



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

TESE DE DOUTORADO

ALICIA MATIJASEVICH MANITTO

**FATORES DE RISCO MATERNOS PARA MORTE FETAL:
UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES DE BASE
POPULACIONAL**

PELOTAS

Rio Grande do Sul – Brasil

Abril de 2005

Dados de catalogação na fonte:
Vivian Iracema Marques Ritta – CRB – 10/1488

M433f Matijasevich, Alicia Manitto
 Fatores de risco maternos para morte fetal: um
 estudo de casos e controles de base populacional / Alicia
 Matijasevich Manitto. - Pelotas, 2005.
 x ; 185f.

 Orientador: Fernando Celso Barros
 Co-orientadora: Iná da Silva dos Santos

 Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em
 Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, 2005.

 1. Epidemiologia. 2. Óbito Fetal. 3. Cafeína.
 4. Estudo de Casos-Controles. I. Título.

CDD: 618.3



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

ALICIA MATIJASEVICH MANITTO

**FATORES DE RISCO MATERNOS PARA MORTE FETAL:
UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES DE BASE
POPULACIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (D.S.)

Orientador: Prof. Fernando Celso Barros

Co-Orientadora: Prof^a. Iná da Silva dos Santos

APROVADA: 19 de abril de 2005

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Fernando C. Barros (Presidente)
Prof. Aluísio J. D. de Barros
Prof^a. Denise Petrucci Gigante
Prof^a. Elaine Albernaz
Prof^a. Maria Helena Benício

Dedico este trabalho ao meu pai Mariano, à minha irmã Laura e à minha mãe Gloria Esther, cuja falta sinto tanto.

“We had better plan for the future, and in participation with others. It just might come. We need humility and not arrogance in these endeavors, determination and not abrogation, firmness without preconceived notions, self-confidence without too much self-interest, self-advocacy in the sense that we speak for our silent, other selves- our children.”

Merritt B. Low, M.D.

October 18, 1976.

Agradecimentos

A minha família pelo estímulo permanente, apoio incondicional e compreensão em todos os momentos da minha vida.

Ao meu orientador Fernando C. Barros pelo privilégio de sua orientação continuada desde o mestrado, porque sempre soube estimular, conduzir e apoiar com sabedoria, respeito e carinho. Dedico meu reconhecimento, minha profunda gratidão pela amizade e pela inestimável contribuição à minha formação profissional.

A minha co-orientadora Iná S. Santos, meu exemplo profissional e pessoal, agradeço seu ensinamento permanente, confiança, amizade e carinho que me fazem sentir sua ausência quando está fora por mais de um dia...

Ao professor Cesar Victora, a quem admiro profundamente, agradeço suas aulas e apresentações que “abrem a mente das pessoas”. Também lhe sou grata por suas contribuições ao Projeto de Pesquisa.

Ao professor Aluísio Barros por simplificar nossa aprendizagem, fazendo com que temas complicados possam ser prazerosos.

As professoras Denise Gigante e Cora Araújo pelas orientações e sugestões no momento da revisão do Projeto de Pesquisa.

A todos os professores do Doutorado em Epidemiologia, por sua seriedade e excelência no trabalho que realizam.

Aos colegas do mestrado e doutorado pela amizade, apoio, carinho e pela convivência agradável e troca de experiências enriquecedoras.

À amiga Neiva agradeço seu companheirismo, apoio desinteressado e disposição permanente para colaborar em tudo desde os tempos do mestrado.

À amiga Rosângela pela camaradagem e apoio recebido em quanto às revistas não respondiam...

Aos amigos Marlos, Rosângela e Ana Paula pela ajuda na preparação da apresentação da tese.

Aos funcionários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas: Margarete, Angélica, Olga, Mercedes, Thiago, Luis Fernando, Fabiana, Lenir e Vivian meu muito obrigado pelas inúmeras vezes em que interromperam suas atividades para prestar ajuda.

A todos vocês meu profundo agradecimento, porque hoje não posso distinguir onde termina Montevideú e começa Pelotas...

A minha colega e amiga, Alejandra Yemini, pela colaboração no trabalho de campo.

À Organização Pan-americana da Saúde – Programa de Subvenção as Teses de Pós-Graduação pelo financiamento do Projeto de Tese.

À Universidade Federal de Pelotas pela oportunidade de realizar um curso de Pós-Graduação de tão elevado nível.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq- pela bolsa recebida durante o doutorado.

As entrevistadoras pela dedicação e competência em seu trabalho.

As mães que anonimamente participaram deste estudo e sem sua colaboração este trabalho não poderia ter sido feito.

SUMARIO

	Pág
Prefácio.....	x
I. Projeto de Pesquisa.....	1
1 Introdução	2
2 Justificativa	17
3 Objetivos	19
4 Hipóteses	20
5 Modelo teórico	21
6 Metodologia	23
7 Plano de análise	41
8 Cronograma	43
9 Orçamento	44
10 Referências.....	45
II. Relatório do trabalho de campo	53
1 Introdução	54
2 Confeccção dos instrumentos	54
3 Seleção e treinamento da equipe	54
4 Estudo piloto	56
5 Logística do estudo	56
6 Coleta de dados	59
7 Controle de qualidade	60
8 Codificação e digitação dos dados	61
9 Análise	63
10 Modificações realizadas após a apresentação do Projeto de Tese	63
11 Referências.....	64
III. Artigos	65
Artigo 1: Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-	
control study in Uruguay.	66
Summary	68
Introduction	69
Methods	71

Results	76
Discussion	80
Acknowledgments	83
References	83
Table 1.Characteristics of study subjects, Montevideo, Uruguay 2002-2003.	88
Table 2. Type of source and mean caffeine intake in cases (n: 382) and controls (n: 792), Montevideo, Uruguay, 2002-2003.	90
Table 3. Adjusted analysis for fetal death, Montevideo, Uruguay 2002- 2003.	91
Artigo 2: Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality? A literature review.	92
Abstract	94
Resumo	95
Introduction	96
Methodology	97
Results and discussion	98
Conclusions	109
Contributions	111
Bibliography	111
Table 1. Summary of the identified studies	115
Artigo 3: Maternal obesity and fetal death: a population-based study in Uruguay.	116
Abstract	118
Introduction	120
Methods	121
Results	126
Discussion.....	128
Bibliography	131
Table 1. Total fetal deaths and live births by birthweight from Official Statistics and SIP (Perinatal Information System), 1999, Uruguay.	136

Table 2. Characteristics of women delivering singleton infants, rates, unadjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for antepartum fetal death, 1992-2001, Uruguay.	137
Table 3. Adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for antepartum fetal deaths, Uruguay, 1992-2001.	140
IV. Apêndices.....	142
Apêndice 1: Principais referências bibliográficas do Projeto de Tese ..	143
Apêndice 2: Estudos com delineamento de casos e controles que estudaram a morte fetal	150
Apêndice 3: Questionário principal	152
Apêndice 4: Manual de Instruções.....	164
Apêndice 5: Formulário de consentimento informado	177
Apêndice 6: Questionário de controle de qualidade	179
Comunicado à imprensa.....	184

PREFÁCIO

Esta tese está sendo apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutorado.

O volume encontra-se dividido em quatro partes, de acordo com as exigências do Programa de Pós-Graduação, conforme se segue:

Parte I

Projeto de Pesquisa intitulado “Fatores de risco maternos para morte fetal: um estudo de casos e controles de base populacional”;

Parte II

Relatório do Trabalho de Campo, que apresenta as atividades planejadas e realizadas a partir do projeto de Doutorado.

Parte III

Três artigos resultantes do tema estudado. O primeiro artigo analisa os dados referentes ao consumo de cafeína e morte fetal na base de dados principal do estudo. O segundo artigo é de revisão bibliográfica. O terceiro artigo analisa o efeito da obesidade materna e ocorrência de morte fetal na população de Uruguai.

Artigo 1: “Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay”;

Artigo 2: “Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality? A literature review.”;

Artigo 3: “Maternal obesity and fetal death: a population-based study in Uruguay”.

Parte IV

Inclui seis apêndices: dois quadros do Projeto de Pesquisa e questionários e manual do Trabalho de Campo. Também inclui o comunicado à imprensa.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA**

I. PROJETO DE PESQUISA

FATORES DE RISCO MATERNOS PARA MORTE FETAL: UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES DE BASE POPULACIONAL

ALICIA MATIJASEVICH MANITTO

**ORIENTADOR: Prof. FERNANDO CELSO BARROS
CO-ORIENTADORA: Prof^ª INÁ DA SILVA DOS SANTOS**

Examinadores:

Prof^ª Cora Luiza Araujo Post

Prof^ª Denise Petrucci Gigante

Data da apresentação: 25 de junho de 2002

PELOTAS, RS

2005

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição de óbito fetal

A Organização Mundial da Saúde (OMS), no Código Internacional de Doenças 10ª Revisão (CID-10),¹ define o óbito fetal como a morte de um produto da concepção, antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe, independentemente da duração da gravidez; indica o óbito o fato do feto, depois da separação, não respirar nem apresentar nenhum outro sinal de vida, como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária. Devem diferenciar-se os batimentos cardíacos das contrações cardíacas isoladas e as respirações, dos esforços respiratórios fracos e ineficientes.

A mortalidade fetal expressa-se por meio da taxa de mortalidade fetal, definida como o número de óbitos fetais ocorridos por cada 1.000 nascimentos (nascidos vivos mais óbitos fetais) num determinado país ou região. A taxa de mortalidade perinatal é o número de mortes fetais com pelo menos 500 gramas (ou, se o peso ao nascer não estiver disponível, depois das 22 semanas completas de gestação) mais o número de mortes neonatais precoces (mortes neonatais até os sete dias completos de vida), por 1.000 nascimentos. Devido aos diferentes denominadores de cada componente desta taxa, a taxa de mortalidade perinatal não é igual a soma da taxa de mortalidade fetal mais a taxa de mortalidade neonatal precoce. As mortes fetais se sub-classificam em mortes fetais anteparto (quando a morte fetal ocorre antes do início do trabalho de parto) e mortes fetais intraparto (quando a morte fetal ocorre depois de iniciado o trabalho de parto, mas antes do nascimento).

A validade dos dados estatísticos em relação a estas taxas depende da precisão da definição de óbito fetal utilizada e da qualidade do registro da informação original. Não existe homogeneidade de critérios entre os diversos países quanto à definição de óbito fetal, o que dificulta a comparação das taxas de mortalidade entre os países e entre cidades ou estados de um mesmo país. Nos EEUU, desde o ano 1992, promove-se o informe dos óbitos fetais com base em um critério duplo, de peso e idade gestacional. O critério de peso é prioritário e se recomenda notificar todo óbito fetal com 350 gramas de peso ao nascer. Se o peso ao nascer não estiver disponível, notifica-se todo óbito fetal com 20 ou mais semanas de idade gestacional. Embora a maioria dos estados registre os óbitos fetais com 20 semanas ou mais de gestação, nem todos usam o critério do peso proposto, o que dificulta comparações entre os mesmos.² Este fato também foi comprovado por Joseph e cols.,³ que verificaram diferenças nas taxas de mortalidade fetal notificadas em diversos estados do Canadá entre os anos 1985-87 e 1993-95 devidas a diferenças na definição de óbito fetal utilizada.

Também se tem observado diferenças na decisão de registrar como nascidos vivos fetos muito imaturos e na diligência com que se realizam manobras de reanimação nestes fetos, o que está intimamente ligado à noção de “viabilidade fetal” de diferentes regiões e instituições.⁴ Os maiores problemas no registro são observados em fetos com pesos ao nascer menores das 1.000 gramas que morrem pouco depois do nascimento e se pertencerem a minorias étnicas de baixo nível socioeconômico e educacional.⁵

1.2 Importância do tema

Nos EEUU ocorrem anualmente ao redor de 6,2 milhões de gestações. A maioria, ao redor de 4 milhões (64%), têm como resultado um recém-nascido vivo, 20% finalizam em abortos induzidos e 16% (perto de um milhão de gestações) finalizam em óbito fetal. No ano 1998, de acordo com as estatísticas vitais, o número de óbitos fetais registrados (definidos como os óbitos que ocorrem às 20 semanas ou mais de gestação) foi similar ao número de óbitos ocorridos durante o primeiro

ano de vida pós-natal (26.702 óbitos fetais e 28.371 óbitos de crianças menores de um ano). Os óbitos fetais tardios representaram 46.8% dos óbitos perinatais ocorridos entre os anos 1995-1998 nos EEUU.⁶

A queda na mortalidade perinatal verificada na maioria dos países nas últimas décadas tem sido considerada um indicador de saúde da população, denotando melhorias na qualidade de atenção pré e perinatal, verificando-se diminuições nos dois componentes da taxa de mortalidade perinatal, o componente neonatal e o componente fetal.⁷ A taxa de mortalidade fetal tem diminuído a partir dos anos 1950 na maioria dos países, graças a melhorias no tratamento das complicações da gravidez (diabetes gestacional, pré-eclâmpsia/ eclâmpsia e isoimunização Rh, entre outras), assim como na atenção ao trabalho de parto e parto, verificando-se uma notável diminuição dos óbitos fetais intraparto. No entanto, esta diminuição não tem ocorrido de igual forma nos países desenvolvidos e nos em desenvolvimento, atingindo taxas de mortalidade fetal finais muito diferentes.⁸ Nos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade fetal se aproximam ao que parece ser um mínimo difícil de reduzir (EEUU 6,7 por 1000 para o ano 1998,⁹ Japão 5,3 por 1000 para o ano 1991,¹⁰ Suécia 3,7 por 1000 para o ano 1991¹¹). Nos países em vias de desenvolvimento, também se observaram diminuições com respeito a anos prévios, sem chegar a taxas de mortalidade fetal tão baixas. No Brasil (ano 1997), a taxa de mortalidade fetal foi de 11,6 por 1000 nascimentos. No Uruguai, embora a tendência nos últimos anos seja de diminuição, esta tem sido menos marcante do que nos países em desenvolvimento, observando-se entre os anos 1990 e 2000 uma estabilização de suas cifras globais, reportando-se no ano 2000 uma taxa de mortalidade fetal de 10,2 por 1000 nascimentos.¹²

1.3 Classificação dos óbitos fetais

O estudo das causas e a classificação da morte ocorrida no período fetal podem ser realizados desde diversos pontos de vista e com diferentes propósitos. Desde um ponto de vista estatístico e de Saúde Pública, as estatísticas de mortalidade fetal fornecem aos Serviços de Saúde informação sobre a qualidade da

atenção médica pré e perinatal, podendo orientar seu melhoramento e a alocação de recursos. Do ponto de vista epidemiológico, o estudo dos óbitos fetais em relação a diferentes variáveis maternas e perinatais permite diferenciar fatores de risco, alguns potencialmente modificáveis antes do início da gestação ou durante o processo de atenção à mesma. Desde as duas perspectivas, também é útil a intervenção dos anátomo-patologistas no diagnóstico da causa do óbito fetal e sua classificação em nível individual, ainda quando este diagnóstico não se integre às estatísticas nacionais de mortalidade.

