda na prematuridade e no baixo peso ao nascer. O desfecho principal será a prevalência de prematuridade e de baixo peso nos RN e a exposição principal, a renda materna. As análises serão descritivas com cálculo das prevalências de prematuridade e baixo peso, médias de IG e peso de nascimento, prevalências cumulativas, apresentadas sob forma de tabelas e/ou gráficos. A avaliação das proporções entre os grupos, usando o teste de *qui* (X^2) quadrado, realização de testes de tendência linear e estimativa dos índices absoluto e relativo de desigualdade (*slope index and relative index*) serão realizadas para a prematuridade e baixo peso ao nascer entre os diferentes quintis de renda, durante os períodos estudados. A partir dos resultados, serão elaborados pelo menos três artigos a serem divulgados na comunidade científica, sendo um deles de revisão sistemática do tema em questão.

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

AIG - Adequado para a idade gestacional

BPN – Baixo peso ao nascer

DUM – Data da última menstruação

DHEG – Doença hipertensiva específica da gravidez

GIG - Grande para a idade gestacional

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

IG – Idade Gestacional.

IMC – Índice de Massa Corpórea

Intergrowth 21st - *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century*

MDG - *Millennium Development Goals*

MN - Mortalidade neonatal

OR – *Odds ratio*

PIG - Pequeno para a idade gestacional

RCIU - Restrição de crescimento intrauterino

RN - Recém-nascido

RPM – Ruptura prematura de membranas

RR - Risco relativo

SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

USO - ultrassonografia obstétrica

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS.....	22
1. INTRODUÇÃO	25
2. JUSTIFICATIVA	30
3. MARCO TEÓRICO	31
3.1. REVISÃO DE LITERATURA.....	31
3.1.1 O PREMATURO	31
3.1.1.1 EPIDEMIOLOGIA DO PREMATURO.....	34
3.1.1.1 DETERMINANTES DA PREMATURIDADE.....	38
3.1.2. O RN COM BAIXO PESO DE NASCIMENTO (BPN).....	42
3.1.2.1. EPIDEMIOLOGIA DO BPN E PIG.....	46
3.1.2.2. DETERMINANTES DO BPN E PIG.....	47
3.1.3. O COMPORTAMENTO ANTERIOR DA PREMATURIDADE E DO BPN/PIG RELACIONADOS AO NÍVEL SOCIOECONÔMICO PUBLICADOS ATÉ ENTÃO NAS TRÊS COORTES DE PELOTAS	53
3.1.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE DESIGUALDADES EM SAÚDE E SUA RELAÇÃO COM PREMATURIDADE E RCIU.....	55
4. ARTIGOS PROPOSTOS PARA A TESE:.....	60
5. OBJETIVOS	61
5.1. OBJETIVOS GERAIS.....	61
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	61
6. HIPÓTESES.....	62
7. MÉTODOS.....	63
7.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	63

7.2. LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO	63
7.3. TAMANHO AMOSTRAL.....	64
7.2.1 PODER DA AMOSTRA	65
7.4. POPULAÇÃO ALVO	65
7.2.1 SELEÇÃO DOS SUJEITOS	65
7.4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:.....	66
7.4.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:.....	66
7.5. COLETA DE DADOS	66
7.5.1. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	67
7.5.1.1. QUESTIONÁRIO	67
7.5.1.2. VARIÁVEIS.....	67
8. PLANO DE ANÁLISE DE DADOS	69
8.1. MODELO DE ANÁLISE.....	70
9. ASPECTOS ÉTICOS	72
10. CRONOGRAMA.....	73
11. ORÇAMENTO.....	74
REFERÊNCIAS.....	75
ANEXOS	87
ANEXO 1 – QUESTIONÁRIOS DO <i>INTERGROWTH 21ST</i>	87
ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO <i>INTERGROWTH 21ST</i>	90

1. INTRODUÇÃO

Após 14 anos da iniciativa mundial denominada “*Millennium Development Goals*” (MDG), com metas traçadas para intervenções eficazes refletindo benefício na saúde de bebês, crianças ou mães, foi verificado uma queda considerável da mortalidade infantil mundial (LAWN et al., 2010; UNICEF, 2012; REQUEJO et al., 2014).

O Brasil foi um dos países que conseguiu atingir e superar a meta número 4 (MDG) proposta para a redução da mortalidade dos menores de cinco anos (WHO, 2014). A redução da taxa de 69,1 (1980) para 58 (1990) mortes em menores de cinco anos por 1.000 nascidos vivos e, posteriormente, para cerca de 16 (2012) e, atualmente, 14 (2013) demonstra a repercussão de políticas de saúde pública que permitiram a melhoria do acesso à água tratada, saneamento básico e de alimento para a população brasileira (IBGE, 2013; UNICEF, 2012, 2014). A taxa média anual de declínio de mortalidade infantil nos menores de 5 anos foi de 14% de 1990 até 2012 (WHO, 2014). Em contrapartida, esta redução rápida e importante não se refletiu na faixa etária neonatal, permanecendo a mortalidade neonatal (MN - número de óbitos até 28 dias de vida por 1.000 nascidos vivos), com predomínio da neonatal precoce (número de óbitos de 0 a 6 dias de vida por 1.000 nascidos vivos), em torno de 39% do montante nos menores de 5 anos de idade e, 70% das mortes, em menores de 1 ano (UNICEF 2012; REQUEJO et al., 2014).

Há uma grande discrepância de taxas de mortalidade infantil e MN comparando países desenvolvidos e países em desenvolvimento: 6 contra 50 mortes em menores de 5 anos (2013) e de 3 contra 22 mortes por 1.000 nascidos vivos, respectivamente (UNICEF, 2014). Este fato aumenta a discussão do incentivo de intervenções na saúde pública, na educação e melhoria da renda da população para que minimizem as diferenças de acesso à saúde, de escolaridade e de condições dignas de vida e moradia.

Naqueles países com maiores taxas de mortalidade infantil, cada dólar investido na saúde do bebê ou na mãe representaria um benefício social e econômico nove vezes maior que o investimento inicial (UNICEF, 2012, 2014). Estima-se que mais de um terço das mortes neonatais poderiam ser evitadas através de cobertura de extensão de saúde primária e de cuidados familiares e comunitários (DARMSTADT, 2005; LAWN, 2005; TINKER ET AL., 2005).

A prematuridade e suas complicações, assim como o baixo peso ao nascer (BPN) são os mais importantes fatores relacionados a morbidade e mortalidade neonatal (LAWN et al., 2005; BECK et al., 2010; WHO, 2012). Não podemos deixar de imaginar a prematuridade como uma grande síndrome, onde classificações e subdivisões incluem sua relação com a idade gestacional (precoce ou tardio); com a apresentação clínica (trabalho de parto prematuro espontâneo, associado a RPM e iatrogênico, por indicação obstétrica); com suspeita ou confirmação de fisiopatologia infecciosa, inflamatória, vascular ou induzida por estresse (KRAMER et al., 2012). A investigação epidemiológica destes grandes tópicos da neonatologia permitiria o aumento de conhecimento para uma análise cuidadosa de novas ou ainda, reavaliação das atuais intervenções sobre a gestante e o recém-nascido.

A ocorrência de parto prematuro oscila entre 3,8% a 17,5% nos nascidos vivos, no mundo (WEN et al., 2004; BECK et al., 2010). Apesar dos mais baixos valores serem descritos em algumas regiões asiáticas, as mais altas taxas encontram-se no continente africano (17,5%) e também no asiático (11,4%), seguidos da América do Norte (10,6%), América Latina e Caribe (8,1%). O continente europeu apresenta as mais baixas taxas (6,4%) (BECK et al., 2010).

O Brasil apresentava uma taxa de 9,2% (2010) de prematuridade nos nascimentos vivos, estando próximo da Alemanha e abaixo dos Estados Unidos, situando-se entre os dez países com maior número de nascimentos abaixo de 37 semanas de gestação (WHO, 2012). Em 2010, o Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) apontou uma prevalência

brasileira total de prematuridade de 7,2%, cerca de 38% menor do que a estimativa de 11,7% obtida com a equação de correção (UNICEF, 2012). Em 2011, este índice aumentou, passando de 7,2% para 9,8% (variação de 37%) na média nacional, com distribuição destes índices de 10,5%, 10%, 9,3%, 9% e 6,8% nas regiões nordeste, norte, sul, sudeste e centro-oeste, respectivamente. É importante ressaltar que este aumento pode ser devido à melhoria da qualidade de informações atuais obtidas no SINASC, mas poderiam ser ainda superiores aos referidos, sendo necessária a utilização de estimativas corrigidas (BRASIL, 2011; UNICEF 2012). Houve uma sensível redução da taxa de mortalidade neonatal no Brasil, de 28 (1990) para 8 (2013), mas ainda quatro vezes maior do que as encontradas em países desenvolvidos. Os prematuros e RN com baixo peso são os que mais contribuem para este índice, além de taxa de sobrevivência muito inferior especificamente nos prematuros, independente de sua classificação conforme idade gestacional (BLENCOWE et al., 2012; UNICEF, 2014).

Os determinantes maternos mais envolvidos na etiologia de prematuridade são a história de parto prematuro anterior (marcador de risco), cor da pele preta (KISTKA et al., 2007; STAMILIO et al., 2007; KRAMER et al., 2011; WHO, 2012; KHALIL et al., 2013a; SCHAAF et al., 2013; NYARKO et al., 2013), baixo nível socioeconômico e educacional (LILLA et al., 2012; WHO, 2012; BLENCOWE, 2013; NYARKO et al., 2013), intervalo interpartal menor que seis meses, baixo índice de massa corporal (IMC) ou obesidade, idade materna (adolescentes ou idade maior que 35 anos), estado civil (não estar casada), trabalho exaustivo, doença hipertensiva, diabetes, cirurgias uterinas prévias, tabagismo, uso de drogas ilícitas (KRAMER et al., 1995; LUKE et al., 1995; MEIS et al., 1995; GIELCHINSKY et al., 2002; CONDE-AGUDELO et al., 2006; SPONG, 2007; GOLDENBERG et al., 2008; EHRENBURG et al., 2009; KHALIL et al., 2013), infecções sintomáticas ou ocultas (COVARRUBIAS et al., 2008; KHALIL et al., 2013; RODRÍGUEZ-COUTIÑO et al., 2013), entre outros.

O BPN, caracterizado como peso de nascimento inferior a 2500 gramas, pode ser explicado pela prematuridade, mas também por fatores que influenciem o crescimento inadequado do feto, doravante denominado

restrição de crescimento intrauterino (RCIU). Por sua vez, a RCIU está relacionado a adequação de peso para a idade gestacional do feto (KRAMER, 1987; KRAMER, 2013). Assim, podemos ter os recém-nascidos com baixo peso com repercussão pondero-estatural, denominados pequenos para idade gestacional, cujo peso se encontra abaixo do percentil 10 ou abaixo de 2 desvios-padrão na curva de crescimento relacionada a idade gestacional (KRAMER, 2013). O maior percentual de BPN encontra-se na Ásia (75%), seguido do continente africano (20%) e depois na América Latina (5%), com diferenças visíveis nos países de alta renda, comparados aos de média e baixa renda, bem como nas diferentes regiões brasileiras (LIMA et al., 2013). A prevalência do baixo peso no Brasil é estimada em 8,5% (2011) oscilando de 7,3% a 9,3%, sendo os maiores valores nas regiões sudeste e sul e os menores no norte e nordeste (IBGE, 2013; UNICEF, 2013).

Assim como descrito na prematuridade, cor da pele, idade da mãe, nível socioeconômico, assim como o estado nutricional prévio à gestação ou baixo ganho durante a gestação, pré-eclâmpsia, uso de álcool, cigarro e outras drogas também têm influência na prevalência dos casos de BPN (KRAMER, 2013; UNICEF, 2013). As mulheres de cor preta respondem pelo maior percentual de nascimentos de crianças abaixo do peso (9,4%), seguida pelas brancas (8,3%) e pardas (8,2%). A menor taxa encontrada foi entre as mulheres amarelas e indígenas: 7,6% e 7,7%, respectivamente (KRAMER, 2013; SCHAAF et al., 2013; UNICEF, 2013).

Visando a avaliação minuciosa destes grandes problemas de saúde pública na realidade brasileira, o objetivo deste trabalho é verificar a tendência temporal da prematuridade e dos neonatos com baixo peso nas três coortes de nascimento de Pelotas nos anos de 1982, 1993 e 2004 e no estudo *Intergrowth 21st* (2011) e sua associação com principais fatores socioeconômicos (quintis de renda, escolaridade e estado civil) e demográficos (cor da pele e idade da mãe).

A observação dos fatores relacionados a morbidade e mortalidade neonatal, da prematuridade e do BPN é descrita como ponto importante a ser fundamentado para um olhar crítico e análise cuidadosa de possíveis

intervenções. A comparação percentual da prevalência dos prematuros e do BPN em diferentes estratos de renda, sua avaliação com fatos e mudanças ocorridas no contexto histórico nas políticas de saúde materno-infantil, incitará uma discussão de estratégias adequadas para investimento, almejando indicadores brasileiros reduzidos de morbimortalidade, semelhantes aos de outros países desenvolvidos ou de alta renda.

2. JUSTIFICATIVA

O estudo torna-se relevante pelo grande esforço de identificação de fatores relacionados ao BPN e à prematuridade, já que ainda temos ambos correlacionados com a mortalidade infantil e, sobretudo, com a mortalidade neonatal.

A grande justificativa deste trabalho é a avaliação de desigualdades relacionadas aos fatores socioeconômicos e demográficos maternos relacionados ao baixo peso e a prematuridade em estudos de coorte da cidade de Pelotas. A proposta dará continuidade aos trabalhos de monitoramento de Equidade em Saúde e Nutrição na saúde perinatal da mãe e do seu conceito, desenvolvidos pela UFPel .

Ressalta-se a importância desta avaliação pela metodologia empregada associada com um bom tamanho amostral, com dados socioeconômicos e demográficos que permitirão inferências para avaliação de desigualdades sociais em saúde. O melhor conhecimento do comportamento destes fatores e das prevalências dos desfechos ao longo de quase trinta anos de coortes perinatais deverá suscitar intervenções na saúde pública para melhoria dos índices de morbimortalidade neonatal.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. REVISÃO DE LITERATURA

3.1.1. O prematuro

Define-se prematuro como o recém-nascido (RN) que tenha nascido antes de 37 semanas de idade gestacional (IG) completas, contadas do momento da concepção até o nascimento (BEHRMAN & BUTLER, 2007; KRAMER et al., 2012; WHO, 2012). Várias classificações associadas ao termo prematuro surgiram, denominando subcategorias do prematuro mediante riscos específicos de morbimortalidade:

a) Baseada na idade gestacional calculada pela data da última menstruação (DUM) ou confirmada por ultrassonografia obstétrica (USO) ou ainda no exame físico de nascimento, surgem as seguintes nomenclaturas:

(i) RN pré-termo tardio (*late preterm*) - entre 32 e 36 semanas e 6 dias de IG; (ii) RN muito prematuro (*very preterm*) - entre 28 a 31 semanas e 6 dias e (iii) RN pré-termo extremo (*extremely preterm*) - entre 22 a 27 semanas e 6 dias de IG (ENGLE, 2006, 2007; LAWN et al., 2010; BLENCOWE et al., 2012, 2013; WHO, 2012).

Ou simplificada por RN pré-termo precoce (< 32 semanas) e tardio (> 32 e < 37 semanas de IG) (KRAMER et al., 2012).

b) Baseada na adequação do seu peso de nascimento para a IG:

(i) Adequado para a IG (AIG) que reflete crianças na média de peso de nascimento adequado para a IG referida; (ii) pequeno para IG denominados PIG, que se encontra abaixo do percentil 10 ou abaixo de 2 desvios-padrão da média referida; e (iii) grande para IG (GIG) que reflete crianças acima do percentil 90 ou acima de 2 desvios-padrão da média desta mesma medida (BEHRMAN & BUTLER, 2007;

KRAMER, 2013; MAYER & JOSEPH, 2013).

c) Baseada no seu peso de nascimento:

(i) baixo peso de nascimento (BPN) que apresenta peso ao nascer inferior a 2500 g; (ii) muito baixo peso (MBP), com peso ao nascer menor do que 1500 g e os menores que 1.000 g, denominados (iii) extremo baixo peso (EBP) (UNICEF, 2004; RUGOLO, 2005; BEHRMAN & BUTLER, 2007). Autores corroboram que o peso de nascimento de 2500 g seria o ponto de corte aproximado do percentil 10 das curvas de crescimento fetal (americanas e canadenses) nas crianças com 37 semanas de IG (MAYER & JOSEPH, 2013).

A prematuridade e a gama de consequências para o RN têm sido amplamente estudadas nas últimas décadas, com particular interesse em suas causas, efeitos ou complicações. Existe uma tendência mundial de aumento de partos prematuros, com 15 milhões de nascimentos/ano e 1,1 milhão de recém-nascidos morrendo por complicações da prematuridade (WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013). Merece destaque a preocupação com os que nascem menores do que 37 semanas completas de IG porque compõem 75% da mortalidade perinatal (GOLDENBERG et al., 2008). A prematuridade é a principal causa direta de 35% das mortes no período neonatal, seguida de causas infecciosas e asfixia desencadeadas por eventos intraparto, complicações da prematuridade e evolução para sepse neonatal (LAWN et al., 2005; WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013). Além disso, é atualmente a primeira causa de morte nos menores de 5 anos de idade (Figura 1) (WHO, 2012, 2014; BLENCOWE et al., 2013).

Além disso, há uma relação inversamente proporcional da IG com a mortalidade dos prematuros (BLENCOWE et al., 2012; WHO, 2012; UNICEF, 2014). Em Pelotas, Santos et al. (2008) demonstraram riscos relativos de mortalidade infantil de 5.1 (Intervalo de confiança - IC95% = 1.7 a 14.9) e, neonatal, de 2.1 (IC95% = 1.0 a 4.6) vezes maior nos prematuros comparando os prematuros tardios aos nascidos no tempo adequado em estudo da coorte de 2004.

As consequências diretas para o RN imediatas e/ou tardias tais como a síndrome da angústia respiratória, enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, doença pulmonar crônica, neuropatias ou alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e retinopatia da prematuridade repercutem em alto custo financeiro às maternidades e, ao longo de suas vidas, com comprometimento econômico, emocional e psicossocial no âmbito familiar, da comunidade e do sistema de saúde (MARLOW et al., 2005; RUGOLO et al., 2005; BEHRMAN & BUTLER, 2007; SAIGAL & DOYLE, 2008; WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013). Também apresentam risco aumentado de doença cardiovascular e diabetes tipo 2 no decorrer da vida (HOFMAN et al., 2004; BEHRMAN E BUTLER, 2007; HOVI et al., 2007; INGELFINGER, 2007; EICHENWALD e STARK, 2008; KAIJSER et al., 2009; LAWN et al., 2014).

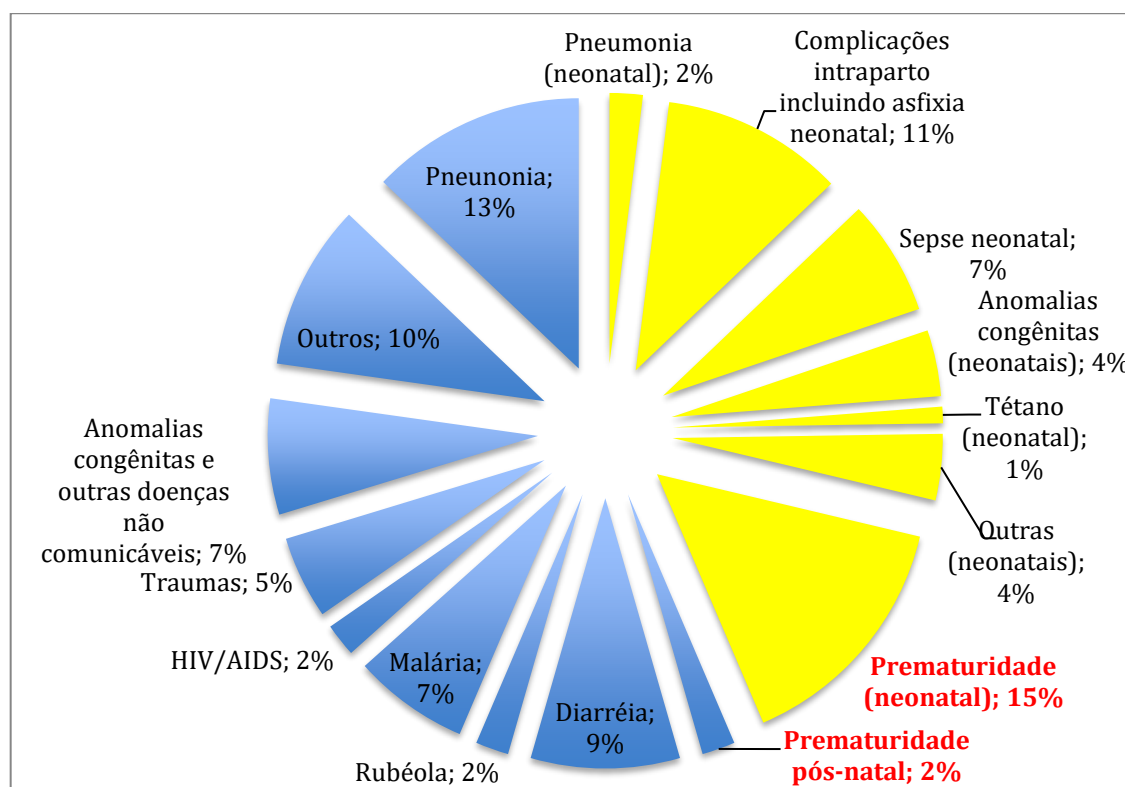


Figura 1 - Causas proporcionais de morte mundiais nas crianças menores de 5 anos de idade, destacando a prematuridade. Em amarelo, a mortalidade neonatal (0-27 dias de idade) e em azul, as pós-natais (28 dias a 59 meses de idade). Adaptado de WHO, 2014. (<http://apps.who.int/gho/data/view.wrapper.CHILDCODv?lang=en>).

Ressalta-se que a melhoria da qualidade do atendimento à gestante e ao RN no momento do nascimento seria a pedra fundamental nas políticas de saúde pública para redução dos índices alarmantes de morbimortalidade

infantil (LAWN et al., 2005; LIU et al., 2012; WHO, 2012; REQUEJO et al., 2014). A Figura 2 resume as possíveis intervenções que poderiam ser realizadas em diferentes momentos relacionados com a prevenção primária, secundária ou terciária sendo: (1) diretamente em todas as mulheres antes da concepção (como exemplo, o estímulo à escolaridade, adequação nutricional, acesso à saúde); (2) durante toda gestação e na identificação dos fatores de risco e prematuridade anterior (orientações quanto ao trabalho exaustivo, uso de cigarro, controle de alimentação e saúde bucal, realização do pré-natal adequadamente); (3) no controle do trabalho de parto prematuro iniciado (investigação da etiologia, tratamento de infecções, uso de progesterona ou cerclagem do colo uterino) e para benefício dos desfechos precoces ou tardios do nascimento prematuro (corticoterapia materna, uso de surfactante, adequação de oxigenioterapia, transporte neonatal adequado e outros) (BEHRMAN & BUTLER, 2007; IAMS et al., 2008; WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013).

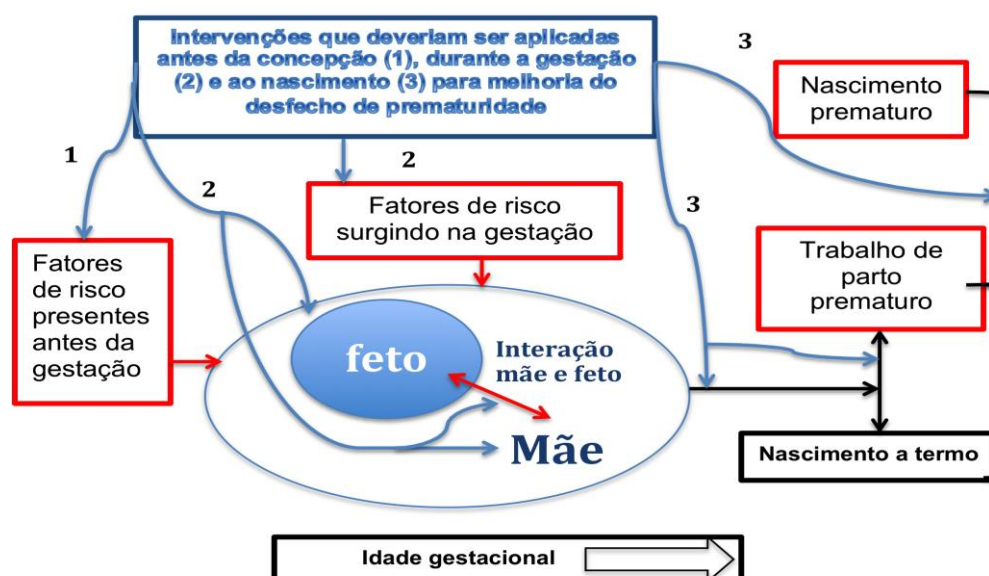


Figura 2 – Possíveis intervenções para prevenção do RN prematuro: (1) diretamente em todas as mulheres antes da concepção; (2) durante toda gestação e na identificação dos fatores de risco e prematuridade anterior; (3) no controle do trabalho de parto prematuro iniciado. Adaptado de BEHRMAN & BUTLER, 2007.

3.1.1.1. Epidemiologia do prematuro

No mundo, a ocorrência de RN prematuros oscila de 3,8 a 17,5% dos nascidos vivos, sendo menor em países desenvolvidos contra maiores taxas em menos desenvolvidos, excetuando os Estados Unidos que tem apresentado uma taxa superior aos demais países desenvolvidos (GOLDENBERG et al., 2008; BECK et al., 2010; BLENCOWE et al., 2012). A concentração de mais de 50% dos nascimentos prematuros encontra-se nos continentes africano e asiático, correspondendo a maior incidência global, enquanto no Europeu, acrescido da América do Norte, correspondem a 7,4% do total (BECK et al., 2010; BLENCOWE et al., 2012, 2013). A sobrevivência com morbidades nestes RN, sobretudo nos menores de 32 semanas e/ou menores de 2000 g, bem como a alta mortalidade nos países em desenvolvimento (países de média e baixa renda), é totalmente discrepante quando comparada aos países desenvolvidos. Este fato indica ainda maiores preocupações nas diferentes subcategorias de prematuros na sua relação com o capital humano futuro nos países de baixa e média renda (WEN et al., 2004; REEDY, 2007; BECK et al., 2010; WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013).

O Brasil encontra-se entre os dez países que apresentam os maiores números de nascimentos prematuros (WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2012). O percentual referido de prematuridade encontra-se entre 9,3% a 10,5% (2011) de nascimentos totais (BRASIL, 2011). Silveira et al. (2008) ressaltam grandes diferenças na prevalência de acordo com a região brasileira estudada, atingindo maiores índices nas regiões Sul e Sudeste (3,4% a 15,0% - 1978 a 2004) e menores na região Nordeste (3,8% a 10,2% - 1984 a 1998), mas em todas as regiões houve tendência a aumento progressivo. Relatos em diferentes cidades brasileiras demonstram que o percentual total de nascimentos prematuros no Brasil poderia estar subestimado: 11,3% (Rio de Janeiro, 2010), 12,9% (São Luís, 2010), 14 % (Ribeirão Preto, 2010) e 14,8% (Pelotas, 2012) (SILVEIRA et al., 2013). Um estudo nacional multicêntrico com 191 cidades encontrou 12,5% de nascimentos prematuros (DO CARMO LEAL et al., 2012), sendo levantada a discussão sobre classificações errôneas de prematuros tardios como de termo, além do grande número de intervenções cirúrgicas que poderiam ser causas evitáveis

este desfecho (DO CARMO LEAL et al., 2012; SILVEIRA et al., 2013).

A região sul brasileira vem apresentando os menores índices de mortalidade infantil nas últimas décadas. Em 2011, foram 13,1 óbitos por 1000 nascidos vivos menores de 5 anos; 11,3, nos menores de 1 ano e 7,8, nos menores de 28 dias de vida. A prematuridade é a mais baixa taxa dentre as diversas regiões brasileiras, apesar da maior proporção encontrada de cesarianas (60,11%), uma das possíveis justificativas para o aumento dos números de prematuros no Brasil e no mundo, sobretudo os denominados prematuros tardios (34 a 36 semanas de IG).

Esta região é a que apresenta a menor taxa de analfabetismo brasileiro; o terceiro melhor PIB per capita e renda média domiciliar e, a menor proporção de pessoas com baixa renda (renda inferior a um ou 2 salários mínimos) (BRASIL, 2012; IBGE, 2013) (Quadro 1). Estes índices poderiam reafirmar a importância dos fatores socioeconômicos na etiologia da prematuridade. Esta discussão será aprofundada na seção de fatores determinantes da prematuridade e do BPN.

Quadro 1 – Distribuição de alguns indicadores de mortalidade, socioeconômicos e demográficos segundo as regiões brasileiras de diversas fontes de domínio público.

Regiões Índices/ Indicadores	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste
Mortalidade Infantil (por 1.000 nascidos vivos - 2012 - IBGE*)	15,8	19,8	20,5	12,0	10,8	16
Mortalidade Neonatal (por 1.000 nascidos vivos – 2011- DATASUS**)	10,6	13,5	12,7	8,9	7,8	10,9
Mortalidade Neonatal precoce (por 1.000 nascidos vivos – 2011- DATASUS**)	8,1	10,4	10,0	6,6	5,8	8,1
Prematuridade (2011 - SINASC)**	9,8	9,9	10,5	9,4	9,3	10,0
Baixo peso (2011 - SINASC)**	8,5	7,3	7,9	9,3	8,8	8,3
Proporção de partos cesáreos (%) segundo Região (2011 - SINASC)**	53,88	42,77	46,28	59,49	60,11	58,94
Taxa de analfabetismo (% da população de 15 ou mais anos não alfabetizada - 2010 - IBGE*)	9,37	11,12	18,54	5,28	4,95	6,99
Escolaridade (% da população de 15 ou mais anos – 2012 - PNAD#						
< 4 anos	18,35	22,06	28,48	13,23	13,79	16,56
4 a 7 anos	22,56	23,39	22,68	21,49	26,03	20,62
8 a 10 anos	18,91	19,32	17,20	19,32	20,02	20,03
11 ou mais	40,18	35,23	31,65	45,95	40,16	42,79
Proporção (%) de pessoas com baixa renda (< 1-2 SM) (2010 – IBGE*)	34,67	52,79	56,1	23,74	19,19	25,92
Renda média domiciliar percapita em reais (2010 – IBGE*)***	767,02	494,11	458,63	943,34	919,90	935,06
Produto Interno Bruto percapita em reais (2010 – IBGE*)***	19.763,93	12.702,03	9.560,72	25.984,41	22.720,89	24.939,12
Situação conjugal das mães – % de solteiras (2012 - IBGE)*	48,1	62,0	54,3	43,3	43,8	48,2

Adaptado de: * IBGE, 2013. ** BRASIL, 2012. *** O valor de referência do SM (salário mínimo) de 2010 foi de R\$ 510,00. SM = salários mínimos. # Os valores da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2001 a 2012 estão ponderados considerando os pesos amostrais disponibilizados após a publicação do Censo 2010.