Os problemas que se apresentam ao tentar estabelecer uma classificação dos óbitos fetais decorrem das situações clínicas complexas e variadas que determinam que os fetos faleçam. As diversas influências maternas pré-gestacionais, patologias desenvolvidas na gravidez, fatores genéticos que afetam o desenvolvimento fetal, complicações durante o trabalho de parto e parto, podem atuar isolada ou, mais freqüentemente, em forma concomitante, sendo difícil determinar o fator que inicia a corrente de eventos que levam ao óbito fetal. Outro problema prático ao estabelecer uma classificação é que raramente se tem informação anatomo-patológica para todos os casos de óbito fetal. Uma das classificações mais conhecidas de morte perinatal é a Classificação de Wigglesworth.¹³ Analisando o lapso de tempo entre o óbito e o momento do nascimento, a aparência externa e o peso ao nascer, classifica-se o óbito perinatal nos seguintes sub-grupos: óbitos fetais macerados sem anomalias externas, malformações congênitas (tanto em fetos como em neonatos), asfixia desenvolvida no trabalho de parto e outras condições específicas conhecidas de óbito perinatal. Originariamente esta classificação foi apresentada com a intenção de demonstrar como poderiam ser investigados os óbitos perinatais, mais do que para estabelecer uma classificação. Posteriormente, esta classificação foi modificada e simplificada,¹⁴ estabelecendo-se as seguintes categorias: anomalias congênitas, óbitos fetais ocorridos antes do início do trabalho de parto, asfixia, imaturidade, causas específicas e causas desconhecidas. Esta classificação tem sido muito usada em estudos epidemiológicos com grande número de casos, onde se requer uma classificação de fácil aplicação. Em um estudo realizado na cidade de Pelotas, utilizando-se esta classificação, observou-se que 36% dos óbitos perinatais ocorreram antes do início do trabalho de parto, 31% foram atribuídos a

prematuridade, 13% a asfixia, 10% a malformações e 10% a outras causas não especificadas.¹⁵

Existem dificuldades para determinar com precisão a causa de um óbito fetal. O peso e idade gestacional se estimam ao nascimento e não no momento do óbito, o que pode superestimar a idade gestacional e subestimar o peso fetal (o feto pode ter perdido peso logo ao morrer). Desta forma, poderia superestimar-se a importância do baixo peso em relação à idade gestacional nos óbitos fetais. Além disso, ainda que sejam realizadas investigações diagnósticas para determinar a causa do óbito, pode ocorrer que, entre o momento do óbito e o momento da investigação, produzam-se alterações patológicas que alterem os resultados.⁵

As causas mais importantes e reconhecidas de óbito fetal anteparto são as anomalias congênitas letais, as infecções pré-natais e a restrição do crescimento fetal. Com respeito das mortes fetais intraparto, as causas mais importantes são asfixia intraparto, trauma obstétrico, distocia de ombros e acidentes da placenta e do cordão umbilical. Outras causas tais como, doenças maternas relacionadas com a gravidez (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, diabetes gestacional) atuam fundamentalmente no período anteparto. Além disso, no grupo de “óbito fetal inexplicável”, existe provavelmente um grande grupo de fetos com desnutrição, aberrações cromossômicas ou infecções não diagnosticadas.⁵

1.4 Fatores associados com óbito fetal

A morte fetal tem sido associada com diversas variáveis socioeconômicas (renda familiar, classe social da mãe e do pai, estado marital materno), características maternas (idade, paridade, medidas antropométricas pré-gestacionais e gestacionais, antecedentes obstétricos e perinatais prévios), hábitos maternos (hábito de fumar, ingestão de álcool, uso de drogas) e doenças maternas e perinatais (patologias dependentes e independentes da gravidez). A mortalidade fetal se encontra associada com estas variáveis, e a força de associação encontrada

varia segundo as diferentes investigações e populações estudadas. Os principais trabalhos relacionados com a temática do projeto foram sintetizados no Quadro 1.

a) Fatores socioeconômicos:

Existem notáveis diferenças na mortalidade fetal das diferentes classes sociais, existindo uma relação inversa entre nível socioeconômico e óbito fetal. Em um estudo feito na cidade de Pelotas, observou-se que a mortalidade fetal estava fortemente influenciada pelo nível socioeconômico, avaliado pela renda familiar. Naquelas famílias com uma renda familiar de um salário mínimo (aproximadamente US\$ 50, na época) ou menos por mês, a taxa de mortalidade fetal foi cinco vezes mais alta (24,2 por 1.000 nascimentos) em comparação com a taxa em famílias com mais de 10 salários mínimos de renda mensal (5,2 por 1.000).¹⁶ Um estudo realizado na Suécia comprovou que mulheres de nível socioeconômico baixo apresentavam o dobro de risco de óbito fetal daquelas que pertenciam ao nível socioeconômico mais elevado. O nível socioeconômico baixo esteve mais associado com óbitos fetais de idade gestacional a termo tanto no anteparto quanto intraparto, o que sugeriu a hipótese de as diferenças encontradas entre as classes sociais fossem secundárias a diferenças na atenção médica. Nesta população, o aumento do risco de óbito fetal em mães de classes socioeconômicas menos favorecidas não pode ser explicado por diferenças em outras variáveis maternas como idade, estatura, índice de massa corporal e hábito de fumar.¹⁷

b) Fatores maternos:

- **idade:** diversos estudos epidemiológicos têm encontrado que a idade materna maior de 35 anos aumenta o risco de óbito fetal.^{18, 19} Em um estudo efetuado na Suécia, onde se excluíram as gestações complicadas com restrição do crescimento, diabetes gestacional, hipertensão arterial e complicações placentárias, observou-se que as mães de 35 anos ou mais apresentaram maior risco de óbito fetal em comparação com as de 20 a 34 anos (OR 1,5; IC 95% 1,3-1,8).²⁰ Outros pesquisadores encontraram que as grávidas com idades entre 35 e 40 anos

apresentaram maior risco de óbito fetal (OR 1,41; IC 99% 1,17-1,70) e maior risco de complicações da gestação tais como: diabetes (OR 2,63; IC 99% 2,40-2,89), placenta prévia (OR 1,93; IC 99% 1,58-2,35), hemorragia após parto (OR 1,14; IC 99% 1,09-1,19) e nascimento antes das 32 semanas de gestação (OR 1,41; IC 99% 1,24-1,61) em comparação com o grupo de grávidas entre 18 a 34 anos. No entanto, o aumento do risco de óbito fetal, à medida que aumentava a idade materna, não pode ser explicado somente pelo aumento na frequência destas patologias. As grávidas com 40 anos de idade apresentaram o risco mais elevado de óbito fetal (OR 1,83; IC 99% 1,29-2,61).²¹

Quanto às causas de óbito fetal em mães com idade avançada, um estudo realizado no Canadá comparou as taxas de óbito fetal entre mulheres menores e maiores de 35 anos de idade e observou que as maiores de 35 anos tiveram um aumento significativo no risco de “óbito fetal inexplicável”, definido como aquele óbito fetal que após o exame clínico e anatomo-patológico minucioso, não pode ser explicado por causas fetais nem maternas tanto pré-gestacionais como por patologias ocorridas durante a gestação.²²

No estudo realizado na cidade de Pelotas observou-se que as taxas de mortalidade fetal mais baixas se apresentaram em adolescentes (11,3 por 1000 nascimentos), aumentando progressivamente com a idade, chegando a 48,1 por 1000 em mulheres maiores de 40 anos.¹⁶

- **paridade:** em um estudo realizado em Cabo Verde observou-se que mulheres nulíparas apresentaram maior risco de óbito perinatal, em comparação com aquelas que tiveram duas ou mais gestações prévias (OR 2,9; IC 95% 1,4-6,0).¹⁹ Outros autores encontraram associação entre óbito fetal inexplicável e primiparidade (OR 1,7; IC 95% 1,3-2,4) ou com antecedente de três ou mais gestações prévias (OR 2,0; IC 95% 1,3-3,2).²³ Outros pesquisadores observaram que tanto as nulíparas como as grandes multíparas (quatro ou mais partos prévios)

apresentaram maior risco de óbito fetal ao compará-las com mulheres com antecedente de um, dois ou três partos prévios.²⁴

- **índice de massa corporal (IMC):** entre mulheres nulíparas observou-se um aumento de risco de óbito fetal tardio (óbito fetal ocorrido após as 28 semanas de gestação) a medida que aumentava o IMC. Tomando como referência um IMC ≤ 19 kg/m², as mulheres com sobrepeso (IMC 25-29,9kg/m²) mostraram um OR de óbito fetal de 3,2 (IC 95% 1,6-6,2) e mulheres obesas (IMC ≥ 30 kg/m²) um OR 4,3 (IC 95% 2,0-9,3). Entre mulheres multíparas, só as obesas tiveram um aumento significativo no risco de óbito fetal tardio, com OR 2,0 (IC 95% 1,2-3,3).²⁵ Uma pesquisa recente acerca de óbitos fetais anteparto encontrou que o aumento no IMC medido no início da gestação associou-se com aumento no risco de óbito fetal anteparto. Utilizando-se o IMC < 20 kg/m² como categoria de referência, apresentaram maior risco de óbito fetal anteparto as mulheres com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9kg/m²) com OR 1,9 (IC 95% 1,2-2,9) e aquelas com obesidade no início da gestação (IMC ≥ 30 kg/m²) com OR 2,1 (IC 95% 1,2-3,6). Este risco foi mais elevado ao considerar os óbitos fetais anteparto ocorridos a termo, o que sugere um aumento do efeito do incremento do IMC a medida que avança a gestação.²⁶ Outros autores observaram que mulheres com peso pré-gestacional maior de 68 kg apresentaram maior risco de óbito fetal inexplicável que mulheres de menor peso pré-gestacional (OR 2,9; IC 95% 1,9-4,7).²³

O mecanismo pelo qual o incremento do IMC aumenta o risco de óbito fetal é ainda motivo de especulação. As mulheres com sobrepeso e obesas freqüentemente provêm de um nível socioeconômico mais baixo, assim como também apresentam com maior freqüência complicações na gravidez (diabetes, pré-eclâmpsia e eclâmpsia). No entanto, ao se excluir mulheres com estas complicações na gravidez, o risco de óbito fetal aumentou entre aquelas com sobrepeso (OR 2,5; IC 95% 1,5-4,0), desaparecendo no entanto entre as obesas (OR 1,5; IC 95% 0,7-3,0).²⁶

- **ganho de peso durante a gestação:** em relação ao óbito fetal anteparto e tomando em consideração o IMC prévio à gestação (as mulheres obesas ao início da gestação têm escasso incremento ponderal durante o mesmo) não se encontrou associação entre o ganho de peso materno durante a gravidez e óbito fetal anteparto.²⁶

- **antecedentes obstétricos e perinatais prévios:** em um estudo realizado na Jamaica observou-se maior risco de óbito perinatal em mulheres com antecedente de aborto prévio, óbito perinatal prévio e pré-termo prévio, assim como em mulheres com antecedente de cesariana na gravidez prévia. Isto sugeriu que uma pobre história obstétrica prévia poderia levar a um maior risco de desenvolver resultados obstétricos similares na presente gestação.²⁷ Mães com antecedente de óbito fetal prévio apresentaram taxas de óbito fetal quatro vezes maiores (61,1 por 1.000 nascimentos) que mães sem este antecedente obstétrico (15,7 por 1.000).¹⁶

- **hábito de fumar durante a gestação:** diversos estudos têm mostrado resultados contraditórios, alguns observaram que o hábito de fumar durante a gestação associou-se com óbito perinatal^{28, 29} e fetal,^{30, 31} enquanto outros não encontraram tal associação.¹⁶ Alguns autores, ao estudar a relação entre o hábito de fumar e a ocorrência de óbito fetal, encontraram que mães fumantes que não desenvolveram nem complicações placentárias, nem restrição do crescimento intra-uterino não apresentaram maior risco de óbito fetal que mães não fumantes (OR 1,0; IC 95% 0,9-1,1).³¹ Um estudo feito na Dinamarca demonstrou que a exposição ao tabaco in útero associou-se com aumento do risco de óbito fetal (OR 2,0; IC 95% 1,4-2,9). Em mães que deixaram de fumar no primeiro trimestre de gestação, o risco de óbito fetal foi comparativo ao das mães que não fumaram desde o início da gestação. Nessa população, com 30% de mães que fumam durante a gestação, aproximadamente 25% dos óbitos fetais poderiam ser evitados se as mães deixassem de fumar no primeiro trimestre da gestação.³²

- **consumo de álcool durante a gravidez:** Kesmodel e cols.³³ encontraram um aumento do risco de óbito fetal em mães com consumo moderado de álcool.

Aquelas mulheres que ingeriram durante a gestação cinco ou mais doses de bebidas alcoólicas por semana tiveram maiores risco de óbito fetal que as que consumiram menos de uma dose de bebida alcoólica por semana (OR 2,96; IC 95% 1,37-6,41). Este resultado não se modificou após ajustar para hábito de fumar, consumo de cafeína, idade, IMC pré-gestacional, estado conjugal, ocupação, educação e paridade. Além disso, observaram que a taxa de óbito fetal por disfunção placentária aumentava a medida que se incrementava a ingestão alcoólica.

- consumo de cafeína durante a gestação: A cafeína é um alcalóide vegetal presente nos grãos de café, nas folhas do chá e do mate (*Ilex paraguayensis*), nos grãos da cola e cotilédones do cacau. A cafeína tem ação em diferentes órgãos, estimula a diurese, relaxa a musculatura lisa (particularmente musculatura bronquial), aumenta a secreção gástrica, altera a frequência e o ritmo cardíaco, a circulação coronária, pressão sanguínea e o diâmetro dos vasos sanguíneos. Aumenta também os níveis de AMP cíclico e epinefrina maternos e interfere na atividade hormonal.^{34, 35} Como está envolvida no equilíbrio entre disponibilidade e consumo de oxigênio pela célula, algumas investigações em animais encontraram que aumentava a susceptibilidade celular à hipoxia e outros pesquisadores encontraram que diminuía o fluxo sanguíneo nas vilosidades placentárias. A preocupação em torno do consumo de cafeína durante a gestação baseia-se no fato de que sua eliminação está significativamente reduzida em mulheres grávidas (a vida média da cafeína na mulher grávida aumenta de três a dez horas no último trimestre da gestação) o que expõe o feto a altas concentrações de cafeína por longos períodos, somado ao fato de que o feto e recém-nascido, até os três meses de vida, são incapazes de metabolizar adequadamente a cafeína e excretá-la na urina. A combinação entre a excreção materna diminuída, a rápida distribuição através da placenta e a excreção extremamente lenta da cafeína pelo feto sugere a possibilidade de efeitos tóxicos sobre o feto, devido a um acúmulo desta substância.^{36, 40} Em 1980, baseando-se fundamentalmente em evidência em animais, a FDA (“Food and Drug Administration”) advertiu as mulheres grávidas a limitar o consumo de cafeína. Diversos estudos epidemiológicos têm estudado a relação entre o consumo de cafeína durante a gestação e baixo peso ao nascer e/ou restrição do crescimento intra-uterino sem encontrar associação, alguns estudos por

meio de entrevista de consumo retrospectiva⁴¹ e outros utilizando dados prospectivos.⁴² No entanto diversos estudos epidemiológicos encontraram que o consumo de cafeína aumentava o risco de aborto espontâneo⁴³⁻⁴⁵ Em um estudo feito na Suécia, observou-se que a ingestão de cafeína durante etapas precoces da gravidez associou-se com um aumento do risco de aborto espontâneo no primeiro trimestre de gestação em fetos com cariótipo normal, em mulheres não fumantes. Demonstraram também que esta associação não era produto de vieses introduzidos por sintomas induzidos pela gestação (enjôo, vômitos).⁴³ Outros pesquisadores que estudaram a relação entre consumo de cafeína e aborto no segundo trimestre da gestação não encontraram (entre aquelas mulheres com consumo moderado de cafeína) um aumento do risco de aborto espontâneo.⁴⁶ Infante-Rivard e cols.,⁴⁷ em 1993, estudaram a relação entre consumo de cafeína durante a gestação e aborto e óbito fetal. Usando quartis de consumo de cafeína durante a gestação encontraram para um consumo de cafeína entre 48 e 162mg diário um OR de 1,15 (IC 95% 0,82-1,63), para um consumo entre 163 e 321mg por dia um OR de 1,95 (IC 95% 1,29-2,93) e para um consumo diário de mais de 321mg por dia um OR de 2,62 (1,38-5,01). Encontraram uma tendência linear onde os ORs aumentavam com um fator de 1,22 (1,10 a 1,34) para cada 100mg de cafeína ingerida diariamente. Para um consumo diário de 300mg de cafeína, seu modelo predisse um OR de 1,82.

- **patologias maternas pré-gestacionais:** mães com antecedente de hipertensão prévia à gravidez apresentaram maiores risco de óbito perinatal que mães sem este antecedente (OR 4,2; IC 95% 1,7-10,3).¹⁹ Outros pesquisadores encontraram que mulheres com hipertensão prévia à gestação mas que não desenvolveram pré-eclâmpsia durante a gravidez, não apresentaram maior risco de óbito perinatal.⁴⁸

c) Patologias gestacionais maternas

- **pré-eclâmpsia e eclâmpsia:** mães com pré-eclâmpsia apresentaram maior risco de óbito perinatal (OR 7,0; IC 95% 1,2-42,0).¹⁹ Tanto eclâmpsia como pré-eclâmpsia foram identificados como fatores de risco de óbito fetal.¹⁸ Tem sido

observado também que altas doses de tratamento com sulfato de magnésio para o tratamento da hipertensão se associaram com aumento da mortalidade entre fetos e neonatos de peso muito baixo ao nascer.⁴⁹

- **outras patologias durante a gestação:** hemorragia durante o terceiro trimestre da gestação, sífilis, diabetes gestacional, isoimunização Rh e ruptura prematura de membranas foram associados com óbito fetal.¹⁸ Tomando com valores de referência concentrações de hemoglobina de 12,6-13,5g/dl, concentrações maiores de 14,5g/dl apresentaram maiores riscos de óbito fetal (OR 1,8; IC 95% 1,0-3,3). Ao restringir-se a análise aos óbitos fetais anteparto sem malformações, o risco de óbito fetal aumentou (OR 2,0; IC 95% 1,1-3,8). Na análise multivariada, a anemia durante a gravidez (definida com concentrações de hemoglobina <11,0g/dl) não esteve associada com óbito fetal (OR 1,2; IC 95% 0,5-2,7).⁵⁰

Um estudo realizado na Suécia⁵¹ demonstrou que os diagnósticos de infecção no córion e âmnio foram mais freqüentes nos óbitos fetais que em recém-nascidos controles (82 e 69%, respectivamente). A extensão da inflamação da decídua basal foi sete vezes mais freqüente entre os óbitos fetais que entre os controles (OR 7,2; IC 95% 2,8-21,9). Os pesquisadores observaram maiores riscos de óbito fetal quando estava presente inflamação da decídua basal no exame anatomo-patológico e nos casos onde se tinha demonstrado infecção mediante cultivo (OR 2,3; IC 95% 0,92-5,8). Os agentes identificados com maior freqüência foram *Escherichia coli*, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Enterococcus faecalis* e *Estreptococo do grupo B*. Outros pesquisadores também encontraram maior freqüência de sorologia positiva a diferentes patógenos entre mães com óbito fetal que em controles.⁵²

d) Fatores fetais:

- **idade gestacional:** quando o óbito fetal se define como a morte que ocorre após nas 20 semanas de idade gestacional, 82% de todos os óbitos fetais ocorrem antes da gestação chegar ao termo (menos de 37 semanas de idade gestacional).