3.1.1.1. Determinantes da prematuridade

É fundamental esclarecer aspectos etiopatogênicos da prematuridade que vão além dos relacionados ao eixo central mãe-feto, emergindo a grande polêmica da interferência da relação médica com o complexo materno-fetal. A grande maioria dos nascimentos prematuros acontece, espontaneamente, mas pode ocorrer a indução precoce do trabalho de parto ou cesariana, por indicação adequada ou não (BEHRMAN & BUTLER, 2007; GOLDEMBERG et al., 2008; BLENCOWE et al., 2012; KRAMER et al., 2012). Então, o trabalho de parto prematuro pode ser considerado em decorrência de (i) indicações maternas e/ou fetais clássicas para ser do tipo cesáreo; (ii) trabalho de parto prematuro sem ruptura prévia de membranas (RPM) ou (iii) com RPM, independentemente se finaliza com parto normal ou cesáreo. Goldemberg et al. (2008) descreveram proporções de 30-35%, de 40-45% e de 25-30% para estes três subtipos de evolução do trabalho de parto prematuro, respectivamente. Os RN de gestantes que entram em trabalho de parto com menos de 37 semanas com ou sem RPM são designados de nascidos de parto prematuro espontâneo.

Existe uma heterogeneidade de desfechos nos diferentes subtipos de prematuros, sobretudo os relacionados a idade gestacional, como os prematuros tardios, o que nos permite um questionamento sobre qual seria o grau de repercussão em semanas gestacionais faltantes na indução do parto que poderia refletir na morbimortalidade (DANIELIAN & HALL, 2005; BEHRMAN & BUTLER, 2007; GOLDEMBERG et al., 2008; WHO, 2012). Este fato pode ser verificado em crianças que nasceram de 37 a 39 semanas de IG comparando-os com aquelas de IG superior. Infelizmente, a baixa acurácia do uso da data da DUM ou de medidas de altura do fundo uterino ou do exame físico de RN, em detrimento a USO precoce (padrão-ouro do diagnóstico da IG), dificultam ainda mais inferências sobre a medida desta repercussão (WHO, 2012). Estudos de curva de crescimento fetal demonstram que a ovulação tende a acontecer com diferenças de 2 a 3 dias posteriores ao 14º dia do ciclo menstrual, o que poderia gerar maiores taxas

de parto prematuro (KRAMER et al., 2012). Então, permanece a dúvida sobre qual seria a melhor idade gestacional para nascimento. A Organização mundial de saúde (OMS) pondera que, mesmo nas crianças a termo, a realização de parto cesárea nunca deveria ser indicada anteriormente às 39 semanas completas, a não ser que tenha plausibilidade em decorrência de alterações materno-fetais (WHO, 2012). Com inúmeras evidências, alguns pesquisadores sugerem a mudança da IG na definição de prematuridade, utilizando-se o termo nos nascidos antes de completar 39 semanas (KRAMER et al., 2012). Mesmo com indicação precisa de indução do parto, alguns autores estão convictos que este aumento proporcional do número de cesáreas, poderia consequentemente aumentar os riscos de morbidades para a mãe e o RN (GOLDEMBERG et al., 2008; WHO, 2012). Entretanto, uma metanálise recente que incluiu 157 estudos demonstrou que parturientes que tiveram o trabalho de parto induzido tiveram menos chance de ter um parto por cesariana, além do reduzido risco de morte fetal e de admissão à unidade de terapia intensiva neonatal (MISHANINA et al., 2014).

Os fatores de risco maternos para prematuridade espontânea podem ser anteriores a concepção ou não, tais como pertencer a classe social de baixo nível socioeconômico, apresentar cor da pele preta, ter baixa escolaridade, baixa estatura, idade menor que 20 anos ou maior que 35 anos, não estar casada, segundo o tipo de trabalho exaustivo exercido ou devido a doenças maternas anteriores como a hipertensão arterial e o diabetes (KISTKA et al., 2007; STAMILIO et al., 2007; LILLA et al., 2012; WHO, 2012; BLENCOWE, 2013; KHALIL et al., 2013 a, b; NYARKO et al., 2013).

Existe a maior probabilidade de prematuros, bem como de abortos, PIG e BPN, nas mulheres de cor da pele preta (STAMILIO et al., 2007; KRAMER et al., 2011; WHO, 2012; KHALIL et al., 2013a; SCHAAF et al., 2013; NYARKO et al., 2013). Kistka et al. (2007) estudaram as disparidades raciais e parto prematuro recorrente em 368.633 mães americanas que tiveram duas ou mais gestações e a frequência de parto prematuro recorrente foi de 3,1% entre os negros e 0,6% entre os caucasianos, demonstrando que ser de ascendência Afro-Americana aumentava o risco de nascimento prematuro

recorrente, independentemente de outros fatores, tais como complicações médicas e baixo nível socioeconômico (OR ajustado foi de 4,11 - IC95% 95% = 3,78 a 4,47). Ressalta-se neste estudo que a prematuridade recorrente em mulheres de origem Afro-americana ocorreu em uma mediana de idade gestacional mais precoce do que em mulheres caucasianas (31 semanas versus 33 semanas) e que a idade gestacional do prematuro recorrente foi semelhante à do nascimento prematuro anterior, além de maior probabilidade de ocorrer com a mesma idade gestacional. Este último resultado foi consistente entre os indivíduos de ambos os grupos étnicos.

Com relação ao nível socioeconômico, é bem descrita a associação dos mais pobres com desfechos neonatais preocupantes, como a prematuridade e a maior mortalidade neonatal destes, sobretudo daqueles muito prematuros (WHO, 2012; BLENCOWE, 2013). Às vezes, o grupo considerado de baixa renda compartilham outros fatores de risco, como serem negros ou estarem mais envolvidos com menores índices de escolaridade, maior desemprego e muitas vezes, com maior violência e criminalidade, que devem ser cautelosamente analisados (LILLA et al., 2012; NYARKO et al., 2013). No Reino Unido, Smith et al. (2009) demonstraram uma prevalência do dobro de prematuros extremos (22 a 32 semanas de IG) e de mortalidade neonatal dos mesmos, associada a áreas consideradas menos privilegiadas no nível socioeconômico, em 7449 nascimentos prematuros. É importante ressaltar que este grupo relatado de prematuros extremos é o que demanda maior risco de complicações infecciosas, respiratórias e oculares, tanto a curto como a longo prazo e, conseqüentemente, mais custos para suas famílias e o sistema de saúde (WHO, 2012; BLENCOWE, 2013).

Martins et al. (2011) estudaram 1.975 parturientes no Maranhão (Nordeste do Brasil), encontrando um alto percentual de prematuros (21,5%) nas mães adolescentes, comparando com mulheres acima de 20 anos de idade (15,7%). A prematuridade esteve associada com baixa frequência às consultas de pré-natal (Odds Ratio (OR) de 3,1 - IC95% = 2,3 a 4,2) e baixa escolaridade (OR de 1,6 – IC95% = 1,2 a 2,1), além da própria adolescência em si (OR de 1,4).

Particularidades com relação a história ginecológica e/ou obstétrica anterior, como história de aborto, natimorto ou parto prematuro prévios, intervalo interpartal menor que seis a doze meses ou maior do que 5 anos, primiparidade ou alta paridade, cirurgias uterinas prévias (inclusive as cesarianas), também estão envolvidas na etiologia da prematuridade. As desordens gestacionais envolvidas mais comumente são infecções sintomáticas ou ocultas, como a corioamnionite, doença periodontal, infecção do trato urinário, estado nutricional como o baixo índice de massa corpórea (IMC) ou obesidade, hábitos maternos como fumo, uso de drogas ilícitas, pré-eclâmpsia, diabetes, sangramento vaginal, colo uterino curto, entre outros (KRAMER et al., 1992, 1995; LUKE et al., 1995; MEIS et al., 1995; HEDIGER et al., 1997; KRYMKO et al., 2004; CONDE-AGUDELO et al., 2006; GOLDENBERG et al., 2008; EHRENBERG et al., 2009; Di RENZO et al., 2011; KHALIL et al., 2013 a, b; PASSINI et al., 2014).

Os fatores de risco fetais mais frequentes descritos são gravidez múltipla, malformações, macrosomia, polidramnia, sofrimento fetal agudo e crônico, entre outros (MARTIN et al., 2006; DOLAN et al., 2007; IAMS et al., 2008; PASSINI et al., 2014).

A infecção intrauterina tem sido descrita como a principal etiologia do parto prematuro (cerca de 25% a 40%), onde os microrganismos ascenderiam até a decídua e as membranas corioamnióticas gerando processo inflamatório (COVARRUBIAS et al., 2008; KHALIL et al., 2013; RODRÍGUEZ-COUTIÑO et al., 2013). Se este mecanismo não determina o parto, os microrganismos poderiam atravessar as membranas intactas e atingir a cavidade amniótica com amnionite. As endotoxinas microbianas, bem como as citocinas pró-inflamatórias estimulariam metaloproteinases, cuja principal função seria degradação da matriz com evolução para ruptura prematura de membranas (RPM) e desencadeamento do parto. As prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios liberados estimulariam a contração uterina para o nascimento prematuro (GOTSCH et al., 2007; GOLDENBERG et al., 2008). Portanto, na existência de possíveis fatores de risco maternos, fetais ou suspeita de processo infeccioso, sobretudo em países com alto risco de morte neonatal e perinatal, as intervenções

deveriam ser precoces e efetivas para redução dos índices da prematuridade (Figura 2) (IAMS et al., 2008; BLENCOWE et al., 2013; LAWN et al., 2014).

Em um alto percentual de casos pode não ser encontrada uma causa específica para a prematuridade, sendo dita como idiopática e em alguns casos, familiar ou constitucional. Alguns autores colocam uma das hipóteses como a susceptibilidade maior a agentes infecciosos do trato genital com evolução para corioamnionite e parto prematuro. A plausibilidade biológica seria em decorrência de uma atuação ineficiente do sistema imune materno em qualquer parte da cadeia de contato com o patógeno. A discussão fomenta novos estudos intergeracionais ou familiares para avaliação da predisposição genética ou de interação gene ambiente relacionada a prematuridade espontânea (BEHRMAN & BUTLER, 2007; HIMES & SIMHAN, 2008; MANON, 2008).

3.1.2. O RN com baixo peso de nascimento (BPN)

O crescimento apropriado intrauterino é a pedra fundamental para a sobrevivência nos primeiros dias de vida e para adequação do indivíduo ao longo de toda a sua existência. A RCIU pode ocasionar alta morbimortalidade neonatal, efeitos no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), na nutrição da criança, adolescente e futura mãe, ocasionando efeitos intergeracionais que refletirão no capital humano (MAYER & JOSEPH, 2013; UAUY et al., 2013; UNICEF, 2014). É extremamente importante a diferenciação da real RCIU daquele neonato que é constitucionalmente pequeno (e o será) para não ocorrerem predestinações errôneas.

A RCIU pode ser avaliado em diversos pontos da vida da criança. A forma mais precoce de identificação é durante o acompanhamento ultrassonográfico que evidencia diversas medidas, principalmente o peso, como diferente da média esperada para a IG. O mais importante preditor do peso de nascimento é a idade gestacional (OKEN, 2013). Infelizmente, o USO para aferição intrauterina do crescimento fetal não está disponível para todas as gestantes, sobretudo em países em desenvolvimento (MAYER &

JOSEPH, 2013; UAUY et al., 2013; UNICEF, 2014). Apesar do peso de nascimento ser reflexo do crescimento fetal e, sobretudo a utilização do peso abaixo de 2500 gramas como um importante indicador para a saúde pública, o índice isoladamente não reflete o crescimento holístico do feto. Uma das grandes limitações de sua utilização diz respeito a não diferenciar se o peso é baixo, porque nasceu antes do que deveria ou porque houve alterações no desenvolvimento do feto e ele é pequeno para a idade gestacional (KRAMER, 2013; OKEN, 2013). A Figura 3 resume as principais consequências a curto e longo prazo para o nascimento do RN BPN, onde as setas azuis-claro definem que pode ser desencadeado mediante o baixo peso de nascimento (BPN) desde o útero materno e em cada faixa etária; as azuis-escuro, a repercussão do meio ambiente sobre os desfechos já ocorridos; as vermelhas, as alterações metabólicas que comumente ocorrem ou poderiam acontecer a longo prazo.



Figura 3: Efeitos da nutrição nas diversas etapas da vida: efeitos na vida precoce podem afetar estrutura e função com consequências em praticamente todas as etapas do curso da vida. O ciclo fecha-se com os efeitos da nutrição das mães desde o início para a vida adulta no crescimento fetal, afetando a próxima geração. Modificado e adaptado de UAUY et al., 2013.

Convenciona-se dizer que todo RN com peso menor que 2500 gramas seja de BPN (UNICEF, 2004; RUGOLO, 2005; WHO, 2006, 2012; KRAMER, 2013; MAYER & JOSEPH, 2013). A utilização de curvas padronizadas e com diferenciação quanto ao sexo auxilia na determinação, se o baixo peso tem crescimento simétrico ou assimétrico, auxiliando na identificação da etiopatogenia do baixo peso, antigamente usado como proxy da prematuridade (BHATHIA & GATES, 2013; KRAMER, 2013).

O RN BPN decorrente de RCIU pode ser (i) simétrico, comprometendo todo crescimento, inclusive com alteração de crescimento do perímetro cefálico (PC), sendo de início precoce, com índice ponderal e armazenamento de glicogênio adequados, geralmente com etiologia intrínseca fetal; (ii) assimétrico que apresenta o PC maior proporcional a sua altura e peso, tem início tardio (geralmente no 3º. trimestre gestacional), com baixo índice ponderal e de armazenamento de glicogênio e, na grande maioria das vezes, desencadeado por insuficiência uteroplacentária (BHATHIA & GATES, 2013). Os RN com RCIU assimétricos são conhecidos como PIG e lidam muito mal com metabolismo de carboidratos e de lipídeos, sobretudo o controle de temperatura e glicêmico, com a possibilidade de hipoglicemia persistente pela glicogenólise limitada (baixos estoques de glicogênio) e suas consequências preocupantes do ponto de vista neurológico, a curto e longo prazo (BHATHIA & GATES, 2013). Aqueles com RCIU que são simétricos constituem apenas 20% dos casos, enquanto os assimétricos correspondem a 80% dos casos (RAGONESI et al., 1997; MAYER & JOSEPH, 2013; MALIN et al., 2014).

Então, na caracterização do BPN, podemos ter duas grandes etiologias:

- 1) O prematuro – uma grande parcela destes pode apresentar baixo peso, já que as últimas semanas de gestação são caracterizadas pelo armazenamento de nutrientes (macro ou micro), com ganho rápido e considerável de peso (WHO, 2006; MAYER & JOSEPH, 2013).
- 2) RN a termo ou não com RCIU:

- a) Assimétrico - não atingindo seu potencial máximo de desenvolvimento, podendo ser denominados pequenos para a idade gestacional (PIG). Uma das principais causas é a hipertensão arterial (anterior agravada ou não pela doença hipertensiva específica da gravidez - DHEG) e o estado nutricional da gestante no último trimestre da gravidez ou doenças da placenta (insuficiência placentária) e de seus anexos (RAGONESI et al., 1997; WHO, 2004; MAYER & JOSEPH, 2013; MALIN et al., 2014).
- b) Simétrico - que pode ter uma anormalidade estrutural ou cromossômica que afeta seu crescimento, como cardiopatias, infecções pré-natais, desnutrição materna grave (RAGONESI et al., 1997; WHO, 2004; MAYER & JOSEPH, 2013; MALIN et al., 2014) ou porque é constitucionalmente ou geneticamente pequeno, seja de origem racial ou familiar, sem evidência de nenhum processo patológico, que pode atingir o seu potencial de crescimento (WHO, 2004; MAYER & JOSEPH, 2013; MALIN et al., 2014).

Muitas vezes é difícil diferenciar as causas do BPN pela intersecção das duas etiologias mais frequentes que são a prematuridade e a RCIU. A grande relevância da diferenciação da etiologia do BPN diz respeito que estas duas condições somam um risco muito maior de morbimortalidade, comparado às duas isoladamente (BLENCOWE, 2012; BHATHIA & GATES, 2013; KRAMER, 2013; LAWN et al., 2014; MALIN et al., 2014). Além disso, os indivíduos com BPN e PIG apresentam uma mortalidade perinatal 10 a 20 vezes superior, comparado aos que nascem com peso normal (BLENCOWE, 2012; LAWN et al., 2014). Na maioria dos estudos a longo prazo em BPN, especialmente os que foram RN PIG, foi verificado um potencial risco para doenças cardiometabólicas futuras, tais como a hipertensão arterial, o diabetes melitus tipo II e a doença coronariana (BHATHIA & GATES, 2013; KRAMER, 2013; LAWN et al., 2014).

Portanto, o enfoque principal deste trabalho será a discussão dos mais importantes tópicos da RCIU: o BPN e o PIG.

3.1.2.1. Epidemiologia do BPN e PIG

Apesar de todo esforço de órgãos mundiais para melhoria de saúde materno-infantil, ainda existem locais onde a criança não é pesada ao nascimento, fato que pode ocorrer em mais de 60% de algumas regiões do continente africano e asiático (UNICEF, 2014). Estima-se a prevalência mundial do BPN em 15% e, apesar das cifras de não pesagem nos continentes referidos anteriormente, a maior proporção de crianças nascidas com baixo peso encontra-se na Ásia (75%), seguida do continente africano (20%) e depois na América Latina (5%). No continente de maior número de BPN, também são observadas discrepâncias de prevalências como 5,3% no leste asiático contra 41,5% no sul asiático (LEE et al., 2013; UNICEF, 2014). As diferenças são mais evidentes comparando países desenvolvidos com aqueles menos desenvolvidos ou em desenvolvimento que apresentam índices maiores do que o dobro (7% contra 15%, respectivamente) (UNICEF, 2014).

Lee et al. (2013) realizaram um estudo em crianças a termo e prematuros em 138 países de baixa e média renda, encontrando uma prevalência mundial total (2010) de RN PIG estimada de 27% (24,1% - 30,5%) dos nascimentos vivos, sendo a maioria, nascidos a termo (24,7%) com ou sem baixo peso. Apenas 2,3% (1,7-2,9) destes eram prematuros e PIG. As mais altas taxas de nascimento PIG estavam no sul da Ásia (44,5% - 49,7%), associadas às maiores taxas de prematuros e PIG (2,9%), sobretudo na Índia e no Paquistão, onde também são encontradas altas prevalências de desnutrição grave. Apesar destes índices, temos a mais baixa taxa de PIG (7%) e de Prematuro PIG (1,2%) evidenciadas no leste asiático e no norte africano, respectivamente. Os autores realizam uma interessante discussão sobre quanto os dados podem mudar na decorrência de observações com diferentes curvas padrão de peso para idade gestacional (curva de Alexander versus curva de Williams), principalmente nos prematuros, que tendem a subestimar a verdadeira prevalência da RCIU, especialmente naqueles que nasceram prematuros por efeitos patológicos gestacionais comparados àqueles que permanecerem dentro do útero. Na sua conclusão alerta para as

limitações do estudo não evidenciar o BPN como risco de ser prematuro ou PIG pois, na distribuição da curva usada (Alexander), a média de peso do RN com 33 semanas seria em torno de 2500 g. Isto classificaria erroneamente os prematuros tardios ou os RN de termo PIG que pesassem > 2500 g, como de baixa morbimortalidade. A América Latina e o Caribe ainda apresentam mais de 1 milhão e 300 mil RN PIG que correspondem a 12,5% da prevalência mundial, com relativa baixa prevalência de prematuridade total ou associada ao RN PIG.

A prevalência do BPN no Brasil é estimada em 8,5% (2011) oscilando de 7,3 a 9,3%, sendo os maiores valores nas regiões Sudeste e Sul e os menores no Norte e Nordeste (IBGE, 2013; UNICEF, 2013) (Quadro 1). Ressalta-se que as três regiões de maior prevalência de prematuridade também apresentam as menores proporções de BPN. Efeito semelhante pode ser verificado em diferentes regiões brasileiras (LIMA et al., 2013). A região Sul apresenta um grande paradoxo relacionado ao BPN: uma das mais desenvolvidas, com melhores índices socioeconômicos, baixos índices de prematuridade e de mortalidade infantil, no entanto apresenta uma das mais altas taxas brasileiras de BPN (8,8%) (BRASIL, 2012; IBGE, 2013) (Quadro 1). Urge um questionamento importante no fato de se encontrar mais de 60% de cesarianas como tipo de parto ao nascimento nesta região brasileira, para esclarecer suas indicações médicas, associadas com o tempo de IG em que foram realizadas para auxiliar a elucidação desta taxa de BPN.

3.1.2.2. Determinantes do BPN e PIG

Tem sido descritos fatores muito semelhantes a etiologia da prematuridade que poderiam influenciar a prevalência dos casos de BPN: (1) maternos prévios como a cor da pele; adolescentes ou idade maior do que 35 anos; peso de nascimento baixo (fatores intergeracionais); baixo nível socioeconômico; o estado nutricional anterior a gestação; (2) maternos durante a gestação, tais como a primiparidade, multiparidade (igual ou mais do que 4 partos) ou intervalos interpartais curtos (menores do que 6 a 12

meses); estado civil; uso de álcool, cigarro e outras drogas; ambiente com poluentes como mercúrio, radiações ionizantes, residência em altas altitudes (reduzida concentração de oxigênio); ganho de peso inadequadamente menor ao longo da gestação; doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica, diabetes ou ainda pré-eclâmpsia; infecções como malária nas regiões endêmicas, rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e herpes; (3) do feto, como ser do sexo masculino ou apresentar malformações congênitas (UNICEF, 2004; KRAMER et al., 2006; AUGER et al., 2008; BHATHIA & GATES, 2013; BLOOMFIELD et al., 2013; NYARKO et al., 2013; SCLOWITZ et al., 2013 a, b; KRAMER, 2013; UNICEF, 2013; UAUY et al., 2013; LAWN et al., 2014). Existem estudos que superpõem causas do BPN, dos RN PIG, e ainda da prematuridade, que serão descritas conjuntamente.

Alguns estudos também avaliaram a possibilidade de recorrência de BPN, encontrando associação principal com maior paridade materna, intervalo interpartal menor que 12 meses, baixa classe socioeconômica, história materna de nascimento prematuro anterior, o sexo feminino do recém-nascido, a baixa qualidade da assistência pré-natal e baixo ganho de peso materno durante a gravidez (KRYMKO et al., 2004; SCLOWITZ et al., 2013 a). SCLOWITZ et al. (2013), em Pelotas, evidenciaram que a história de parto prematuro anterior apresentou uma chance quatro vezes maior de recorrência do BPN.

O estudo das disparidades raciais, tanto para o BPN ou PIG, e até mesmo nos maiores índices de prematuridade, vem demonstrando que ser negro e nascer com RCIU não é um resultado “fisiológico” ou seja, da sua constituição étnica, mas de outros fatores envolvidos com a cor da pele ao qual a criança faz parte (KRAMER et al., 2006). Ocorre predomínio de nascimentos prematuros em mulheres negras, tanto nos países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos (WHO, 2012). As mulheres negras respondem pelo maior percentual de nascimentos de crianças abaixo do peso (9,4%), seguida pelas brancas ou caucasianas (8,3%) e pardas (8,2%). A menor taxa encontrada foi entre as mulheres amarelas e indígenas: 7,6% e 7,7%, respectivamente (KRAMER, 2013; UNICEF, 2013).

No Brasil, Nyarko et al. (2013) encontraram em uma população de 8949 nascimentos únicos, em sete estados brasileiros, uma prevalência maior de BPN e prematuridade em famílias de cor da pele preta, numa análise multivariada utilizando modelo conceitual hierárquico, considerando os fatores demográficos, socioeconômicos, dos cuidados em saúde e efeitos geográficos. Contudo, ponderam a necessidade de cautela e maiores estudos que complementem a avaliação dos efeitos de escolaridade materna, hábitos e comportamento em saúde da mãe, além da localização geográfica.

Com relação a idade materna, a gravidez na adolescência é um grande problema na saúde materno-infantil. As morbidades neonatais para feto e gestante que podem ser ocasionadas no âmbito biológico da idade menor de 20 anos, são o risco aumentado de prematuridade, baixo peso ao nascer, PIG e, conseqüentemente, mortalidade neonatal/infantil aumentada (ALVES et al., 2012; KRAMER, 2013). A maior chance da RPM, anemia e de DHEG justificaria o termo “gravidez de alto risco”, mas não podemos esquecer de grandes repercussões socioeconômicas futuras (agravamento ou manutenção de baixo nível socioeconômico) desta adolescente e seu conceito (CONDE-AGUDELO et al., 2005; DE VIENNE et al., 2009; WHO, 2012; RESTREPO-MENDEZ, 2012). O impacto gerado pela redução da escolaridade, aspectos psicoafetivos e socioeconômicos, poderá interferir com a capacidade de cuidado da nova criança, ocasionando repetição de comportamentos no filho concebido, como nova gravidez na adolescência, constituição precoce de família, bem como nos efeitos intergeracionais do baixo peso e/ou PIG (Figura 3) (CONDE-AGUDELO et al., 2005; DE VIENNE et al., 2009; BAKKER et al., 2011; RESTREPO- MENDEZ, 2012; OKEN, 2013; UAIY et al., 2013).

Restrepo-Mendez (2012) descreveu uma maior probabilidade de morte no período pós-neonatal entre filhos de mães adolescentes estudadas em estudos de coorte de Pelotas (1982,1993 e 2004) que desapareceu após controle das variáveis relacionadas aos cuidados durante a gravidez (ganho de peso e visitas pré-natais) e maior chance dos filhos de mães adolescentes iniciarem vida sexual antes dos 16 anos, conseqüentemente se tornarem pais na adolescência e de constituírem núcleo familiar mais precocemente.

Entretanto, as características socioeconômicas e familiares pré-gestacionais foram as que melhor explicaram os efeitos observados nos filhos. Então, ainda é extremamente difícil a desvinculação da gravidez na adolescência e suas consequências com fatores como a baixa escolaridade e a pobreza.

Outros trabalhos implicam a faixa etária superior a 35 anos como fator de risco para prematuridade, BPN e PIG, mas ainda existem questionamentos referentes a doenças concomitantes e ainda malformações fetais associadas (UNICEF, 2004; ADAMS-CHAPMAN et al., 2013).

O estado civil, particularmente não estar casada, constitui-se um fator de risco para o BPN, o PIG, bem como a prematuridade. Este fator necessita ser considerado principalmente nas primíparas e adolescentes, cujo suporte social seria menor e com maior chance de morbimortalidade da mãe e do feto. Existem pontos questionadores sobre o real efeito isolado do casamento como protetor destes desfechos, além de limitações de alguns estudos que não consideraram o fato de conviver maritalmente mesmo sem o contrato legal, que atualmente é uma outra forma de casamento (AUGER et al., 2008; ALVES et al., 2008).

A baixa renda tem sido um dos grandes fatores socioeconômicos envolvidos com o BPN, desencadeado por uma cascata de fatores ou consequências da pobreza, tais como nutrição inadequada na infância, adolescência e na gestação, situação de saúde precária anterior ou durante a gestação que culminam com um crescimento fetal ruim. Ainda assim, controlando o efeito dos demais fatores, existe um risco aumentado de BPN e PIG nas famílias de baixa renda, inclusive com recorrência de BPN em subsequentes gestações (UNICEF, 2004; JOSEPH et al., 2007; AHMED et al., 2012; SCLOWITZ et al., 2013 a).

A antropometria materna tem grande relação com o peso de nascimento, sendo as mulheres mais com distúrbios nutricionais (mais magras ou com excesso de peso) ou mais baixas do que a população geral, com maior tendência de terem filhos com BPN (KRAMER, 1987; WHO, 2006). A nutrição materna, mensurada através do baixo índice de massa corporal (IMC) e de baixa estatura, pode influenciar no tamanho de suas

placentas e, conseqüentemente, na antropometria do neonato (HAN et al., 2011; BLACK et al., 2013). Ambos podem ser determinantes para o desenvolvimento placentário, refletindo na sua forma e no seu tamanho. Alterações no implante da placenta e invasão da artéria espiral, no crescimento e/ou na ampliação compensatória da superfície coriônica podem influenciar o peso final do concepto (HAN et al., 2011; ERIKSSON et al., 2011, 2012). Eriksson et al. (2012) demonstraram que o tamanho da placenta não estava associado com excesso de peso ou aumento da proporção de gordura corporal na idade adulta na coorte de Helsinki. Evidenciaram que o peso ao nascer pode influenciar o IMC do adulto através de efeito na massa corporal magra, sendo dependente inversamente do volume do tecido placentário e diretamente da área de superfície da placenta. Sendo assim, a expansão placentária gera desequilíbrio de oferta de nutrientes, com tecidos funcionalmente diferentes comparando eixo principal e eixo menor da superfície placentária.

McDonald et al. (2010) realizaram uma metanálise de 84 estudos (64 de coorte e 20 de caso-controle), comparando o risco de parto prematuro nas mulheres eutróficas e com excesso de peso (sobrepeso e obesas). O risco total de prematuridade foi bem semelhante, mas o risco de indução de parto prematuro foi aumentado nas mulheres com sobrepeso e obesidade (RR de 1,3 - IC95% = 1,23-1,37) e redução do risco de BPN (RR de 0,84 – IC95% = 0,75-0,95) mais evidente nos países em desenvolvimento (RR de 0,58 - IC95% = 0,47-0,71) do que nos países desenvolvidos (RR de 0,90 – IC95% = 0,79-1,01). Entretanto, após verificação do viés de publicação, o efeito protetor no BPN desapareceu e o risco de prematuridade aumentou nas que tinham sobrepeso e obesidade.

A DHEG, também conhecida como pré-eclâmpsia, é uma das maiores causas maternas envolvidas com a RCIU que desencadeia BPN e/ou RN PIG. Se a hipertensão essencial já está presente na mãe anterior a gestação, o risco do RN apresentar ambos (BPN ou PIG) ainda é maior (RAGONESI et al., 1997).

Apesar das meninas serem menores e menos pesadas com relação aos

meninos na vida intrauterina e ao nascimento, os RN do sexo masculino apresentam uma chance maior de natimortalidade e mortalidade infantil, sugerindo uma diferença fisiológica de crescimento entre os sexos (UNICEF, 2004; KRAMER, 2013).