Yudkin e cols.⁵³ encontraram que o risco de óbito fetal aumenta na medida em que aumenta a idade gestacional, já que os fetos que estão em risco de óbito fetal a uma idade gestacional específica incluem todos os fetos vivos dessa idade gestacional, sendo o risco de óbito fetal máximo no período de pós-termo. O risco de óbito fetal é mais alto no período pós-termo devido a um aumento na frequência de fetos com restrição de crescimento intrauterino entre os nascidos pós-termo.⁵⁴

- **restrição do crescimento intra-uterino:** os fetos com restrição do crescimento fetal têm maior risco de óbito fetal tardio que fetos normais. Alguns pesquisadores detectaram que a gravidez complicada com severa restrição do crescimento fetal apresentava maior risco de óbito fetal tardio (mais de dez vezes) que aquelas com crescimento fetal normal, independentemente da causa que pudesse ter gerado o atraso do crescimento. Também observaram que, em gestações complicadas com severa restrição do crescimento fetal, certas características maternas podiam modificar o risco de óbito fetal: mulheres de menor estatura (<155cm) tiveram menores risco de óbito fetal que as mais altas e as mulheres com hipertensão durante a gestação tiveram menor risco de óbito fetal que as que não apresentaram esta complicação da gravidez.⁵⁵

- **peso ao nascer:** o peso ao nascer está intimamente ligado à idade gestacional e à presença ou não de comprometimento do crescimento fetal. Em um estudo realizado em Maputo, Moçambique, observou-se que 55,7% dos óbitos fetais pesaram menos de 2.500 gramas e 22% pesaram menos de 1.500 gramas.⁵⁶

- **gravidez múltipla:** A frequência de gestações múltiplas tem aumentado nas últimas décadas, o que tem determinado também um aumento na frequência de recém-nascidos de baixo peso ao nascer e pré-termo. As gestações múltiplas têm maiores riscos de ter comprometimento do crescimento fetal e de nascimento pré-termo, o que aumenta o risco de óbito fetal e neonatal. Não parecem existir diferenças entre os resultados das gestações múltiplas concebidas de forma natural

ou com tecnologias artificiais.⁵⁷ Tem sido observado que o risco de óbito fetal em gestações de gêmeos monozigóticos é mais elevado que em gestações dizigóticas.⁵⁸ Além disso, nas gestações múltiplas, a morte intra-uterina de um dos fetos está associada não só com maior risco de óbito fetal mas também com maior risco de paralisia cerebral e outras complicações neurológicas no feto que sobrevive.⁵⁹

- **apresentação:** pesquisadores encontraram que fetos de 1.000 gramas ou mais, nascidos em apresentação podálica tiveram maior risco de mortalidade fetal intraparto que aqueles que nasceram em apresentação cefálica (OR 3,5; IC 95% 1,4-8,8).⁶⁰

- **nós do cordão umbilical:** os nós reais de cordão se apresentam com uma frequência aproximada de 1% na população geral e se associam com idade materna avançada, multiparidade, obesidade, gestações prolongadas e comprimento do cordão entre outros fatores. Alguns pesquisadores encontraram que fetos com nó real de cordão apresentam maiores risco de óbito fetal que a população geral (OR 3,93; IC 95% 1,41-11,0).⁶⁰

e) Fatores vinculados com a atenção da gestação e parto:

- **controle pré-natal:** em relação à morte fetal inexplicável, alguns pesquisadores encontraram naquelas gestações de 37 semanas ou mais de duração com menos de quatro consultas pré-natais maior risco de óbito fetal (OR 2,2; IC 1,1-4,5).²³ Um dos principais desafios do cuidado pré-natal é melhorar a sobrevivência fetal naquelas gestações catalogadas de “alto risco”, de forma que os fetos potencialmente comprometidos e com problemas não diagnosticados, possam ser adequadamente monitorizados evitando-se os óbitos fetais. Enquanto que os avanços no tratamento fetal são limitados, os progressos na avaliação fetal têm sido consideráveis. O uso da ultra-sonografia com Doppler da artéria umbilical na

avaliação das gestações de alto risco tem diminuído a mortalidade fetal e perinatal nos fetos sem mal-formações congênitas.⁶²

- **trabalho de parto:** a monitoração da frequência cardíaca fetal é o método de avaliação fetal mais empregado na gestação avançada. Alterações na frequência cardíaca fetal se associam a um aumento do risco de óbito fetal.⁶²

2 JUSTIFICATIVA

Nos últimos 20 anos, no Uruguai, a taxa de mortalidade infantil foi reduzida em 53%, chegando no ano 2000 a 14,1 por mil nascidos vivos,¹² valor que se situa em uma situação intermédia entre os países da Região. O componente da mortalidade infantil que primeiro diminuiu foi a mortalidade pós-neonatal, enquanto que nos últimos oito anos a mortalidade neonatal precoce mostrou a redução mais marcada, passando de valores de 10,2 por mil no ano 1992 a 5,2 por mil no ano 2000,¹² o que pode ser explicado pelo grande desenvolvimento e especialização que tem tido a atenção neonatal no país.

No entanto, a situação com respeito à mortalidade fetal não tem variado substancialmente nos últimos 20 anos. A taxa de mortalidade fetal, que no ano de 1984 era de 12,5 por mil nascimentos tem mostrado uma redução de menos de 20%, situando-se em 10,2 por mil no ano 2000.¹² Apesar desta discreta redução, não há estudos publicados sobre mortalidade fetal no país, mas sim numerosos estudos que tratam de diferentes aspectos da mortalidade neonatal e infantil.

Enquanto que no referente à atenção do recém-nascido tem-se desenvolvido diversos instrumentos para sua avaliação, fundamentalmente no grupo de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (menor de 1.500 gramas), não se tem prestado igual atenção aos diferentes fatores que puderam contribuir à mortalidade fetal. Os instrumentos atualmente existentes para estudar a mortalidade fetal no país são o Atestado de Óbito Perinatal e o Atestado de Auditoria Médica e, embora o registro seja bom em nível nacional, ambos atestados fornecem escassa informação referente à mãe, à gravidez e às circunstâncias do óbito.

Devido a que a mortalidade fetal é um problema da saúde materno-infantil muito pouco estudado no país é que se planejou realizar esta investigação, onde se projetou investigar diferentes fatores de risco relacionados à mortalidade fetal na população de Montevideu. O projeto centrou-se em algumas causas pré-gestacionais potencialmente previsíveis e modificáveis, como o sobrepeso e obesidade materna, fatores reconhecidos de mortalidade perinatal na literatura analisada e certos hábitos maternos, como o consumo de cafeína, cuja vinculação com a morte fetal não tem sido estudada suficientemente e é muito freqüente na população uruguaia.

No Uruguai, a obesidade na mulher é um problema crescente. No ano 2000, a prevalência de sobrepeso definido como um IMC entre 25 a 29,9kg/m² e obesidade definida como IMC \geq 30kg/m² era de 30% e 18% respectivamente.⁶³

Com referência ao consumo de cafeína, este é um hábito freqüente no país, fundamentalmente na forma de café e mate, como foi demonstrado em estudos prévios realizados por outros motivos.^{64, 65}

Desde o ponto de vista de saúde pública, é importante conhecer se alguns destes fatores de risco estão relacionados em nossa população com um maior risco de óbito fetal para poder realizar ações de tipo preventivo e alcançar uma diminuição na mortalidade fetal.

3 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Pesquisar fatores de risco maternos de óbito fetal na cidade de Montevideú, Uruguai.

Objetivos específicos:

1. pesquisar a distribuição dos diferentes fatores maternos de risco de óbito fetal (pré-gestacionais e gestacionais) entre as mães com óbito fetal e controles
2. estudar o efeito do sobrepeso e obesidade materna prévias à gestação sobre a ocorrência de óbito fetal
3. pesquisar a associação entre consumo de cafeína durante a gestação e ocorrência de óbito fetal.

4 HIPÓTESES

O estudo testará as seguintes hipóteses:

- Um baixo nível socioeconômico e cultural familiar, idade materna maior de 35 anos, primiparidade, antecedentes obstétricos e perinatais de resultados adversos,, hipertensão arterial prévia à gestação e complicações da gestação (diabetes, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hemorragia, ruptura prematura de membranas, infecções durante a gravidez), associam-se com aumento do risco de mortalidade fetal.
- O sobrepeso e obesidade maternos prévios ao início da gestação estão associados com maior ocorrência de óbito fetal.
- O hábito de fumar, assim como o consumo de álcool e drogas durante a gestação estão associados com maior risco de óbito fetal.
- Um consumo elevado de cafeína durante a gestação está associado com maior risco de óbito fetal.

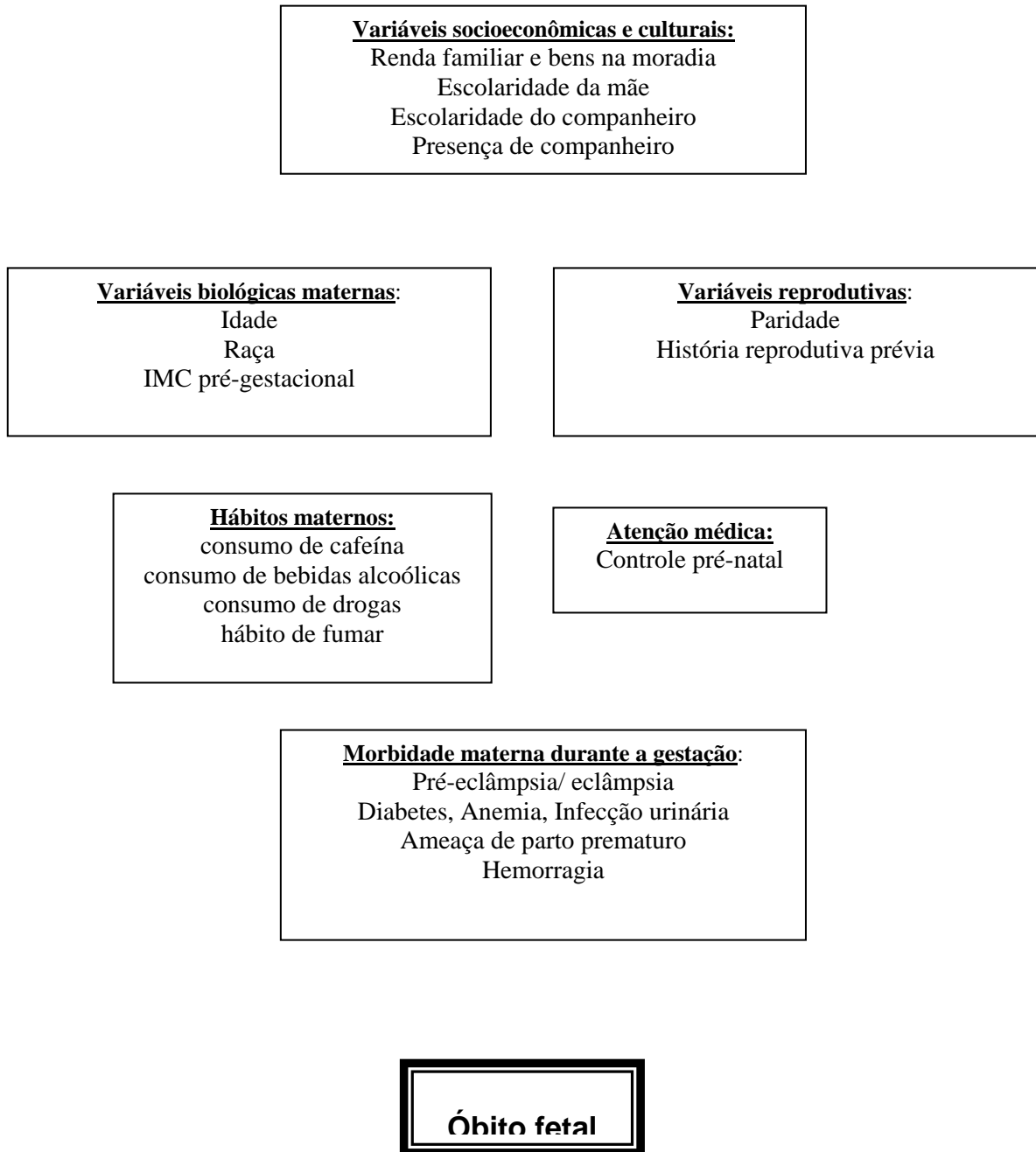
5 MODELO TEÓRICO

Como discutido acima, sabe-se hoje que vários fatores influenciam a ocorrência de óbito fetal, isto é, que a causalidade é “multifatorial”. Existe, além disso, uma substancial sobreposição entre os diversos fatores de risco que conduzem ou que podem conduzir ao óbito fetal. Uma hierarquização dos fatores torna-se então necessária para o entendimento racional da rede causal que determina, em última instância, a ocorrência de óbito fetal.⁶⁶

Com base na literatura disponível construiu-se um referencial teórico para estabelecer a possível relação e a hierarquia entre as variáveis estudadas (Fig. 5.1). Os potenciais fatores de risco estão reunidos em grupos de acordo com sua etiologia e quanto mais distal sua posição no esquema, maior o nível hierárquico que lhe é atribuído. Parte-se do pressuposto que cada grupo de variáveis influencia a ocorrência de óbito fetal independentemente ou através de variáveis de grupos de risco hierarquicamente inferiores:

- variáveis socioeconômicas e culturais: este nível incluiu a renda familiar mensal, bens de consumo presentes na moradia, a presença ou ausência do companheiro, a escolaridade materna e a escolaridade do companheiro.
- variáveis biológicas maternas: incluiu-se a idade materna, raça/etnia e IMC pré-gestacional.
- variáveis reprodutivas: incluiu-se paridade e história reprodutiva prévia (aborto prévio, óbito prévio, pré-termo prévio).
- variáveis do comportamento materno: neste nível incluiu-se hábitos maternos como tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, cafeína e drogas durante a gravidez. No mesmo nível colocou-se a atenção pré-natal.
- morbidade materna durante a gestação: neste nível incluiu-se pré-eclâmpsia, eclâmpsia, diabetes, anemia, infecção urinária, ameaça de parto prematuro e hemorragia durante o terceiro trimestre da gravidez.

Figura 5.1. Marco Teórico.



6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento do estudo

O delineamento epidemiológico selecionado foi de casos e controles. Foi selecionado este delineamento por motivos tanto logísticos como éticos. Um estudo de coortes requereria um tamanho da amostra maior, já que a ocorrência de morte fetal no país é de aproximadamente 1%, e não seria eticamente aceitável oferecer para grávidas substâncias potencialmente tóxicas, o que exclui a possibilidade de realizar um estudo experimental. Do ponto de vista ético, o estudo de casos e controles não interfere com a ocorrência do desfecho (óbito fetal) e do ponto de vista logístico, um delineamento com base hospitalar facilita a coleta da informação do número necessário de casos e controles.

6.1.1 Possíveis vieses no estudo: este estudo foi planejado de forma a minimizar os vieses que podem interferir na validade interna do estudo:

- **viés de seleção:** ocorre quando os controles selecionados não são representativos da população de onde emergem os casos. Os controles serão selecionados de todas as instituições de assistência de Montevideu e serão escolhidos de forma proporcional ao número de nascimentos ocorridos nestas instituições de assistência durante o ano 2001.

- **viés de informação:** os casos e controles podem diferir na forma em que relatam eventos referentes à exposição.

Em relação ao “viés de memória”, as mães dos casos poderiam lembrar com maior precisão as exposições ocorridas na gravidez do que as mães de recém-nascidos normais. Por exemplo, se estivessem alertadas para um possível efeito deletério da cafeína, as mães dos casos poderiam relatar maiores consumos, o que poderia acontecer também com outras exposições como álcool ou fumo. Este viés poderia superestimar a exposição entre os casos e aumentaria a magnitude da medida de efeito.

Mas também poderia ocorrer que as mães dos casos que tivessem consumido cafeína, tabaco, bebidas alcoólicas ou drogas durante a gravidez e soubessem que estas substâncias são nocivas para a saúde, relutariam em admiti-lo ao entrevistador, talvez por um sentimento de culpa. Este viés subestimaria a magnitude da medida de efeito e reduziria a possibilidade de detectar uma associação entre a exposição e o desfecho.

Com referência ao consumo de cafeína (especificamente consumo de café e mate), devido a que não existe no Uruguai a prática por parte do pessoal de saúde de investigar seu uso, nem existe recomendação oficial para reduzir seu consumo durante a gravidez, não há razão para se suspeitar que o recordatório possa diferir entre casos e controles.

- **erros não diferenciais de classificação da exposição:** erros não diferenciais afetariam igualmente mães de casos e controles. Seu efeito costuma ser conservador, desviando as medidas de associação em direção à unidade.

Alguns autores afirmam que o consumo referido de café em relação à quantidade, duração e frequência é altamente consistente com o consumo real de café num amplo período de tempo,⁶⁷ enquanto que outros autores encontraram diferenças entre o consumo de café referido e o consumo de café “realmente” consumido por meio de dosagem de laboratório.⁶⁸ Estes últimos encontraram que 25% dos pacientes estudados se classificaram como consumidores de 300mg ou mais de cafeína diários, quando na realidade eram consumidores de 150-299 mg diários. No nosso estudo, a coleta de dados dispensará especial cuidado para levar em consideração as quantidades de café e mate consumidas em cada um dos três trimestres da gravidez, mas não se realizará dosagem dos metabólitos da cafeína como propõem estes últimos pesquisadores devido a dificuldades logísticas.

Com referência ao peso pré-gestacional, dado que é uma medida antropométrica referida e frequentemente subestimada pelas mulheres, sua informação poderia levar a um erro conservador no estudo (poderia não se achar associação entre peso pré-gestacional e morte fetal quando na verdade existisse). Com a finalidade de minimizar este erro, entre as mães com carteira de controle pré-

natal, usou-se o peso pré-gestacional ou o peso do primeiro controle pré-natal, se esta medição tivesse sido feita antes das 18 semanas de gestação.

A respeito da estatura da mãe (necessária para o cálculo do IMC pré-gestacional), esta medição é realizada durante o controle pré-natal e aparece na carteira da gestante. Nas gestações sem acompanhamento pré-natal, ou naquelas onde não figurar esta medida antropométrica, será perguntado à mãe. Pode ocorrer que a mãe superestime esta medida e, neste caso, também ocorrerá um viés conservador.

- **viés do entrevistador:** quando os entrevistadores conhecem a hipótese de estudo podem interrogar com mais insistência os casos que os controles ou induzir as respostas obtidas na entrevista. Dado que se treinará exaustivamente os entrevistadores e eles entrevistarão tanto casos como controles e não conhecerão as hipóteses do estudo, parece improvável que este viés afete nosso estudo.

- **fator de confusão:** para ser um fator de confusão a variável deve satisfazer três condições: deve ser um fator de risco para o desfecho, deve estar associada com a exposição de interesse e não deve ser consequência da exposição de interesse.⁶⁹ Na análise serão investigados os efeitos dos potenciais fatores de confusão. Como exemplo de um possível fator de confusão: as mulheres que fumam talvez tenham maior tendência a consumir maior quantidade de cafeína que as que não fumam. O tabagismo, definido como fator de risco para morte fetal passaria a ser uma potencial variável de confusão para a associação entre consumo de cafeína e morte fetal.

- **modificação de efeito:** modificação de efeito implica que em certos grupos, o risco associado à exposição difere do resto da população. Na análise, foi planejado estudar modificação de efeito entre variáveis cujo efeito tenha sido significativo sobre o desfecho e para cuja interação haja plausibilidade biológica.

6.1.2 Tamanho da amostra:

O tamanho da amostra foi calculado para estudar dois fatores de risco principais: obesidade materna pré-gestacional e consumo de cafeína durante a gestação.

No caso da obesidade, como se observa na Tabela 6.1, considerando o OR de morte fetal encontrado nas mães obesas nos estudos de Cnattingius e cols.^{25, 26} (OR 2,0) e que a prevalência de obesidade nas mães sem óbito fetal seja de 10%. Com um nível de confiança de 95% (alfa 0,05) e poder 80% (beta 0,2), seria necessário estudar 223 casos e 446 controles (2 controles por cada caso). Na Tabela 6.1 também se observa o tamanho da amostra necessária para estudar esta associação no caso de o OR ser menor. Deve-se salientar que se conhece com certa precisão a prevalência de obesidade na população feminina do Uruguai, mas não se conhece com precisão a prevalência de obesidade entre as mulheres sem óbito fetal. Existindo aproximadamente 18% de obesidade na população feminina, considerou-se em forma conservadora, que a prevalência de obesidade em mulheres sem óbito fetal seria de 10%.

Para estudar o consumo de cafeína (mate e café) não se conhece com certeza sua prevalência nas mulheres grávidas. Os dados disponíveis sobre estudos realizados com outros fins, por exemplo, estudos de casos e controles sobre mate e câncer do esôfago⁶⁴ falam de um consumo de mate entre os controles de aproximadamente 70%. Considerando um OR de morte fetal estimado de 1,8⁴⁷ e uma prevalência de consumo de cafeína ≥ 300 mg/día nas mães sem óbito fetal de 10%, com um nível de confiança de 95% (alfa 0,05) e poder 80% (beta 0,2), seriam necessários 318 casos e 636 controles (2 controles por cada caso). Para realizar o cálculo do tamanho da amostra para esta variável se consideraram mais duas possibilidades: que a prevalência do consumo de cafeína ≥ 300 mg/día entre mães sem morte fetal fosse de 20% e de 15% (Tabela 6.1).

Tabela 6.1. Tamanho da amostra para obesidade materna pré-gestacional e consumo de cafeína.

Variável	α	β	Control/ caso	Exp em Controles	OR	Casos	Controles
Obesidade	0,05	0,2	2 / 1	10%	2	223	446
Obesidade	0,05	0,2	2 / 1	10%	1,8	318	636
Cafeína	0,05	0,2	2 / 1	20%	1,8	192	384
Cafeína	0,05	0,2	2 / 1	15%	1,8	233	466
Cafeína	0,05	0,2	2 / 1	10%	1,8	318	636

Para o álcool, considerando um OR de 2,5,³³ prevalência de consumo em mães sem morte fetal de 5% (não se conhece com precisão), alfa 0,05, beta 0,2 e dois controles por caso, seria necessário estudar 215 casos.

Considerando alfa 0,05, dois controles por caso e um número de casos de 320, realizaram-se cálculos do poder que teria o estudo para algumas variáveis. Para algumas patologias da gestação, devido a sua baixa prevalência na população o estudo terá um baixo poder (pré-eclâmpsia poder 20%, eclâmpsia 15%). Estima-se que o estudo terá um poder aproximado de 92% para estudar primiparidade (exposição em controles 32%, OR 1,6) e 82% para estudar hábito de fumar (exposição em controles 10%, OR 1,8). Incrementando a amostra em 10% para possíveis perdas e 10% para controlar fatores de confusão, serão estudados 382 casos e 764 controles.

Considerando que na cidade de Montevideu ocorrem anualmente 25.000 nascimentos e que a taxa de mortalidade fetal no país é de 10,2 por mil nascimentos (255 mortes fetais por ano) para completar o tamanho da amostra o estudo se estenderá por um período de 18 meses.

6.1.3 Seleção de casos:

Será caso a morte fetal (ocorrida com 20 semanas ou mais de gestação) de mães que tiverem o parto em algumas das maternidades da cidade de Montevideu, durante o período de estudo. Excluir-se-ão as gestações múltiplas e os fetos com malformações evidentes ao exame físico, exclusão que também realizaram outros pesquisadores que estudaram o tema (Quadro 2).

6.1.4 Seleção de controles:

Para a decisão da eleição dos controles, buscaram-se estudos de casos e controles que pesquisaram óbito fetal (ou aborto). No Quadro 2 descrevem-se, para cada estudo, quais foram os controles escolhidos para cada caso e o número deles.^{17, 26, 47, 56, 70-72} A maioria dos autores selecionou como controle ao seguinte recém-nascido vivo que nascia na mesma Maternidade que o caso. Somente um estudo que pesquisou a morte fetal usou como controle a grávida com feto “vivo” que fazia pré-natal com igual idade gestacional que o caso de óbito fetal.

Foi decidido que os controles serão recém-nascidos vivos, de termo (idade gestacional ≥ 37 semanas), com Apgar ao primeiro e quinto minutos de vida entre 7 e 10 e sem patologia. Excluir-se-ão, assim como para os casos, gestações múltiplas e recém-nascidos com malformação evidente no exame físico. Serão controles populacionais, escolhidos por probabilidade proporcional ao número de nascimentos ocorridos em cada maternidade da cidade durante o ano de 2001.

6.2 Seleção e treinamento da equipe:

A entrevista será realizada por pessoal especialmente treinado, estudantes dos últimas séries do curso de Medicina do sexo feminino. O treinamento das entrevistadoras na técnica de entrevista e no acesso a informação da história clínica será realizado nos primeiros 10 dias do mês de Julho de 2002. Posteriormente serão selecionadas seis entrevistadoras. Uma das entrevistadoras se encarregará do Hospital Pereira Rossell e as outras realizarão as entrevistas nas restantes

maternidades, as quais serão responsáveis por um dia da semana e se estabelecerá um rodízio para finais de semana. A entrevistadora encarregada do Hospital Pereira Rossell mudará a cada 2 meses, de forma que todas as entrevistadoras trabalharão neste Hospital para realizar as entrevistas dos casos. As entrevistas dos controles serão realizadas por todas as entrevistadoras, cuidando que todas realizem entrevistas em todas as maternidades.

6.3 Estudo piloto:

Realizar-se-á um estudo piloto nos últimos vinte dias do mês de Julho de 2002, onde será testado o questionário, o manual de instruções, a logística de identificação e inclusão de casos e controles, o fluxo de informações e a qualidade do treinamento das entrevistadoras. Os dados começarão a ser coletados no dia 1º de Agosto de 2002.

6.4 Instrumentos:

A fonte primária de informação consistirá em entrevistas a mães de casos e controles utilizando questionário desenhado especialmente (Anexo 1: Questionário e Anexo 2: Manual de Instruções) e a fonte secundária será a história clínica materna. O questionário baseou-se no questionário realizado por Santos³⁴ na sua Tese de Doutorado. A informação será obtida durante a permanência da mãe na maternidade.

6.5 Logística:

Logística de identificação dos casos: todos os dias entre as 7:00 e as 9:00 horas da manhã cada uma das maternidades de Montevideu (com exceção do Hospital Pereira Rossell) será contatada, visando sobre se aconteceu algum caso de óbito fetal no dia anterior ou na madrugada do dia de hoje. O Hospital Pereira Rossell (maternidade pública mais importante da cidade, com uma média de 35

partos por dia) será visitado diariamente por uma entrevistadora durante o período de estudo, a qual pesquisará no livro de óbitos e no livro de nascimentos a ocorrência de óbito fetal. Ante a eventualidade de que tivesse acontecido algum óbito e este não tivesse sido registrado. Essa entrevistadora também realizará um controle nas salas de internação. Nas outras 15 maternidades da cidade, maternidades com um número mais reduzido de partos por dia, uma secretária (especialmente treinada) pesquisará pelo telefone a ocorrência de óbito fetal (todos os dias da semana, durante o período de estudo) entrando em contato com a Enfermeira chefe do Serviço de Maternidade. Caso tenha ocorrido alguma morte fetal, enviará entrevistadora para realizar a entrevista, que deverá ocorrer no mesmo dia, pela manhã. A entrevistadora confirmará que a morte fetal tenha 20 semanas ou mais de gestação mediante a Data de Última Menstruação (DUM) ou ultrassonografia precoce e, em caso de ausência destes dados, peso ao nascer maior de 350 gramas.

Logística de identificação dos controles: ao finalizar cada mês será definido o número de controles que serão entrevistados no último dia do mês. Por exemplo, se em um mês ocorreram 15 mortes fetais, deverão ser entrevistados um total de 30 controles (dois controles por caso). Em cada maternidade, o número de controles a serem entrevistados será determinado com base no número de nascimentos ocorridos nessa maternidade durante o ano 2001 (independentemente do número de óbitos fetais que tenham ocorrido nessa maternidade em particular durante esse mês). Por exemplo, se o Hospital Pereira Rossell contribuiu no ano 2001 com 40% dos nascimentos da cidade, 40% dois controles serão selecionados entre suas parturientes. Seguindo o exemplo anterior em que se deverá entrevistar 30 controles no total, no Hospital Pereira Rossell serão entrevistados 12 controles. Em cada maternidade os controles serão escolhidos por ordem de nascimento. Por exemplo: os 12 controles que se entrevistarão no Hospital Pereira Rossell, serão os 12 primeiros nascimentos que tiverem acontecido no último dia do mês e que reúnam as características para ser controles.

6. 6 Definição das variáveis a estudar:

Variável dependente: óbito fetal

- Definição conceitual: óbito ocorrido durante a gravidez, trabalho de parto ou parto de produtos de gestação de 20 ou mais semanas de idade gestacional.

- Definição operacional: se considerará óbito fetal à morte de um produto da concepção de 20 semanas ou mais de gestação (por DUM, ultra-sonografia precoce ou peso ao nascer maior de 350 gramas). Excluir-se-ão finalizações induzidas da gravidez. Confirmar-se-á que cada possível caso de óbito fetal logo após seu nascimento não tenha respirado, nem mostrado nenhuma outra evidência de vida, como batimentos cardíacos, pulsação do cordão umbilical ou movimentos dos músculos voluntários através de análise cuidadosa da história clínica. Se restarem dúvidas, será feita entrevista ao médico responsável.

- Escala de medida: variável qualitativa dicotômica, categorias SIM, NÃO.

Variáveis independentes:

Escolaridade materna

- Definição conceitual: nível educacional atingido pela mãe até o momento atual

- Definição operacional: número de anos aprovados de educação formal

- Escala de medida: variável quantitativa discreta medida em anos.

Escolaridade do companheiro

Igual que anterior, aplicável ao companheiro da mãe

Nível econômico do núcleo familiar

- Definição conceitual: poder aquisitivo do núcleo familiar
- Definição operacional: se utilizará o Critério de Classificação Econômica do Brasil (CCEB)⁷³ quem atribui pontos de acordo com a posse de determinados eletrodomésticos (televisão a cores, rádio, freezer, máquina de lavar roupas, aspirador, videocassete, geladeira), presença de banheiro na moradia, empregada doméstica e carro, e o grau de instrução de quem tiver a maior renda mensal na família.
- Escala de medida: variável quantitativa contínua que se agrupará em 7 categorias A1 (30-34 pontos), A2 (25-29), B1 (21-24), B2 (17-20), C (11-16), D (6-10) y E (0-5 pontos).

Mãe com companheiro

- Definição conceitual: presença de companheiro da mãe na moradia independentemente do estado civil.
- Definição operacional: o que a mãe responda à pergunta se mora com companheiro
- Escala de medida: variável qualitativa, categorias SIM, NÃO.

Idade materna

- Definição conceitual: tempo de vida transcorrido desde o nascimento
- Definição operacional: anos completos no dia da entrevista
- Escala de medida: variável quantitativa contínua medida em anos.

Raça

- Definição conceitual: grupo de indivíduos que possuem características fenotípicas definidas e identificáveis que permitem diferenciá-los.
- Definição operacional: o que o entrevistador determine pela observação de certas características maternas no momento da entrevista (pele, olhos, cabelo)
- Escala de medida: variável qualitativa com 3 categorias (branca, negra, mestiça).

Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional

- Definição conceitual: IMC prévio ao início da gestação.
- Definição operacional: se construirá IMC pré-gestacional (peso/estatura²) com o peso pré-gestacional que figure na carteira da gestante ou no seu lugar, o peso na primeira consulta pré-natal (antes das 18 semanas de gestação) ou, no caso de não dispor dos anteriores, o peso pré-gestacional referido pela mãe. Com relação à estatura, será utilizada aquela que figurar na história clínica materna, na carteira de gestante ou, no seu lugar, a referida pela mãe.
- Escala de medida: variável quantitativa contínua que se categorizará em: IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ (obesidade), entre $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$ (sobrepeso), entre $20\text{-}24,9\text{kg/m}^2$ (categoria de referência) e menor a 20kg/m^2 (desnutrição).⁷⁴

Gestações prévias

- Definição conceitual: antecedente de gestações prévias independentemente do resultado obstétrico.
- Definição operacional: o que a mãe responda ao entrevistador quando pergunte sobre o número de gestações prévias à gestação atual
- Escala de medida: variável quantitativa discreta medida em números 0,1, etc.