O tabagismo materno durante a gestação é um dos maiores determinantes do BPN, sobretudo aqueles que também são PIG (KRAMER, 2013; UAUY, 2013). Misra e Nguyien (1999), através de uma revisão de literatura, colocam a evidência de associação consistente do fumo passivo no ambiente de trabalho da gestante com uma probabilidade entre 1,5 a 4 e entre 2 a 4 vezes maior do feto nascer BPN e PIG, respectivamente. Além disso, a manutenção do hábito de fumar também pode ser um preditor para repetição de BPN em sucessivas gestações. Em um estudo de Pelotas (coorte de 2004), as mães que fumaram em todas as gestações tiveram uma probabilidade 2,5 (IC95% = 1,32 a 4,80) vezes maior de recorrência de baixo peso ao nascer, em comparação às que nunca fumaram (SCLOWITZ et al., 2013 b). Mais uma vez, a possibilidade de mudança do comportamento materno, estimulado durante o pré-natal, poderia ser uma intervenção eficaz para redução da frequência e recorrência do nascimento de RN BPN.

Além disso, hábitos maternos como fumo, drogas e álcool podem determinar ainda perda ou inadequação de nutrientes para o complexo mãe-feto, através da modificação do apetite ou da seletividade da dieta (WHO, 2006). Doenças como hipertensão crônica, doença hipertensiva da gestação e fatores socioeconômicos da família podem ser fatores aditivos nas alterações no crescimento, tanto na antropometria fetal, quanto no desenvolvimento e crescimento cerebral (SOMMERFELT et al., 2000; WHO, 2006; WEN, 2010; BOSCO & DIAZ, 2012; LI, GONZALEZ & ZHANGA, 2012). Há uma grande preocupação de estes fatores repercutirem em tecidos vitais com inadequado desenvolvimento neuropsicomotor na infância. A influência do déficit de micronutrientes essenciais como ferro, zinco, iodo e, de macronutrientes como proteínas, também pode causar repercussões no desenvolvimento cognitivo da criança (SKEAFF, 2011). Apesar da possibilidade de recuperação nutricional refletindo no ganho ponderal nos primeiros dois anos de vida, este fato pode não ser observado no tecido

cerebral de crianças que nasceram PIG (BENTON, 2010; DE BIE et al., 2011).

3.1.3. O comportamento anterior da prematuridade e do BPN/PIG relacionados ao nível socioeconômico publicados até então nas três coortes de Pelotas

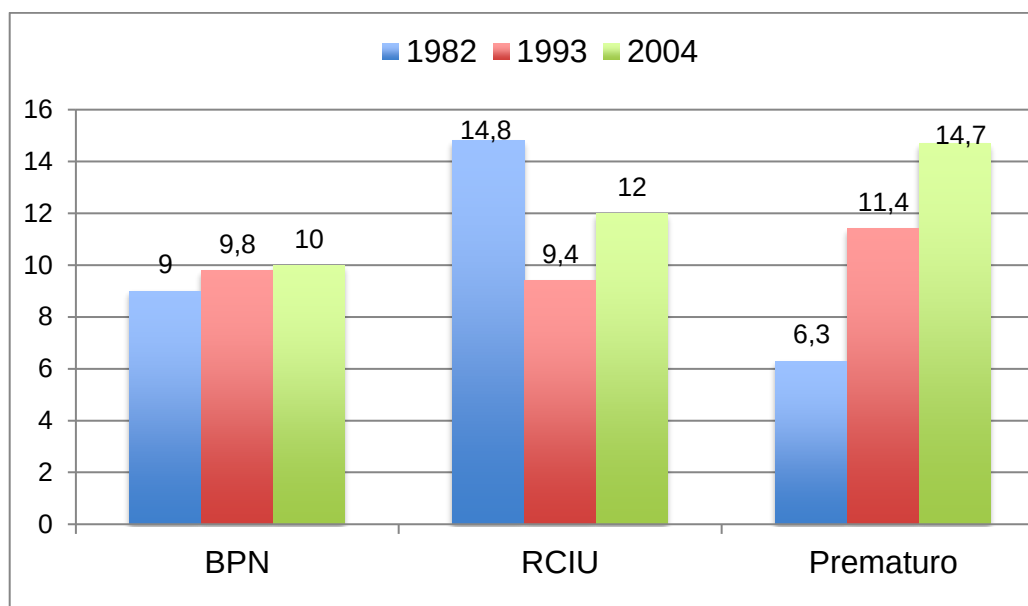
Barros et al. (2008b) analisaram a prematuridade, BPN e RCIU em três coortes de nascimentos de Pelotas (1982, 1993 e 2004). A comparação entre os períodos estudados resultou em uma prevalência semelhante de BPN (9 para 10%); redução de RCIU de 14,8% (1982) para 9,4% (1993) mas aumentando para 12% (2004). A taxa de prematuridade teve um grande aumento: 6,3% (1982) para 14,7% (2004) (Gráfico 1).

Os autores ainda discutem as grandes diferenças encontradas nos extremos de renda relacionadas aos desfechos estudados. Em 1982 e 1993 se demonstrou uma acentuada tendência de redução da prevalência de baixo peso ao nascer e de RCIU inversamente proporcional a renda. Ainda assim, o risco de ser BPN foi de 2,8 e 2,4 vezes maior nos indivíduos com a mais baixa renda, comparando com as famílias da mais alta renda, nos anos de 1982 e 1993, respectivamente. Contudo, o ano de 2004 demonstrou uma ascensão da proporção de BPN nas famílias de mais alta renda, com redução da diferença encontrada em relação ao grupo de menor renda. Quando observado a RCIU, houve queda importante nos três momentos estudados, inversamente proporcional à renda. Quanto à prematuridade, houve incremento progressivo em todos os grupos de renda estudada. Em 2004, os nascimentos prematuros entre as mães mais pobres atingiu 19,8%. Mas a prematuridade também aumentou entre as famílias de renda mais alta, de 5,7% (1982) para 13,5% (2004).

Ressalta-se que, em 2004, as mães tinham mais peso, menor taxa de fumantes durante a gravidez e participaram mais precocemente e em maior número de consultas do que as dos anos anteriores. Entretanto, o número de cesarianas aumentou de 28% (1982) para 45% (2004), bem como o trabalho de parto induzido, de 2,5% (1982) para 11,1% (2004), o que poderia

corroborar a tendência de aumento da prematuridade.

Gráfico 1 – Prevalência (%) de BPN, RCIU e prematuridade nas coortes de nascimento de Pelotas. Fonte : Barros et al., 2008.



Barros et al. (2008 a) analisaram fatores socioeconômicos destas famílias nas mesmas três coortes de Pelotas, com diferenças na situação conjugal, trabalho materno, renda e escolaridade ao longo nas décadas estudadas. A proporção de mães sem companheiro aumentou, bem como a carga de trabalho materna, de 33% (1982) para 38% (1993), atingindo 39% em 2004, sobretudo no grupo de mães que ganhavam mais de dez salários mínimos, comparando a 58% e 54% em 1993 e 1982, respectivamente. No entanto, no grupo que ganhava até um salário mínimo, houve queda de 36% em 1982 para 28% em 2004.

Com relação a escolaridade, houve aumento no número total de anos de escolaridade, sobretudo nas categorias com mais de quatro anos de estudo, e redução do índice de menos de quatro anos de escolaridade, entre as mães mais pobres (43% em 1982 para 16% em 2004). Do total da amostra, houve aumento em cerca de 70% de mulheres com mais de oito anos de estudo; quase sete vezes maior entre os estratos mais pobres - de 3% em 1982 para 20% em 2004, ocorrido inteiramente entre 1993 e 2004.

Apesar da renda familiar (em salários mínimos) ter permanecido estável durante os três estudos e até certa redução do poder de compra da população, as condições gerais de vida melhoraram. Quase toda a população teve acesso à água encanada e pelo menos um vaso sanitário, sendo 97% em 2004, no grupo mais pobre, contra 50% em 1982. Outra mudança importante observada foi maior acesso a eletrodomésticos, sobretudo a geladeira (de 45% em 1982 para 73% em 2004), entre o estrato mais pobre de renda. Este item corrobora com a melhor conservação de alimentos, pensando na melhor qualidade e segurança da alimentação destas famílias.

3.1.4. Considerações finais sobre desigualdades em saúde e sua relação com prematuridade e RCIU

“Equidade em saúde é um valor ético, fundamentada no princípio ético da justiça distributiva e em consonância com os princípios dos direitos humanos” (BRAVEMAN & GRUSKIN, 2003). As diferenças nos resultados de saúde ou nos determinantes da saúde, observadas entre as populações, caracterizam as disparidades na saúde. Disparidades e desigualdades na saúde são usados como sinonímia referindo-se a lacunas na saúde entre segmentos da população (MEYER et al., 2013). As desigualdades de saúde colocam indivíduos que já apresentam características para desvantagem social (pobreza, gênero feminino, religião, cor da pele, baixa escolaridade e outros) em uma outra desvantagem no que diz respeito à sua saúde, reduzindo ainda mais a chance de ser ou estar saudável (BRAVEMAN & GRUSKIN, 2003; MEYER et al., 2013).

As melhorias na renda, educação e ocupação demonstram a influência sobre as desigualdades na saúde em diferentes níveis de agregação, mas com repercussão em incremento na saúde individual e da comunidade (BECKLES et al., 2013). O mundo tem tido iniciativas viáveis e eficazes na redução dos indicadores de mortalidade como um todo, sobretudo na mortalidade infantil, assumindo compromisso de melhorias de nutrição,

saneamento, controle de doenças infectocontagiosas e acesso à saúde. Mas, isto não se refletiu na faixa etária neonatal e tampouco na mortalidade materna. Nas últimas décadas, com a tendência do aumento da prematuridade, os índices de sobrevivência e de qualidade de vida dos RN, nos países de baixa renda, são bem diferentes daqueles de alta renda (WHO, 2012). Relacionando as taxas de mortalidade em menores de 5 anos de idade aos índices de desenvolvimento humano dividido em quartis, o quartil mais baixo tem quase 5 vezes mais risco de morrer do que os demais (PAHO, 2012).

A escolaridade e renda estão entre os principais fatores socioeconômicos que influenciam a posição socioeconômica de um indivíduo dentro de uma sociedade, sendo os mais usados para medir o efeito sobre a saúde. Estão relacionadas a uma série de consequências inadequadas na saúde materno-infantil, sobretudo à prematuridade, ao RCIU e à morbimortalidade infantil (AHMED et al., 2012; MATIJASEVICH et al., 2012 a; WHO, 2012; BECKLES et al., 2013; NYARKO et al., 2013).

É de suma importância pontuar como se processa a mensuração e interpretação das desigualdades socioeconômicas no BPN e prematuridade para futura concepção e implementação de políticas de saúde pública direcionadas para tal ambos. É fato que, apenas uma medida ou um indicador isolado não reflete a posição socioeconômica de um indivíduo, já que pode ocorrer limitações temporais (mudanças ao longo do tempo), do local (diferença de residência em zona urbana e rural) e operacionais (divisão em categorias semelhantes e de mesmo tamanho). A comparabilidade deverá usar vários indicadores para um resultado adequado (BARROS & VICTORA, 2013).

O índice de Gini e o índice de dissimilaridade foram os primeiros indicadores a serem usados para avaliar a posição socioeconômica de um grupo, entretanto, com grande limitação para mensuração do tamanho da desigualdade socioeconômica em saúde (REGIDOR, 2004 a). Alguns autores sugerem o uso da classificação da posição socioeconômica baseada em um índice de bens, junto com medidas combinadas como o índice de cobertura

composto e o indicador de co-cobertura como proposições iniciais de avaliação (BARROS & VICTORA, 2013). Para expressar a magnitude das desigualdades, sobretudo na comparação de tendências temporais, medidas absolutas e relativas devem ser calculadas: cálculo das diferenças e relações entre os quintis extremos (medida de fácil entendimento e visualização); o uso do índice absoluto de concentração ou índice de inclinação da desigualdade (IIS) - *slope index of inequality (SII)* (indicadores da desigualdade absoluta); índice de concentração relativa (ICR) – *relative concentration index (CIX)* ou índice relativo de desigualdade - *relative index of inequality (RII)* (indicadores de desigualdade relativa) e avaliação de ambos para verificar a evolução conjunta (REGIDOR, 2004 b; BARROS & VICTORA, 2013).

Outra possível medida de avaliação é o cálculo da fração etiológica (FE) ou risco atribuível proporcional (RAP) para os indicadores socioeconômicos, como potencial medida de impacto, representando a associação entre variáveis socioeconômicas e a frequência do problema e os indivíduos distribuídos nas diversas categorias da variável socioeconômica. A principal desvantagem em estudos comparativos é que necessita que a categoria de referência seja de tamanho semelhante aos demais grupos que estão sendo comparados (REGIDOR, 2004 b).

Nos últimos 30 anos, mudanças intensas ocorreram nas políticas públicas brasileiras, que estiveram relacionadas com os fatores socioeconômicos:

- a) Progresso verificado na redução do Índice Global da Fome no Brasil (redução percentual de 52,5% em 2009 em relação a 1990), com uma tendência a redução da desnutrição infantil e consequentemente de futuras mães, porém com reflexo bem suave na tendência à redução de prematuridade e na RCIU (IFPRI, 2009; WHO, 2012).
- b) Queda considerável da taxa de pobreza e de extrema pobreza, com valores de 41 e 17,8% (1982) para 15,9 e 5,3% (2012), respectivamente (IPEA, 2012).

- c) Queda do índice ou coeficiente de GINI que mede o grau de desigualdade econômica no rendimento domiciliar *per capita*, onde o valor de zero representa igualdade perfeita e um, desigualdade extrema, que foi de 0,591(1982) para 0,530 (2012).
- d) Ascensão do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), um indicador que descreve as características socioeconômicas, composto por dados sobre a expectativa de vida ao nascer, a educação e renda, que varia de zero (nenhum desenvolvimento humano) a um (desenvolvimento humano total), considerando-se baixo o IDH entre 0,000 – 0,499, médio entre 0,500 – 0,799 e alto entre 0,800 – 1,000 (PNUD, 2014 a). O Brasil é atualmente considerado um país de desenvolvimento humano elevado: IDH de 0,744 (2013), com esperança de vida ao nascer de 73,9 anos (2013), média de anos de escolaridade de 7,2 (2013) e rendimento nacional bruto (RNB) per capita de 14,275 US\$ (2011) (PNUD, 2014 b).

O Relatório de Desenvolvimento Humano (RDH) de 2014 evidencia que a América Latina e o Caribe foram as regiões com maior desigualdades do mundo, apesar da maior redução nas mesmas verificada nos últimos anos. Este fato é fortemente relacionado às disparidades na dimensão de renda. No Brasil, se é descontado o valor do IDH em função da desigualdade, este índice fica 27% menor (0,542). (PNUD, 2014 b). Apesar da queda do coeficiente de Gini, este prejuízo brasileiro dentro do IDH ainda está relacionado à renda (39,7%), seguida da escolaridade (24,7%) e da expectativa de vida (14,5%) (PNUD, 2014 b).

Há presença de taxas ainda expressivas de prematuridade e baixo peso, sobretudo nas regiões brasileiras menos privilegiadas na economia e na educação (Quadro 1). Isso suscita a discussão da temática de um país, em franco crescimento, junto a queda de indicadores mundialmente importantes, tais como a desnutrição infantil e a mortalidade na infância, mas ainda com efeitos pequenos na saúde perinatal.

Infelizmente, ainda se tem uma discrepância de universalidade da

saúde no que diz respeito a cor da pele, ao sexo, idade materna e posição socioeconômica dentro da população brasileira, que ainda são ameaças ao desenvolvimento humano do país. A falta de propostas ou intervenções em saúde, nas fases mais precoces da vida da criança, geram uma interferência com a dinâmica do ciclo de vida, colocando em maior risco as crianças já desfavorecidas economicamente e com a possibilidade de transmissão intergeracional desta vulnerabilidade apresentada para as futuras populações (PNUD, 2014 a).

Quando observamos sob a ótica específica relacionada à prematuridade, ao BPN, ao RN PIG e às altas taxas de crianças que morrem por estas causas, a nossa preocupação se intensifica. Os efeitos maiores refletirão a longo prazo no potencial da criança, do adolescente e do adulto, sobretudo no capital humano, influenciando na sociedade onde vivem. Não deveríamos predestinar uma nova vida na dependência do seu “status” de nascimento.

O grande sonho de um mundo melhor seria a inexistência de desigualdade de qualquer espécie entre os povos, onde todos tivessem as mesmas chances e possibilidades para saúde plena e de um futuro melhor.

“Somos culpados de muitos erros e faltas porém nosso pior crime é o abandono das crianças negando-lhes a fonte da vida. Muitas das coisas de que necessitamos podem esperar. A criança não pode. Agora é o momento em que seus ossos estão se formando seu sangue também o está e seus sentidos estão se desenvolvendo. A ela não podemos responder “amanhã”. Seu nome é hoje.” (Gabriela Mistral)

4. ARTIGOS PROPOSTOS PARA A TESE:

- **Artigo original 1** – Tendência temporal de neonatos com baixo peso e sua relação com fatores socioeconômicos e demográficos.

- **Artigo original 2** - Desigualdades no nascimento prematuro em 4 estudos de coortes de Pelotas - Brasil.

- **Artigo de revisão sistemática** - A influência de fatores socioeconômicos e demográficos no nascimento de prematuros e pequenos para a idade gestacional - uma revisão sistemática.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVOS GERAIS

- 5.1.1. Determinar a proporção de prematuridade e de baixo peso nas coortes de nascimento de Pelotas do ano de 1982, 1993, 2004 e no estudo *Intergrowth* (2011).
- 5.1.2. Descrever fatores socioeconômicos e demográficos específicos (renda; estado civil; escolaridade, cor da pele e idade materna) das coortes de nascimento de Pelotas do ano de 1982, 1993, 2004 e no estudo *Intergrowth* (2011).

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.2.1. Analisar a tendência de prematuridade relacionada a fatores socioeconômicos (renda em quintis, estado civil e escolaridade) da mãe nos anos das coortes de nascimento referidas.
- 5.2.2. Analisar a tendência de baixo peso relacionada a fatores socioeconômicos (renda em quintis, estado civil e escolaridade) da mãe nos anos das coortes de nascimento referidas.
- 5.2.3. Analisar a tendência de prematuridade relacionada a fatores demográficos (cor da pele e idade) da mãe nos anos das coortes de nascimento referidas.
- 5.2.4. Analisar a tendência de baixo peso relacionada a fatores demográficos (cor da pele e idade) da mãe nos anos das coortes de nascimento referidas.
- 5.2.5. Estimar a tendência de desigualdade social entre os diferentes quintis de renda na prematuridade e no baixo peso ao nascer.

6. HIPÓTESES

A maior prevalência de prematuridade está associada a menores quintis de renda; baixa escolaridade; mulheres de cor da pele negra, menores de 20 anos e sem companheiro.

A maior prevalência de baixo peso está associada a menores quintis de renda; baixa escolaridade; mulheres de cor da pele negra, menores de 20 anos e sem companheiro.

A tendência de queda da desigualdade socioeconômica está associada a menor prevalência de prematuridade e de baixo peso ao nascer.

7. MÉTODOS

7.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo será constituído por dados de estudos longitudinais prospectivos do tipo coorte de nascimentos.

O desfecho principal é a prevalência de prematuridade e de baixo peso nos RN e a exposição principal será a diferença entre os quintis de renda. Os fatores socioeconômicos e demográficos estudados serão idade materna, estado civil, escolaridade e cor da pele.

7.2. LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO

Todos os dados utilizados pertencem às coortes de nascimento de Pelotas dos anos de 1982, 1993 e 2004. Todos utilizaram estratégias semelhantes para recrutamento dos indivíduos, iniciando no primeiro dia de cada ano e terminando no último dia. Os hospitais foram visitados diariamente, identificando todos os nascimentos e incluindo todas as mães que residiam em Pelotas ou no bairro Jardim América (atualmente, o município Capão de Leão, que era integrado no ano de 1982). Logo após o parto, as mães foram entrevistadas por meio de questionário estruturado, previamente testado, e seus RN foram examinados por equipe especialmente treinada sob a supervisão de um pediatra. Medidas antropométricas nas mães e nos seus RN foram realizadas. As crianças e suas mães foram pesadas e medidas na maternidade, com as balanças calibradas regularmente. A renda familiar mensal foi calculada pela soma das rendas individuais e expressa em cinco grupos sob categorias: < 1,0 salário mínimo (SM); 1,1 a 3,0 SM; 3,1 a 6,0 SM; 6,1 a 10,0 SM e >10,0 SM; ou ainda divididas em quintis de renda, onde a separação é feita por grupos de renda, em ordem crescente, correspondendo a 20 % da amostra total. Os detalhes metodológicos de cada coorte (1982, 1993 e 2004) encontram-se descritos nas publicações de Victora e Barros (2006), de Victora et al. (2008), de

Santos et al. (2011), respectivamente. Barros et al. (2008 a, c) complementam os métodos das três coortes nas suas publicações.

Serão também utilizados os dados do ano de 2011, pertencentes ao estudo multicêntrico *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century* - Intergrowth 21st, sendo que a cidade de Pelotas foi a representante da América Latina. Os critérios de inclusão, a amostragem, logística e implementação encontram-se descritos por Villar et al. (2013) e Silveira et al. (2013) e foram os mesmos das coortes acima descritas, exceto pela inclusão de mães não residentes em Pelotas ou de zona rural, compondo todos os nascidos em Pelotas no ano de 2011. Este estudo apresentou como objetivo principal avaliar o crescimento fetal, neonatal e do prematuro sob condições ótimas, produzindo padrões de crescimento prescritivos verificadas na vida fetal e neonatal. A avaliação destes padrões de crescimento auxiliou na identificação os níveis de risco perinatal, tais como determinantes do parto prematuro e do restrição de crescimento fetal (VILLAR et al., 2013). A implantação deste estudo no Brasil está descrito por Silveira et al. (2013).

7.3. TAMANHO AMOSTRAL

O quadro 2 demonstra o número total de nascimentos de cada Coorte que farão parte da amostra a ser analisada.

Quadro 2 – Número (N) de nascimentos totais e de nascidos vivos observados das coortes em Pelotas segundo o ano.

Ano da coorte de Pelotas	N de nascimentos totais	N de nascidos vivos
1982	6011*	5914*
1993	5304*	5249*
2004	4287*	4231*
2011	6109**	6061

Fonte: *Matijasevich et al., 2012 a,b; **Silveira et al., 2013.

7.2.1. PODER DA AMOSTRA

Foram feitas simulações no programa estatístico Openepi 3.01 (<http://www.openepi.com/Power/PowerCohort.htm>), em que as prevalências de prematuridade e BPN variaram entre 9 e 10% e entre 6 e 15% (BARROS et al., 2008 a), respectivamente, com valores referentes ao quintil mais baixo de renda de BPN (menor do que 1 salário mínimo (SM)), considerando uma razão de prevalência de 1:2 entre os mais ricos e os mais pobres e nível de significância de 5%. Não houve poder menor do que 95% (Quadro 3). Considerando uma razão de prevalência de 1:3 de prematuridade ou BPN, todos os cálculos de poder tiveram aproximação de 100%.

Quadro 3 – Número (N) de expostos com baixa renda menor do que um salário mínimo (SM) e o poder calculado em aproximação normal e com correção de continuidade para o número de nascidos vivos de cada coorte de Pelotas segundo o ano.

Ano da coorte de Pelotas	N de expostos com baixa renda 1º.quintil/ total nascidos vivos	Poder baseado em aproximação normal (%)	Poder baseado em aproximação normal com correção de continuidade (%)
1982	1159* / 5914	99,85	99,8
1993	1037* / 4212	99,65	99,54
2004	846* / 3385	98,73	98,34
2011	1326** / 6061**	99,93	99,91

Fonte: Matijasevich et al., 2012 a*; Estudo Intergrowth**

7.4. POPULAÇÃO ALVO

7.2.1. Seleção dos sujeitos

7.4.1.1. Critérios de inclusão:

Os sujeitos elegíveis para o estudo perinatal serão todos nascidos vivos (Quadro 2) no ano referido de estudo, com peso maior ou igual a 500 g para as coortes de 1982, 1993 e 2004, que disponham de informações completas para as variáveis relevantes ao plano de análise (ver item 7). No Intergrowth 21st, os critérios de inclusão inicial foram todos os nascidos em Pelotas, sem exclusão de mães residentes em zona rural ou não residentes no município. A taxa de não-resposta ao recrutamento nos quatro estudos foi inferior a 1%.

7.4.1.2. Critérios de exclusão:

Mães que tiveram RN fora do âmbito hospitalar, que não residiam em Pelotas, apesar do parto ter ocorrido dentro de um dos hospitais da cidade (coortes de 1982, 1993, 2004) ou que se recusavam a assinar o termo de consentimento para participação.

7.5. COLETA DE DADOS

Os dados já se encontram coletados com procedimentos para garantia de controle de qualidade, tais como:

- a) Padronização e treinamento prévio dos entrevistadores para aplicação dos questionários;
- b) Treinamento por profissional habilitado dos responsáveis pela mensuração das medidas antropométricas;
- c) Calibração periódica dos equipamentos e reavaliação intermitente dos entrevistadores;
- d) Repetição das entrevistas e mensurações pelo supervisor do trabalho de campo em 5% a 10 % dos casos;

- e) Dupla digitação dos dados obtidos para avaliação de amplitude e consistência.

Após obtenção do banco de dados, as etapas do desenvolvimento do projeto serão iniciadas para análise e elaboração dos artigos científicos. O cronograma contempla as datas prováveis da efetuação das atividades.

7.5.1. Instrumento de coleta de dados

7.5.1.1. Questionário

Os questionários referentes a cada estudo foram padronizados contendo questões sobre fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e relacionados à saúde materna prévia e gestacional. Os que foram da coorte de nascimentos de Pelotas estão disponíveis em <http://www.epidemioufpel.org.br/site/content/estudos/index.php> e do *Intergrowth 21st*, em <http://www.intergrowth21.org.uk/protocol.aspx?lang=1> (Anexo1).

7.5.1.2. Variáveis

Serão estudadas as variáveis de desfecho ou dependentes (prematuridade e baixo peso de nascimento), a exposição principal a renda materna e demais variáveis independentes (idade, escolaridade, estado civil e cor da pele materna), obtidas dos questionários das coortes descritas no Quadro 3.

Quadro 3: Variáveis a serem coletadas do banco de dados das coortes de Pelotas conforme sua identificação como questão do questionário perinatal (disponível em <http://www.epidemiio-ufpel.org.br/site/content/estudos/index.php>)

Questionário perinatal da coorte de 1982*	
Variáveis Maternas	Questão(ões) do Questionário
Idade	17 a 19
Estado Civil	20
Anos de Estudo	21 a 22
Renda familiar do casal	23
Raça	24
Variáveis do RN	Questão(ões) do Questionário
Prematuridade	55 a 56, 71 a 74
Baixo peso	59 a 63
Questionário perinatal da coorte de 1993*	
Variáveis Maternas	Questão(ões) do Questionário
Idade	149
Estado Civil	150 a 153
Anos de Estudo	154
Renda familiar do casal	137 a 139
Raça – cor da mae	159
Variáveis do RN	Questão(ões) do Questionário
Prematuridade	Idade gestacional e idade gestacional Dubowitz (exame físico do RN)
Baixo peso	Peso e comprimento (exame físico do RN)
Questionário perinatal da coorte de 2004*	
Variáveis Maternas	Questão(ões) do Questionário
Idade	156
Estado Civil	157 a 160
Anos de Estudo	161 a 162
Renda familiar do casal	215 a 216
Raça – cor da mãe	163 a 164
Variáveis do RN	Questão(ões) do Questionário
Prematuridade	250 a 251 e 257
Baixo peso	8 e 253
Questionário INTERGROWTH 21ST	
Variáveis Maternas	Questão(ões) do Questionário
Idade	1
Estado Civil	11
Anos de Estudo	12 e 13
Renda familiar do casal	15 i
Raça – cor da mãe	15 viii
Variáveis do RN	Questão(ões) do Questionário
Prematuridade	164
Baixo peso	198 e 199

*Fonte: www.epidemiio-ufpel.org.br/site/content/estudos/index.php

** Questionário traduzido do Intergrowth 21st no Anexo 1.

8. PLANO DE ANÁLISE DE DADOS

Os dados a serem analisados foram duplamente digitados e serão inseridos e analisados no software STATA 13. A limpeza dos dados, identificação e correção de inconsistência e códigos inválidos, realizada anteriormente, permitirá o acesso às variáveis especificadas para o banco de dados que será utilizado para análise. Este banco de dados disponibilizado será destruído após a aceitação para publicação definitiva do artigo e novas variáveis (criadas para a análise) deverão ser entregues à coorte correspondente, com os respectivos logs, segundo orientação da Comissão de Publicações das Coortes.

Serão realizadas as análises descritivas com cálculo das prevalências de prematuridade e baixo peso, médias de peso de nascimento e de idade gestacional e prevalências cumulativas, apresentadas sob forma de tabelas e/ou gráficos. A análise bivariada incluirá tabulação simples de todos os possíveis determinantes ou dos fatores de confusão.

A análise multivariada incluirá a renda como variável de exposição principal e com a prematuridade e BPN separadamente. As variáveis escolaridade, estado civil, idade materna e cor da pele serão testadas para possível confusão ou colinearidade, para ajuste posterior na análise. Posteriormente, serão feitas as análises das proporções entre os grupos de diferentes quintis de renda usando o teste de *qui* (X^2) quadrado, a realização de testes de tendência linear durante os períodos estudados para as variáveis em questão.

Nos dados dos estudos dos anos de 1993, 2004 e 2011 será avaliada a possibilidade de utilizar o índice de bens para uma análise comparativa com a renda materna.

Para a avaliação das desigualdades, os índices absoluto e relativo de desigualdade (*slope index of inequity and relative index of inequity*) serão estimados para prematuridade e baixo peso ao nascer, entre os diferentes quintis de renda, em cada ano em questão. A medida de impacto a ser

avaliada para as variáveis de exposição será a fração etiológica (FE). A avaliação da magnitude da desigualdade socioeconômica entre os quatro estudos será realizada através de regressão linear calculada para cada desfecho nos diferentes quintis de renda, para a comparação da diferença encontrada entre os 20% mais ricos e os 20% mais pobres, com a utilização dos mesmos índices de desigualdade (MACKENBACH & KUNST, 1997; BARROS & VICTORA, 2013).

8.1. MODELO DE ANÁLISE

O modelo teórico utilizado como base para análise seguirá a proposição determinada pela revisão de literatura, onde os determinantes socioeconômicos ou demográficos, podem influenciar na idade gestacional ocasionando a prematuridade e/ou a restrição de crescimento intrauterino onde a renda menor poderia exercer uma maior predisposição para os desfechos a serem estudados (UNICEF, 2004; JOSEPH et al., 2007; AHMED et al., 2012; WHO, 2012; BLENCOWE, 2013; SCLOWITZ et al., 2013 a). Entretanto, a RCIU pode ser desencadeador da prematuridade, sobretudo quando existe a intervenção médica, nos casos suspeitos de sofrimento fetal. O RN PIG pode apresentar BPN, bem como o prematuro que nasceu antes do esperado (Figura 4).

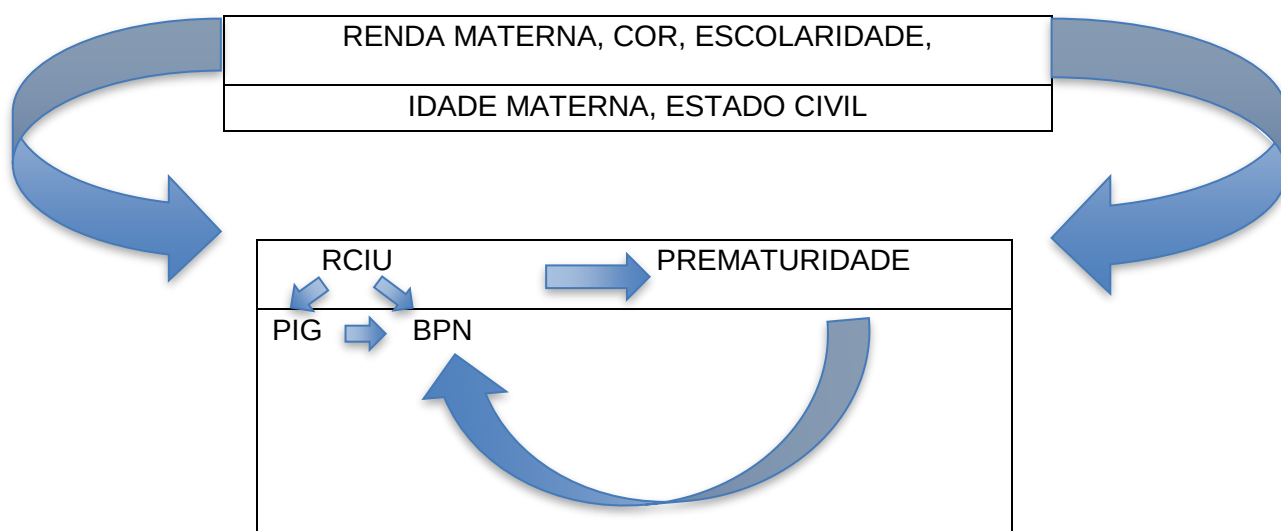


Figura 4: Modelo teórico de determinação da prematuridade e da RCIU (BPN e RN PIG) sendo a renda a exposição principal.

O modelo de análise verificará a associação dos quintis de renda com ambos desfechos levando em conta os outros possíveis fatores socioeconômicos ou demográficos passíveis de ocasionar confusão, como a cor da pele (branco e preto / pardo), idade materna (menor do que 20 anos, entre 20 e 34 anos e maior do que 35 anos), estado civil (com e sem companheiro).

A comparabilidade dos dados das coortes e do Intergrowth será realizada através da avaliação das prevalências dos prematuros e RN de BPN nas mães residentes e não residentes na cidade de Pelotas. Uma limitação do Intergrowth será a impossibilidade de não exclusão de mães residentes na zona rural, que poderiam ser diferentes das de zona urbana.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Os protocolos dos estudos referentes às coortes de nascimento de 1982, 1993 e 2004 de Pelotas foram aprovados pelo Comitê de Ética Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPeI). Houve consentimento verbal das famílias nos anos de 1982 e 1993 e, em 2004, o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelas mães (BARROS et al., 2008).

Com relação ao *Intergrowth - 21st*, houve aprovação pelo *Oxfordshire Research Ethics Committee 'C'* (reference: 08/H0606/139) e pelo Comitê de Ética Médica da faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) (ANEXO 2).

A divulgação dos resultados será realizada para a comunidade científica, com enfoque na epidemiologia da saúde materno-infantil brasileira, o que propiciará estudo e inferências que possam ser base para análise das políticas governamentais em saúde.

10. CRONOGRAMA

Atividades	2014				2015												2016	
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2
Solicitação para utilização dos dados das coortes	X																	
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X										
Elaboração do projeto	X	X	X															
Qualificação do Projeto			X															
Qualificação do doutorado						X												
Análise dos dados:1 – artigo 1 e 2 - artigo 2						X ₁	X ₁	X ₁	X ₂	X ₂	X ₂							
Elaboração e Envio dos artigos 1 - revisão sistemática				X	X	X	X	X										
2 - artigo original 1							X	X	X	X	X							
3 - artigo original 2										X	X	X	X	X				
Publicação e Defesa																X	X	X

11. ORÇAMENTO

Os estudos das coortes de Pelotas receberam diferentes financiamentos para sua realização:

- a) *Wellcome Trust (Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change, Programme Grant)*;
- b) Programa Nacional de Núcleos de Excelência (PRONEX);
- c) Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil);
- d) Pastoral da Criança
- e) Ministério da Saúde (Brasil);
- f) *International Development Research Center (Canadá)*;
- g) *United Nations Development Fund for Women (Reino Unido)*.

O estudo *INTERGROWTH 21st* recebeu financiamento da Fundação Bill & Melinda Gates direcionado para a Universidade de Oxford.

Não haverá nenhum custo adicional para realização deste projeto e seus artigos correlatos.

REFERÊNCIAS

Adams-Chapman I, Hansen NI, Shankaran S, Bell EF, Boghossian NS, Murray JC, Laptook AR, Walsh MC, Carlo WA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Das A, Hale EC, Newman NS, Ball MB, Higgins RD, Stoll BJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Ten-year review of major birth defects in VLBW infants. *Pediatrics* 2013, Jul; 132(1): 49-61.

Ahmed T, Hossain M, Sanin KI. Global burden of maternal and child undernutrition and micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61 Suppl 1:8-17.

Alves JG; Cisneiros RM; Dutra LP; Pinto RA. Perinatal characteristics among early (10-14 years old) and late (15-19 years old) pregnant adolescents. *BMC Res Notes.* 2012 Sep 25; 5:531.

Auger N; Daniel M; Platt RW; Luo ZC; Wu Y; Choiniere R. The joint influence of marital status, interpregnancy interval, and neighborhood on small for gestational age birth: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Feb 28; 8:7.

Bakker R; Steegers EA; Biharie AA; Mackenbach JP; Hofman A; Jaddoe VW. Explaining differences in birth outcomes in relation to maternal age: the Generation R Study. *BJOG.* 2011;118(4): 500-509.

Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Araújo CL, Gigante DP, Menezes AM, Horta BL, Tomasi E, Victora CG, Barros FC. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cad Saude Publica.* 2008; 24 Suppl 3:S371-80.

Barros FC, Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Horta BL, Silveira MF, Barros AJ. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saude Publica.* 2008; 24 Suppl 3:S390-8.

Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. Methodology of the Pelotas birth cohort study from 1982 to 2004-5, Southern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2008 Dec; 42 Suppl 2: 7-15.

Barros AJD, Victora CG. Measuring Coverage in MNCH: Determining and Interpreting Inequalities in Coverage of Maternal, Newborn, and Child Health Interventions. *PLoS Med* 10(5): e1001390.

Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 88(1): 1-80, 2010.

Beckles GL, Truman BI; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Education and income - United States, 2009 and 2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013 Nov 22;62 Suppl 3:9-19.

Behrman, RE; Butler, AS. Eds: *Preterm birth: Causes, consequences, and prevention*. Washington, DC; National Academies Press; 2007.

Benton, D. The influence of dietary status on the cognitive performance of children. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Apr; 54(4):457-70.

Bhatia J, Gates A. Immediate metabolic consequences of intrauterine growth restriction and low birthweight. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013; 74:157-64.

Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R; Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013 Aug 3; 382(9890):427-51.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379 (9832):2162-72.

Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013; 10 Suppl 1:S2.

Bloomfield FH, Jaquiery AL, Oliver MH. Nutritional regulation of fetal growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013; 74:79-89.

Bosco C, Diaz E. Placental hypoxia and foetal development versus alcohol exposure in pregnancy. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr; 47(2):109-17.

Brasil. Ministério da Saúde. Consolidação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – 2011. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/Consolida_Sinasc_2011.pdf. Acesso em 10 de outubro de 2014.

Brasil. Ministério da saúde do Brasil. Indicadores e Dados Básicos - Brasil – 2012. IDB-2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/g16.def>. Ultimo acesso em 10/02/2014.

Braveman P, Gruskin S. Defining equity in health. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Apr;57(4):254-8.

Covarrubias, LO; Aguirre, GE; Chapuz, JR; May. AI; Velázquez. JD; Eguiluz. ME. Maternal factors associated to prematurity. *Ginecol Obstet Mex.* 2008 Sep; 76(9):526-36.

Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(2):342-9.

Conde-Agudelo, A; Rosas-Bermúdez, A; Kafury-Goeta, AC: Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: A meta-analysis. *JAMA* 295: 1809, 2006.

Danielian P and Hall M.. *Preterm Labour: Managing Risk in Clinical Practice*.1^a. Ed. Edição. Reino Unido (Cambridge): Cambridge University Press; 2005. Cap.1, The Epidemiology of preterm labour and delivery; p. 1-25.

Darmstadt GL, Bhutta ZA, Cousens S, Adam T, Walker N, de Bernis L; Lancet Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet.* 2005 Mar 12-18;365 (9463):977-88.

De Bie HM, Oostrom KJ, Boersma M, Veltman DJ, Barkhof F, Delemarre-van de Waal HA, van den Heuvel MP. Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age. *PLoS One.* 2011; 6(9):e24116.

de Vienne CM, Creveuil C, Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 147(2):151-6.

Di Renzo GC, Giardina I, Rosati A, Clerici G, Torricelli M, Petraglia F; Italian Preterm Network Study Group. Maternal risk factors for preterm birth: a country-based population analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Dec; 159(2):342-6.

do Carmo Leal M, da Silva AA, Dias MA, da Gama SG, Rattner D, Moreira ME, Filha MM, Domingues RM, Pereira AP, Torres JA, Bittencourt SD, D'orsi E, Cunha AJ, Leite AJ, Cavalcante RS, Lansky S, Diniz CS, Szwarcwald CL. Birth in Brazil: national survey into labour and birth. *Reprod Health.* 2012 Aug 22; 9:15.

Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, Faber V, Sullivan LM, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch I, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton ME. The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug; 110(2 Pt 1):318-24.

El-Sayed AM & Galea S. Changes in the relationship between marriage and preterm birth, 1989-2006. *Public Health Rep* 2011; 126(5): 717-725.

Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol*. 2006 Feb; 30(1):2-7.

Engle WA, Tomashek KM, Wallman C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120 (6):1390-401.

Eriksson, JG; Kajantie, E; Thornburg, KL; Osmond, C; Barker, DJP. Mother's body size and placental size predict coronary heart disease in men. *Eur Heart J*. 2011 September; 32(18): 2297–2303.

Eriksson, JG; Gelow, J; Thornburg, KL; Osmond, C; Laakso, M; Uusitupa, M; Lindi, V; Kajantie, E; Barker, DJP. Long-Term Effects of Placental Growth on Overweight and Body Composition. *Int J Pediatr*. 2012; 2012: 324185.

Ehrenberg, HM; Iams, JD; Goldenberg, RL; Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Dombrowski MP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Maternal obesity, uterine activity and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 113 (1):48-52.

Eichenwald, EC; Stark, AR: Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17; 358(16):1700-11.

Gielchinsky, Y; Mankuta, D; Samueloff, A; et al.: First pregnancy in women over 45 years of age carries increased obstetrical risk. *Am J Obstet Gynecol* 187: S87, 2002.

Goldenberg, RL; Culhane, JF; Iams, JD; Romero, R. Preterm birth I Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371: 375, 2008.

Gotsch, F; Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, Espinoza J, Hassan SS. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Sep;50(3):652-83.

Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD; Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*. 2011 Feb; 40(1):65-101.

Hediger ML, Scholl TO, Schall JI, Krueger PM. Young maternal age and preterm labor. *Ann Epidemiol*. 1997 Aug;7(6):400-6.

Himes KP, Simhan HN. Genetic susceptibility to infection-mediated preterm birth. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Dec; 22(4):741-53, vii.

Hofman, PL; Regan, F; Jackson, WE; et al.: Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 351: 2179, 2004.

Hovi, P; Andersson, S; Eriksson, JG; et al.: Glucose regulation in young adults with very low birth weight. N Engl J Med 356: 2053, 2007.

Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. JD; Romero, R; Culhane, JF; Goldenberg, RL. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. , Lancet. 2008 Jan 12; 371(9607):164-75.

IBGE. Taxa de mortalidade infantil por 1000 nascidos vivos, Brasil: 2000-2013. Disponível em: <<http://www.brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/taxas-d-mortalidade-infantil>>. Acesso em: 14 ago 2014.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese dos Indicadores Sociais 2012. Uma análise das condições de vida da população brasileira. Estudos e Pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica. Numero 29. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Indicadores_Sociais/Sintese_de_Indicadores_Sociais_2012/SIS_2012.pdf

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese dos Indicadores Sociais 2013. Uma análise das condições de vida da população brasileira. Estudos e Pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica. Numero 32. Disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Indicadores...de_Indicadores...2013/SIS_2013.pdf

IFPRI / Concern / Welthungerhilfe: Global Hunger Index. The Challenge of hunger: focus on financial Crisis and Gender inequalities. Bonn, Washington D. C., Dublin. oct 2009. Disponível em <http://www.ifpri.org/sites/default/files/publications/ghi09.pdf>

Ingelfinger, JR: Prematurity and the legacy of intrauterine stress. N Engl J Med 356: 2093, 2007.

IPEA, 2012. Indicadores Sociais. Taxa de Pobreza, de extrema pobreza e e Renda desigualdade (GINI). Disponível em: <http://www.ipeadata.gov.br/>. Acesso em 5 de novembro de 2014.

Joseph KS; Liston RM; Dodds L; Dahlgren L; Allen AC. Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. Cmaj 2007; 177(6): 583-590.

Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Mar; 41(3):278-85.

Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Dec;42 (6):634-43.

Kaijser, M; Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, Ekblom A. Perinatal risk factors for diabetes, in later life. *Diabetes*. 2009 Mar; 58(3): 523-6

Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE, Wangler MF, Cole FS, DeBaun MR, Muglia LJ. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196 (2):131.e1-6.

Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics*. 1987; 80 (4): 502-11.

Kramer MS, McLean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol*. 1992 Sep 1;136 (5):574-83.

Kramer MS, Coates AL, Michoud MC, Dagenais S, Hamilton EF, Papageorgiou A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov; 86 (5):744-8.

Kramer MS, Ananth CV, Platt RW, Joseph KS. US Black vs White disparities in foetal growth: physiological or pathological? *Int J Epidemiol*. 2006 Oct; 35(5):1187-95.

Kramer MR, Hogue CJ, Dunlop AL, Menon R. Preconceptional stress and racial disparities in preterm birth: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Dec; 90(12):1307-16.

Kramer MS, Papageorgiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, Iams JD, Conde-Agudelo A, Waller S, Barros F, Knight H, Villar J. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):108-12.

Kramer MS. Born too small or too soon. *Lancet Glob Health*. 2013 Jul; 1(1):e7-8.

Krymko H, Bashiri A, Smolin A, Sheiner E, Bar-David J, Shoham-Vardi I, Vardi H, Mazor M. Risk factors for recurrent preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Apr 15;113(2):160-3.

Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005 Mar 5-11;365 (9462):891-900.

Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Feb 23;10 Suppl 1:S1.

Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, Lalli M, Bhutta Z, Barros AJ, Christian P, Mathers C, Cousens SN; Lancet Every Newborn

Study Group. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014 Jul 12; 384(9938):189-205.

Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, Adair L, Baqui AH, Bhutta ZA, Caulfield LE, Christian P, Clarke SE, Ezzati M, Fawzi W, Gonzalez R, Huybregts L, Kariuki S, Kolsteren P, Lusingu J, Marchant T, Merialdi M, Mongkolchat A, Mullany LC, Ndirangu J, Newell ML, Nien JK, Osrin D, Roberfroid D, Rosen HE, Sania A, Silveira MF, Tielsch J, Vaidya A, Willey BA, Lawn JE, Black RE; CHERG SGA-Preterm Birth Working Group. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2013 1(1): e26-36.

Li Y, Gonzalez P, Zhang L. Fetal Stress and Programming of Hypoxic/Ischemic-Sensitive Phenotype in the Neonatal Brain: Mechanisms and Possible Interventions. *Prog Neurobiol*. 2012 Aug;98(2):145-65.

Lhila A, Long S. What is driving the Black---White difference in low birthweight in the US? *Health Econ*. 2012; 21(3):301-315.

Lima MC, de Oliveira GS, Lyra Cde O, Roncalli AG, Ferreira MA. The spatial inequality of low birth weight in Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2013 Aug;18(8):2443-52.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 2012, 379:2151-61.

Luke B, Mamelle N, Keith L, Munoz F, Minogue J, Papiernik E, Johnson TR. The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses' study. Research Committee of the Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Sep;173(3 Pt 1):849-62.

Mackenbach JP, Kunst AE. Measuring the magnitude of socio-economic inequalities in health: an overview of available measures illustrated with two examples from Europe. *Soc Sci Med*. 1997 Mar; 44(6):757-71.

Malin GL, Morris RK, Riley R, Teune MJ, Khan KS. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG*. 2014 Apr; 121(5):515-26.

Marlow, N; Wolke, D; Bracewell, MA; Samara, M. Neurologic and development disability at six year of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 352: 9, 2005.

Martin, JA; Hamilton, BE; Sutton, PD; et al.: Births: Final data for 2004. National Vital Statistics Reports, vol 55, nº 1. Hyattsville, MD; National Center for Health Statistics, 2006.

Martins MG, Santos GH, Sousa MS, Costa JE, Simões VM. [Association of pregnancy in adolescence and prematurity]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011;33(11):354-60.

Matijasevich A, Victora CG, Lawlor DA, Golding J, Menezes AM, Araújo CL, Barros AJ, Santos IS, Barros FC, Smith GD. Association of socioeconomic position with maternal pregnancy and infant health outcomes in birth cohort studies from Brazil and the UK. J Epidemiol Community Health. 2012 Feb;66(2):127-35.

Matijasevich A, Santos IS, Menezes AM, Barros AJ, Gigante DP, Horta BL, Barros FC, Victora CG. Trends in socioeconomic inequalities in anthropometric status in a population undergoing the nutritional transition: data from 1982, 1993 and 2004 Pelotas birth cohort studies. BMC Public Health. 2012 Jul 9;12:511.

Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Feb; 41(2):136-45.

McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J; Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2010 Jul 20; 341:c3428.

Meis, PJ; Michielutte, R; Peters, TJ; et al.: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales, I. Univariable and multivariable analysis. Am J Obstet Gynecol. 1995 Aug; 173(2): 590-6.

Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: Etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87(6):590-600.

Meyer PA, Yoon PW, Kaufmann RB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Introduction: CDC Health Disparities and Inequalities Report - United States, 2013. MMWR Surveill Summ. 2013 Nov 22;62 Suppl 3:3-5.

Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2014 Jun 10; 186(9):665-73.

Misra DP, Nguyen RH. Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? Environ Health Perspect. 1999 Dec; 107 Suppl 6:897-904.

Nyarko KA, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Wehby GL. Explaining racial disparities in infant health in Brazil. *Am J Public Health*. 2013 Sep; 103(9):1675-84.

Oken E. Secular trends in birthweight. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013; 71:103-14.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Desenvolvimento Sustentável e Saúde: tendências dos indicadores e desigualdades no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2014.

PAHO/WHO, 2012. Health in the Americas 2012 Edition - Regional Outlook and Country Profiles. Disponível em: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_content&view=article&id=58&Itemid=55&lang=en. Acesso em 18/12/2014.

Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, Haddad SM, Rehder PM, Pacagnella RC, Costa ML, Sousa MH; Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth. *PLoS One*. 2014 Oct 9; 9(10): e109069.

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Relatório do Desenvolvimento Humano 2014. Sustentar o Progresso Humano: Reduzir as Vulnerabilidades e Reforçar a Resiliência. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/arquivos/RDH2014pt.pdf>. Acesso em 5 de novembro de 2014.

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Relatório do Desenvolvimento Humano 2014. Nota Explicativa Brasil <http://www.pnud.org.br/arquivos/NotaTécnicaBrasil.pdf>. Acesso em 15 de dezembro de 2014.

Ragonesi SM, Bertini AM, Camano L. Delayed intra-uterine growth: current aspects. *Rev Assoc Med Bras*. 1997 Apr-Jun; 43(2):173-8.

Regidor E. Measures of health inequalities: part 1. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Oct;58(10):858-61.

Regidor E. Measures of health inequalities: part 2. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Oct;58(11):900-3.

Restrepo-Méndez, MC. Maternidade na adolescência: Efeitos a curto e longo prazo sobre a saúde e o capital humano dos filhos. Coortes de Nascimentos de Pelotas, RS - 1982, 1993 e 2004. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel), 2012.

Requejo JH, Bryce J, Barros AJ, Berman P, Bhutta Z, Chopra M, Daelmans B, de Francisco A, Lawn J, Maliqi B, Mason E, Newby H, Presern C, Starrs A,

Victora CG. Countdown to 2015 and beyond: fulfilling the health agenda for women and children. *Lancet*. 2014 Jun 27. pii: S0140-6736(14)60925-9.

Reedy NJ. Born too soon: the continuing challenge of preterm labor and birth in the United States. *J Midwifery Womens Health*. 2007 May-Jun;52(3):281-90.

Rodríguez-Coutiño SI, Ramos-González R, Hernández-Herrera RJ. Risk factors of prematurity. A case control study. *Ginecol Obstet Mex*. 2013 Sep; 81(9):499-503.

Rugolo LM. Birth weight: a cause for concern over both the short and long terms. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Sep-Oct;81(5):359-60.

Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008 Jan 19; 371(9608):261-9.

Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IK, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008 Jul; 22(4): 350-9.

Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2011 Dec; 40(6): 1461-8.

Skeaff SA. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child. *Nutrients* 2011, 3, 265-273. *Nutrients*. 2011 Feb; 3(2):265-73.

Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2013 Jun; 30(6):433-50.

Sclowitz IK, Santos IS, Domingues MR, Matijasevich A, Barros AJ. Maternal smoking in successive pregnancies and recurrence of low birthweight: the 2004 Pelotas birth cohort study, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013 Jan;29(1):123-30.

Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008 Oct; 42(5):957-64.

Silveira MF, Barros FC, Sclowitz IK, Domingues MR, Mota DM, Fonseca SS, Mitidieri A, Leston AR, Knight HE, Cheikh Ismail L; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Implementation of the INTERGROWTH-21st Project in Brazil. *BJOG*. 2013 Sep; 120 Suppl 2:81-6, v.

Sommerfelt, K; Andersson, H; Sonnander, K; Ahlsten, G; Ellertsen, B; Markestad, T; Jacobsen, G; Hoffman, H; Bakketeig, L. Cognitive development

of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child*. 2000 July; 83(1): 25–30.

Spong, CY: Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 110: 405, 2007.

Stamilio DM, Gross GA, Shanks A, DeFranco E, Chang JJ. Discussion: 'racial disparity in preterm birth' by Kistka et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb; 196(2):e1-5; discussion 189-90.

Tinker A, ten Hoop-Bender P, Azfar S, Bustreo F, Bell R. A continuum of care to save newborn lives. *Lancet*. 2005 Mar 5-11;365(9462):822-5.

Uauy R, Corvalan C, Casanello P, Kuzanovic J. Intervention strategies for preventing low birthweight in developing countries: importance of considering multiple interactive factors. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013; 74:31-52.

UNICEF. United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, regional and global estimates. UNICEF, New York, 2004.

UNICEF - The UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME), Levels and Trends in Child Mortality: Report 2012, UNICEF, New York, 2012. <http://www.childmortality.org/> acesso em 25 de agosto de 2013.

UNICEF - The UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME), Levels and Trends in Child Mortality: Report 2014, UNICEF, New York, 2014. http://www.data.unicef.org/corecode/uploads/document6/uploaded_pdfs/corecode/unicef-2013-child-mortality-report-LR-10_31_14_195.pdf acesso em 1 de novembro de 2014.

Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):237-42.

Victora CG, Hallal PC, Araújo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008 Aug;37(4):704-9.

Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Papageorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG*. 2013 Sep;120 Suppl 2:9-26, v.

Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. The epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004, 9(6):429-435.

Wen, S. The pathway of fetal programming of cardiovascular disease risks: maternal factors, placental morphology, intrauterine growth restriction, and

childhood growth. Tesis for the degree of Doctor of Philosophy in the Program in Epidemiology at Brown University, 2010.

WHO. Promoting optimal fetal development. Report of a technical consultation. 2006. 48 p. WHO. genebra – Suíça.

WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012. In: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503433_eng.pdf?ua=1. Acesso em 29 de agosto de 2014.

WHO. Child mortality. Causes of child mortality In: <http://apps.who.int/gho/data/view.wrapper.CHILDCODv?lang=en>. Acesso em 21/10/2014.

WHO. Social determinants of health. What are social determinants of health? In: http://www.who.int/social_determinants/sdh_definition/en/. Acesso em 15/12/2014.

ANEXOS

Anexo 1 – Questionários do *Intergrowth 21st*

INTERGROWTH-21ST 		ESTUDO TRANSVERSAL DO RECÉM NASCIDO Estudo Longitudinal do Crescimento Fetal Gestação e Parto		DE
Número da paciente no estudo		0 1		Código do hospital
Número do prontuário hospitalar materno		0 1		Página 1 de
Por favor, responda todas as questões colocando um 'x' nas caixas correspondentes				
1. Amulher faz parte do Estudo Longitudinal de Crescimento Fetal? 2. Be dim, por favor, ponha o Número da Paciente no Estudo Longitudinal de Crescimento Fetal e AVB E ao coordenador do estudo				
3871 1383 0 1 				
Seção 1: Características demográficas, sociais e nutricionais				
3. Idade		3871 1383		
4. Altura da mãe (cm)		3871 1383		
5. Peso materno no primeiro trimestre da gestação ou pré-gestacional (kg)		3871 1383		
6. Você fumou ou usou maquiagem ou tabaco durante a gestação?		3871 1383		
7. Se ela fumou cigarros, quantos por dia?		3871 1383		
8. Você usou alguma droga durante a gestação?		3871 1383		
9. Você bebeu 5 ou mais unidades de álcool por semana, em média, durante a gestação? (1 unidade = um copo pequeno (125ml) de uísque ou uma garrafa (330ml) de cerveja)		3871 1383		
10. Você fez ou esteve envolvida em alguma atividade de alto risco e/ou algum esporte vigoroso ou de contato durante a gestação? (veja a tabela)		3871 1383		
11. Você seguiu alguma dieta especial durante a gestação, por exemplo vegetariana sem produtos de origem animal, programa para perder peso, tratamentos para má absorção, dieta sem glúten? (Mostre a tabela)		3871 1383		
12. A sua renda familiar total é maior que R\$ 2.300,00?		3871 1383		
13. Situação conjugal (marcar uma alternativa apenas)		3871 1383		
Solteira		3871 1383		
Casada/Com companheiro		3871 1383		
14. Número total de anos de educação formal		3871 1383		
15. Mais alto nível de escolaridade que a paciente concluiu? (marcar uma alternativa apenas)		3871 1383		
Fundamental		3871 1383		
Médio		3871 1383		
16. Qual das ocupações a seguir descreve melhor a ocupação da paciente? (marcar uma alternativa apenas)		3871 1383		
Dona de casa		3871 1383		
Gerenciamento/profissional liberal/técnico		3871 1383		
Fundador de escritório, no setor de serviços ou de vendas		3871 1383		
Profissionalizante/técnico		3871 1383		
Universitário		3871 1383		
Trabalhador manual especializado		3871 1383		
Trabalhador manual não especializado		3871 1383		
Outra		3871 1383		
Seção 2: História médica				
Antes de a gestação você já foi diagnosticada com ou tratada para qualquer um dos seguintes problemas médicos? (marque todas as opções que se aplicarem)				
17. Diabetes		26. Qualquer doença de coagulação sanguínea incluindo anemia talidômica de uso má		
18. Doença na tireóide		27. Epilepsia		
19. Outros problemas endócrinos		28. HIV ou AIDS		
20. Doença cardíaca		29. Malária		
21. Hipertensão/hipertensão crônica		30. Tuberculose		
22. Doenças respiratórias crônicas (incluindo asma crônica)		31. Doença de Crohn, doença celíaca, colite ulcerosa ou qualquer problema severo de má absorção		
23. Proteinúria ou doença nos rins ou doença renal crônica		32. Qualquer anomalia congênita		
24. Qualquer tipo de câncer		33. Qualquer outro problema clínico relevante		
25. Lupus eritematoso				

N.º da paciente no estudo	0 1 -	Código do hospital	0 1 -
Número do prontuário hospitalar materno			

Seção 3: História ginecológica

34. Você teve ciclos menstruais regulares (24 a 32 dias) nos 3 meses anteriores à sua gestação atual?	SIM	NÃO	
35. Você usou anticoncepcionais hormonais ou se teve amamentando nos 3 meses anteriores à sua gestação atual?	SIM	NÃO	
36. Esta gestação aconteceu com tratamento para infertilidade?	SIM	NÃO	
37. Qual o primeiro dia do último período menstrual (DUM)?	Data	- -	
38. Você tem certeza da data da sua última menstruação?	SIM	NÃO	
39. Data da primeira ultrassonografia nesta gestação	Data	- -	
40. Qual era a medida do CCM (comprimento cabeça-nádegas) na primeira ultrassonografia?		cm	N/A
41. Qual era a medida do DBP (diâmetro bipartetal) na primeira ultrassonografia?		cm	N/A
42. Idade gestacional estimada na primeira ultrassonografia		Semana(s)	Dia(s)

Seção 4: História Obstétrica

43. Número de gestações prévias, excluindo a gestação atual (se 0, vá para a seção 5)			
44. Suas duas últimas gestações terminaram em aborto espontâneo?	SIM	NÃO	
45. Quantos paros você teve, excluindo o parto atual? (se 0, vá para a seção 5)			
46. ALGUM dos seus filhos pesou ao nascer menos de 2,5kg ou mais de 4,5kg?	SIM	NÃO	
47. ALGUM dos seus filhos nasceu prematuro (< 37 semanas de idade gestacional)?	SIM	NÃO	
48. ALGUM dos seus filhos nasceu morto ou teve morte neonatal?	SIM	NÃO	

Seção 6: Problemas clínicos

Durante toda a gestação, você foi diagnosticada com ou tratada para qualquer um dos seguintes problemas? (marque todas as opções que se aplicarem)																																																									
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 70%;">49. Doença cardíaca</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">SIM</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NÃO</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>50. Doença respiratória crônica (incluindo asma crônica)</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>51. Malária</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>52. Doença mental por ex.: depressão</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>53. Epilepsia</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>54. Doença da tireóide ou qualquer outro problema endocrinológico</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>55. Infecção urinária baixa que necessitou de tratamento com antibiótico</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> </table>	49. Doença cardíaca	SIM	NÃO		50. Doença respiratória crônica (incluindo asma crônica)	SIM	NÃO		51. Malária	SIM	NÃO		52. Doença mental por ex.: depressão	SIM	NÃO		53. Epilepsia	SIM	NÃO		54. Doença da tireóide ou qualquer outro problema endocrinológico	SIM	NÃO		55. Infecção urinária baixa que necessitou de tratamento com antibiótico	SIM	NÃO		<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 70%;">57. Infecção do trato respiratório com tratamento antibiótico intratecal</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">SIM</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">NÃO</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>58. Qualquer outra infecção que precisou de tratamento com antibiótico intratecal</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>59. Teste positivo para sífilis</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>60. HIV ou AIDS</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>61. Qualquer doença de transmissão sexual</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>62. Qualquer tipo de câncer</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>63. Qualquer outra condição medicamentosa que necessitou de tratamento com injeção</td> <td style="text-align: center;">SIM</td> <td style="text-align: center;">NÃO</td> <td></td> </tr> </table>	57. Infecção do trato respiratório com tratamento antibiótico intratecal	SIM	NÃO		58. Qualquer outra infecção que precisou de tratamento com antibiótico intratecal	SIM	NÃO		59. Teste positivo para sífilis	SIM	NÃO		60. HIV ou AIDS	SIM	NÃO		61. Qualquer doença de transmissão sexual	SIM	NÃO		62. Qualquer tipo de câncer	SIM	NÃO		63. Qualquer outra condição medicamentosa que necessitou de tratamento com injeção	SIM	NÃO	
49. Doença cardíaca	SIM	NÃO																																																							
50. Doença respiratória crônica (incluindo asma crônica)	SIM	NÃO																																																							
51. Malária	SIM	NÃO																																																							
52. Doença mental por ex.: depressão	SIM	NÃO																																																							
53. Epilepsia	SIM	NÃO																																																							
54. Doença da tireóide ou qualquer outro problema endocrinológico	SIM	NÃO																																																							
55. Infecção urinária baixa que necessitou de tratamento com antibiótico	SIM	NÃO																																																							
57. Infecção do trato respiratório com tratamento antibiótico intratecal	SIM	NÃO																																																							
58. Qualquer outra infecção que precisou de tratamento com antibiótico intratecal	SIM	NÃO																																																							
59. Teste positivo para sífilis	SIM	NÃO																																																							
60. HIV ou AIDS	SIM	NÃO																																																							
61. Qualquer doença de transmissão sexual	SIM	NÃO																																																							
62. Qualquer tipo de câncer	SIM	NÃO																																																							
63. Qualquer outra condição medicamentosa que necessitou de tratamento com injeção	SIM	NÃO																																																							

INTERGROWTH-21ST UNIVERSITY OF OXFORD	ESTUDO TRANSVERSAL DO RECÉM NASCIDO Estudo Longitudinal do Crescimento Fetal Gestação e Parto	DE Página 4 de
--	--	------------------------------

Mãe participante no estudo	0 1	_____	Código do hospital	0 1	_____
Número do prontuário hospitalar materno	_____				

Seção B: De cêbio e atenção ao recém-nascido

113. Data do parto _____ 114. Hora do parto _____ 115. Número de recém-nascidos _____ Se mãe de um bebê, preencha o Questionário de Gestação e Parto , (seções B a 12 somente). 116. Idade gestacional ao nascer baseada na melhor estimativa obstétrica _____ sem _____ dias Para mulheres participantes do estudo FGLB, a idade gestacional ao nascer é <37 semanas para mulheres com o ordenador local do Estudo Pós-Natal de Acompanhamento de Prematuros . 117. Apresentação fetal no parto (marque apenas uma opção) Cefálica ☐ Pélvica ☐ Outra ☐	118. Apgar aos 5 minutos _____ 119. Situação do recém-nascido no nascimento (1 opção) vivo ☐ Morto intra parto ☐ Morto antes parto ☐ 120. Sexo do recém-nascido Masculino ☐ Feminino ☐ 121. O recém-nascido foi admitido na UTI ou qualquer unidade de cuidado especial? sim ☐ não ☐ 122. Número total de dias internado na UTI e/ou outra unidade de cuidado especial (se menos de 24hrs coloque 1 dia) _____ dias
---	---

O recém-nascido foi diagnosticado ou tratado para qualquer um dos seguintes problemas antes de alta hospitalar?