As seguintes variáveis (antecedente de aborto prévio, antecedente de óbito fetal prévio, antecedente de filhos com baixo peso ao nascer e antecedente de nascimento pré-termo) se aplicam unicamente a mães com uma ou mais gravidezes prévias:

a) Antecedente de aborto prévio

- Definição conceitual: antecedente de aborto em alguma das gestações prévias
- Definição operacional: o que a mãe responda ao entrevistador quando pergunte sobre o número de abortos (espontâneos e/ou provocados)
- Escala de medida: variável dicotômica; categorias SIM, NÃO.

b) Antecedente de óbito fetal prévio

- Definição conceitual: antecedente de morte fetal em alguma das gestações prévias
- Definição operacional: o que a mãe responda ao entrevistador quando pergunte sobre o número de óbitos fetais prévios (com 20 ou mais semanas de gestação).
- Escala de medida: variável dicotômica; categorias SIM, NÃO.

c) Antecedente de filhos com baixo peso ao nascer

- Definição conceitual: antecedente de filhos nascidos vivos que tivessem pesado ao nascer menos de 2.500 gramas.
- Definição operacional: o que a mãe responda ao entrevistador quando pergunte sobre o número de filhos nascidos vivos com peso ao nascer menor de 2.500 gramas.

- Escala de medida: variável quantitativa discreta medida em números 0,1,etc.

d) Antecedente de nascimento pré-termo

- Definição conceitual: antecedente de filhos nascidos vivos com idades gestacionais menores que 37 semanas no momento do nascimento.

- Definição operacional: o que a mãe responda ao entrevistador quando pergunte se algum de seus filhos nascidos vivos tinha menos de 37 semanas ao nascer

- Escala de medida: variável quantitativa discreta medida em números 0,1,etc.

Hábitos maternos

a) Hábito de fumar

- Definição conceitual: consumo regular de tabaco em forma de cigarro.

- Definição operacional: se considera fumante à mãe que tivesse fumado pelo menos um cigarro por dia durante algum trimestre da gestação. Interrogar-se-á sobre o consumo de tabaco em cada trimestre da gestação.

- Escala de medida: variável quantitativa medida em número de cigarros /dia.

b) Consumo de álcool

- Definição conceitual: consumo regular de bebidas alcoólicas.

- Definição operacional: considera-se consumo de álcool a ingestão de algum tipo de bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana durante algum trimestre da gestação. Interrogar-se-á sobre o consumo de álcool em cada trimestre da gestação.

- Escala de medida: variável dicotômica: NÃO, SIM.

c) Consumo de drogas

- Definição conceitual: consumo de drogas ilícitas durante a gravidez

- Definição operacional: considera-se consumo de drogas ilícitas o uso de maconha, cocaína ou substâncias inalantes durante a gravidez (sem importar tempo de consumo). Se perguntará sobre o consumo de drogas em cada trimestre da gestação.

- Escala de medida: variável dicotômica: NÃO, SIM.

d) Consumo de cafeína: as fontes de cafeína que serão consideradas para o estudo são o café e o mate. Perguntar-se-á sobre o consumo destas substâncias em cada trimestre da gestação. Serão somadas as duas fontes de cafeína para o cálculo de mg de cafeína/dia (no caso de a mãe consumir café e mate) O desenho das perguntas e a metodologia empregada para a pesquisa do consumo de cafeína foram tomados da pesquisa realizada por Santos.³⁴

1. Consumo de café

- Definição conceitual: consumo regular de café em forma bebível.

- Definição operacional: se considerará consumo de café à ingestão de algum dos preparados (café instantâneo, café solúvel ou descafeinado) pelo menos uma vez por semana, em algum dos trimestres da gestação. Em caso afirmativo, para quantificar o consumo de café, será perguntado o tipo de café consumido, tipo de xícara em que costuma beber, número de xícaras por dia e concentração do café. Para o café instantâneo será perguntado com que tipo de colher serve o café e quantas colheres usa por xícara. Por meio de tabela de referência serão calculados os mg de cafeína diários consumidos desta fonte.³⁴

- Escala de medida: variável quantitativa contínua (mg de cafeína/dia).

2. Consumo de mate:

- Definição conceitual: consumo regular de mate em forma de bebida.

- Definição operacional: se considerará consumo de chimarrão quando for bebido pelo menos uma vez por semana em algum dos trimestres da gestação. Em caso afirmativo, para quantificar o consumo de chimarrão, será perguntada a quantidade bebida por dia, o tamanho do recipiente, se costuma compartilhá-lo com alguém (neste caso o volume total será dividido pelo número de consumidores). Por meio de tabela de referência serão calculados os mg de cafeína diários consumidos desta fonte.³⁴

- Escala de medida: variável quantitativa contínua (mg de cafeína/dia).

Tabagismo passivo

- Definição conceitual: exposição regular ao fumo do tabaco ambiental gerado por fumador ou fumadores em estreita convivência com o caso índice.

- Definição operacional: será fumante passiva a mãe que conviver com companheiro ou integrante do núcleo familiar que fume na mesma habitação onde ela se encontrar. Perguntar-se-á por trimestre da gestação.

- Escala de medida: variável qualitativa dicotômica, categorias SIM, NÃO.

Atendimento pré-natal

- Definição conceitual: comparecimento da mãe a algum Centro de Saúde ou policlínica para acompanhamento da gravidez.

- Definição operacional: considerar-se-á fazendo pré-natal aquela mãe que tenha registrada pelo menos uma consulta na carteira de gestante ou história clínica.

- Escala de medida: variável qualitativa dicotômica, categorias SIM, NÃO.

Morbidade materna durante a gravidez

- Definição conceitual: presença de patologias relacionadas com a gravidez durante o transcurso da mesma

- Definição operacional: considerar-se-á as seguintes patologias: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, diabetes, anemia, infecção urinária, ameaça de aborto, ameaça de parto pré-termo, hemorragia em algum trimestre da gestação e/ou ruptura prematura de membranas, de acordo com o que figurar na história clínica materna, na carteira da gestante e o que surgir da entrevista à mãe.

- Escala de medida: variável qualitativa dicotômica, categorias SIM, NÃO.

Idade gestacional

- Definição conceitual: tempo transcorrido desde a concepção até o momento do nascimento

- Definição operacional: idade no momento do nascimento calculada usando o primeiro dia da data da última menstruação normal e/ou ultra-sonografia precoce. Para os controles, no caso de não se dispor de DUM ou ultra-sonografia precoce, será considerada a idade gestacional por meio do exame físico.⁷⁵

- Escala de medida: variável contínua medida em semanas de idade gestacional.

Sexo

- Definição conceitual: conjunto de caracteres biológicos que diferenciam o homem da mulher

- Definição operacional: se deixará estabelecido o sexo (do feto ou recém-nascido) que figurar na história clínica. Caso não figurar, será registrado o que responder a mãe.

- Escala de medida: variável qualitativa, categorias: masculino, feminino, ignorado.

6.7 Considerações éticas:

Será pedida autorização às maternidades da cidade de Montevideu para entrevistar as mães e examinar as histórias clínicas. O projeto será enviado aos Comitês de Ética das instituições intervenientes. Antes de iniciar a entrevista, serão obtidos consentimentos informados das mães e esclarecidos aspectos do estudo. Será solicitado às mães assinar o termo de consentimento informado e, desta forma, aceitar participar na pesquisa e autorizar o acesso à informação de sua história clínica pessoal (Anexo 3: Formulário de Consentimento Informado). Os dados pessoais solicitados na entrevista (nome, endereço e telefone) serão utilizados para poder localizar a mãe nas entrevistas do controle de qualidade. Estes dados pessoais não serão digitados no computador, serão guardados sigilosamente pelo pesquisador principal. A identidade das mães não será individualizada e os dados serão analisados em conjunto. A informação coletada será mantida em caráter estritamente confidencial. O pesquisador principal se responsabiliza de mantê-la (tanto os formulários das entrevistas quanto a base de dados) em local seguro, não divulgá-la e usá-la unicamente para os fins desta pesquisa. Somente o pesquisador principal terá acesso à informação e quando decidir destruí-la, será escolhida uma maneira que não permita sua recuperação por qualquer pessoa. Todos estes detalhes estarão explicitados no consentimento informado que será apresentada à mãe pela entrevistadora.

6.8 Controle de qualidade:

O pesquisador principal coordenará o trabalho de campo, verificará inconsistências nos formulários, manterá contato diário com as entrevistadoras e

coordenará as reuniões semanais com as mesmas. Uma sub-amostra aleatória de 10% dos questionários será repetida pelo pesquisador a fim de verificar a validade das informações obtidas pelo entrevistador (Anexo 4: Questionário de Controle de Qualidade). Todos os dados serão digitados duas vezes.

7 PLANO DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

7.1 Métodos e modelos de análise dos dados segundo tipo de variáveis

Inicialmente se realizará limpeza do banco de dados, se verificará a distribuição das variáveis e sua consistência. Será realizada análise não pareada dos dados.

Para descrever os dados, dependendo do tipo de variável e de sua distribuição serão utilizados medidas de tendência central (variável contínua) ou freqüências relativas (variável categórica) e como medidas de dispersão se utilizará desvio padrão ou o intervalo de confiança da proporção. Para estabelecer se existem diferenças entre casos e controles nas variáveis contínuas, se utilizará a prova de z para diferenças de médias e para variáveis categóricas se usará a prova de chi quadrado. Caso for apropriado, será utilizado teste de tendência.

Será apresentada a distribuição dos fatores entre casos e controles, seus respectivos OR, seus intervalos de confiança de 95% e teste de significância, como se pode observar na Tabela 7.1.

Tabela 7.1. Distribuição dos fatores de risco de morte fetal entre casos (n:) e controles (n:), Montevideu, Uruguai 2002-2003.

Variável	Casos n (%)	Controles n (%)	OR não ajustado	p

A mortalidade fetal possivelmente tenha etiologia multifatorial, o que significa que nenhum fator isoladamente poderia ser uma explicação necessária e suficiente para sua determinação. Em um mesmo indivíduo podem existir vários fatores de risco, o que dificulta a medição do efeito isolado de cada um deles. Serão estudadas as relações hierárquicas dos fatores entre si de acordo com o modelo teórico descrito previamente. Serão identificadas as potenciais variáveis de confusão e serão controlados seus efeitos por meio de análise multivariada. As variáveis ingressarão na análise ajustada da seguinte forma:

- no primeiro nível serão incluídas as variáveis socioeconômicas e culturais
- no segundo nível as variáveis biológicas maternas e seus antecedentes reprodutivos
- no terceiro nível os hábitos maternos e controle pré-natal
- no quarto nível as complicações da gravidez

Para a análise ajustada serão utilizada regressão logística. Serão incluídas no modelo todas as variáveis, independentemente de terem resultado significativas ou não na análise bivariada e se manterá no mesmo toda variável com p de pelo menos 0,2.

Esta informação se apresentará como figura na Tabela 7.2.

Tabela 7.2. OR ajustados (IC 95%) para morte fetal, Montevideu, Uruguai, 2002-2003.

Variável	OR ajustado (IC 95%)	p

7.2 Programas a serem utilizados para análise de dados

Os dados serão armazenados em computador usando o programa Epi-Info 6. A análise dos dados será feita por meio do programa estatístico STATA^{®76} versão 6.0.

9 ORÇAMENTO

No momento não se dispõe de financiamento externo do projeto. O orçamento apresenta-se na Tabela 9.1.

O projeto será apresentado para financiamento para a Organização Pan-americana da Saúde, ao programa de Subvenções para Tese de Pós-graduação em Saúde Pública.

Tabela 9.1 Orçamento do Projeto de Pesquisa.

Despesas em:	Custos (US\$)
Pessoal:	
- entrevistadores	2.400
- encarregada de realizar ligações telefônicas (secretária)	700
- pesquisador principal	1.600
Materiais:	
- fotocópias de questionários e manuais de instruções	700
- pastas, caixas, lápis	180
- despesa de impressora (cartuchos)	100
- ligações telefônicas	300
Equipe	
- computador para processamento e análise dos dados	2.800
- impressora	450
Capacitação	
- treinamento do pessoal de campo	200
Transporte para realizar as entrevistas	
- transporte de ônibus	1.200
- táxis e/ou gasolina para hospitais mais afastados	400
TOTAL	11.030

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. WHO: Genova, 1993.
2. Martin J, Hoyert D. The National Fetal Death File. *Semin Perinatol* 2002; 26(1):3-11.
3. Joseph KS, Allen A, Kramer MS, Cyr M, Fair M. Changes in the registration of stillbirths < 500 g in Canada, 1985-95. Fetal-Infant Mortality Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(3):278-287.
4. Goldenberg R, Nelson K, Dyer R, Wayne J. The variability of viability. The effect of physicians' perceptions of viability on the survival of very low birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143(6):678-684.
5. Wigglesworth J. Causes and classification of fetal and perinatal death. In: Wigglesworth JS, Singer DB. *Textbook of fetal and perinatal pathology*. London (UK): Blackwell Editors; 1991. p. 77-92.
6. Barfield W, Tomashek K, Flowers L, Iyasu S. Contribution of late fetal deaths to US perinatal mortality rates, 1995-1998. *Semin Perinatol* 2002; 26(1):17-24.
7. Lansky S, França E, Leal MC. Mortalidade perinatal e evitabilidade: revisão da literatura. *Rev. Saúde Pública* 2002; 36(6):759-72.
8. World Health Organization. Perinatal mortality: a listing of available information. WHO/FRH/MSM/96.7, 1996.
9. Guyer B, Hoyert DL, Martin JA. Annual Summary of Vital Statistics - 1998. *Pediatrics* 1999; 104(8):1229-1246.

10. Imaizumi Y. Perinatal mortality in single and multiple births in Japan, 1980-1991. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8(2):205-215.
11. Ahlenius I, Thomassen P. The changing panorama of late fetal death in Sweden between 1984 and 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(5):408-414.
12. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay. Estadísticas de mortalidad. 2001.
13. Wigglesworth J. Monitoring perinatal mortality: a pathophysiological approach. *Lancet* 1980; 2(8196):684-686.
14. Keeling J, MacGilivray I, Golding J, Wigglesworth J. Classification of perinatal death. *Arch Dis Child* 1989; 64(10):1345-1351.
15. Barros FC, Victora CG, Vaughan JP. Causes of perinatal mortality in Pelotas, RS (Brazil). Use of a simplified classification. *Rev Saúde Pública* 1987; 21(4):310-316.
16. Barros FC, Victora CG, Vaughan JP, Estanislau HJ. Perinatal mortality in southern Brazil: a population-based study of 7392 births. *Bull World Health Organ* 1987; 65(1):95-104.
17. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6):1296-1301.
18. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello JL. Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(5):371-378.
19. Wessel H, Cnattingius S, Dupret A, Reitmaier P, Bergstrom S. Risk factors for perinatal death in Cape Verde. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12(1):25-36.

20. Raymond E, Cnattingius S, Kiely J. Effects of maternal age, parity and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(4):301-306.
21. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000; 15(11):2433-2437.
22. Fretts RC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997; 89(1):40-45.
23. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95(2):215-221.
24. Bai J, Wong FW, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(2):274-278.
25. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338(3):147-152.
26. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3):463-469.
27. Greenwood R, Samms-Vaughan M, Golding J, Ashley D. Past obstetric history and risk of perinatal death in Jamaica. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8(Suppl1):40-53.
28. Greenwood R, McCaw-Binns A. Does maternal behaviour influence the risk of perinatal death in Jamaica? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8(Suppl 1):54-65.
29. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5(3):231-241.

30. Tuthill DP, Stewart JH, Coles EC, Andrews J, Cartlidge PH. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(3):245-253.
31. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(4):301-306.
32. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen Teal. Exposure to tobacco smoke and in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154(4):322-327.
33. Kesmodel U, Wisborg Keal. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002; 155(4):305-312.
34. Santos IS. Consumo de cafeína e baixo peso ao nascer: um estudo de casos e controles de base populacional. 1995. 248f. Tese (Doutorado em Medicina)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
35. Fenster L, Quale C, Waller K, Windham GC, Elkin EP, Benowitz N et al. Caffeine consumption and menstrual function. *Am J Epidemiol* 1999; 149(6):550-557.
36. Dlugosz L, Bracken MB. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev* 1992; 14:83-100.
37. Gilbert SG, Rice DC, Reuhl KR, Stavric B. Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245(3):1048-1053.
38. Nehlig A. Pharmacological properties and neurophysiological effects of caffeine. *Pharmacopsychologia* 2002; 15:35-70.