123. Síndrome da angústia respiratória ☐ sim ☐ não 124. Taquipnéia transitória do RN ☐ sim ☐ não 125. Apnéia da prematuridade ☐ sim ☐ não 126. Sem alimentação oral por mais de 24 hrs ☐ sim ☐ não 127. Distress broncopulmonar ☐ sim ☐ não 128. Retinopatia da prematuridade ☐ sim ☐ não 129. Aspiração de meconio com desconforto respiratório ☐ sim ☐ não 130. Enterocolite por isquemia hipoxia ☐ sim ☐ não 131. Hiperbilirrubinemia ☐ sim ☐ não 132. TO RSC II ou qualquer outra infecção intrauterina ☐ sim ☐ não 133. Sepsis neonatal ☐ sim ☐ não	134. Enterocolite ulcerativa ☐ sim ☐ não 135. Ombrelhões ☐ sim ☐ não 136. Hipoglicemia ☐ sim ☐ não 137. Hemorragia intracranial ou grau = ou > 2 / hemorragia periventricular ou comalçada ☐ sim ☐ não 138. Hipotensão necessitando tratamento farmacológico ou sintomático ☐ sim ☐ não 139. Anemia com transfusão sanguínea ☐ sim ☐ não 140. Ducto arterioso persistente (necessitando tratamento farmacológico ou drogas) ☐ sim ☐ não 141. Politemia ☐ sim ☐ não 142. Qualquer outro problema sério ☐ sim ☐ não 143. Anormalidade congênita (preencha um Questionário de Anormalidade Neonatal) ☐ sim ☐ não
--	--

Seção 10: Antropometria do recém-nascido (deve ser realizada o mais breve possível, não após 24 do parto)

144. Data da medida _____	145. Horário da medida _____
---------------------------	------------------------------

Série de medidas antropométricas	Replicas medidas se necessário	Replicas medidas se necessário
146. Peso _____ Kg	_____ Kg	_____ Kg
147. Comprimento _____ cm	_____ cm	_____ cm

148. Circunferência de bílica	cm	cm																	
		ESTUDO TRANSVERSAL DO RECÉM NASCIDO Estudo Longitudinal do Crescimento Fetal																	
Gestação e Parto		Página 5 de																	
Nº da paciente no estudo	0	1																	
Código da hospital		0	1																
Número do prontuário hospitalar materno																			
Seção 10 : Antropometria do recém-nascido (continuação)																			
2ª série de medidas antropométricas		Replique as medidas se necessário																	
149. Peso	kg	kg																	
150. Comprimento	cm	cm																	
151. Circunferência de bílica	cm	cm																	
Seção 11: Desfechos do recém-nascido																			
152. Situação do recém-nascido no momento da alta hospitalar		153. Data da alta hospitalar do recém-nascido ou data da morte																	
Viver mas encaminhado a um nível de cuidados especializado ☐																			
Morto ☐																			
Seção 12 : Práticas nutricionais																			
154. Qual o principal modo de alimentação da criança nas 24hs anteriores à alta hospitalar? (1 opção)																			
Alimentação Mista																			
Alimentação exclusiva ☐	Predominantemente leite materno ☐	Parcialmente leite materno ☐	Exclusivamente leite artificial ☐																
Seção 13 : Desfecho materno																			
155. Mãe foi admitida na UTI ou em qualquer unidade de cuidados especiais após o parto?																			
156. Se sim por quantos dias (se menos de 24 horas, coloque 1 dia)																			
157. Situação materna na alta hospitalar		Viver mas encaminhado a um nível de cuidados especializado ☐																	
Viver ☐		Morta ☐																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Nome do entrevistador</td> <td colspan="3" style="height: 30px;"></td> </tr> <tr> <td>Assinatura</td> <td colspan="3" style="height: 30px;"></td> </tr> <tr> <td>Código do entrevistador</td> <td style="text-align: center;"> </td> <td>Data da entrevista</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>Código da 1ª antropometria</td> <td style="text-align: center;"> </td> <td>Código da 2ª antropometria</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>				Nome do entrevistador				Assinatura				Código do entrevistador		Data da entrevista		Código da 1ª antropometria		Código da 2ª antropometria	
Nome do entrevistador																			
Assinatura																			
Código do entrevistador		Data da entrevista																	
Código da 1ª antropometria		Código da 2ª antropometria																	

Anexo 2 – Carta de aprovação do comitê de ética do *Intergrowth 21st*



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

OF. 051/09

Pelotas, 19 de fevereiro de 2009.

Ilma Sra.
Profª. Dra. Mariângela Freitas da Silveira

Projeto: "International Fetal and Newborn Growth - Standards for the 21st Century -
INTERGROWTH 21st - The International Fetal and Newborn Growth Consortium - Estudo
Internacional de Crescimento Fetal e do Recém-nascido - Padrões para o século 21".

Prezado Pesquisador;

Vimos, por meio deste, informá-lo que o projeto supracitado foi analisado e APROVADO
por esse Comitê, quanto às questões éticas e metodológicas.

Profª. Maria Elizabeth de O. Uriaga
Coordenadora do CEP/FAU/UFPEL



MODIFICAÇÕES AO PROJETO ORIGINAL

MODIFICAÇÕES AO PROJETO ORIGINAL

O objetivo do projeto original foi realizar os seguintes artigos:

- **Artigo original 1** – Tendência temporal de neonatos com baixo peso e sua relação com fatores socioeconômicos e demográficos.
- **Artigo original 2** - Desigualdades no nascimento prematuro em 4 estudos de coortes de Pelotas - Brasil.
- **Artigo de revisão sistemática** - A influência de fatores socioeconômicos e demográficos no nascimento de prematuros e pequenos para a idade gestacional - uma revisão sistemática.

Em vista dos resultados demonstrados pela pesquisa de desigualdades socioeconômicas relacionados aos principais desfechos neonatais estudados (baixo peso, restrição de crescimento intrauterino e prematuridade), os títulos dos artigos foram alterados para os que se seguem:

- **Artigo original 1**

Tendência temporal de BPN e RCIU em 4 coortes de nascimento de base populacional: O papel da desigualdade econômica ou *LBW AND IUGR temporal trend in 4 population-based birth cohorts: the role of economic inequality*.

- **Artigo original 2**

Desigualdades econômicas em nascimentos prematuros em quatro estudos de coortes brasileiros ou *Economic inequality in preterm birth in 4 brazilian birth cohort studies*.

- **Artigo de revisão sistemática**

Renda, educação e etnia versus peso de nascimento e prematuridade – uma estreita relação? Revisão sistemática ou *Income, education and ethnicity versus birthweight and prematurity – a close relationship? Systematic Review*.

A descrição detalhada dos resultados dos estudos segue nas próximas seções.

ARTIGOS

ARTIGO 1

BMC Pediatrics

RESEARCH ARTICLE

Open Access



LBW and IUGR temporal trend in 4 population-based birth cohorts: the role of economic inequality

Ana D. I. Sadovsky^{1,2*}, Alicia Matijasevich^{2,3}, Iná S. Santos², Fernando C. Barros⁴, Angelica E. Miranda⁵ and Mariângela F. Silveira²

Abstract

Background: Low/medium income countries, with health inequalities present high rates of neonates having low birthweight and/or are small for the gestational age. This study aims to analyze the absolute and relative income inequality in the occurrence of low birthweight and small size for gestational age among neonates in four birth cohorts from southern Brazil in 1982, 1993, 2004, and 2011.

Methods: The main exhibit was monthly family income. The outcomes were birth with low birthweight or small for the gestational age. The inequalities were calculated using the Slope Index of Inequality and the Relative Index of Inequality adjusted for maternal skin color, schooling, age, and marital status.

Results: In all birth cohorts, poorer mothers were at greater odds of having neonates with low birthweight or small for the gestational age. There was a tendency to decrease the prevalence of small for gestational age in poorer families associated with the reduction of inequalities over the past decades, which was not observed regarding low birthweight.

Conclusions: Economic inequalities occurred in neonates with low birthweight and with intrauterine growth restriction in the four studies, with a higher incidence of inadequate neonatal outcomes in the poorer families.

Keywords: Inequality, Income, Preterm, Low birthweight, Small for the gestational age, Intrauterine growth restriction, Poverty

Background

Socioeconomic and demographic inequalities remain a great challenge for healthcare strategies or policies in countries of low and medium income [1]. The factors that contribute to these inequalities may be related to gender, skin color, schooling, wealth, employment access to healthcare, among others [2] which impact the socioeconomic level of the individuals in society, with continuous and gradual effects on health throughout their lives [3].

Underprivileged regions regarding economy and schooling that have great inequalities in healthcare, particularly for mothers and infants, have high rates of worrisome neonatal outcomes such as intrauterine growth restriction (IUGR), which is manifested as neonates (NN) with low birthweight (LBW) or small for the gestational age (SGA) [4, 5]. These outcomes contribute to higher child morbidity-mortality and are relevant to the making of health policies especially in low- and medium-income countries [5–7].

The present study aims to analyze the pattern of prevalence of neonates with low birthweight and intrauterine growth restriction (IUGR), in four birth cohorts in Pelotas, RS, southern Brazil, in 1982, 1993, 2004, and 2011 according to the absolute and relative inequality in family income.

* Correspondence: adsadovsky@gmail.com

¹Department of Pediatrics, Federal University of Espírito Santo (UFES), Marechal Campos Ave, 1468 – Marapá, Vitória, ES 29040-091, Brazil

²Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas (FUPel), Pelotas, RS, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Methods

Research setting and study design

Four birth cohort studies were carried out in the city of Pelotas. Throughout 1982, 1993, and 2004, all births in hospitals were identified and those whose mothers lived in the urban area of Pelotas were included in the cohorts. Soon after birth, the mothers were interviewed using a previously tested structured questionnaire and a specially trained team under the supervision of a pediatrician examined the NN. Anthropometric measures were taken from the mothers and their NN. Methodological details of each cohort (1982, 1993, and 2004) were described in previous publications [8–10].

The data from 2011 came from the multi-center study International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century – Intergrowth 21st, in which the city of Pelotas represents Latin America. The inclusion criteria, the sampling, logistics, and implementation were similar to those of the cohorts described above and can be found in the publications by Villar et al. (2013) and Silveira et al. (2013) [11, 12].

Outcomes and covariates

The following outcome variables were studied: (i) LBW, when weight at birth < 2,500 g [13] and (ii) IUGR, when the NN's weight was below the 10th percentile in the standard weight curve by sex and gestational age (SGA) [13], according to Williams growth curve, recommended by the World Health Organization [14]. In the study of 1982 and 1993, the gestational age was evaluated by Dubowitz's method through neonates' physical examination in the first day of life [9, 15]. In 2004 study, gestational age was assessed by the first day of the last menstrual period (LMP), by ultrasound (when available) and by Dubowitz's method [8]. In 2011 study, gestational age was estimated by a combination of LMP, ultrasound when available and neonatal measures using an internationally standard chart [12].

The main exposure was monthly family income calculated from the sum of the individual incomes collected continuously. Later, the income was categorized as income quintiles. The exposure variables were mother's skin color, categorized as white, black, or others by the interviewer, except in the 2011 study, in which it was self-reported; mother's schooling in full years, expressed as five categories: < 4 years, 5 to 8 years, 9 to 11 years, and ≥ 12 years; mother's age in full years categorized into < 20 years, 20 to 34 years, and ≥ 35 years; and mother's marital status, expressed as whether she was living with a partner or not regardless of the legal status of the marriage.

Inequality indices

There are several methods to measure inequalities, with different complexity levels, and their choice depends on the goal of the study. The slope index of inequality (SII)

and the relative index of inequality (RII) have been used to score the magnitude of the absolute and relative differences, respectively, of socioeconomic level indicators. These indices are used to compare temporal trends of neonatal outcomes in epidemiologic studies [2].

SII is obtained from the regression of the outcome in healthcare (LBW and SGA NN) in the mean of the relative income rank with values ranging between 0 and 1. Initially, to calculate the relative income rank, the income quintiles were sorted from the lowest to the highest. Later, the mean point of the distribution in this rank was calculated. Each mean point of each quintile was located at 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, and 0.9, approximately. SII was obtained from the regression of each outcome of the mean point in the rank and was interpreted as the absolute difference in the outcome between the individual at the lowest point of the distribution or in the first quintile (Q1, the poorest ones) compared to the individual at the highest point of the income distribution or the last income quintile (Q5, the richest ones).

Logistic regression was used to calculate RII with same relative income rank previously calculated, which was input into the regression as an independent ordinal variable. The regression coefficient and the standard error were used to calculate the odds ratio (OR) with 95 % confidence interval. This OR is known as RII. The results were interpreted as the comparison of the extremes, with the difference between Q1 and Q5 and SII referring to the absolute inequality as percentage points, while the ratio between Q1 and Q5 and RII expressed the relative inequality based on the chance of the individual having that outcome. The greater SII and/or RII, the greater the level of inequality in the socioeconomic hierarchy [16].

The inequality observed between income and the incidence of LBW and SGA in the four cohorts was classified as bottom pattern or bottom inequality (when the prevalence among the poorest is positioned very far from the prevalence among other economic groups), top pattern or top inequality (when prevalence among the richest is positioned very far from the prevalence among others) or linear pattern (similar distance among the groups analyzed) [2].

Data analysis

The analyses were restricted to single live births since several outcomes, such as intrauterine growth restriction, did not include stillbirths or would be repeated data from the same family in the case of twins.

The chi-squared test (χ^2) was used to compare the distribution of maternal characteristics in the four cohorts and, when possible, χ^2 for linear trend was calculated.

The independent contribution of household income was determined in each of the outcomes analyzed, through the inclusion in the final model, the adjusted analysis, of the variables skin color, schooling, mother's

age, and mother's marital status. All analyses were performed using the software Stata 13.1.

Results

Table 1 summarizes the main frequencies of the outcome and exposure variables assessed in each cohort. The prevalence of LBW increased (8.2 to 10.9 %) while SGA decreased (14.4 to 9.2 %) over the period studied. Mother's white skin color prevailed in the four studies and the number of black or mixed-color mothers increased over the years. Mother's schooling increased and the percentage of adolescent mothers in 2011 are comparable to that in 1993 after an increase in 2004. The number of women living with a partner increased from 8.2 to 16.4 % (2004 cohort) and later decreased to 13.3 % in 2011 (Table 1).

The highest prevalences of LBW and SGA were observed in those families with the lowest income in the four studies analyzed (Table 2).

Inequalities were observed in LBW and SGA through the analysis of SII and adjusted SII (ASII) regarding skin color, schooling, and mother's marital status and age. The adjusted analysis showed that the greatest absolute income inequality in LBW due to income was observed in 1982 from the difference between the poorest (Q1) and the richest (Q5), which was 8.5 percentage points (PP). This index decreased to 1.3 PP in 1993, increased again in 2004, and dropped in 2011, reaching 1.8 PP (Table 3). In SGA, ASII behaved similarly to that in LBW, and the 1982 study had the greatest absolute inequality (14.4 PP) and greater differences in subsequent years compared to LBW (Table 3).

The RII observed in all birth cohorts showed that the poorest mothers had higher chances of having NN with LBW or SGA compared to the richest mothers (Table 3). The effect adjusted for confounding factors, in most cases, decreased the magnitude of all outcomes studied not changing the direction of the association, remaining

Table 1 Maternal and child characteristics in four birth cohort studies in Pelotas

Variables	Pelotas 1982 n (%)	Pelotas 1993 n (%)	Pelotas 2004 n (%)	Pelotas 2011 n (%)	p (χ^2)	p (χ^2) trend
Birthweight						
≥2500 g	5333 (91.8)	4683 (90.9)	3772 (91.0)	5457 (90.1)	<0.001	<0.001
<2500 g	478 (8.2)	468 (9.1)	372 (9.0)	666 (10.9)		
Small for the Gestational Age						
No	3931 (85.6)	3861 (84.1)	3320 (88.6)	5560 (90.8)	<0.001	<0.001
Yes	659 (14.4)	729 (15.9)	450 (11.9)	563 (9.2)		
Ethnic origin						
White	4773 (82.1)	3996 (77.4)	3030 (73.1)	4132 (67.5) ^a	<0.001	<0.001
Black/mixed	1040 (17.9)	1170 (22.6)	1117 (26.9)	1986 (32.5) ^a		
Family income (quintiles)						
1st (poorest)	1159 (19.8)	1037 (20.1)	846 (20.4)	1198 (19.6)	0.016	0.18
2nd	1166 (20.1)	1161 (22.5)	841 (20.2)	1349 (22.0)		
3rd	1166 (20.1)	922 (17.8)	802 (19.4)	1234 (20.0)		
4th	1162 (20.0)	1029 (19.9)	846 (20.4)	1215 (19.8)		
5th (better off)	1163 (20.0)	1019 (19.7)	812 (19.6)	1138 (18.6)		
Maternal schooling (y)						
0–4	1922 (33.1)	1441 (27.9)	629 (15.6)	514 (8.4)	<0.001	<0.001
5–8	2425 (41.7)	2392 (46.3)	1691 (41.1)	2316 (37.8)		
9–11	646 (11.1)	911 (17.7)	1362 (33.2)	2149 (35.1)		
≥12	816 (14.1)	417 (8.1)	414 (10.1)	1144 (18.7)		
Age (y)						
<20	908 (15.6)	910 (17.6)	792 (19.1)	1065 (17.4)	<0.001	0.09
20–34	4339 (74.6)	3692 (71.5)	2800 (67.6)	4243 (69.3)		
≥35	568 (9.8)	565 (10.9)	553 (13.3)	816 (13.3)		
Marital status						
With partner	5336 (91.8)	4528 (87.7)	3468 (83.6)	5297 (86.5)	<0.001	<0.001
Single mother	475 (8.2)	640 (12.4)	679 (16.4)	827 (13.5)		

^aSelf-reported variable; y = years; χ^2 = chi-square

Table 2 Prevalence of delivery outcomes (low birthweight and small for the gestational age) according to family income quintiles among four birth cohort studies in Pelotas

Outcomes	Pelotas 1982					Pelotas 1993					Pelotas 2004					Pelotas 2011				
	1st*	2nd	3rd	4th	5th	1st*	2nd	3rd	4th	5th	1st*	2nd	3rd	4th	5th	1st*	2nd	3rd	4th	5th
Low Birthweight (%)	$p < 0.001$					$p = 0.006$					$p < 0.001$					$p = 0.003$				
	13.5	8.6	6.9	6.6	5.7	10.6	10.2	9.2	9.1	6.2	13.1	10.5	6.6	7.5	7.0	13.0	12.1	10.5	10.3	8.3
	$p < 0.001$					$p < 0.001$					$p < 0.001$					$p = 0.003$				
Small for the Gestational Age (%)	22.3	15.8	14.3	13.1	8.2	19.5	16.2	17.5	14.6	11.9	15.7	14.7	12.0	8.9	8.8	11.5	9.6	9.6	7.8	7.3

*Poorest

the poorest ones at higher risk of LBW or SGA outcomes (Table 3).

A downward trend was found in the income inequalities between the cohorts from the 1980s and 1990s, with an increase in 2004 and a new reduction in 2011 for both outcomes studied (Table 3).

In LBW, the bottom-pattern inequality was pronounced in 1982 and 2004, while the top-pattern inequality was observed in 1993 and 2011 (Fig. 1). Among the SGA, important inequalities were found in the top and bottom patterns in 1982; the top pattern was maintained in 1993 (almost linear) and 2004; and a linear pattern was found in 2011 (Fig. 2). No downward trend was found in the prevalence of LBW among the poorest individuals, however, such trend was observed in the SGA in all four cohorts, associated with the reduction in inequalities over the last decades (Figs. 1 and 2).

Discussion

Statement of principal findings

Important income inequalities were found in the four studies regarding LBW and SGA. Although birthweight

reflects fetal growth and despite the use of birthweight below 2,500 g as an important proxy for intrauterine growth in public health, the index does not reflect the fetus's holistic growth. One of the great shortcomings in using it by itself is the fact it does not differentiate whether the weight is low because of newborn birth earlier than expected (for example, preterm birth) or because there were restrictions in the fetus' development and the infant small size for the gestational age [5, 17].

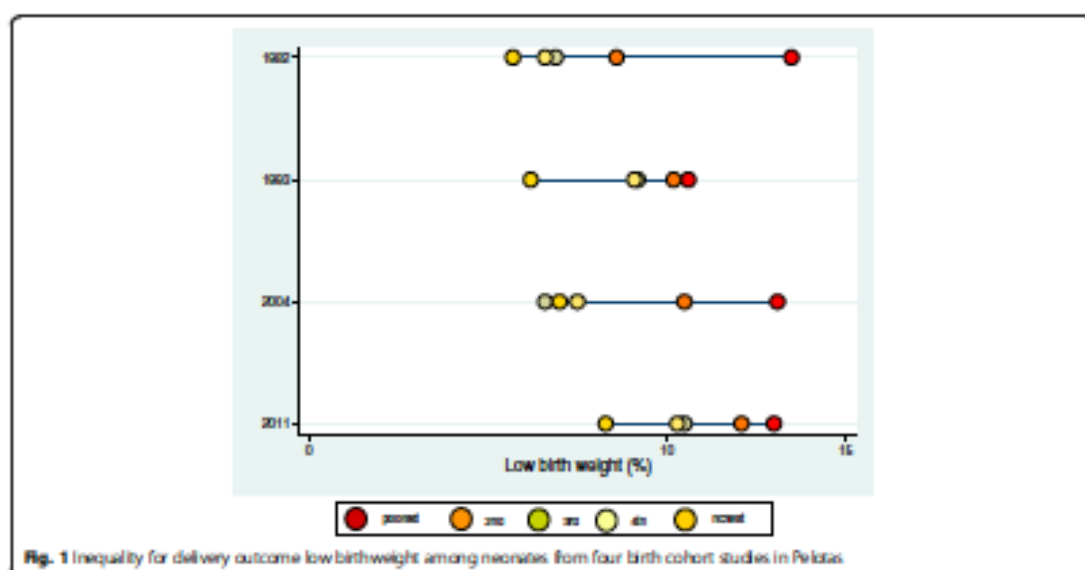
The mother's unfavorable socioeconomic level, based on income, schooling, or other sociodemographic factors, can favor NN with LBW or SGA [4–6]. Previous studies already showed a similar association of low income with LBW in Canada [18] and with LBW and SGA in the United States [19], Brazil [20, 21], and Indonesia [22].

Low income can be an important socioeconomic factor related to the social exclusion of the individual in the community and, therefore, reflects great inequalities in health [6]. Mother's or family's income impacts mother and child health in several ways, such as pregnant woman's, good nutritional quality, access to

Table 3 Crude and multivariable associations of family income (quintiles) with delivery outcomes among four birth cohort studies in Pelotas

	Models	Pelotas 1982	Pelotas 1993	Pelotas 2004	Pelotas 2011
Slope Index of Inequality: absolute difference in health status between those at the bottom and those at the top of the income hierarchy (95 % CI)					
Low Birthweight	Raw	0.088 [0.063, 0.113]	0.049 [0.022, 0.077]	0.077 [0.0463, 0.108]	0.056 [0.028, 0.083]
	Adjusted (*)	0.085 [0.049, 0.121]	0.013 [-0.018, 0.045]	0.059 [0.022, 0.095]	0.018 [-0.015, 0.050]
Small for the Gestational Age	Raw	0.153 [0.117, 0.189]	0.084 [0.046, 0.121]	0.099 [0.062, 0.136]	0.050 [0.025, 0.076]
	Adjusted (*)	0.144 [0.092, 0.197]	0.060 [0.017, 0.108]	0.071 [0.038, 0.114]	0.048 [0.018, 0.078]
Relative Index of Inequality: OR for each outcome comparing those at the bottom to those at the top of the income hierarchy (95 % CI)					
Low Birthweight	Raw	3.29 [2.34, 4.63]	1.83 [1.30, 2.56]	2.60 [1.77, 3.82]	1.78 [1.33, 2.37]
	Adjusted (*)	3.06 [1.89, 4.95]	1.18 [0.81, 1.72]	2.09 [1.33, 3.27]	1.20 [0.86, 1.68]
Small for the Gestational Age	Raw	3.49 [2.59, 4.72]	1.88 [1.41, 2.49]	2.59 [1.82, 3.70]	1.83 [1.35, 2.50]
	Adjusted (*)	3.12 [2.04, 4.79]	1.57 [1.14, 2.16]	1.98 [1.31, 2.98]	1.78 [1.24, 2.55]
Small for Gestational Age	Crude	3.49 [2.59, 4.72]	1.88 [1.41, 2.49]	2.59 [1.82, 3.70]	1.83 [1.35, 2.50]
	Adjusted	3.12 [2.04, 4.79]	1.57 [1.14, 2.16]	1.98 [1.31, 2.98]	1.78 [1.24, 2.55]

(*) adjusted for ethnic origin, schooling, marital status, and maternal age

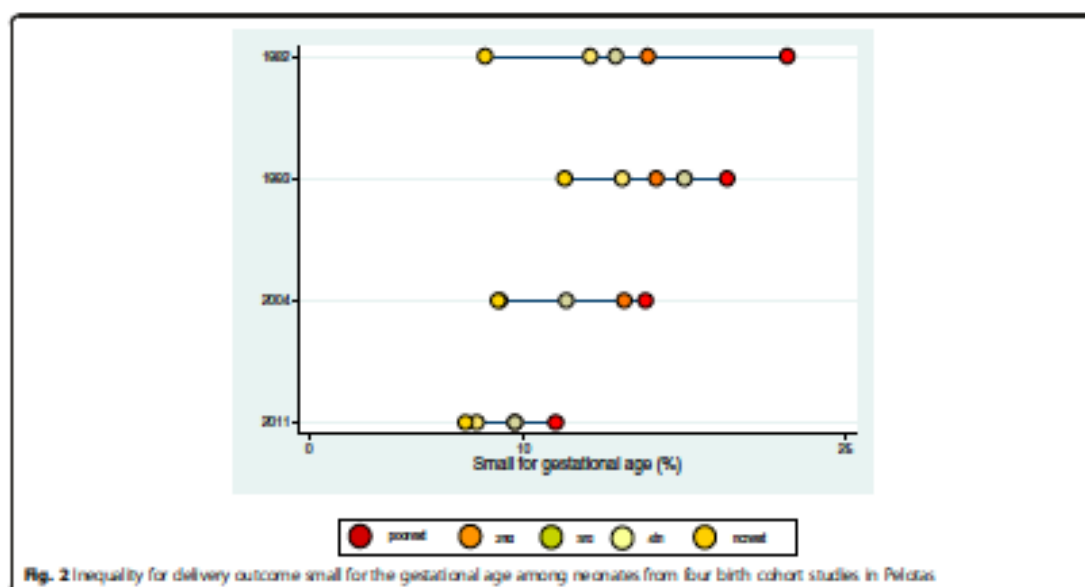


healthcare for proper prenatal care, and early identification of morbidities specific to gestation that may lead to pre-term birth and/or IUGR [22–24].

Even after adjusting for sociodemographic factors that predispose to IUGR, the increased risk of LBW and SGA remains in low-income families. It must be pointed out that mothers born with LBW or SGA have higher chances of having children with the same characteristics,

which helps perpetuate inadequate neonatal outcomes along with the poverty cycle [25, 26].

It has already been shown that gains in income, schooling, and occupation may impact health inequalities at different aggregation levels with consequences in better individual and community health [2, 3, 26, 27]. Over the last 30 years, intense changes have occurred in public policies in Brazil that were related to socioeconomic factors:



- i. Progress in reducing Global Hunger Index in Brazil, which dropped by 52.5 % in 2009 compared to 1990, with an important trend of reducing malnourishment in the population (particularly among children), and of decreasing micronutrient deficit and, consequently, anemia, hypovitaminosis, and malnourishment of future mothers, despite the slight impact on preterm births and IUGR [24, 28];
- ii. Considerable drop in poverty and extreme poverty rates, from 41 and 17.8 % in 1982 to 15.9 and 5.3 % in 2012, respectively [29];
- iii. Drop of the GINI coefficient from 0.591 in 1982 to 0.530 in 2012 [29];
- iv. Increase in the Human Development Index (HDI), while Brazil is considered a country with high human development: HDI of 0.744 (2013), life expectancy at birth of 73.9 years (2013), mean schooling of 7.2 years (2013), and gross national income (GNI) *per capita* of USD 14,275 (2011) [30].

Meaning of the study: possible mechanisms and implications for clinicians or policymakers

All these socioeconomic changes might have impacted the results presented. Relevant aspects in mother and child policies must still be prioritized in order to reduce neonatal mortality, particularly early mortality, in which LBW and/or gestational age below 37 weeks are still important risk factors [23, 26, 28]. In 2011, the Brazilian Ministry of Health committed to changing the model of delivery and birth care, created a healthcare network called "Rede Cegonha" (Stork Network), which features multidisciplinary teams comprising both physicians and non-physicians and uses protocols and indicator monitoring. This model has already been successfully used in several countries to reduce neonatal morbidity-mortality and represents a highly valuable outlook in perinatal care [31].

One of the relevant aspects in the present study concerns the reduction in socioeconomic inequality by analyzing income along with the drop in the prevalence of SGA over the last 30 years. That strengthens the proposals of the programs recommended by major international institutions such as the World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF), among others, regarding actions that foster the improvement in parental schooling and/or professional training so that they have better chances in the work market and, consequently, better income and socioeconomic situation [2, 25, 26].

The reduction of children with IUGR alone, whether preterm or not, would already lead to short-term benefits such as fewer neonatal sequelae and longer life expectancy and, in the long term, lower comorbidity indices in the population. Longitudinal studies on LBW support this proposal since they suggest a potential risk for future

cardiometabolic diseases such as high blood pressure, type-II diabetes mellitus, and coronary disease, particularly in former SGA [25, 26].

Strengths and weaknesses of the study

The large amount of information collected in this study from birth cohorts from the same Brazilian city enabled knowing and comparing socioeconomic and demographic aspects of that population to evaluate the association of inequalities with LBW and SGA.

One of possible limitations in this study is the fact that different methods were used to determine gestational age over the time periods: Dubowitz's method (1982 and 1993), by a combination of LMP, ultrasound (when available) and by Dubowitz's method (2004) and by a combined of LMP, ultrasound and neonate measures using an internationally standard chart (2011). The use of combined methods could increase the prevalence of SGA due to greater accuracy. However, this was not observed as in the last two studies. Where gestational age was better evaluated, SGA prevalence was lower than in the first ones.

Unanswered questions and future research

The goal of the study was not to follow these individuals with poor neonatal outcomes for greater evolutionary insight on neonatal and child morbidity-mortality. That could contribute to the assessment of to what extent the inequalities may impact and increase the subsequent risks in childhood for these important public health indicators. These could be future questions to be answered in a later analysis of the subsequent data.

Conclusion

In summary, important income inequalities were identified in the incidence of LBW and SGA in the four studies, with a greater incidence of all outcomes among the poorer individuals. Over time, despite the oscillations, a reduction in absolute and relative inequality was observed in LBW and SGA.

These results highlight the importance of public health policies for support and social inclusion, for income improvement, or for other factors that positively impact in the socioeconomic position of the families at major vulnerability. Moreover, the full implementation of specific programs that contemplate the early detection of IUGR and the consequent intervention (when possible) among the economically underprivileged populations may be key factors to reduce the prevalence of LBW and SGA, which are still relevant in low- and medium-income countries.

Abbreviations

ADI, adjusted slope index of inequality; CRL, crown-rump length; IUGR, intrauterine growth restriction; LBW, low birthweight; LMP, last menstrual period; NN, restriction neonate; OR, odds ratio; RI, relative index of inequality; SGA, small for the gestational age; SI, slope index of inequality

Acknowledgements

The Brazilian Government for the qualification of human resources (CAPES) supported this work.
This article is based on data from the studies "Pelotas Birth Cohort 1982, 1993 and 2004" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1982 and the 1993 birth cohort studies.
The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the 1982 birth cohort study.
The European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the 1993 birth cohort study.
From 2009 to 2013, the Wellcome Trust supported the 2004 birth cohort study. The World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), Brazilian National Research Council (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and Children's Pastoral supported previous phases of the 2004 birth cohort study.
This article is based on data of INTERGROWTH-21st (2011 study) that was supported by Grant ID# 49038 from Bill & Melinda Gates Foundation to the University of Oxford.

Funding

- Brazilian Government for the qualification of human resources (CAPES);
- Brazilian Public Health Association (ABRASCO);
- Wellcome Trust;
- The International Development Research Center;
- World Health Organization;
- Overseas Development Administration;
- European Union;
- National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX);
- Brazilian National Research Council (CNPq);
- Brazilian Ministry of Health;
- Children's Pastoral;
- Bill & Melinda Gates Foundation.

Availability of data and materials

We think that it is not ethically appropriate to make the data publicly available for anonymous and unrestricted downloading because of a small chance for identification of the patients/subjects involved.

Authors' contributions

ACS, AM and MFS were responsible for the design of the study and statistical and epidemiological analyses. AM, ES, FCB and MFS were responsible for data collection of this study. All authors helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not Applicable.

Ethics approval and consent to participate

Ethical approval of studies were not necessary in Brazil until 1996, however all follow-ups of 1982 and 1993 after this year were approved by Ethics Committee of the Faculty of Medicine from Federal University of Pelotas (UFPEL). The 2004 study and INTERGROWTH-21st were approved by Ethics Committee of the Faculty of Medicine from Federal University of Pelotas (UFPEL).

Author details

¹Department of Pediatrics, Federal University of Espírito Santo (UFES), Marechal Campos Ave, 14688 - Maruípe, Vitória, ES. Zip code: 29040-091, Brazil. ²Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas (UFPEL), Pelotas, RS, Brazil. ³Department of Preventive Medicine, University of São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil. ⁴Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil. ⁵Postgraduate

Program in Public Health, Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brazil.

Received: 4 May 2016 Accepted: 22 July 2016

Published online: 29 July 2016

References

- Howe LD, Golembard B, Metjens A, Gordon D, Johnston D, Onwujekwe O, et al. Measuring socio-economic position for epidemiological studies in low- and middle-income countries: a methods of measurement in epidemiology paper. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):857–866.
- Barron AJ, Victora CG. Measuring coverage in MNCH: determining and interpreting inequalities in coverage of maternal, newborn, and child health interventions. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001090.
- Beckles GL, Human B. Education and income - United States, 2009 and 2011. *MMWR Suppl*. 2013;62(5):9–19.
- Metjens A, Victora CG, Lauer DA, Golding J, Menezes AM, Araujo CL, et al. Association of socioeconomic position with maternal pregnancy and infant health outcomes in birth cohort studies from Brazil and the UK. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(2):127–35.
- Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 188 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2015;1(1):e26–38.
- Kaizer MS, Seguin L, Lydon J, Gaudet L. Socioeconomic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(3):194–210.
- Lemly S, Lima-Francis AA, Silva AA, Campos D, Azevedo Bittencourt SD, Carvalho ML, et al. Birth in Brazil survey: neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. *Cad Saude Publica*. 2014;30 Suppl 1:S1–S15.
- Santos IS, Barron AJ, Metjens A, Domingues MR, Barron FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2011;40(5):1461–8.
- Victora CG, Barron FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):257–62.
- Victora CG, Horta PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barron FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):704–9.
- Shewin MF, Barron FC, Scholtz BK, Domingues MR, Mota DM, Ferreira SS, et al. Implementation of the INTERGROWTH-21st Project in Brazil. *Bjog*. 2013;120 Suppl 2:S1–6 v.
- Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Rayen P, et al. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. *Bjog*. 2013;120 Suppl 2:S7–26 v.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;934:1–452.
- Williams RL. Intrauterine growth curves intra- and international comparisons with different ethnic groups in California. *Prev Med*. 1975;4(2):163–72.
- Victora CG, Barron FC, Halpern R, Menezes AM, Horta BL, Tomini E, et al. Longitudinal study of the mother and child population in an urban region of southern Brazil, 1992: methodological aspects and preliminary results. *Rev Saude Publica*. 1996;30(1):38–48.
- Wagstaff A, Pado P, van Doorslaer E. On the measurement of inequalities in health. *Soc Sci Med*. 1991;32(5):545–57.
- Kaizer MS, Papageorgiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gavett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):108–12.
- Joseph KS, Linton BM, Dadds L, Dahlgren L, Allen AC. Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. *Cmaj*. 2002;167(8):585–90.
- Parke JD, Schoendorf JC, Kely JL. Association between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Am Epidemiol*. 1994;140(4):271–8.
- Larry Filho F, Assunção Junior AN, Silva AA, Larry ZC, Badietti MA, Bettel H. Social inequality and perinatal health: comparison of three Brazilian cohorts. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(9):1177–86.
- Barron FC, Victora CG, Metjens A, Santos IS, Horta BL, Shewin MF, et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 3:S290–8.

22. Sebayung SK, Dibley MJ, Nelly PJ, Shunlar AV, Shunlar AH. Determinants of low birthweight, small-for-gestational-age and preterm birth in Lombok, Indonesia: analysis of the birthweight cohort of the SUMMIT trial. *Trop Med Int Health*. 2012;17(9):938–50.
23. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S2.
24. International Food Policy Research Institute, Concern Worldwide, Welthungerhilfe. Global Hunger Index: The Challenge of Hidden Hunger. October 2014 ed. <http://concernusa.org/content/uploads/2015/03/2014GHI.pdf>. Bonn/Washington, D.C./Dublin; 2014.
25. Uauy R, Corvalan C, Cavarero P, Kuzanovic J. Intervention strategies for preventing low birthweight in developing countries: importance of considering multiple interactive factors. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013;74:31–52.
26. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014; 384(9935):189–203.
27. Gissler M, Rauhonen O, Arntsen A, Gnattingius S, Andersen AM, Hemminki E. Trends in socioeconomic differences in Finnish perinatal health 1981–2006. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(6):420–5.
28. March of Dimes, PMNCH Save the children, WHO. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. Geneva, 2012: www.marchofdimes.org. Available from: http://www.marchofdimes.org/10665/46864/1/9.8924133433_en.pdf.
29. Indicadores Sociais. Taxa de Pobreza, desenvolvimento humano e desigualdade (GINI) [Internet]. 2012 [cited 5/11/2014]. Available from: <http://www.ipedatagov.br/>.
30. PNLD, IPEA e, FJP. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Brasília: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNLD), o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e a Fundação João Pinheiro; 2013. Available from: <http://www.pnud.org.br/arquivos/ndh-brasil-2013.pdf>.
31. Brasil. Humanização do parto e do nascimento/Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ARTIGO 2

J Pediatr (Rio J)

**SOCIOECONOMIC INEQUALITY IN PRETERM BIRTH IN FOUR
BRAZILIAN BIRTH COHORT STUDIES**

**INIQUIDADES SOCIOECONÔMICAS EM NASCIMENTOS PREMATUROS
EM QUATRO ESTUDOS DE COORTES BRASILEIROS.**

Short title: INEQUALITY IN PRETERM BIRTH

AUTHORS:

ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY – Master's degree student

INSTITUTIONS:

Department of Pediatrics, Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brazil.

Postgraduate Program on Epidemiology, Federal University of Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brazil.

E-mail address: adisadovsky@gmail.com

CV: <http://lattes.cnpq.br/9062782022903431>

Design of the study, statistical and epidemiological analyses and drafting of the manuscript.

ALICIA MATIJASEVICH – M.D, Ph. D.

INSTITUTIONS:

Department of Preventive Medicine, University of São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil.

Postgraduate Program on Epidemiology, Federal University of Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brazil.

E-mail address: amatija@yahoo.com

CV: <http://lattes.cnpq.br/3015004307520493>

Data collection for the study, statistical and epidemiological analyses and drafting of the manuscript.

ANGELICA ESPINOSA MIRANDA – M.D, Ph. D.

INSTITUTION:

Postgraduate Program on Public Health, Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brazil.

E-mail address: espinosa2@uol.com.br

CV: <http://lattes.cnpq.br/5842271060162462>

Design of the study and drafting of the manuscript.

MARIANGELA FREITAS SILVEIRA – M.D, Ph. D.

INSTITUTION:

Maternal and Child Department and Postgraduate Program on Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brazil.

E-mail address: mariangelafreitassilveira@gmail.com

CV: <http://lattes.cnpq.br/6133785957603045>

Design of the study, data collection and drafting of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Corresponding Author:

Ana Daniela Izoton de Sadovsky

Address: Department of Pediatrics, Federal University of Espírito Santo (UFES), Av. Marechal Campos 1468, Maruípe, Vitória, ES, Brazil.

Zip code: 29040-091. E-mail address: adisadovsky@gmail.com

Telephone: +55 (27) 33357210 Fax: (27) 33357504

Funding

- Brazilian Government Agency for Qualification of Human Resources (CAPES);
- Brazilian Public Health Association (ABRASCO);
- Wellcome Trust;
- The International Development Research Center;
- World Health Organization;
- Overseas Development Administration;
- European Union;
- National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX);
- Brazilian National Research Council (CNPq);
- Brazilian Ministry of Health;
- Children's Pastorate;
- Bill & Melinda Gates Foundation.

RESUMO

Objetivo: Analisar a iniquidade econômica (absoluta e relativa) decorrente da renda familiar na ocorrência de prematuros no Sul do Brasil. **Métodos:** Foram realizados quatro estudos do tipo coorte de nascimentos nos anos de 1982, 1993, 2004 e 2011. A exposição principal foi a renda familiar mensal e o desfecho foi nascer prematuro. Foram calculadas as iniquidades através do *Slope index of inequality* e o *relative index of inequality*, ajustados por cor da pele, escolaridade, idade e estado civil maternos. **Resultados:** Houve aumento da prevalência de prematuros de 5,8 para cerca de 14 % (p de tendência <0.001). O prematuro tardio foi a maior proporção encontrada dentre os que nasceram prematuros em todos os estudos, embora reduzindo suas taxas ao longo dos anos. A análise do *slope index of inequality* demonstrou iniquidade decorrente de renda nos estudos de 1993, 2004 e 2011. Após ajuste, apenas o estudo de 2004 manteve a diferença entre os mais pobres e os mais ricos, que foi de 6.3 pontos percentuais. Através do *relative index of inequality*, observou-se que em todos os estudos, as mães mais pobres tiveram maior chance de ter prematuros, em comparação com as mais ricas. O ajuste para fatores de confusão demonstrou a manutenção dos mais pobres com maior chance do desfecho apenas em 2004. **Conclusão:** Iniquidades econômicas decorrentes da renda foram encontradas no nascimento de prematuros até 2004, com redução em 2011, apesar da manutenção de maior ocorrência da prematuridade na população mais pobre, em todos os estudos.

Palavras chaves: Iniquidades, renda, fatores socioeconômicos, pobreza, prematuro.

ABSTRACT

Objective: To analyze economic inequality (absolute and relative) due to family income in relation to the occurrence of preterm births in southern Brazil. **Methods:** Four birth cohort studies were conducted in the years 1982, 1993, 2004 and 2011. The main exposure was monthly family income and the primary outcome was preterm birth. The inequalities were calculated using the slope index of inequality and the relative index of inequality, adjusted for maternal skin color, education, age and marital status. **Results:** The prevalence of preterm births increased from 5.8% to about 14% (p trend < 0.001). Late preterm births formed the highest proportion among the preterm births in all studies, although their rates decreased over the years. The analysis on the slope index of inequality demonstrated that income inequity arose in the 1993, 2004 and 2011 studies. After adjustment, only the 2004 study maintained the difference between the poorest and the richest subjects, which was 6.3 percentage points. The relative index of inequality showed that in all the studies, the poorest mothers were more likely to have preterm newborns than the richest. After adjustment for confounding factors, it was seen that the poorest mothers only had a greater chance of this outcome in 2004. **Conclusion:** Economic inequities resulting from income were found in relation to preterm births until 2004, with a reduction in 2011, although higher prevalence of prematurity continued to occur in the poorest population, in all the studies.

Keywords: Inequality, income, socioeconomic factors, poverty, preterm.

INTRODUCTION

The worldwide occurrence of preterm (PT) births ranges from 3.8 to 17.5% of live births and is lower in high-income countries than in low/medium-income countries (1). Brazil is among the ten countries with the largest numbers of PT births (1, 2).

The maternal risk factors for spontaneous PT birth may or may not arise prior to conception. These factors include unprivileged socioeconomic position, black ethnicity, low education, low stature, age below 20 or over 35, not being married, having exhausting work or presence of maternal diseases such as high blood pressure and diabetes (2-5)

The relationship of poverty to prematurity and higher neonatal mortality rates has been well recognized (2, 3). Low-income families can share other risk factors that can influence inequity, such as having black skin color or lower levels of education, situations of rising unemployment and frequent involvement in violence and crime (2, 5, 6).

Socioeconomic inequalities remain a major challenge to healthcare policies or strategies in low/medium-income countries. The slope index of inequality (SII) and the relative index of inequality (RII) can be used to assess inequalities, showing the magnitudes of absolute and relative differences, respectively, of indicators of socioeconomic position, in comparison with temporal trends of neonatal outcomes in epidemiological studies (7, 8).

The objective of the present study was to analyze inequalities of family income (absolute and relative) in relation to occurrence of PT birth, in four birth cohorts that were conducted in Pelotas, RS, which is located in the southern region of Brazil, in the years 1982, 1993, 2004 and 2011.

METHODS

Over the course of 1982, 1993 and 2004, all births in hospitals were identified and those whose mothers lived in the urban area of Pelotas were included in the cohorts. Soon after birth, the mothers were interviewed using a previously tested structured questionnaire and a specially trained team under the supervision of a pediatrician examined the newborns. Anthropometric data were obtained from the mothers and their newborns. Methodological details of each cohort (1982, 1993, and 2004) were described in previous publications (9-11).

The 2011 data came from the multicenter study “International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century” (Intergrowth 21st). The inclusion criteria, sampling and logistics were similar to those of the other cohort studies described here (12).

The outcome variable was PT birth, i.e. birth at a gestational age (GA) < 37 weeks (4). GA in completed weeks can be determined from: (i) the time that has elapsed since the first day of the last menstrual period (LMP); (ii) the estimated birth date according to early obstetric ultrasound (US); and/or (iii) newborn physical examination using the Dubowitz score (13). In all of the cohort studies, LMP was the method used to calculate GA, sometimes complemented by physical examination (1993, 2004 and 2011) and US (2004 and 2011) (9-12). PT births can be subdivided based on GA, as follows: extremely preterm (< 28 completed weeks of gestation), very preterm (28 - < 32 weeks) or moderate preterm (32 - < 37 weeks). Moderate PT births can be further divided to concentrate on the early end of full term births (34 - < 37 weeks), denominated late preterm birth (LPT), and on those with or without low birth weight (LBW), i.e. situations in which the birth weight was less than 2500 g (2).

The main exposure was monthly family income, calculated from the sum of the individual incomes collected as a continuous variable and later categorized in income quintiles. Potential confounding variables included mother's skin color, categorized as white, black or others by the interviewer, except in the 2011 study, in which it was self-reported; mother's education in full years, expressed as four categories: < 4 years, 5 to 8 years, 9 to 11 years or ≥ 12 years; mother's age in full years categorized as < 20 years, 20 to 34 years or ≥ 35 years; and mother's marital status, expressed as whether she was living with a partner or not, regardless of the legal status of the marriage.

The absolute and relative income inequalities were calculated using the SII and the RII, respectively. SII is obtained from regression analysis on the outcome of PT birth, as the mean of the relative income rank, with values ranging from 0 to 1. It was calculated through ordering the groups from the lowest to the highest income quintiles to calculate the midpoint of the distribution in this ranking. Each mean point of each quintile was sited almost at 0.1, 0.3, 0.5, 0.7 and 0.9. SII resulted from regression on each result from the midpoint position and was interpreted as the absolute difference in outcome between the group of individuals at the lowest point of the distribution or the first quintile (Q1, the poorest individuals) and the group of individuals at the highest point of the income distribution or the last income quintile (Q5, the richest individuals). SII was calculated by means of logistic regression. When the slope of the regression line is flat, SII is 0. Positive values result from prematurity being more prevalent among richer subjects; whereas negative values mean that this indicator is more prevalent among poorer subjects. RII was calculated, expressed by odds ratio (OR) with 95% confidence interval. The results were interpreted through comparison of income extremes, such that the difference between Q1-Q5 and SII referred to absolute inequality, expressed as percentage points, while the ratio of Q1-Q5 to RII indicated relative inequality based on the chance that the group of individuals might have the outcome. SII and RII determined a direct relationship with the level of inequality in the socioeconomic hierarchy (8, 14).

The inequality observed between income and the incidence of PT birth in the four studies, was inspected through the distance between income quintiles on an inequality graph (five-dot plots). It was classified as a bottom pattern (the poorest very far from the others), top pattern (the richest very far from the others) or linear pattern (similar distances among the groups analyzed) (7).

The analyses were restricted to live births, since the definition of PT birth did not include stillbirths (2), and to single delivery because of repeated data from the same family in the case of twins. Newborns with malformations and/or congenital diseases were excluded, too.

The chi-square test (X^2) was used to compare the distribution of maternal characteristics in the four cohorts and, when possible, X^2 for trend was calculated.

The adjusted analysis included the variables of skin color, education, mother's age and mother's marital status in the final model, to determine the independent contributions of family income to the outcome analyzed.

All analyses were performed using the Stata 13.1 software.

Ethical approval for studies was not necessary in Brazil until 1996. However, all follow-ups conducted on the 1982 and 1993 cohorts after this year had been approved. The Ethics Committee of the School of Medicine, Federal University of Pelotas (UFPel) approved the 2004 study (021/2003) and Intergrowth-21st (051/09).

RESULTS

Table 1 summarizes the main frequencies of the outcome and independent variables evaluated in each cohort. There was an increase in the prevalence of preterm infants from 5.8% to about 14% (p for trend < 0.001) up to the year 2004 and stabilization in 2011. LPT showed the highest occurrence (about 80% of PT births), with drops in the 2004 and 2011 studies. There were higher numbers of PT births associated with low birth weight in the year 1993, with a reduction in 2004 and a new rise in 2011, accounting for almost 60% of PT births. LPT with LBW was more prevalent in the 1982 study, became lower in 1993, increased again in 2004 and remained stable in 2011 (Table 1).

The predominant maternal skin color was white in all the studies, with increased proportions of black and other colors in more recent studies. In relation to maternal education, an increase in the number of years of schooling was observed, particularly in the categories of 9 to 11 years and ≥ 12 years. The prevalence of teenage mothers (< 20 years) ranged from 15.6 to 19.1%, with the highest percentage in the 2004 cohort and a fall in the year 2011, while the proportion of mothers older than 35 years ranged from 9.8 to 13.3%, remaining stable in the last two studies. The number of women who did not have a steady relationship increased from 8.2 to 16.4%, up to 2004, with a subsequent fall to 13.5% in 2011 (Table 1)

The highest prevalence of PT births was observed among the poorest families (first quintile), in all four studies analyzed (Table 2). The largest percentage increases in prematurity occurred between the 1982 and 1993 cohorts, especially among poor mothers (income quintile 2) (351.9%) and rich mothers (income quintile 4) (82.1%). The largest percentage reduction occurred between 2004 and 2011 among the poorest mothers (Q1) (- 16.3%), followed by the richest ones (Q5) (- 9.5%) (Table 2).

Inequalities in PT birth were observed through analysis of crude and adjusted SII, controlling for skin color, education, marital status and mother's age. The results showed that the largest SII income inequality relating to PT birth was observed in 2004, from the difference between the poorest (Q1) and the richest (Q5), that was 6.3 percentage points (PP). This was not observed in 1982, 1993 or 2011. This index was less than 1.0 PP in 1982, rose to 1.7 PP in 1993, reached its greatest difference in 2004 (6.3 PP) and fell to 1.1 PP in 2011, with confidential intervals (CI) that included zero (Table 3).

Through the RII, it was observed that in the 1993, 2004 and 2011 cohorts, the poorest mothers had a higher chance of having PT birth, compared with the group of the richest mothers (Table 3). The effect of adjusting for confounding factors was to reduce the odds ratio (OR), such that it was then found that the poorest mothers only had a greater chance of this outcome in the 2004 cohort (Table 3).

There was a striking bottom pattern of inequality in 2004, while in 2011 it was a top pattern, unlike the linear pattern shown in 1982 and 1993 (Figure 1). There was an increase in occurrence of PT births up to 2004 and a slight reduction in 2011, which was mainly observed in the poorest population (Figure 1).

DISCUSSION

In the four studies presented, economic inequalities were found in relation to prematurity only in 2004, while the occurrence of PT in recent years was twice as high as in the earlier years. Analysis on the different income statements showed that the 2004 cohort presented almost twice the occurrence of PT birth among the poorest

mothers as among the richest ones. This result was observed to a lesser degree in the 2011 cohort. Despite the stabilization of the proportion of PT births in 2011, the rate of LPT fell slightly. The higher levels of PT birth that occurred among the poorest mothers in the 1982, 1993 and 2004 studies were also seen among the richest mothers (although less intensely). There was a drop in 2011 among the poorest mothers that did not happen among the richest mothers. Despite the stabilization of the proportion of PT births in 2011, much lower PT birth rates were found among the richest mothers than among the poorest ones.

It is important to note that LPT accounted for the largest proportion of PT births and always represented more than 70% of PT births. Occurrences of LPT were inversely related to occurrences of PT births. It should be noted that there was no confirmation of gestational age through the most accurate measurement (first-trimester ultrasound) until 2004. This could be a factor determining erroneous calculation of gestational age and therefore might explain this behavior regarding LPT (2, 15). Small changes in the occurrence of PT birth with LBW were found across the studies, with very similar behavior for prematurity alone, including LPT associated with LBW in the studies of 2004 and 2011.

Low income may be a socioeconomic factor relating to social exclusion of individuals in their communities and may therefore be an important factor relating to large health inequalities (16). The influence of income on maternal and child health may be due to difficulties prior to pregnancy, such as access to good quality/quantity of food, as well as in provision of appropriate prenatal care and early identification of morbidities (3, 17).

Prematurity is very prevalent in medium/low-income countries, and exceptionally in the United States (1). The PT birth rate reported in Brazil ranges from 9.3% to 10.5% (2011) of total births (18). Silveira et al. (2008) pointed out that there were major differences in prevalence according to the Brazilian region studied. The highest rates were in the south and southeast (3.4% to 15.0%, from 1978 to 2004) and the lowest were in the northeast (3.8% to 10.2%, from 1984 to 1998). In all regions, there has been a tendency towards gradual increases. Reports from different Brazilian cities show that the total percentage of PT births in Brazil may have been underestimated: 11.3% (2010), 12.9% (2010), 14% (Ribeirão Preto, 2010) and 14.8%

(Pelotas, 2012) (19). A national multicenter study including 191 cities found that the premature birth rate was 12.5% (20) and discussed the importance of erroneous classifications of LPT as term births, in addition to the large number of surgical interventions that could be avoidable causes of this outcome (19, 20).

The vast majority of PT births happen spontaneously. Other influential cultural factors, or early induction of labor, or inappropriate indication of cesarean section may be factors that can increase the prevalence of PT birth, regardless of the mother's socioeconomic position (3, 4, 16). Unfortunately, among people who are less favored economically, there is difficulty in accessing medical examinations and participating in prenatal care, which worsens the real prevalence of prematurity in this group. This difficulty is compounded by the low accuracy of using the last menstrual period (LMP) or physical examination of the neonate (Dubowitz) (13), rather than early obstetric US (the diagnostic gold standard for gestational age) (3). Even with good clinical practices to ensure optimal timing for induction of labor and cesarean section for indicated preterm births, some authors are convinced that the proportional increase in cesarean sections could increase the risk of morbidity for the mother and newborn (4, 6).

Improvements in the survival of PT newborns, due to advances in neonatology and provision of facilities with specialized attention to births, especially of very premature infants, have culminated in reductions of newborn and child mortality. However, the scale of these reductions continues to be smaller than might be expected. There is big concern regarding LPT, which could lead to greater likelihood not only of child morbidity and mortality, but also of higher mortality among young adults. Furthermore, the morbidities and sequelae of PT birth are serious consequences imposed on socioeconomically underprivileged families (2, 3, 21).

Improvements in income, education and type of work can influence health inequalities, with an impact on individual and community health (6). Important socioeconomic changes that may have modified Brazilian inequalities over these three decades have taken place. One of these is the decrease in the Global Hunger Index, subsequent to lower rates of malnutrition, anemia and hypovitaminosis, especially among mothers (2), due to food policies (2, 17). Other changes that directly affect income have occurred, such as (i) lower rates of poverty and extreme poverty, which

went from 41% and 17.8% in 1982 to 15.9% and 5.3% in 2012, respectively; (ii) improvement of the GINI coefficient from 0.591 in 1982 to 0.530 in 2012 (22); (iii) higher human development index (HDI) of 0.744 (2013), with life expectancy at birth of 73.9 years, average education of 7.2 years and gross national income (GNI) per capita of US\$ 14,275 (2011) (23); and (iv) HDI adjusted for inequality (HDIAD) that was 27% lower (0.542) than HDI, in relation to income (39.7%), education (24.7%) and life expectancy (14.5%). HDIAD refers to inequalities in these three dimensions of HDI, with adjustment of the average value for each of them, according to their level of inequality (23, 24).

All of these socioeconomic changes may have influenced the results demonstrated and may have helped to reduce the proportions of prematurity. However, the high inequalities regarding PT birth demonstrate that there is a need to prioritize maternal and child policies directed towards the less privileged population, in order to reduce neonatal mortality, especially at an early stage, given that prematurity is an important neonatal risk factor (2, 3, 6).

One of the important aspects of our study is that it demonstrated the socioeconomic inequality according to income and increased prevalence of PT birth in the year 2004, especially among disadvantage mothers. The great volume of information gathered, especially because it related to birth cohorts from the same Brazilian city, made it possible to compare the socioeconomic aspects of this group of mothers in order to assess preterm birth inequalities.