39. Aldridge A, Aranda JV, Neims AH. Caffeine metabolism in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25(4):447-453.
40. Aldridge A, Bailey J, Neims AH. The disposition of caffeine during and after pregnancy. *Semin Perinatol* 1981; 5(4):310-314.
41. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Carvalhal JB. Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998; 147(7):620-627.
42. Clausson B, Granath F, Ekbom A, Lundgren S, Nordmark A, Signorello LB et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155(5):429-436.
43. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Clausson B, Ekbom A, Ljunger E et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000; 343 (25): 1839-1845.
44. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998; 12(4):435-444.
45. Wen W, Shu XO, Jacobs DR, Jr., Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 2001; 12(1):38-42.
46. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 341(22):1639-1644.
47. Infante-Rivard C, Fernandez A, Gauthier R, David M, Rivard GE. Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy. *JAMA* 1993; 270(24):2940-2943.

48. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(2):123-129.
49. Scudiero R, Khoshnood B, Pryde PG, Lee KS, Wall S, Mittendorf R. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2):178-182.
50. Stephansson OM, Dickman PWP, Johansson AM, Cnattingius SM. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000; 284(20):2611-2617.
51. Tolockiene E, Morsing E, Holst E, Herbst A, Ljungh A, Svenningsen N et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(6):511-518.
52. Moyo SR, Tswana SA, Nystrom L, Bergstrom S, Blomberg J, Ljungh A. Intrauterine death and infections during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51(3):211-218.
53. Yudkin PL, Wood L, Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet* 1987; 1(8543):1192-1194.
54. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999; 94:758-762.
55. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998; 316(7143):1483-1487.
56. Axemo P, Liljestrand J, Bergstrom S, Gebre-Medhin M. Aetiology of late fetal death in Maputo. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39(2):103-109.
57. Warner BB, Kiely JL, Donovan EF. Multiple births and outcome. *Clin Perinatol* 2000; 27(2):347-61, ix.

58. Allen VM, Windrim R, Barrett J, Ohlsson A. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *BJOG* 2001; 108(9):931-936.
59. Pharoah P, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355:1597-1602.
60. Alessandri LM, Stanley FJ, Read AW. A case-control study of intrapartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(9):719-723.
61. Airas U, Heinonen S. Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J Perinatol* 2002; 19(3):127-132.
62. Boulvain M, Faltin D, Ibecheole V, Irion O. Prospective risk of stillbirth. Randomised trials of earlier induction of labour are needed. *BMJ* 2000; 320(7232):445.
63. Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A. Primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad (ENSO I). *Rev Med Urug* 2000; 16(1):31-38.
64. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *Int J Cancer* 2000; 88(4):658-664.
65. De Stefani E, Munoz N, Esteve J, Vasallo A, Victora CG, Teuchmann S. Mate drinking, alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Res* 1990; 50(2):426-431.
66. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997; 26:224-227.
67. Kelly J, Rosenberg L, Kaufman D, Shapiro S. Assessment of reporting consistency in a case-control study of spontaneous abortions. *Am J Epidemiol* 1990; 131(1):79-90.

- 68.Bracken MB, Triche E, Grosso L, Hellenbrand K, Belanger K, Leaderer BP. Heterogeneity in assessing self-reports of caffeine exposure: implications for studies of health effects. *Epidemiology* 2002; 13(2):165-171.
- 69.Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Second edition. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- 70.Maleckiene L, Nadisauskiene R, Bergstrom S. Socio-economic, demographic and obstetric risk factors for late fetal death of unknown etiology in Lithuania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:321-325.
- 71.de Aquino MM, Cecatti JG, Mariani Neto C. Risk factors associated to fetal death. *Rev Paul Med* 1998; 116(6):1852-1547.
- 72.Ferraz EM, Gray RH. A case-control study of stillbirths in northeast Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 34(1):13-19.
- 73.Associação Nacional de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. <http://www.anep.org.br/m-arquivo.htm> (acessado em 22 de março de 2002).
- 74.World Health Organization. *Obesity. Preventing and managing the global epidemic*. Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 1998.
- 75.Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93(1):120-122.
- 76.StataCorp: *Statistical Software. Version 6.0*. Texas: Stata Corporation. College Station; 1997.

II. RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO

1 Introdução

Este relatório refere-se ao trabalho de campo realizado para a coleta de dados do estudo “Fatores de risco de morte fetal na cidade de Montevidéu, Uruguai: um estudo de casos e controles populacional”. O estudo obteve autorização para sua realização em todas as maternidades da cidade de Montevidéu, sem exceção. O projeto de investigação foi apresentado aos Comitês de Ética das maternidades que dispunham de um comitê, sendo que nessas, sua realização foi também aprovada sem necessidade de efetuar modificações. No mês de Janeiro de 2003 foi submetido à Organização Pan-americana da Saúde -Programa de Subvenções para Tese de Pós-graduação em Saúde Pública-, sendo aprovado seu financiamento em maio 2003.

2 Confeção dos instrumentos

O questionário, fundamentalmente no referente ao consumo de tabaco, cafeína e bebidas alcoólicas baseou-se no questionário realizado por Santos para obtenção da Tese de Doutorado.¹ As perguntas foram traduzidas e adaptadas para a realidade da população onde teria de ser aplicado. O questionário foi testado em 20 mulheres de duas Policlínicas de Ginecologia, uma do setor público e outra do privado, nos primeiros dias de Julho 2002, sendo feitas posteriormente as modificações necessárias. O tempo de entrevista foi de aproximadamente 20 minutos. O questionário e manual de instruções estão disponíveis no Apêndice 3 e 4, respectivamente.

3 Seleção e treinamento da equipe

A equipe foi constituída por uma pesquisadora principal, a qual teve a seu cargo a coordenação e supervisão do projeto, uma supervisora das entrevistadoras, seis entrevistadoras e uma secretária.

A secretária do projeto e a supervisora das entrevistadoras foram selecionadas pela pesquisadora principal, que as conhecia previamente e eram pessoas de sua confiança.

As entrevistadoras foram selecionadas dentre os estudantes do quinto ano do curso de Medicina da Universidade da República Oriental do Uruguai. Quinze estudantes do sexo feminino foram selecionadas para participar do treinamento.

O treinamento das candidatas foi realizado durante 4 dias (8 até 11 de julho 2002), no Hospital de Clínicas de Montevideu. Neste treinamento se capacitou as candidatas nas técnicas de entrevista, aplicação do questionário e busca de informação nos prontuários (Quadro 3.1).

No primeiro dia do treinamento foi realizada a apresentação do projeto global (sem detalhar objetivo e hipóteses) e dos instrumentos. Posteriormente realizou-se a leitura do questionário e estudo do manual de instruções, bem como ensaio de técnicas de entrevista, simulações e dramatizações de situações reais. Foi enfatizada no treinamento a adequada abordagem das mães no momento da entrevista, pois as mesmas não tinham obrigação de responder a entrevista, estavam em um período difícil de pós-parto, com algumas mães interessadas mesmo no bebê e outras muito tristes por tê-lo perdido. Foram enfatizadas a coleta de informações e a extração de dados dos prontuários. Nos dois últimos dias do treinamento, foram realizadas entrevistas supervisionadas com mães internadas em duas maternidades públicas (Hospital de Clínicas e Hospital Militar) e em uma maternidade privada (Sanatório Casmu).

A avaliação final das entrevistadoras foi através de prova escrita, com questões relativas à logística do estudo e ao questionário e manual. Após treinamento foram selecionadas seis entrevistadoras, com base nos desempenhos nas entrevistas supervisionadas, na qualidade do preenchimento do questionário (letra e números legíveis, não deixar campos em branco, saber interpretar as respostas da mãe marcando corretamente as respostas) e na prova.

Quadro 3.1: Cronograma do treinamento das entrevistadoras

Dia	Manhã	Tarde
8 / 07	Apresentação do projeto e dos instrumentos	Leitura e compreensão do manual e do questionário
9 / 07	Continuação	Continuação
10 / 07	Entrevistas supervisionadas (Hospital de Clínicas)	Entrevistas supervisionadas (Hospital Militar)
11 / 07	Entrevistas supervisionadas (Sanatório Casmu)	Prova

4 Estudo piloto

No período de 12 de julho a 31 de julho 2002, foi realizado um estudo piloto. Durante esse período de tempo, ocorreram dez óbitos fetais na cidade de Montevideu, sendo suas mães entrevistadas. No dia 31 de julho realizaram-se as entrevistas nos controles, totalizando 20 entrevistas. Todas as entrevistas foram supervisionadas pela coordenadora e pela supervisora das entrevistadoras. Durante o estudo piloto foi avaliada a viabilidade da logística de identificação e inclusão de casos e controles prevista no projeto de pesquisa, a adequação do questionário e a qualidade de treinamento das entrevistadoras.

Como resultado, algumas modificações foram feitas no questionário em questões que apresentaram problemas e no manual de instruções. A logística de identificação de casos e controles nas maternidades mostrou-se adequada estabelecendo um bom fluxo de informação entre o pessoal de enfermagem das maternidades e a secretária do estudo, e entre essa e as entrevistadoras.

5 Logística do estudo

5.1 Logística de identificação dos casos:

Após a obtenção das autorizações necessárias, em cada uma das 15 maternidades foram identificados informantes-chaves para contatar diariamente (na maioria dos casos a Enfermeira Chefe do Serviço). Durante todos os dias da

semana, sem exceção, entre 7 e 9 horas da manhã, a secretária teve a seu cargo a ligação para as maternidades da cidade de Montevideu (com exceção do Hospital Pereira Rossell), interrogando se estava internada na maternidade alguma mãe que tivesse tido um óbito fetal. A secretária perguntava também se estava internada alguma mulher com aborto tardio ou se havia ocorrido alguma morte de recém nascido durante o trabalho de parto. Sempre se perguntava ao informante se conhecia a idade gestacional do óbito. No caso de não se poder estabelecer contato com a maternidade ou em qualquer caso de dúvida, a secretária enviava uma entrevistadora para verificar a ocorrência de óbito fetal e se este atendia as condições para ser incluído no estudo. Caso o informante manifestasse que havia internado uma mulher com óbito fetal, a secretária entrava em contato com a entrevistadora encarregada de realizar as entrevistas nesse dia, a qual se dirigia à maternidade durante a manhã ou nas primeiras horas da tarde.

No caso do Hospital Pereira Rossell, a maternidade pública mais importante da cidade e com uma média de 35 partos por dia, não se efetuava contato telefônico e uma entrevistadora diariamente visitava a maternidade e pesquisava no livro de óbitos e no livro de nascimentos a ocorrência de algum óbito fetal. Ante a eventualidade de que tivesse acontecido um óbito e este não tivesse sido registrado, a mesma entrevistadora recorria as salas da maternidade perguntando nos setores de enfermagem se havia ocorrido um óbito fetal.

Em todos os casos, a entrevistadora confirmava que a morte fetal havia ocorrido com 20 semanas ou mais de gestação por DUM (data da última menstruação), ultra-sonografia precoce ou, em caso de ausência destes dados, pelo peso ao nascer maior de 350 gramas.

5.2 Logística de identificação dos controles:

No último dia de cada mês eram selecionados os controles. Em cada maternidade, o número de controles entrevistados determinou-se com base no número de nascimentos ocorridos nessa maternidade durante o ano anterior (2001), independentemente do número de óbitos fetais que tenham ocorrido nessa maternidade em particular durante esse mês. Em cada maternidade, os controles foram escolhidos por ordem de nascimento. A Tabela 5.2.1 ilustra, por exemplo, o

número de controles selecionados em cada maternidade no último dia de setembro de 2002, levando em consideração que, neste mês, ocorreram 30 óbitos fetais na cidade de Montevideu e que o estudo precisava de dois controles por caso.

Tabela 5.2.1 Nascimentos ocorridos em cada maternidade durante o ano 2001, porcentagem do total de nascimentos da cidade e número de controles entrevistados em setembro de 2002.

Maternidade	Nascimentos ano 2001	% total	N° controles entrevistados *	Números inteiros
CHPR	8254	33,1	19,8	20
Canzani	2970	11,9	7,1	7
Casmu	2620	10,5	6,3	6
Española	2088	8,4	5,0	5
Médica	1428	5,7	3,4	3
Militar	1272	5,2	3,1	3
H Clínicas	1241	5,1	3,1	3
Impasa	1189	4,8	2,9	3
Casa Galicia	938	3,8	2,3	2
Británico	698	2,8	1,7	2
Policial	612	2,5	1,5	2
C Católico	554	2,2	1,3	1
Cima	369	1,5	0,9	1
Evangélico	304	1,2	0,7	1
Americano	219	0,9	0,5	1
Cudam	145	0,6	0,4	0
TOTAL	24901	100	60	60

* no mês de setembro de 2002 ocorreram 30 óbitos fetais na cidade de Montevideu.

As “sobras” de controles parciais , por exemplo, o 0,4 no Sanatório Cudam, foram acumuladas a cada mês. Por exemplo, se no mês seguinte houverem-se precisado de 0,7 controles deste hospital se houvera feito um controle e sobrado 0,1. Isto foi especialmente importante naquelas maternidades com um número muito baixo de nascimentos, contrário estas maternidades não houveram estado representadas entre os controles.

5.3 Fluxo de entrevistadoras:

Das seis entrevistadoras selecionadas inicialmente, quatro permaneceram durante todo o tempo que durou o estudo. Aos seis meses de iniciado o estudo,

duas entrevistadoras se afastaram da coleta. Realizou-se uma nova seleção de candidatas e um novo treinamento onde se completou o mesmo cronograma que no primeiro. Nesta oportunidade foram selecionadas duas entrevistadoras que completaram o quadro de seis entrevistadoras.

Estabeleceu-se um rodízio entre todas as entrevistadoras para que ao menos durante um mês todas fossem responsáveis pela busca dos óbitos no Hospital Pereira Rossell. Diariamente, ao finalizar o dia, as entrevistadoras informavam à supervisora o número de entrevistas realizadas, a maternidade onde realizaram as entrevistas e os problemas surgidos durante o trabalho de campo.

Foram realizadas reuniões semanais da equipe onde principalmente eram abordadas dúvidas a respeito do questionário e da logística do estudo; reforçado o uso do manual de instruções; verificado o seguimento rigoroso da metodologia da pesquisa; e, entregues os questionários realizados na semana. Os questionários aplicados eram revisados semanalmente e codificados pela coordenadora e as dúvidas ou dificuldades no preenchimento dos mesmos eram levadas às reuniões. Quando eram detectados problemas ou inconsistências, os questionários eram devolvidos às entrevistadoras para esclarecimentos. Em algumas oportunidades foi necessário telefonar às mães e efetuar novamente a pergunta onde fora detectado o problema ou inconsistência. Sempre que necessário, além dessas reuniões, a supervisora era contatada pelas entrevistadoras ou pela supervisora das entrevistadoras por telefone ou em reuniões extras realizadas no decorrer da semana.

6 Coleta de dados

A coleta de dados iniciou-se no dia 1 de agosto de 2002 e foi encerrada em 31 de dezembro de 2003. No total foram realizadas 1291 entrevistas (426 casos e 865 controles).

A maioria das entrevistas foram realizadas nas primeiras 24 horas após parto. No entanto, sete entrevistas de casos e quatro de controles, devido as mães estarem internadas no setor de Cuidados Intermédios e/ou Intensivos, foram

realizadas nos primeiros dez dias após parto. Devido a alta materna precoce, em sete outras oportunidades as entrevistas tiveram que ser realizadas no domicílio, nos primeiros dez dias após parto. Nove entrevistas foram realizadas pelo telefone, por pedido expresso das mães, mas o termo de consentimento fora assinado durante a estadia da mãe no hospital.

O estudo teve sete recusas (0.5%), nove perdas (0.7%) e duas entrevistas não puderam ser realizadas por óbito materno. O detalhamento das entrevistas não realizadas encontra-se no Quadro 6.1.

Quadro 6.1: Detalhamento das entrevistas não realizadas entre casos e controles

Motivo de não realização	Casos	Controles
Recusas	6	1
Morte materna	2	-
Perdas		
doença psiquiátrica severa	1	-
alta materna precoce e não encontrada no domicílio	4	4

7 Controle de qualidade

Conforme mencionado acima, a qualidade dos dados coletados foi assegurada pela criteriosa seleção de entrevistadoras, a preparação e pré-testagem do questionário e manual de instruções, o treinamento intensivo e o acompanhamento permanente pela coordenadora do trabalho de campo. Além disso, durante o trabalho de campo, uma amostra aleatória de 10% das entrevistas foi selecionada e as mães re-entrevistadas, através de questionário simplificado (Apêndice 6), no qual foram repetidas algumas perguntas visando verificar a repetibilidade de variáveis que não mudassem com o tempo. Esse procedimento foi realizado pela coordenadora. Para as mães com telefone, a re-entrevista foi realizada pelo telefone, do contrário, no domicílio. Obteve-se kappa de 0,89 para a variável “frequência de consumo de mate durante a gestação”, 0,80 para a variável “frequência de consumo de café durante a gestação”, de 0,79 para “frequência de hábito de fumar durante a gestação” e de 0,74 para “escolaridade materna”.

8 Codificação e digitação dos dados.

A codificação dos questionários foi realizada pela coordenadora .