This study did not compare delivery modes or other data relating to previous maternal health and/or pregnancies, such as anthropometric data, previous history of prematurity or maternal habits relating to nutrition or consumption of licit or illicit drugs. These factors could have an influence regarding inadequate neonatal outcomes or even infant and child morbidity or mortality. Furthermore, lack of exploration of other dimensions of inequality, such as schooling and maternal age as the primary outcome, constituted one of the limitations of this study.

CONCLUSION

PT births were correlated with inequalities of income until 2004, with a reduction in 2011, although the occurrence rate remained high among poorer mothers in all the studies. These results highlight the importance of public health policies, social inclusion and promotion of improved income and education levels among families with socioeconomic vulnerability, as part of the efforts towards prolonging pregnancy to promote healthy newborn outcomes and reduce the increasing trend towards preterm birth.

Table 1 - Maternal and child characteristics in four birth cohort studies.

Variables	Pelotas 1982	Pelotas 1993	Pelotas 2004	Pelotas 2011	<i>p</i>	<i>p</i> trend
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	(<i>X</i>²)	(<i>X</i>²)
Live births	4595	5092	4142	6124		
Preterm (PT) birth	265 (5.8)	557 (10.9)	567 (13.7)	828 (13.5)		
LPT^a	220 (83)	452 (81.2)	436 (77)	579 (70)	-	-
PT and LBW^b	123 (46.4)	274 (49.2)	244 (43)	494 (59.7)	-	-
LPT^a and LBW^b	79 (64.2)	183 (40.5)	129 (52.9)	258 (52.2)	-	-
Ethnic origin						
White	4773 (82.1)	3996 (77.4)	3030 (73.1)	4132 (67.5) ^c	<0.001	<0.001
Black/mixed	1040 (17.9)	1170 (22.6)	1117 (26.9)	1986 (32.5) ^c		
Family income (quintiles)						
1 st (poorest)	1159 (19.8)	1037 (20.1)	846 (20.4)	1198 (19.6)	0.016	0.18
2 nd	1166 (20.1)	1161 (22.5)	841 (20.2)	1349 (22.0)		
3 rd	1166 (20.1)	922(17.8)	802 (19.4)	1224 (20.0)		
4 th	1162 (20.0)	1029 (19.9)	846 (20.4)	1215 (19.8)		
5 th (richest)	1163 (20.0)	1019 (19.7)	812 (19.6)	1138 (18.6)		

Variables	Pelotas 1982 n (%)	Pelotas 1993 n (%)	Pelotas 2004 n (%)	Pelotas 2011 n (%)	<i>p</i> (<i>X</i> ²)	<i>p</i> trend (<i>X</i> ²)
Maternal schooling (years)						
0 – 4	1922 (33.1)	1441(27.9)	639 (15.6)	514 (8.4)	<0.001	<0.001
5 – 8	2425 (41.7)	2392 (46.3)	1691(41.1)	2316 (37.8)		
9 - 11	646 (11.1)	911 (17.7)	1362 (33.2)	2149 (35.1)		
≥ 12	816 (14.1)	417 (8.1)	414 (10.1)	1144 (18.7)		
Age (years)						
< 20	908 (15.6)	910 (17.6)	792 (19.1)	1065 (17.4)	<0.001	0.09
20 - 34	4339 (74.6)	3692 (71.5)	2800(67.6)	4243 (69.3)		
≥ 35	568 (9.8)	565 (10.9)	553(13.3)	816 (13.3)		
Marital status						
With partner	5336 (91.8)	4528 (87.7)	3468 (83.6)	5297 (86.5)	<0.001	<0.001
Single mother	475 (8.2)	640 (12.4)	679 (16.4)	827 (13.5)		

^a LPT = late preterm birth; ^b LBW= low birthweight, < 2500 g; ^c self-reported variable; X^2 = chi-square.

Table 2 - Prevalence of preterm birth and the preterm percentage variation according to family income quintiles among four birth cohort studies.

	Preterm birth				Preterm variation			
	(%)				(%)			
	1982 ^a	1993 ^b	2004 ^c	2011 ^c	1982/1993	1993/2004	2004/2011	1982/2011
Income quintiles								
1st (poorest)	7.1	12.8	19.0	15.9	80.3	48.4	-16.3	123.9
2nd	2.7	12.2	15.0	15.4	351.9	23.0	2.7	470.4
3rd	6.4	9.9	12.1	12.3	54.7	22.2	1.7	92.2
4th	5.6	10.2	11.7	14.0	82.1	14.7	19.7	150.0
5th	5.2	9.3	10.5	9.5	78.8	12.9	-9.5	82.7

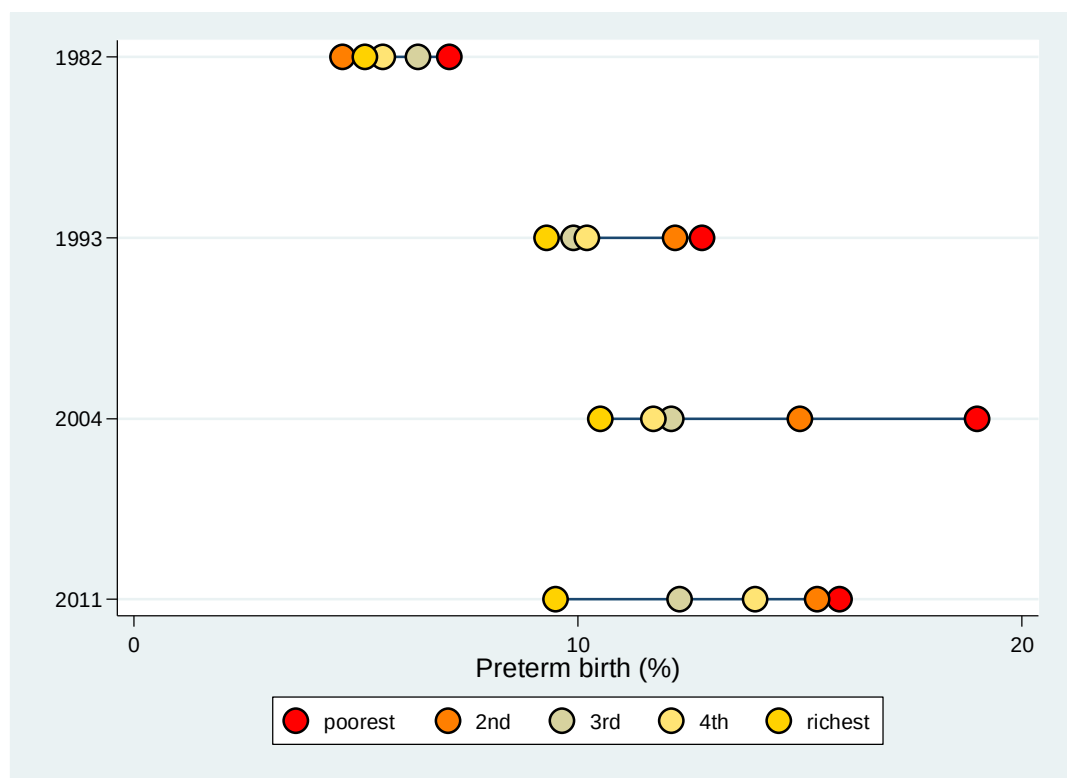
^a $p = 0.231$; ^b $p = 0.044$; ^c $p = <0.001$

Table 3 - Crude and multivariable associations of family income (quintiles) with preterm birth among four birth cohort studies.

Preterm birth		Pelotas 1982	Pelotas 1993	Pelotas 2004	Pelotas 2011
Models					
Slope index of inequality: absolute difference in health status between those at the bottom and those at the top of the income hierarchy (95% CI)					
Crude		0.014	0.045	0.102	0.070
		(-0.011; 0.038)	(0.015; 0.075)	(0.065; 0.139)	(0.040; 0.101)
Adjusted ^a		0.009	0.017	0.063	0.011
		(-0.027; 0.044)	(- 0.018; 0.051)	(0.020; 0.107)	(- 0.025; 0.046)
Relative index of inequality: odds ratio for each outcome comparing those at the bottom with those at the top of the income hierarchy (95% CI)					
Crude		1.28	1.59	2,40	1.82
		(0.82; 1.99)	(1.16; 2.18)	(1.75; 3.31)	(1.41; 2.37)
Adjusted ^a		1.16	1.20	1.74	1.10
		(0.61; 2.19)	(0.84; 1.70)	(1.20; 2.53)	(0.81; 1.49)

^a Adjusted for ethnic origin, schooling, marital status and maternal age.

Figure 1 - Inequality relating to preterm birth, among four birth cohort studies.



REFERENCES:

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
2. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. . Geneva, 2012.: eds cp howson, mV Kinney, Je lawn.; 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/1/9789241503433_eng.pdf.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
5. Nyarko KA, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Wehby GL. Explaining racial disparities in infant health in Brazil. *Am J Public Health*. 2013;103(9):1675-84.
6. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189-205.
7. Barros AJ, Victora CG. Measuring coverage in MNCH: determining and interpreting inequalities in coverage of maternal, newborn, and child health interventions. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001390.
8. WHO. Handbook on health inequality monitoring with a special focus on low-and middle-income countries. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013.
9. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1461-8.
10. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):237-42.
11. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):704-9.
12. Silveira MF, Barros FC, Sclowitz IK, Domingues MR, Mota DM, Fonseca SS, et al. Implementation of the INTERGROWTH-21st Project in Brazil. *Bjog*. 2013;120 Suppl 2:81-6, v.
13. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1970;77(1):1-10.
14. Wagstaff A, Paci P, van Doorslaer E. On the measurement of inequalities in health. *Soc Sci Med*. 1991;33(5):545-57.
15. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):108-12.
16. Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(3):194-210.
17. International Food Policy Research Institute, Concern Worldwide, Welthungerhilfe. Global Hunger Index. The Challenge of Hidden Hunger. . October 2014 ed. <http://concernusa.org/content/uploads/2015/03/2014GHI.pdf>. Bonn/Washington,D.C./Dublin; 2014 12/11/2015.
18. Brasil. Ministério da saúde do Brasil. Indicadores e Dados Básicos - Brasil – 2012. IDB-2012. [Internet]. 2012 [cited 10/02/2014.]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2012/matriz.htm>.

19. Silveira MF, Matijasevich A, Horta BL, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA, et al. [Prevalence of preterm birth according to birth weight group: a systematic review]. *Rev Saude Publica*. 2013;47(5):992-1003.
20. do Carmo Leal M, da Silva AA, Dias MA, da Gama SG, Rattner D, Moreira ME, et al. Birth in Brazil: national survey into labour and birth. *Reprod Health*. 2012;9:15.
21. Machado Junior LC, Passini Junior R, Rodrigues Machado Rosa I. Late prematurity: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):221-31.
22. Indicadores Sociais. Taxa de Pobreza, de extrema pobreza e e Renda desigualdade (GINI) [Internet]. 2012 [cited 5/11/2014.]. Available from: <http://www.ipeadata.gov.br/>.
23. PNUD, IPEA e, FJP. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Brasília: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e a Fundação João Pinheiro; 2013. Available from: <http://www.pnud.org.br/arquivos/idhm-brasileiro-atlas-2013.pdf>.
24. UNDP. Human Development Report 2014 - Sustaining Human Progress: Reducing Vulnerabilities and Building Resilience. United States: United Nations Development Programme; 2014. Available from: <http://www.pnud.org.br/arquivos/rdh2014.pdf>.

ARTIGO 3

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA

RESUMO

Os neonatos com baixo peso, pequenos para idade gestacional ou prematuros ainda constituem grandes determinantes de morte perinatal e um importante problema de saúde pública em países com alta e média/baixa renda. **Objetivo:** verificar evidências de associação de renda, educação e etnia com a ocorrência de neonatos com baixo peso, pequenos para idade gestacional e prematuros. **Métodos:** Realizada uma revisão sistemática com estratégia de busca feita através das bases de dados on-line PubMed e BVS / LILACS, no período de 1º. de janeiro de 1982 a 5 de maio de 2016 com palavras chaves de ("Infant, Premature" OR "Infant, Small for Gestational Age" OR "Fetal Growth Retardation") AND ("Maternal Age" OR "Socioeconomic Factors" OR "Ethnic Groups"). **Resultados:** Foram analisadas 3070 referências que preenchem os critérios iniciais de seleção, selecionados 157 estudos relevantes para leitura completa, restando 18 estudos que contemplaram a renda familiar ou materna, etnia e educação em associação com recém-nascidos com baixo peso ao nascimento, pequenos para idade gestacional ou prematuros. Dez estudos foram de países de alta renda e oito, em países de média ou baixa renda. Encontrou-se maior evidência de associação da etnia com os três desfechos estudados, com destaque para prematuridade nos filhos de mães de cor de pele preta; e pouca evidencia de associação da renda ou educação da família e/ou materna com quaisquer dos três desfechos. **Conclusões:** Renda e escolaridade não foram determinantes para o neonato BPN ou PIG ou PT. Entretanto, a etnia negra foi muito associada aos tres desfechos, sobretudo à prematuridade.

Palavras chaves: Renda, educação, etnia, posição socioeconômica, baixo peso ao nascimento, pequeno para idade gestacional, prematuro, restrição de crescimento intrauterino.

ABSTRACT

Background: Newborns that have low birthweight or are small for the gestational age or preterm are still at high risk of perinatal death and represent an important public health issue in both high and middle/low-income countries. **Objective:** To investigate evidence that income, education or ethnicity might be associated with low birthweight or small-for-gestational-age or preterm births. **Methods:** A systematic review was conducted using a search strategy in the online databases PubMed and BVS/LILACS covering the period from January 1, 1982, to May 5, 2016. The keywords used were ("Infant, Premature" OR "Infant, Small for Gestational Age" OR "Fetal Growth Retardation") AND ("Maternal Age" OR "Socioeconomic Factors" OR "Ethnic Groups"). **Results:** 3070 references that met the initial selection criteria were analyzed and 157 relevant studies were fully read. Thus, 18 studies that investigated associations of family or maternal income, education or ethnicity with low birthweight or small-for-gestational-age or preterm birth were located. Ten of them involved high-income countries and eight, middle/low-income countries. Greater evidence was found for an association between ethnicity and the three outcomes studied, particularly for prematurity among children of black mothers; and little evidence for an association between maternal/family income or education and any of these three outcomes. **Conclusions:** Income and education were not determinants for low birthweight or small-for-gestational-age or preterm birth. However, black ethnicity was strongly associated with the three outcomes, especially with prematurity.

Keywords: Income, education, ethnicity, socioeconomic level, low birthweight, small for gestational age, preterm, intrauterine growth restriction.

RESUMEN

Los recién nacidos con bajo peso al nacer, de parto prematuro y pequeños para la edad gestacional son importantes determinantes de la mortalidad perinatal y un problema importante de salud pública en los países con ingresos altos y medio / bajo. Objetivo: Evaluar la asociación de las pruebas de ingresos, la educación y el origen étnico, con la ocurrencia de los recién nacidos con bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional y con parto prematuro. Métodos: Se realizó una revisión sistemática con la estrategia de búsqueda realizada a través de las bases de datos PubMed y BVS / Lilas en el periodo de 1o. de enero de 1982 al 5 de mayo de 2016, con palabras clave ("Infant, Premature" OR "Infant, Small for Gestational Age" OR "Fetal Growth Retardation") AND ("Maternal Age" OR "Socioeconomic Factors" OR "Ethnic Groups"). Resultados: Se analizaron 3070 referencias que cumplieron con los criterios de selección iniciales, seleccionados 157 estudios pertinentes para completar la lectura, dejando 18 estudios que contemplan los ingresos familiares o materno, el origen étnico y la educación en asociación con los recién nacidos con bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional o parto prematuro. Diez estudios incluyeron los países de ingresos altos y 8, países de renta media o baja. Se encontró más evidencia de asociación étnica con los tres resultados estudiados, especialmente los niños prematuros de madres de etnia negra; y poca evidencia de asociación con ingresos, la educación familiar y / o madre con cualquiera de los tres resultados. Conclusiones: Los ingresos y la educación no fueron decisivos para el niño BPN o PEG o PT. Sin embargo, por ser de etnia negra, fueron muy asociados con los 3 resultados, especialmente con la prematuridad.

Palabras clave: renta, nivel socioeconómico, bajo peso al nacer, educación, grupos étnicos, recién nacido pequeño para la edad gestacional, prematuro, restricción del crecimiento intrauterino.

INTRODUCTION

Appropriate intrauterine growth, assessed indirectly through birthweight, is the key to survival on the first days of life and to individuals' health adequacy over the course of their lives. Intrauterine growth restriction (IUGR) may lead to high neonatal morbidity-mortality and may also have effects on neurological and psychomotor development (NPMD) and on the nutrition of the child, adolescent and future mother (1-3). It is very important to differentiate infants with actual IUGR (constitutionally small newborns) from those born outside of the ideal gestational age and weight. Low birthweight (LBW) is defined as a situation in which the newborn weighs less than 2,500 g at birth (1, 4); small for the gestational age (SGA) is defined as a situation in which the birthweight is below the 10th percentile on standard curves; and preterm birth (PT) is a situation of birth before 37 weeks of gestation has been reached (5). LBW, SGA or PT newborns are also at high risk of perinatal death (6, 7) and represent an important public health issue in both high and middle/low-income countries (4, 6, 7).

Standardized intrauterine growth curves according to the gestational age and sex can determine whether LBW has symmetrical or asymmetrical growth, which helps identify the etiopathogenesis of LBW (4). LBW may derive from (i) symmetrical IUGR, which compromises all growth, including changes in head circumference (HC) growth, and has early onset with low ponderal index and usually intrinsic fetal etiology; or (ii) asymmetrical IUGR, with greater HC in relation to height and weight, late onset (usually in the third trimester of pregnancy) and low ponderal index, which is caused, in the vast majority of cases, by uterine placental insufficiency (8).

Newborns with asymmetrical IUGR are known as SGA. They poorly metabolize carbohydrates and lipids, particularly regarding temperature and glycemia control. They are at risk of persistent hypoglycemia due to limited glycogenolysis (low glycogen stores) and may suffer worrisome short and long-term neurological consequences (8). Symmetrical cases represent only 20% of the cases, while asymmetrical ones correspond to the other 80% (1).

It is often hard to differentiate the causes of LBW because of the interaction of the two most common etiologies, i.e. preterm birth and IUGR. This differentiation is very important, given that an association between these two conditions poses a much higher risk of morbidity and mortality than do these risks separately (4, 7-9). In addition, LBW and SGA newborns have 10 to 20-fold higher mortality than those with normal weight (7, 9).

Several studies have suggested that socioeconomic and demographic factors are strongly associated with LBW, SGA, and PT among newborns. The main determinant socioeconomic factors for preterm birth and/or IUGR are maternal age (10-12), schooling (13-15), socioeconomic position (16-18), black ethnicity (19-23) and marital status (24, 25). These factors cannot be isolated regarding the etiopathogenesis of those outcomes because they are interconnected in several ways. Overall, Afro-American adolescent mothers have higher odds of one of these outcomes if they are single, have lower schooling (15, 18), and belong to low-income families (10, 13, 26).

Socioeconomic factors relating to social position and, above all, family income and schooling have been shown to be important risk factors and to have an inverse linear relation with the prevalence of LBW, SGA, and PT (16-18, 26). There is a predominance of premature and underweight births among black women, both in developing countries and in developed countries (5). There are few studies in the recent literature on specific associations of family income, schooling or ethnicity as the main risk factors for social inequality, among other socioeconomic or demographic factors (age and marital status). This systematic review aimed to investigate the evidence for an association between income, schooling or ethnicity and LBW, SGA or PT births.

METHODS

The search was conducted in the online databases PubMed and BVS/LILACS covering the period between January 1, 1982 and May 5, 2016. The search strategy to

identify studies included use of "Medical Subject Headings" (MeSH) and "Descriptors in Health Sciences" (DeCS). The descriptors used as MeSH and DeCS terms were: ("Infant, Premature" OR "Infant, Small for Gestational Age" OR "Fetal Growth Retardation") AND ("Maternal Age" OR "Socioeconomic Factors" OR "Ethnic Groups"). The choice of these MeSH and DeCS terms involved other synonyms like Fetal Growth Retardation or Intrauterine Growth Retardation or IUGR etc., which were important outcomes for following our objectives.

The first step was to identify the references. These were then screened for complete reading by searching for titles and/or abstracts containing the descriptors and/or keywords “marital status,” “poverty,” or “education” (because of their close relationship with socioeconomic factors). The exclusion criteria were (i) references relating to methods for measuring and/or identifying PT, LBW and SGA; (ii) outcomes relating to drug use, smoking alone, environmental factors such as radiation, exposure to heavy metals, in vitro fertilization, multiple births, diets, supplements, immigration, etc.; and (iii) risk factors relating to congenital malformations, genetic syndromes or genetic factors that might lead to situations of congenital infections, maternal diseases, placental diseases, recurring miscarriages, stillbirths or preterm births. The inclusion criteria were that the papers needed to: (i) be papers published in Portuguese, English or Spanish; (ii) be original or review papers; (iii) be the first paper published when belonging to the same study; (iv) describe more than one outcome relating to the socioeconomic/demographic risk factors chosen; and (v) show Downs & Black (D&B) score ≥ 12 (27) (see last paragraph of this topic).

A protocol was defined for data extraction, which included year of publication, country of the study, study design, sample size, study objectives, inclusion and exclusion criteria, control for confounding factors and main results. Two independent researchers performed the selection process among the references and did the data extraction. Any disagreements were discussed between them, so as to reach a final decision as a consensus.

This systematic review was submitted to the International Register of Prospective Systematic Reviews (PROSPERO). It was approved under registration number CRD42016038919 and followed the recommendations of the Preferred

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), in all steps of the PRISMA-P 2015 checklist (28).

All selection stages were performed using the EndNote software (Thomson Reuters. <http://www.endnote.com/>). After the database search, duplicate papers were excluded. The inclusion and exclusion criteria were applied and references were selected for full reading. These were reviewed by two researchers separately using modified D&B criteria (1998) (27). The D&B questions relating to experimental studies were excluded and thus the maximum score possible was 18 out of the 27 items of the original D&B scale. Methodological quality was assessed from the characteristics relating to the study design (goals, risks, outcome definition, outcome measurement, control for possible confounding factors, etc.), description of the adequacy of the statistical analysis and discussion of the study's limitations. Each question scored 1 when the answer was yes and 0 for no. Only one question, regarding the description of potential confounding factors, scored differently: 2 for yes, 1 for partially and 0 for no. The articles were classified as presenting a high chance of bias (0 to 5 points), average chance of bias (6 to 11 points) or low chance of bias (12-18 points). Two independent reviewers scored the articles and a third reviewer settled any disagreements.

RESULTS

Figure 1 shows the selection steps of this review.

This systematic review was carried out in a broad manner to detect multiple studies that used income, maternal or family education and ethnicity as the main socioeconomic and demographic determining factors in relation to at least two of the three main poor neonatal outcomes involving birthweight and preterm birth.

3070 references meeting the initial inclusion criteria were analyzed by reading the title and abstract and 157 studies were selected and read by a pair of reviewers using the D&B methodological criteria. From these readings, 18 studies in which the

specific goal was to investigate neonatal outcomes relating to family or individual income, education or ethnicity, and which presented a low chance of bias were selected (D&B score ≥ 12) (Figure 1).

No specific review on the subject chosen for the present study was found. Six systematic review articles were excluded: three on maternal age (10, 29, 30) one on disparities in preterm birth rate (31), one on inequalities in neonatal outcomes (32) and another on small fetus (33). This left a total of 18 articles selected for this review (Figure 1).

Ten studies involved high-income countries, while eight were in low/middle-income countries. One study only scored 12 (16), while all the others scored 14 or more points. Most of the studies used samples from birth cohorts or national vital statistics reports, and had appropriate power to detect clinical effects. Four studies aimed to analyze LBW, SGA and PT at the same time (15, 16, 20, 26). Information from these eighteen studies can be seen in Table 1. All of these studies reported prematurity as the main outcome; 12 also investigated SGA (13, 15-20, 23, 26, 34-36) and 11, LBW (12, 15, 16, 20-22, 25, 26, 35, 37, 38) (Table 1).

Eleven studies showed an association between preterm birth and at least one of the indicators studied; nine, between SGA and some indicators; and seven, between LBW and some indicators. Six studies analyzed more than one determinant (13, 18, 26, 34-36). LBW was associated with low income, poverty, wealth indices or socioeconomic level in two studies (16, 26), with education in one (15) and with black ethnicity in four (12, 20, 22, 38). SGA was associated with being poor in four studies (16-18, 26), with education in three (13, 15, 18) and with black skin color in four (18-20, 23). Regarding PT, two studies (16, 18) found an association with low income; four (13, 15, 18, 26), with schooling; and seven, with black skin color (12, 18-20, 22, 23, 38) (Table 1).

Some studies did not provide sufficient information to identify the effect measurements and confident intervals or their confounding factors in the final adjusted analysis. Effect measurements such as odds ratio (OR), relative risk (RR) or hazard

ratio (HR), regarding final determinations of the influence of income, education and/or ethnicity on the outcomes studied are summarized in Table 2.

1) Income or related factors as determinants:

An association between prematurity and income was observed in two studies, one from Brazil and one from the USA: Barros et al. (2008) and Savitz et al. (2004), respectively. The vast majority of the studies did not find any such association (Table 1).

There was a lower chance that LBW would occur in situations of higher wealth or family income, especially in low-income countries (16, 26). In Indonesia, newborns showed adjusted odds ratio for LBW that were 32% and 44% higher if they originated from poor or very poor families than if they were in wealthy families (26) (Table 2). In Brazil, a study using income quintiles (16) in the 1980s and 1990s showed a downward trend for LBW that was proportional to the increase in income, with risks of LBW in lower quintiles that were 2.8 and 2.4 times higher than in higher quintiles. A study in Thailand showed a significant association between higher income and higher birthweight, which was not maintained after adjusted analysis (35) (Table 2).

A higher risk of SGA infants in underprivileged populations was found in Indonesia, Brazil (16, 26) and Canada (17) (Table 2). In Canada, Joseph et al. (2007) found a significant association between occurrence of SGA and the lowest income quintile, which remained after the statistical analysis had been adjusted for other socioeconomic and demographic factors (Table 2).

2) Maternal or family education as determinants:

Only one study reported an association of maternal and paternal education with the three outcomes (15), while one associated these factors with SGA and PT (13). Park et al. (2013) found adjusted odds ratios for LBW that were 56% and 62% higher, for SGA 68% and 70% higher and for PT 28% and 32% higher in situations of low paternal and maternal education, respectively. In Indonesia, Sebayang et al. (2012) found that women with ten or more years of education were less likely to have a premature baby (OR = 0.64; 95% CI: 0.54-0.77, $p < 0.0001$) than were those without

basic education (Table 2).

Mortensen et al. (2013) found that the adjusted hazard ratio decreased as maternal or paternal education increased, for both SGA and PT. However, other studies did not show any association between low education and one or more of the outcomes studied: for LBW (26, 35), SGA(26, 34-36) or PT (25, 34-36) (Table 2).

3) Ethnicity as a determinant:

One study demonstrated an association of maternal ethnicity with the three outcomes (20), three with LBW and PT (12, 22, 38) and another three with SGA and PT (18, 19, 23). In one study, black skin color was not associated with LBW or PT (21). These studies were conducted in high-income countries, except for one study carried out in Brazil (21).

Ehrenthal et al. showed that there was higher prevalence of LBW and extreme prematurity among mothers with black ethnicity. This risk was almost three times higher than the risk presented by white mothers. This was similar to the findings of Paul et al. and DuPlessis et al., who found that the risk that newborns would present LBW and PT was about twice as high among black mothers (12, 22, 38).

The strongest association was between black ethnicity and prematurity, followed by SGA and LBW. However, most studies did not find any association of socioeconomic or educational determinants with the outcomes of interest.

DISCUSSION

Among the 18 studies selected, income was investigated in similar numbers of studies in high-income versus low/middle-income countries. However, education levels and black ethnicity differed from this pattern, in that education was investigated more in low/middle-income countries, while black ethnicity was investigated more in high-income countries. The present review on the association between socioeconomic and demographic determinants and unfavorable neonatal outcomes showed that

income and education were not the most important contributory factors towards LBW or SGA or PT. However, black ethnicity was highly associated with all three outcomes and the largest association was between PT and black ethnicity, especially in high-income countries.

There are many studied in the literature with interesting proposals for socioeconomic and demographic risk factors for LBW, SGA or PT among newborns. A higher number of studies have focused on ethnic factors such as black skin color (19-23) and lesser numbers on specific socioeconomic factors like income (16, 18, 26, 35) and education (13, 15, 18).

Women of black ethnicity account for the highest percentage of underweight births (9.4%) (4) and higher neonatal mortality rates (3). The association of black skin color with LBW has clearly been demonstrated in developed countries (12, 20, 22, 38), along with the greater likelihood of prematurity (12, 18-20, 22, 23, 38) and SGA births (18-20, 23), regardless of whether these women live in high or low-income countries. In a study on racial disparities, the correlation between black skin color and birth with IUGR was not a result from the mothers' ethnic constitution, but was the sum of other socioeconomic-demographic factors involved in the social context within which the individual lived (39).

In Brazil, Nyarko et al. (2013) found higher prevalence of LBW and prematurity among families of black skin color in a population of 8949 single births, in seven Brazilian states, using multivariate analysis to consider demographic, socioeconomic, healthcare and geographical effects. However, after adjustment for other socioeconomic factors, there was a reduction of the association of this determinant with LBW, thus demonstrating the need for joint assessment of the effects of maternal education, maternal health and the geographical location investigated, because of the variable quality of physical and socioeconomic environments in Brazil (21).

Another determinant of individuals' socioeconomic position is income, which is one of the most important socioeconomic factors relating to social exclusion and, consequently, health inequalities (32). It may be a factor that can lead to changes in

health from fetus to adolescence and adult life, which may give rise to future mothers with nutritional or metabolic disorders that may affect the future products of their pregnancies. This will then lead to neonatal and childhood morbidities with a significant onward reflection relating to future individual human capital (7, 9).

Despite the results, low income has been one of the major socioeconomic factors involved in LBW, which is set off by a cascade of factors or consequences of poverty such as inappropriate nutrition during childhood, adolescence and pregnancy and poor health prior to or during pregnancy, which lead to inadequate fetal growth. Nevertheless, after controlling for the effect of other factors, it has been seen that there is an increased risk of LBW and SGA among low-income families, with higher morbidity and mortality during childhood and even recurrence of LBW in future pregnancies (2, 17).

Savitz et al. found that poverty determined higher risk of premature birth among African-American mothers with 12 or more years of schooling (RR 1.6; 95% CI: 1.1-2.2) and higher risk of SGA (RR 1.7; 95% CI: 1.1-2.7) among white mothers. However, white mothers with low education and income below the poverty line also presented higher risk of preterm delivery (RR 1.7; 95% CI: 1.1-2.7). These authors encouraged discussion of the importance of careful assessment of socioeconomic indicators between ethnic subgroups, given the joint effect of these factors (18).

Low parental education had a great effect on the three outcomes in a Korean study, and significant interactions with professional activity. The labor situation or employment of parents with higher education levels had minimal effects on LBW, SGA or PT. However, parents with lower education levels or who were unemployed or performed manual labor were the group that was most vulnerable to adverse birth, thus confirming again the interaction of these factors (15).

Few studies in this review showed any association of income or education with preterm birth, regardless of where they were conducted. Over recent decades, as the number of preterm births has tended to increase, newborn survival and quality-of-life indices in low-income countries have significantly differed from the patterns in high-income countries (5, 6).

Regarding ethnicity, large numbers of studies have shown that maternal black skin color is a risk factor for PT and LBW (12, 20, 22, 38) and a few, for SGA (18-20, 23). Other factors impacting preterm birth among women of black ethnicity include socioeconomic position, mainly regarding income and education, which could modify access to healthcare and enable early identification of widely-known risk factors (5, 39).

Access to an appropriate number of perinatal consultations, the attitude of healthcare professionals and institutions involved in antenatal care, early diagnosis of gestational age, diagnosis of specific pregnancy diseases and precise indication for surgical procedures would be important factors for reducing high preterm birth rates (7, 40, 41).

The shortcomings in this review may relate to the statistical analyses on some of the studies included, which assessed the effects of income, education and ethnicity without exclusion of other socioeconomic and demographic factors that might have acted as confounding factors in correlations between these determinants and the outcomes. This prevented us from proceeding with the initial proposition of a meta-analysis, given the difficulty in comparing the effect measurements informed by each study.

The more restrictive inclusion criteria that were used to reduce bias may have been limitations that led to lower participation of studies conducted in low/middle-income countries or to results differing from what was observed. Moreover, few studies used hierarchical analysis on the possible confounding factors. Analysis of greater accuracy, to identify other confounding factors or mediation or interaction factors that would contribute towards the final result regarding the birth outcomes studied, would be difficult. Nonetheless, the articles selected presented results in line with the literature.

Policy implications and future research directions

Further studies should be proposed on this subject, using appropriate methodology and including possible confounding factors, in order to detail the magnitude of the role of each socioeconomic-demographic factor on these three newborn outcomes. From this, effective public policies can be proposed so as to reduce inequalities relating to perinatal health and improve human capital.

Table 1 – Summary of the studies correlating family income, education and ethnicity with low-birthweight (LBW), small for gestational age (SGA), and/or preterm birth (PT), according to the year of publication, country of research, study design, characteristics of the population studied and score in the Downs and Black (D&B) evaluation; and associations with the outcomes studied.

Author/year and country	Study design	Population characteristics	Socioeconomic factor studied	D&B	Association LBW	Association SGA	Association PT
INCOME							
<i>Barros et al. (16)</i> 2008. Brazil.	Birth cohort	5,914 children (1982), 5,249 (1993) and 4,231 (2004)	Income	12	A	A	A
<i>Joseph et al. (17)</i> 2007. Canada.	Birth cohort	76,440 births from 1988 to 1995	Income	16	-	A	A/NA after adjustment
EDUCATION							
<i>Park et al. (15)</i> 2013. Korea.	Birth cohort	7,766,065 births from 1995 to 2008	Paternal and maternal education	17	A	A	A
<i>Yunis et al. (37)</i> 2003. Lebanon.	Birth cohort	3372 newborns from 5 National Collaborative Perinatal Neonatal Network centers from 2000 to 2002.	Education	14	NA	-	A/NA after adjustment
<i>Letamo & Majelantle (25)</i> 2001. Botswana.	Vital statistics	7,265 obstetric records from the Botswana Obstetric Record from 1990 to 1995	Education	15	A/NA after adjustment	-	NA
ETHNICITY							
<i>Khalil et al. (19)</i> 2013. England.	Retrospective chart review	76,158 obstetric records included in the study	Ethnicity	15	-	A	A
<i>Nyarko et al. (21)</i> 2013. Brazil.	National survey (ECLAMC)	8949 singleton live births from 1995 to 2009	Ethnicity	14	A/NA after adjustment	-	A/NA after adjustment
<i>Nabukera et al. (20)</i> 2009. United States.	Birth cohort	239,930 singleton sibling pairs (whites/African-Americans in 1978 to 1997)	Ethnicity	16	A	A	A

Author/year and country	Study design	Population characteristics	Socioeconomic factor studied	D&B	Association LBW	Association SGA	Association PT
<i>Paul et al. (22) 2008.</i> United States.	Retrospective case-control	44,105 black newborns, ≥ 35 w of gestational age and 88,210 white mother/baby pairs from 1998 to 2002	Ethnicity	16	A	-	A
<i>Ehrenthal et al. (38) 2007.</i> United States.	Birth cohort	18,624 consecutive births	Ethnicity	15	A	-	A
<i>Simon et al. (23) 2006.</i> United States.	Vital statistics	Vital records of African-American (61,849) and white (203,698) infants born from 1989 to 1991	Ethnicity	17	-	A	A
<i>DuPlessis et al. (12) 1997.</i> United States.	Vital statistics	54,447 birth from 1980 to 1987	Ethnicity	15	A	-	A
MORE THAN ONE DETERMINANT							
<i>Mortensen (13) 2013.</i> Denmark.	Birth cohort	471,215 observations of children born between 1996 and 2007	Income	14	-	NA	NA
			Education		-	A	A
<i>Sebayang et al. (26) 2012.</i> Indonesia.	Birth cohort	14,040 LBW births and 13,498 PT births from 2001 to 2004	Income	14	A	A	A/NA after adjustment
			Education		NA	NA	A
<i>Magadi et al. (34) 2001.</i> Kenya.	Vital statistics and National survey	5295 births	Socioeconomic position	15	-	NA	NA
			Education			NA	NA
<i>Savitz et al. (18) 2004.</i> United States.	Birth cohort	2052 neonates of African-American and white mothers from 1996 to 2000	Ethnicity poverty and education	14	-	A	A
<i>Tuntiseranee et al. (35) 1999.</i> Thailand.	Birth cohort	1797 births from 1994 to 1995	Income or socioeconomic position	14	NA	NA	NA
			Education		NA	NA	NA
<i>Arbuckle et al. (36) 1989.</i> Canada.	Population-based study	806 singleton births from 1970 to 1973	Income	15	-	NA	A/NA after adjustment
			Education			NA	A/NA after adjustment

A = association, NA = no association, - = not shown, D&B = Downs and Black score, ECLAMC = National survey of Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations.

Table 2 – Comparison of studies on low birthweight (LBW), small for gestational age (SGA) and preterm births (PT) with different association measurements (OR - odds ratio, AOR - adjusted odds ratio; RR - relative risk; HR – hazard ratio; AHR – adjusted hazard ratio) and their respective confidence intervals (CI) relating to family income, education and /or ethnicity.

Study/Year	LBW OR (95% CI)	LBW AOR (95% CI)	SGA OR (95% CI)	SGA AOR (95% CI)	PT OR (95% CI)	PT AOR (95% CI)
INCOME						
<i>Joseph et al. (17) 2007.</i>						
Family income (\$)						
≥ 29300			1.00	1.00	1.00	1.00
20300-29299			1.07 (0.97-1.17)	1.10 (0.98-1.22)	1.03 (0.91-1.17)	1.04 (0.90-1.20)
13400-20299	-	-	1.10 (1.00-1.20) a	1.11 (0.99-1.24)	0.94 (0.83-1.06)	1.04 (0.89-1.21)
7500-13399			1.42 (1.30-1.56) ^b	1.28 (1.13-1.44) ^b	1.04 (0.92-1.18)	1.08 (0.91-1.27)
< 7500			1.81 (1.66-1.97) ^b	1.34 (1.18-1.74) ^b	1.20 (1.06-1.35) ^b	1.12 (0.94-1.35)
EDUCATION						
<i>Park et al. (15) 2013</i>						
Paternal education						
≥ University		1.00		1.00		1.00
High school	-	1.20 (1.19-1.21)	-	1.19 (1.18-1.21)	-	1.12 (1.12-1.13)
≤ Middle school		1.56 (1.54-1.59)		1.68 (1.64-1.71)		1.28 (1.26-1.30)
Maternal education						
≥ University		1.00		1.00		1.00
High school	-	1.18 (1.17-1.19)	-	1.17 (1.16-1.19)	-	1.11 (1.10-1.12)
≤ Middle school		1.62 (1.59-1.65)		1.70 (1.66-1.74)		1.32 (1.30-1.35)
<i>Yunis et al. (37) 2003.</i>						
Mother's education						
University (postgraduate)						1.00
University (undergraduate)						1.84 (0.66-5.12)
Secondary to technical	-	-	-	-	-	0.99 (0.51-1.95)
Primary to intermediate						0.70 (0.36-1.39)
No formal education						0.62 (0.32-1.21)
<i>Letamo & Majelantle (25) 2001.</i>						
Education						
Secondary +	1.00	1.00			1.00	1.00
Primary	1.1581	1.0605	-	-	1.1078	1.0351
No education	1.4184 ^b	1.4149			0.8204	1.0156

Study/year	LBW OR (95% CI)	LBW AOR (95% CI)	SGA OR (95% CI)	SGA AOR (95% CI)	PT OR (95% CI)	PT AOR (95% CI)
ETHNICITY						
<i>Khalil et al. (19) 2013.</i>						
Maternal racial origin						
Caucasians	-	-	-	1.00 2.35 ^{b, c} (2.16-2.57)		1.00 1.94 ^{b, e} (1.63-2.32)
Afro-Caribbean						2.78 ^{b, f} (2.22-3.49)
<i>Nyarko et al. (21) 2013.</i>						
Ethnic ancestry						
European only	1.00 1.56	1.00 1.28			1.00 1.30	1.00 1.10
African only	(1.20, 2.03) ^b	(0.99, 1.65)			(1.05, 1.61) ^a	(0.97, 1.58)
African-non-European mixed	1.66 (1.39, 2.00) ^b	1.10 (0.76, 1.42)	-	-	1.39 (1.16, 1.65) ^b	1.09 (0.92, 1.32)
African-European mixed	1.58 (1.27, 1.97) ^b	1.02 (0.75, 1.22)			1.28 (1.11, 1.48) ^b	1.01 (0.89, 1.30)
<i>Nabukera et al. (20) 2009.</i>						
Ethnic origin						
White American	-	1.00 2.35 (2.20-2.51)	-	1.00 1.95 (1.84-2.07)	-	1.00 1.92 (1.82-2.03)
African-American						
<i>Paul et al. (22) 2008.</i>						
Ethnic origin						
Non-Hispanic whites	1.00 2.09 (1.96-2.23)	-	-	-	1.00 1.80 (1.71-1.90)	-
Non-Hispanic blacks						
<i>Ehrenthal et al. (38) 2007.</i>						
Ethnic origin						
White American	1.00 2.2 (2.0-2.5)	1.00 1.9 (1.6-2.1)	-	-	1.00 1.6 (1.4-1.8)	1.00 1.3 (1.2-1.5)
Black American						
<i>Simon et al. (23) 2006.</i>						
Ethnic origin						
White American	-	-	1.00 2.4 (2.4-2.5)	1.00 2.2 (2.1-2.4)	1.00 2.1 (2.1-2.2)	1.00 1.5 (1.4-1.7)
Black American						
MORE THAN ONE DETERMINANT						
<i>Mortensen (13) 2013.</i>						
Mother's education						
Mandatory schooling				1.00		1.00
High school, skilled laborer	-	-	-	0.66 (0.64-0.68)	-	0.76 (0.73-0.79)
Some college				0.58 (0.55-0.62)		0.74 (0.68-0.80)
University/university college				0.54 (0.52-0.56)		0.64 (0.60-0.67)
Doctorate/PhD				0.49 (0.38-0.63)		0.58 (0.42-0.80)

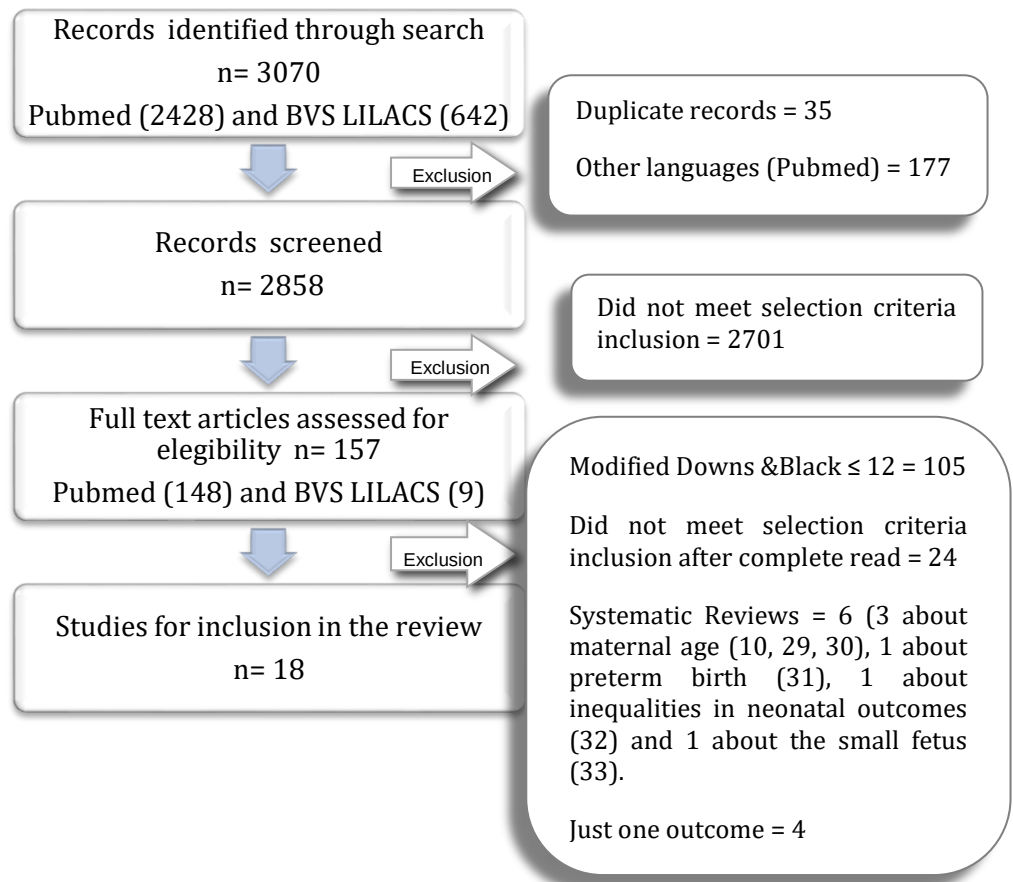
Study/year	LBW OR (95% CI)	LBW AOR (95% CI)	SGA OR (95% CI)	SGA AOR (95% CI)	PT OR (95% CI)	PT AOR (95% CI)
<i>Mortensen (13) 2013.</i>				AHR^d		AHR^d
Father's education						
Mandatory schooling				1.00		1.00
High school, skilled laborer	-	-	-	0.80 (0.78-0.83)	-	0.86 (0.82-0.89)
Some college				0.70 (0.67-0.74)		0.81 (0.76-0.86)
University/university college				0.68 (0.65-0.70)		0.76 (0.72-0.80)
Doctorate/PhD				0.70 (0.60-0.81)		0.68 (0.54-0.85)
Household income	-	-	-	-	-	-
<i>Sebayang et al.(26) 2012.</i>						
Wealth index						
Very rich	1.00.	1.00	1.00	1.00.		1.00
Rich	1.26 (1.03-1.53) ^a	1.25 (1.00-1.57) ^a	1.34 (1.13-1.59) ^b	1.36 (1.11-1.67) ^b		1.06 (0.92-1.23)
Middle class	1.47 (1.20-1.79) ^b	1.40 (1.11-1.77) ^b	1.42 (1.21-1.67) ^b	1.34 (1.10-1.63) ^b	-	1.14 (0.98-1.33)
Poor	1.53 (1.27-1.85) ^b	1.32 (1.06-1.65) ^a	1.46 (1.23-1.73) ^b	1.34 (1.09-1.65) ^b		1.21 (1.03-1.41) ^a
Very poor	1.57 (1.30-1.89) ^b	1.44 (1.16-1.79) ^b	1.45 (1.23-1.71) ^b	1.43 (1.17-1.74) ^b		1.12 (0.95-1.32)
Education						
Woman's education						
≥ 10 years	-	1.00	-	1.00	-	1.00
No primary education		0.87 (0.70-1.08)		0.88 (0.73-1.07)		0.64 (0.54-0.77) ^b
<i>Tuntiseranee et al. (35) 1999.</i>						
Family income (baht)						
10001-20000		1.00		1.00		1.00
5001-10000	-	1.1 (0.6-1.7)	-	1.9 (0.7-5.2)	-	0.9 (0.5-1.8)
≤ 5000		1.2 (0.7-2.2)		1.4 (0.5-4.0)		0.9 (0.5-1.7)
Maternal education (years)						
16+		1.00		1.00		1.00
13-15		0.7 (0.2, 2.5)		1.00		0.8 (0.2, 3.9)
10-12		0.6 (0.2, 1.5)		0.7 (0.2, 2.5)		1.2 (0.4, 3.7)
< 9		0.8 (0.3, 1.8)		0.6 (0.2, 2.0)		0.9 (0.3, 2.8)
<i>Arbuckle et al. (36) 1989.</i>						
Income						
Lowest			1.00		1.00	1.00
Low	-	-	0.71 (0.21-2.43)	-	0.54 (0.21-1.36)	0.50 (0.19- 1.33)
Other			0.80 (0.30-2.11)		0.37 (0.18-0.76)	0.36 (0.16-0.8 1)

Study/year	LBW OR (95% CI)	LBW AOR (95% CI)	SGA OR (95% CI)	SGA AOR (95% CI)	PT OR (95% CI)	PT AOR (95% CI)
<i>Arbuckle et al. (36) 1989.</i>						
Education (years)						
>13			1.00		1.00	1.00
12-13	-	-	0.62 (0.25-1.49)	-	3.08 (1.47-6.43)	3.06 (1.46-6.42)
<12			1.17 (0.64-2.11)		2.21 (1.12-4.37)	1.82 (0.89-3.71)

A = association, NA = no association, - = not shown; ^a p < 0.05; ^b p < 0.01, ^c SGA (birthweight < 5th percentile), ^d

AHR = adjusted hazard ratio, ^e spontaneous delivery, ^f iatrogenic delivery.

Figure 1 - Flowchart of systematic review



REFERENCES

1. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(2):136-45.
2. Uauy R, Corvalan C, Casanello P, Kuzanovic J. Intervention strategies for preventing low birthweight in developing countries: importance of considering multiple interactive factors. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013;74:31-52.
3. UNICEF. The UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME), Levels and Trends in Child Mortality: Report 2014, UNICEF, New York, 2014. http://www.data.unicef.org/corecode/uploads/document6/uploaded_pdfs/corecode/unicef-2013-child-mortality-report-LR-10_31_14_195pdf 2014.
4. Kramer MS. Born too small or too soon. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e7-8.
5. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. . Geneva, 2012.: eds cp howson, mV Kinney, Je lawn.; 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/1/9789241503433_eng.pdf.
6. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
7. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189-205.
8. Bhatia J, Gates A. Immediate metabolic consequences of intrauterine growth restriction and low birthweight. *Nestle Nutrition Institute workshop series*. 2013;74:157-64.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
10. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health Care Women Int*. 2005;26(9):852-75.
11. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):634-43.
12. DuPlessis HM, Bell R, Richards T. Adolescent pregnancy: understanding the impact of age and race on outcomes. *J Adolesc Health*. 1997;20(3):187-97.
13. Mortensen LH. Socioeconomic inequality in birth weight and gestational age in Denmark 1996-2007: using a family-based approach to explore alternative explanations. *Soc Sci Med*. 2013;76(1):1-7.
14. Heaman M, Kingston D, Chalmers B, Sauve R, Lee L, Young D. Risk factors for preterm birth and small-for-gestational-age births among Canadian women. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(1):54-61.
15. Park MJ, Son M, Kim YJ, Paek D. Social inequality in birth outcomes in Korea, 1995-2008. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):25-35.
16. Barros FC, Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Horta BL, Silveira MF, et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 3:S390-8.

17. Joseph KS, Liston RM, Dodds L, Dahlgren L, Allen AC. Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. *Cmaj*. 2007;177(6):583-90.
18. Savitz DA, Kaufman JS, Dole N, Siega-Riz AM, Thorp JM, Jr., Kaczor DT. Poverty, education, race, and pregnancy outcome. *Ethn Dis*. 2004;14(3):322-9.
19. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):278-85.
20. Nabukera SK, Wingate MS, Owen J, Salihu HM, Swaminathan S, Alexander GR, et al. Racial disparities in perinatal outcomes and pregnancy spacing among women delaying initiation of childbearing. *Matern Child Health J*. 2009;13(1):81-9.
21. Nyarko KA, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Wehby GL. Explaining racial disparities in infant health in Brazil. *Am J Public Health*. 2013;103(9):1675-84.
22. Paul IM, Lehman EB, Suliman AK, Hillemeier MM. Perinatal disparities for black mothers and their newborns. *Matern Child Health J*. 2008;12(4):452-60.
23. Simon DM, Vyas S, Prachand NG, David RJ, Collins JW, Jr. Relation of maternal low birth weight to infant growth retardation and prematurity. *Matern Child Health J*. 2006;10(4):321-7.
24. Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Marriage still protects pregnancy. *Bjog*. 2005;112(10):1411-6.
25. Letamo G, Majelantle RG. Factors influencing low birth weight and prematurity in Botswana. *J Biosoc Sci*. 2001;33(3):391-403.
26. Sebayang SK, Dibley MJ, Kelly PJ, Shankar AV, Shankar AH. Determinants of low birthweight, small-for-gestational-age and preterm birth in Lombok, Indonesia: analyses of the birthweight cohort of the SUMMIT trial. *Trop Med Int Health*. 2012;17(8):938-50.
27. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
28. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
29. Haaga JG. How are young maternal age and primiparity related to infant health? *Malays J Reprod Health*. 1989;7(1):27-40.
30. Cunningham AJ. What's so bad about teenage pregnancy? *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2001;27(1):36-41.
31. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(2):133-42.
32. Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(3):194-210.
33. Tambyraja RL, Ratnam SS. The small fetus: growth-retarded and preterm. *Clin Obstet Gynaecol*. 1982;9(3):517-37.
34. Magadi M, Madise N, Diamond I. Factors associated with unfavourable birth outcomes in Kenya. *J Biosoc Sci*. 2001;33(2):199-225.
35. Tuntiseranee P, Olsen J, Chongsuvivatwong V, Limbutara S. Socioeconomic and work related determinants of pregnancy outcome in southern Thailand. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(10):624-9.
36. Arbuckle TE, Sherman GJ. Comparison of the risk factors for pre-term delivery and intrauterine growth retardation. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1989;3(2):115-29.
37. Yunis K, Beydoun H, Khogali M, Alameh M, Tamim H. Low socioeconomic status and neonatal outcomes in an urban population in a developing country. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14(5):338-43.

38. Ehrenthal DB, Jurkowitz C, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W. A population study of the contribution of medical comorbidity to the risk of prematurity in blacks. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):409.e1-6.
39. Kramer MS, Ananth CV, Platt RW, Joseph KS. US Black vs White disparities in foetal growth: physiological or pathological? *Int J Epidemiol*. 2006;35(5):1187-95.
40. Requejo J, Merialdi M, Althabe F, Keller M, Katz J, Menon R. Born Too Soon: Care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S4.
41. Lawn JE, Kinney MV, Belizan JM, Mason EM, McDougall L, Larson J, et al. Born Too Soon: Accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reproductive Health*. 2013;10(Suppl 1):S6.

NOTA À IMPRENSA

“Famílias mais pobres têm maior número de bebês prematuros e com baixo peso ao nascer”

Crianças de famílias mais pobres estão em maior risco de nascer prematuras, com baixo peso e pequenas para a idade gestacional. Essa é a principal conclusão do estudo desenvolvido em tese de Doutorado Interinstitucional em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), de autoria da pediatra Ana Daniela Izoton de Sadovsky. O trabalho foi orientado pelas professoras Mariângela Silveira, da UFPel, e Angélica Espinosa Miranda, da UFES, utilizando dados de quatro coortes de nascimento de Pelotas, nos anos de 1982, 1993, 2004 e 2011.

A pesquisa investigou a relação entre renda familiar e ocorrência de prematuridade, baixo peso ao nascer e restrição do crescimento intrauterino entre as crianças pertencentes às quatro gerações em estudo, fazendo o controle para outros fatores de influência, como idade, cor da pele, escolaridade e estado civil maternos.

Os resultados apontam que, em todas as coortes, as mães mais pobres apresentaram maior risco de ter bebês com baixo peso ao nascer e pequenos para a idade gestacional, quando comparadas às mais ricas. O estudo revela também aumento do impacto da desigualdade econômica, tanto em termos absolutos quanto relativos, sobre o número de nascimentos prematuros nos anos de 1982, 1993 e 2004, com exceção de 2011. Ao todo, os índices de prematuridade subiram de 6% para 14% entre 1982 e 2011. Entre os mais ricos, os percentuais aumentaram de 5,2%, em 1982, para 9,5%, em 2011, enquanto aumentaram mais do que o dobro entre os mais pobres, passando de 7,1% para 15,9% no mesmo período.

Ao longo do intervalo, a pesquisa registra tendência de decréscimo na prevalência de pequenos para a idade gestacional nas famílias mais pobres, em paralelo à redução das desigualdades econômicas nas últimas décadas – fato, no entanto, não observado em relação ao baixo peso ao nascer.

A análise dos dados das quatro coortes fornece evidências do papel da desigualdade econômica na maior incidência de resultados neonatais de risco à saúde do recém-nascido em famílias mais pobres – o que não havia sido encontrado no estudo de revisão sistemática incluído no trabalho de tese da autora.

As conclusões da tese evidenciam a importância das políticas de saúde pública de apoio e inserção social e de incentivo à melhoria de renda e escolaridade em famílias em vulnerabilidade socioeconômica. Além disso, programas específicos para detecção precoce da restrição de crescimento fetal e consequente intervenção entre as populações mais pobres podem ser fatores-chave para reduzir as prevalências de baixo peso de nascimento, restrição de crescimento intrauterino e prematuridade - principais causas do aumento de mortalidade e morbidade neonatal e infantil em países de baixa e média rendas. .

ANEXOS

ANEXO 1 – Carta de decisão da submissão do Artigo 1 ao BMC PEDIATRICS

Date: 21 Jul 2016
To: "ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY" adisadovsky@gmail.com
From: "BMC Pediatrics - Editorial Office" bmcpediatr@biomedcentral.com
Subject: Decision on your Submission to BMC Pediatrics - BPED-D-16-00217R2

BPED-D-16-00217R2

LBW AND IUGR TEMPORAL TREND IN 4 POPULATION-BASED BIRTH COHORTS: THE ROLE OF ECONOMIC INEQUALITY.

ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY, M.D. , M.Sc.; ALICIA MATIJASEVICH, M.D. , PhD; INÁ S SANTOS, M.D. , PhD; FERNANDO C BARROS, M.D. , PhD; ANGELICA E MIRANDA, M.D. , PhD; MARIANGELA FREITAS SILVEIRA, M.D. , PhD

BMC Pediatrics

Dear Prof. SADOVSKY,

I am pleased to inform you that your manuscript "LBW AND IUGR TEMPORAL TREND IN 4 POPULATION-BASED BIRTH COHORTS: THE ROLE OF ECONOMIC INEQUALITY." (BPED-D-16-00217R2) has been accepted for publication in BMC Pediatrics.

If any final comments have been submitted from our reviewers or editors, these can be found at the foot of this email for your consideration.

Before publication, our production team will also check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the standards of the journal. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Please do not hesitate to contact us if you have any questions regarding your manuscript and I hope that you will consider BMC Pediatrics again in the future.

Best wishes,

Ben Dickinson
BMC Pediatrics
<http://www.biomedcentral.com/bmcpediatr>

Comments:

--

Please also take a moment to check our website at <http://www.biomedcentral.com/bmcpediatr> for any additional comments that were saved as attachments. Please note that as BMC Pediatrics has a policy of open peer review, you will be able to see the names of the reviewers.

ANEXO 2 – Carta de submissão do Artigo 2 ao JPED

Jornal de Pediatria

Para: Dany Izoton de Sadovsky <adisadovsky@gmail.com>

Responder A: jped@elsevier.com

Submission JPED_2016_124 received by Jornal de Pediatria

19 de novembro de 2016 17:45

[Ocultar Detalhes](#)

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: JPED_2016_124

Title: SOCIOECONOMIC INEQUALITY IN PRETERM BIRTH IN FOUR BRAZILIAN BIRTH COHORT STUDIES

Journal: Jornal de Pediatria

Dear Professor. IZOTON DE SADOVSKY,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Jornal de Pediatria. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=JPED and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Jornal de Pediatria

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2016 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#) 

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

APÊNDICE

Apêndice A – Termo de Autorização para inserir Trabalho Acadêmico na Base de Dados da UFPel

Universidade Federal de Pelotas – UFPel / Sistema de Bibliotecas – SISBI/
Biblioteca Digital

AUTORIZAÇÃO

Nome do autor: ANA DANIELA IZOTON DE SADOVSKY

CPF: 981737237-53

Currículo Lattes: Sim (X) Não ()

E-mail: . adisadovsky@gmail.com

Título: TENDÊNCIA DE PREMATURIDADE E BAIXO PESO EM QUATRO
ESTUDOS DE PELOTAS E SUA RELAÇÃO COM FATORES
SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS.

Orientador: Profa. Dra. Mariângela Freitas da Silveira

CPF: 41140982087

Currículo Lattes: Sim (X) Não ()

E-mail: mariangelafreitassilveira@gmail.com

Co-orientador Profa. Dra. Angélica Espinosa Miranda

CPF: 82180482787

Currículo Lattes: Sim (X) Não ()

E-mail: espinosa2@uol.com.br

Agência de fomento: () CNPq – (X) Capes - () Fapergs - () Outra:.....

Data de defesa: 11/10/2016

Programa de pós graduação: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EPIDEMIOLOGIA E DOUTORADO INTERINSTITUCIONAL UFPEL/UFES

() Dissertação (X) Tese

Autorizo a Universidade Federal de Pelotas, através da Biblioteca Digital, a disponibilizar gratuitamente em seu web site, sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral (ou parte) da dissertação/tese de minha autoria em formato PDF¹, para fins de leitura e/ou impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada pela UFPel, a partir desta data. Caso parte do trabalho seja de conteúdo restrito, favor comunicar quais partes não terão acesso público.

Assinatura do autor _____

Assinatura do coordenador _____

Data:/...../.....

Encaminhar este formulário juntamente com uma cópia em CD para a biblioteca de seu curso.

1 Texto (PDF); Imagem (JPG ou GIF); Som (Wave, MPEG, AIFF, SND); Vídeo (MPEG, AVI, QT, MOV); Outros