O teor de cafeína nas fontes investigadas neste estudo (café e mate) foram extraídas da Tese de Doutorado de Santos,¹ elaborando-se uma tabela de conversões, como se mostra no Quadro 8.1.

Quadro 8.1 Teor de cafeína por fonte e recipiente.

Tipo	Concentração	Recipiente	mg cafeína/ recipiente
Café passado	forte (0,25 mg/ml)	xícara (180ml)	45
		xícara de cafezinho (50ml)	12,5
		meia taça (150 ml)	37,5
		copo (200 ml)	50
		caneca (190 ml)	47,5
	médio (0,20 mg/ml)	xícara (180ml)	36
		xícara de cafezinho (50ml)	10
		meia taça (150 ml)	30
		copo (200 ml)	40
		caneca (190 ml)	38
	fraco (0,11 mg/ml)	xícara (180ml)	19,8
		xícara de cafezinho (50ml)	5,5
		meia taça (150 ml)	16,5
		copo (200 ml)	22
		caneca (190 ml)	20,9
Café instantâneo	3 mg cafeína/grama	colher de café cheia (2,5 g)	7,5
		colher de café rasa (1,5g)	4,5
		colher de chá cheia (2,6 g)	7,8
		colher de chá rasa (2,3 g)	6,9
		colher de sobremesa cheia (7,5 g)	22,5
		colher de sobremesa rasa (7 g)	21
Mate	17 mg/100 ml da solução	cuia (57 ml)	9,69
		térmica/chaleira grande (2000 ml)	340
		térmica/chaleira média (1000 ml)	170
		térmica/chaleira pequena (750 ml)	127,5

Obtido o consumo, calculou-se a quantidade de cafeína ingerida por fonte. A seguir, multiplicava-se por o número de dias da semana que a mãe consumia e dividia-se por sete, obtendo-se o consumo médio diário de cafeína para cada fonte. Posteriormente, somaram-se todas as fontes de cafeína consumidas e se obteve o consumo médio de cafeína referido para cada um dos três trimestres da gestação.

Para a construção da variável “consumo médio de cafeína durante a gestação” era necessário considerar o momento da finalização da gravidez, ou seja, a idade gestacional do feto/recém nascido. Para realizar esses cálculos, considerou-se que cada trimestre da gravidez tinha 14 semanas.

O consumo médio de cafeína para as mães que tiveram óbitos fetais com idades gestacionais entre 14 e 28 semanas (óbito no segundo trimestre da gestação) calculou-se da seguinte forma:

$$\text{Consumo médio de cafeína no 2º T} = \frac{(\text{consumo } 1^\circ \text{ T} * 14) + [\text{consumo } 2^\circ \text{ T} * (\text{IG} - 14)]}{\text{Idade Gestacional (IG)}}$$

O consumo médio de cafeína para as mães que tiveram óbitos fetais ou recém nascidos com idades gestacionais maiores de 28 semanas (terceiro trimestre da gestação) calculou-se da seguinte forma:

$$\text{Consumo médio de cafeína no 3º T} = \frac{(\text{consumo } 1^\circ \text{ T} * 14) + [\text{consumo } 2^\circ \text{ T} * (\text{IG} - 14)] + [\text{consumo } 3^\circ \text{ T} * (\text{IG} - 28)]}{\text{Idade Gestacional (IG)}}$$

Exemplo: suponhamos uma mãe que teve um óbito fetal de 32 semanas e que no primeiro trimestre consumiu 170 mg de cafeína e no segundo e terceiro trimestre consumiu 340 mg de cafeína.

Levando em consideração a idade gestacional do óbito fetal o consumo médio de cafeína durante a gestação é de:

$$\text{Consumo médio de cafeína no 3º} = \frac{(170 * 14) + (340 * 14) + [340 * (32-28)]}{\text{Idade Gestacional (IG)}} = 266 \text{ mg de cafeína}$$

Se não levássemos em consideração a idade gestacional do feto e considerássemos unicamente o trimestre da gestação superestimaríamos o consumo médio de cafeína durante a gravidez:

**Consumo
médio de
cafeína no
3º=**

$$\frac{170 + 340 + 340}{3} = 283 \text{ mg de cafeína}$$

A digitação dos questionários se iniciou no segundo mês de trabalho de campo. Estes foram digitados duas vezes por dois estudantes de Medicina diferentes, no programa Epi-Info versão 6.0,² o que permitiu a comparação dos bancos de dados e a correção dos erros de digitação. Todos os questionários com diferenças nas digitações foram revisados tendo sido corrigidos os erros identificados.

9 Análise

Os dados foram transferidos para o programa STATA versão 7.0 através do programa Stat Transfer e o programa STATA versão 7.0³ foi utilizado para a análise dos dados.

10 Modificações efetuadas após a apresentação do Projeto de Tese

Na apresentação do Projeto de Tese efetuada em 25 de junho de 2002, estabeleceu-se que os três artigos decorrentes do Projeto seriam:

1. Artigo de Revisão;
2. Artigo da análise do efeito da cafeína sobre a morte fetal;
3. Artigo da análise do efeito da obesidade e sobrepeso materno sobre a morte fetal.

Os primeiros dois artigos foram realizados de acordo com o acordado, mas o terceiro foi mudado, uma vez que, na população estudada, as freqüências de obesidade e sobrepeso encontradas foram mais baixas do que havia sido assumido e tal estudo não teria poder suficiente (cálculo realizado *post-hoc*) para estudar a associação entre obesidade materna e morte fetal. Foi realizada então a substituição pelo artigo “Maternal obesity and fetal death: a population-based study in Uruguay”, onde se investigou a associação entre obesidade materna e morte fetal na base de dados do SIP (Sistema Informático Perinatal), sistema de registros clínicos dos nascimentos ocorridos nas maternidades públicas e privadas do Uruguai.

11 Referências

1. Santos IS. Consumo de cafeína e baixo peso ao nascer: um estudo de casos e controles de base populacional. 1995. 248f. Tese (Doutorado em Medicina)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
2. Epi Info: a word processing database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Versão 6. Atlanta (Georgia): Centers of Disease Control and Prevention; 1994.
3. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 7.0. College Station (TX): Stata Corporation; 2001.

III. ARTIGOS

ARTIGO I

**MATERNAL CAFFEINE CONSUMPTION AND FETAL DEATH: A
CASE-CONTROL STUDY IN URUGUAY.**

Aceito para publicação na Revista "Paediatric & Perinatal Epidemiology"

Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay.

Alicia Matijasevich^a, Fernando C. Barros^b, Iná S. Santos^a, Alejandra Yemini^c

^a Post-graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas (UFPEl), Brazil

^b PAHO/WHO Latin American Centre for Perinatology and Human Development, Montevideo, Uruguay

^c Department of Neonatology, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

Address for correspondence:

Dra. Alicia Matijasevich, Universidade Federal de Pelotas (UFPEl), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Social.

Av. Duque de Caxias, 250. Pelotas RS. CEP 96030-002

Telephone: +55 021-53-2712442

Fax: + 55 021-53-2712645

E-mail: amatija@yahoo.com

Summary

The objective of this study was to examine the association between caffeine intake during pregnancy and fetal mortality in Montevideo, the capital city of Uruguay, taking into account several potential confounders factors. A population-based case-control study was conducted between August 1st 2002 and December 31st 2003. A total of 382 cases and 792 controls were recruited. Cases consisted of women hospitalized with a medically confirmed diagnosis of spontaneous antepartum fetal death in all maternity hospitals during the study period. Antepartum fetal death was defined as a fetal death in which the attending doctor certified that the death occurred prior to the onset of labor. Fetal deaths were included if they had at least 20 weeks of gestational age or weighed more than 350 grams. Controls were women who had a live, vigorous and term adequate-for-gestational-age newborn. Multiple gestations and fetuses/newborns with evident congenital malformations were excluded.

Only a small proportion of the mothers did not consume caffeine during pregnancy - 8.1% of the cases and 9.5% of the controls. Among consumers, mate drinking was the most frequent source of caffeine both in cases and controls.

After controlling for mother's and her partner's education, previous history of abortions and/or fetal deaths, vomiting/nausea during the first trimester of gestation and attendance to prenatal care, compared with no caffeine consumption during pregnancy, the category of mean caffeine intake of ≥ 300 mg/day showed a significantly increased risk of fetal death (OR 2.33 [1.23; 4.41]). The study also found that less-educated women, mothers who did not attend to prenatal care and women with previous history of abortions and fetal death were at increased risk of fetal

death. As mate drinking is highly consumed among pregnant women in this country, the association found with fetal death makes it a preventable risk factor.

Introduction

Fetal deaths represent a large proportion of perinatal deaths and are an important public health problem especially in developing countries.¹ There are many well-established risk factors for fetal deaths, but for a substantial proportion of them an apparent cause of death cannot be found.^{2, 3} Lethal anomalies, prenatal infections, severe fetal growth retardation, chronic maternal disorders, and pregnancy-related diseases have been associated with fetal mortality.⁴ Some maternal characteristics like obesity/overweight,^{5,6} advanced age,^{7,8} low socioeconomic status,⁹ low maternal education,^{10, 11} previous reproductive history of fetal loss¹² and cigarette and alcohol consumption^{13, 16} have been related to fetal mortality in several studies.

Caffeine intake during pregnancy has also been suggested as a risk factor for fetal death.¹⁷⁻²⁰ Caffeine is a methylated xanthine widely present in many beverages, such as coffee, tea, mate, soft drinks, in products containing cocoa or chocolate, and in many medications.²¹ Its main mechanism of action is the antagonism of adenosine receptors.²² Following studies in animals, caffeine intake during pregnancy has been suggested as a risk factor for fetal mortality. Studies in monkeys after chronic caffeine exposure showed that those treated with caffeine in their drinking water had an increased rate of fetal death.²³ It is biologically plausible that caffeine could be harmful for fetal life, as caffeine ingested by the pregnant women is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, readily crosses the placenta and is distributed to all

fetal tissues. Fetus may be exposed to high amounts of caffeine or its metabolites because the half-time of caffeine is markedly increased in pregnant women, due to a delay in its clearance, and to the absence of the enzymes needed for metabolize caffeine in the fetus.²⁴⁻²⁶ In humans, although epidemiological studies examining the relationship between caffeine consumption and fetal mortality are hardly comparable due to differences in the diagnosis of fetal deaths and in caffeine assessment, the available studies suggest an increased risk of fetal mortality among caffeine consumers.¹⁷⁻²⁰

Although coffee is the main common source of caffeine in the studies so far available, in South American countries another relevant source of this substance, and sometimes the most important source, is the habit of drinking a local tea known as “mate”, a hot infusion of the herb *Ilex paraguayensis*.^{27, 28}

Uruguay is a South American country with a population of 3.3 million inhabitants. It is highly urbanized and there is universal access to health services. During the last 20 years, although infant mortality was reduced in 53%, fetal mortality rates showed only a slightly decrease, from 12 fetal deaths per 1,000 births in 1984 to 10 fetal deaths per 1,000 in 2000. As mate drinking is the traditional “national beverage” and is highly consumed by women either pregnant or not, it is important to evaluate if this habit actually has harmful effects to the fetus.

The purpose of this study was to examine the association between caffeine intake during pregnancy and fetal mortality in Montevideo, the capital city of Uruguay, taking into account several potential confounders factors.

Methods

A population-based case-control study was conducted in Montevideo (pop. 1.5 million inhabitants). This city was chosen because more than 50% of the deliveries of the country occur there and 99% of all deliveries take place in hospitals. The study was conducted between August 1st 2002 and December 31st 2003.

The study was planned to have a power of 80 percent to detect an odds ratio (OR) of 1.8 or more as significant at the 5 percent level, considering that 10 percent of the controls have mean caffeine consumption during pregnancy of 300 mg/day or more. With two controls per case and allowing 20 percent for confounding, losses or refusals, a sample size of 382 cases and 764 controls was deemed adequate.

Cases consisted of women hospitalized with a medically confirmed diagnosis of spontaneous antepartum fetal death in all maternity hospitals (5 public and 11 private) of Montevideo during the study period. Antepartum fetal death was defined as a fetal death in which the attending doctor certified that the death occurred prior to the onset of labor. Fetal deaths were included if they had at least 20 weeks of gestational age or weighed more than 350 grams. Controls were women who had a live, vigorous (Apgar at the first and fifth minute of life over 6) and term (≥ 37 completed weeks of gestation) adequate-for-gestational-age newborn ($\geq 10^{\text{th}}$ percentile of birthweight for gestational age based on a recently studied Canadian population).²⁹ The proportion of controls to be studied in each maternity hospital followed the proportion of births that occurred in each of the city maternity hospitals in the year 2001, and were chosen by birth order. Multiple gestations and fetuses/newborns with evident congenital malformations during physical examination were excluded, both for cases and controls.

Structured interviews were conducted by especially trained medical students to mothers of cases and controls, most of them during the first 24 hours after birth.

Gestational age of cases and controls was assessed using the first day of the last normal menstrual period (LMP) or estimated by obstetric ultrasound obtained during the first trimester when LMP was not reliable (due to use of contraceptive pills or lactation) or not available. In the absence of both menstrual and ultrasound information, gestational age was estimated by physical examination (Capurro's method)³⁰ in 28 controls.

According to previous studies in the southern region of South America (Argentina, Uruguay and southern Brazil),^{27,28,31,32} the main sources of caffeine in the region are coffee and mate drinking, so caffeine intake was estimated from these sources. For coffee and mate, the frequency of consumption per day was obtained separately for each trimester of pregnancy using a questionnaire tested in a previous study.³¹ Mothers were considered as "consumers" if they reported at least one weekly intake of one of these sources. For coffee, information was collected on the usual method of preparation, the size of the serving and the reported strength of the preparation. According to previous research³¹ strong coffee has a caffeine content of 0.25 mg/ml, medium strength coffee 0.20 mg/ml and weak coffee a caffeine content of 0.11 mg/ml. The same source established for mate drinking an amount of 17 mg of caffeine per 100 ml of liquid. For instant coffee, information was collected about the size of spoon used (full coffee spoon, 2.6g; level coffee spoon, 2.3g; full small coffee spoon, 2.5g; level small coffee spoon, 1.5g; full dessert spoon, 7.5g; and level desert spoon, 7.0g) and the number of spoons used to serve it. For this kind of coffee, the manufacturer's information of an average of 3 mg of caffeine per gram of powder was used. For each mother, daily maternal caffeine intakes, by source, by trimester and

throughout the pregnancy (mean caffeine consumption taking into account the gestational age of the fetus/newborn) was calculated. For comparability with previous studies,^{18, 20} women who did not consume caffeine during pregnancy were regarded as the reference group. Because the majority of papers that showed an increased risk of adverse pregnancy outcomes with caffeine consumption showed association at levels of $\geq 300\text{mg/day}$,³³ women who had a mean consumption of caffeine $\geq 300\text{mg/day}$ were chosen as the highest category.

The questionnaire also collected information on the following variables, some of them potential confounders: maternal anthropometric measures, marital status, family income, crowding, level of education of the mother and her partner, mother's age, smoking during pregnancy, prenatal care attendance, obstetric history and morbidity during pregnancy. Information about birthweight, sex and causes of death were obtained from maternal and newborn hospital records.

Anthropometric variables included maternal height and pre-pregnancy weight, both obtained from prenatal records or in its absence by recall, in centimeters and kilograms, respectively, and were used to calculate the pre-pregnancy body mass index (BMI, weight (kg) /height (m)²). Pre-pregnancy BMI was categorized according to the World Health Organization in $<18.5 \text{ k/m}^2$ (lean weight), 18.5-24.9 (normal weight), 25.0-29.9 (overweight) and $\geq 30 \text{ k/m}^2$ (obesity).³⁴

Women who were widowed, divorced or lived without a partner were classified as single mothers, while women who lived with a partner, married or not, were classified as living in "stable union".

Family income was defined as the income earned by the family group to acquire goods and services and the Brazil's Economical Classification Criteria³⁵ was used to

quantify it. According to these criteria, families were classified in 7 categories and regrouped for the analysis in three categories: higher income (groups A1, A2, B1, B2), medium income (group C) and lower income (group D and E).

Crowding was defined as more than two people per room.

The education of the mother and her partner was categorized as: ≤ 6 , 7-11 and ≥ 12 years of formal education.

Maternal age was categorized as: < 20 , 20-34 and ≥ 35 completed years at the moment of delivery.

Smoking at each trimester of gestation was based on maternal self-report. Mothers were defined as smokers if they smoked at least one cigarette per day and the consumption during pregnancy was summarized in two categories (yes or no).

Attendance to prenatal care was categorized as no prenatal care and ≥ 1 visit to prenatal care.

Reproductive history included: parity (defined as number of viable previous pregnancies, categorized in four categories: 0, 1, 2-3 and ≥ 4), previous abortions (defined as number of previous pregnancies which ended with less than 20 weeks of gestational age) and previous fetal deaths (defined as number of previous pregnancies which ended with 20 or more weeks of gestational age). Previous abortions and previous fetal deaths were categorized in two categories (0 and ≥ 1).

Information about morbidity during pregnancy was collected through maternal self-report and confirmed by the review of prenatal and/or delivery hospital records. Vomiting and nausea were categorized as no and yes (at least one episode of vomiting and/or nausea during the first trimester of gestation). Information about

diseases was analyzed and classified by a physician (AM) according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)³⁶. Premature labor (code O60) was defined as labor that initiates before 37 weeks of gestational age. Premature rupture of membranes (code O42) was defined as a spontaneous rupture that occurs before the onset of labor, but it was not possible to know whether the cases were alive at the time of rupture of membranes. Bleeding included previous placenta with hemorrhage (code O44.1) and placental abruption (code O45). Gestational hypertension included preeclampsia (code O14) and eclampsia (code O15). Gestational diabetes mellitus and anemia were codes O24.4 and O99.0, respectively. Anemia was defined as hemoglobin concentration < 11.0g/dl at any time during pregnancy or at birth for those pregnancies with no antenatal control.

Statistical analysis

Associations between fetal death and the independent variables were explored using chi-square test, with statistical significance defined as a two-tailed p value below 0.05. Bivariable and multivariable analysis were carried out using logistic regression. Only potential confounders of the association between caffeine intake and fetal death were entered in the multivariable analysis taking into account the hierarchical relationship³⁷ between them, and were retained in the model if they reached at least 0.2 level of significance. Potential confounders were the variables associated with both fetal death and caffeine intake, and not an intermediate step in the causal link between caffeine intake and fetal death.³⁸ In the first level were included family income, marital status and mother's and her partner's education. In the second level were included maternal previous history of abortion and/or fetal death. In the third level, smoking and caffeine intake during pregnancy,

vomiting/nausea during the first trimester of gestation and attendance to prenatal care were included. The following variables were found not to act as confounders and were left out of the adjusted analyses: crowding, maternal age, pre-gestational BMI, parity and morbidity during pregnancy (gestational hypertension, gestational diabetes, anemia, premature labor, bleeding and premature rupture of membranes). Interaction terms between caffeine intake and both smoking and vomiting/nausea were introduced into the multivariable analysis to assess the potential effect modification. The linear effects of increasing levels of ordinal variables, such as caffeine intake and education on the risk of fetal death were examined using chi-square tests for trend.

All analyses were performed using STATA 8.0 for Windows (Stata Corporation, College Station, TX, USA) statistical software.

This study was approved by the local authorities and the ethical committees of the institutions. Interviewers obtained informed consent from the mothers to answer the questionnaire and to obtain access to medical records. No data are available for women who refused to participate.

Results

A total of 382 cases and 792 controls were recruited in the study. For both cases and controls the interviews were conducted in the first 24 hours after birth. Due to early hospital discharge in the immediate postpartum period, mothers of 4 cases and 3 controls were interviewed at home and for 4 cases and 5 controls the interview was done by phone. Interviews both at home and by phone were done in the first week after discharge. The study had 18 losses, 13 among the cases (6 refusals, 2

maternal deaths, 4 discharged before the interview and not found at the home address and 1 could not answer due to severe psychiatric illness), and 5 occurred among the controls (1 refusal, 4 discharged before the interview and not found at the home address).

Table 1 presents data on maternal characteristics, habits, pregnancy symptoms and complications. None of the variables had more than 2% of missing values. More cases than controls had lower family income, lower educational level and their partners were less educated. Cases were slightly younger and had more frequently history of adverse pregnancy outcomes than controls. More controls than cases have had at least one prenatal control during pregnancy. The distribution of pre-gestational BMI and number of previous pregnancies were similar between cases and controls. The proportion of mothers who smoked during pregnancy was higher among cases. More cases than controls had vomiting/nausea during the first trimester, bleeding and premature rupture of membranes. Anemia was found more frequently in controls.

Regarding caffeine consumption, mean caffeine intake from each source and from all sources together was highly correlated in the three trimesters of pregnancy ($P < 0.001$). Because of this, the results are based on the mean caffeine intake throughout the entire pregnancy. Caffeine intake during pregnancy was significantly associated with fetal mortality ($P < 0.001$) and a dose-response effect of increased risk for fetal death with higher caffeine intakes during pregnancy was observed (P for trend 0.001). Among cases, the proportion of women who did not consume caffeine during pregnancy was lower and the proportion of those who consumed ≥ 300 mg/day was higher than in controls. Among consumers of caffeine, mean caffeine intake did not change significantly during pregnancy, either among cases or among the controls.

Table 2 shows the source and mean caffeine intake among cases and controls. Only a small proportion of the mothers did not consume caffeine during pregnancy - 8.1% of the cases and 9.5% of the controls. Among consumers, mate drinking was the most frequent source of caffeine both in cases and controls. In women who consumed only coffee, the amount of caffeine consumed did not differ significantly between cases and controls, but in women who consumed only mate or both mate and coffee, mean caffeine intake was higher in cases than in controls. The amount of consume of decaffeinated coffee was negligible in both groups.

Coffee intake was associated with higher family income and education, whereas the habit of consuming mate was associated with lower income and less years of education in both cases and controls. Heavy caffeine consumers (≥ 300 mg/day throughout pregnancy) were more likely to have lower family income, to have fewer years of education, to be smokers and more often multiparae both in cases and in controls (data not shown).

Women who smoked during pregnancy had higher intake of caffeine. Among controls mean caffeine consumption per day throughout pregnancy was significantly higher among smokers (168.0 mg/day) than nonsmokers (97.5 mg/day) ($P < 0.001$). Among cases, mean caffeine consumption per day was also significantly higher among smokers (216.1 mg/day) than nonsmokers (131.6 mg/day) ($P < 0.001$). Potential effect modification by smoking on the association between caffeine intake and fetal death was investigated and the interaction was included in the adjusted analysis.

Among cases, but not among controls, women who had vomiting/nausea during the first trimester of gestation had lower mean caffeine consumption throughout pregnancy (139.3 mg/day) than those who did not have this problem (184.5 mg/day)

($P=0.005$). A term of interaction between caffeine intake and vomiting/nausea was included in the adjusted analysis.

In the adjusted analysis (Table 3), among variables included in the first level of analysis, family income ($P=0.6$) and marital status ($P=0.9$) showed no association with fetal death. Higher ORs for fetal death were observed for less educated mothers and/or partners and a negative and significant trend was also detected ($P=0.003$ for maternal education and $P=0.004$ for the partner's education).

Among variables included in the second level of analysis, mothers with previous abortions and/or fetal deaths had higher risk of fetal death compared with mothers without a history of these adverse pregnancy outcomes.

After controlling for all potential confounders caffeine intake remained significantly associated with fetal death (P for trend <0.001). No interaction was found between caffeine intake and smoking ($P=0.8$) and between caffeine intake and vomiting/nausea ($P=0.3$).

Among preterm fetuses ($n=319$), high consumption of caffeine during pregnancy (≥ 300 mg/day) was associated with fetal death with an OR 2.13 [1.21, 3.75] whereas among term fetuses ($n=63$) this association was not significant (OR 1.71 [0.55, 5.33]).

Smoking during pregnancy, which was associated with fetal death in the crude analysis, showed no association after adjustment ($P=0.5$). The risk of fetal death associated with caffeine intake ≥ 300 mg/day was similar in smokers (OR 2.28 [1.00, 5.98]) and nonsmokers (OR 2.27 [1.08, 4.79]). Vomiting/nausea was not statistically significant ($P=0.1$) after adjustment.

Mothers who did not attend prenatal care showed higher risk of fetal death than mothers with at least one antenatal visit.

Discussion

Some methodological limitations of this study require discussion. Even though almost all cases and controls were interviewed in the first 24 hours after delivery, and the time that elapsed between delivery and the interview did not differ between cases and controls, recall bias could have affected the study if cases tended to recall past exposure more accurately than controls. Due to specific warnings regarding cigarette smoking during pregnancy, mothers could have underreported their consumption. Despite of this, the frequency of the habit found among controls was very close to the prevalence of cigarette smoking in pregnancy reported by mothers in Uruguay in 2000 (22.8% in the study vs. 25% in national data). On the other hand, in the absence of warnings about caffeine intake during pregnancy in Uruguay and being “mate drinking” a national cultural habit, it is unlikely that mothers had underreported their caffeine consumption. Although we had to rely on reported caffeine consumption during pregnancy, attention was paid to reduce information error by carefully inquiring the size of cup or drink, method of preparation and possible variations in consumption within each trimester of gestation.

The study found significant associations with previously reported and well-established risk factors for fetal death. As pointed out by other investigators,^{10,11,18,39} less-educated women were at increased risk of fetal death. Lack of knowledge about medical care and medical conditions and reduced comprehension of medical information are some of the mechanisms that may put these women at higher risk.⁴⁰

Therefore, improving health workers' communication skills may improve women's understanding and their compliance with behaviors that promote a safe pregnancy.⁴¹

In accordance with previous studies,^{11,39,42,} mothers with history of abortions and fetal deaths and those who did not attend to prenatal care were at increased risk of fetal death. Adequate antenatal care in an organized healthcare system potentially enables identification of high risk patients during pregnancy. It could be possible to identify women at particularly high risk (especially women after two fetal losses) at a time when an appropriate management of the gestation would allow opportunities for prevention in the current pregnancy. There are suggestions that using in combination different methods of fetal surveillance such as fetal heart rate monitoring, ultrasound biometry, amniotic fluid assessment, Doppler blood flow studies of fetal and uteroplacental circulation and evaluation of biophysical fetal parameters lead to improvements in fetal morbidity and mortality.⁴³

Our study found that high maternal caffeine consumption (≥ 300 mg/day) during pregnancy was associated with an increased risk of fetal death. Compared with the results from the crude analyses, there were no substantial changes of the caffeine-related estimates suggesting that none of the adjustment variables acted as strong confounders.

In spite of a faster metabolism of caffeine and its higher intake among smokers⁴⁴ the risk of stillbirth associated with caffeine intake after adjustment was similar in smokers and non-smokers. This finding was also seen in a previous study.²⁰

When the association between caffeine intake and fetal death was analyzed separately for preterm and term antepartum fetal deaths, caffeine intake did not show

association with term antepartum fetal death. But due to the few number of term antepartum fetal deaths, it is possible that the study did not have sufficient power to study this association among these subgroups.

As occurs in any observational study, the possibility that some of the effects of caffeine on fetal death could be due to residual confounding, especially socio-economic, cannot be fully discarded. However, the finding of a dose-response effect in our population, as well as of similar findings in other populations¹⁷⁻²⁰ with lower overall risks for fetal death and different patterns of caffeine consumption, speaks in favor of a real effect.

Mate drinking was the main source of caffeine in our population; this fact distinguishes our pattern of caffeine consumption from the one of the other countries, where coffee and tea are the major sources of caffeine in the adult diet.³³

In spite of mate drinking has long been a part of the Uruguayan culture, the fact that mate consumers differ from coffee consumers can be explained by the cost of each product (mate herb is cheaper than coffee). When we analyzed separately the risk of fetal death in women who consumed only coffee, we did not find a significant risk of fetal death between cases and controls. But due to the few number of women who consumed only coffee and even lower proportion of high consumers from this source, the study did not have sufficient power to investigate this association alone.

One recent publication criticizes the assumption that the effects observed after the ingestion of coffee must be due to caffeine, as there are many other substances in the beverage.²⁶ Mate herb (*Ilex paraguayensis*), as well as coffee, contains several other components, besides caffeine, and it could be possible that these other components might provide additional effects potentially harmful for the fetuses.

Further studies should be done with mate and coffee contents before attributing the results to just one constituent.

To our knowledge, this is the first report of mate drinking as a source of caffeine being investigated in relation to fetal death. As mate drinking is widely distributed in Uruguay with high frequencies of consumption among pregnant women, the association found with fetal death makes it a preventable risk factor in this population.

Acknowledgements

The study received financial support from PAHO/WHO (Research Grants Program). Alicia Matijasevich was granted by CAPES/Brazil.

The authors acknowledge Prof. Cesar Victora for his comments on earlier drafts and thank the cooperation of the women who participated in this study.

References

1. Feresu SA, Harlow SD, Welch K, Gillespie BW. Incidence of and socio-demographic risk factors for stillbirth, preterm birth and low birthweight among Zimbabwean women. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2004;**18**:154-163.
2. Maleckiene L, Nadisauskiene R, Bergstrom S. Socio-economic, demographic and obstetric risk factors for late fetal death of unknown etiology in Lithuania: a case-referent study. *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica* 2001; **80**:321-325.
3. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstetric Gynecology* 2000; **95**:215-221.

4. Sympton L. Maternal medical disease and fetal death. *Seminars of Perinatology* 2002; **26**:42-50.
5. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *American Journal Clinical Nutrition* 2000; **71**(5 Suppl.): S1242- S1248.
6. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; **184**:463-469.
7. Fretts RC, Schmittiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *New England Journal Medicine* 1995; **333**:953-957.
8. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *British Medical Journal* 2000; **320**:1708-1712.
9. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *International Journal of Epidemiology* 2001; **30**:1296-1301.
10. Haglund B, Cnattingius S, Nordstrom ML. Social differences in late fetal death and infant mortality in Sweden 1985-86. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1993; **7**:33-44.
11. Hoyert DL. Fetal mortality by maternal education and prenatal care, 1990. *Vital Health Statistics* 1996; **20**:1-29.
12. Whitley E. Graphical trees: the simultaneous display of risk of fetal death by pregnancy history and maternal age. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1999; **13**:342-351.
13. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Seminars in Neonatology* 2000; **5**:231-241.

14. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *American Journal of Epidemiology* 2002; **155**:305-312.
15. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *American Journal of Epidemiology* 2001; **154**:322-327.
16. Faden VB, Graubard BI, Dufour M. The relationship of drinking and birth outcome in a US national sample of expectant mothers. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1997; **11**:167-180.
17. Weathersbee PS, Olsen LK, Lodge JR. Caffeine and pregnancy - a retrospective survey. *Postgraduate Medicine* 1977; **62**:64-69.
18. Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *American Journal of Epidemiology* 1993; **137**:1177-1189.
19. Infante-Rivard C, Fernandez A, Gauthier R, David M, Rivard GE. Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy. *JAMA* 1993; **270**:2940-2943.
20. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *British Medical Journal* 2003; **326**:420-423.
21. IARC. Caffeine In: *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Coffee, tea, maté, methylxanthines and methylglyoxal*. Lyon, France: 1991, pp.291-307.
22. Nehlig A. Pharmacological properties and neurophysiological effects of caffeine. *Pharmacopsychologia* 2002; **15**:35-70.
23. Gilbert SG, Rice DC, Reuhl KR, Stavric B. Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1988; **245**:1048-1053.
24. Aldridge A, Aranda JV, Neims AH. Caffeine metabolism in the newborn. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1979; **25**:447-453.

25. Aldridge A, Bailey J, Neims AH. The disposition of caffeine during and after pregnancy. *Seminars in perinatology* 1981; **5**:310-314.
26. Mandel HG. Update on caffeine consumption, disposition and action. *Food Chemical Toxicology* 2002; **40**:1231-1234.
27. Victora CG, Munoz N, Horta BL, Ramos EO. Patterns of mate drinking in a Brazilian city. *Cancer Research* 1990; **50**:7112-7115.
28. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelleto R, Rolon PA. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *International Journal of Cancer* 2000; **88**:658-664.
29. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight of gestational age. *Pediatrics* 2001; **108**:35.
30. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *Journal of Pediatrics* 1978; **93**:120-122.
31. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Carvalhal JB. Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology* 1998; **147**:620-627.
32. Victora CG, Munoz N, Day NE, Barcelos LB, Peccin DA, Braga NM. Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. *International Journal of Cancer* 1987; **39**:710-716.
33. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Additives Contaminants* 2003; **20**:1-30.
34. World Health Organization. *Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic*. Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 1998.
35. Associação Nacional de Empresas de Pesquisa. *Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB)*.
<http://www.anep.org.br/pesquisaemfoco/dez2002/cceb.htm>

36. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision*. WHO: Geneva, 1993.
37. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International Journal of Epidemiology* 1997; **26**:224-227.
38. Rothman KJ, Greenland S. Precision and Validity in Epidemiologic Studies. In: *Modern Epidemiology 2nd edition*. Editors: Rothman KJ, Greenland S. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 1998, pp.115-134.
39. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello JL. Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica* 2000; **79**:371-378.
40. Andrus MR, Roth MT. Health literacy: a review. *Pharmacotherapy* 2002; **22**:282-302.
41. Mayeaux EJ Jr, Murphy PW, Arnold C, Davis TC Jackson RH, Sentell T. Improving patient education for patients with low literacy skills. *American Family Physician* 1996, **53**:205-211.
42. Ferraz EM, Gray RH. A case-control study of stillbirths in northeast Brazil. *International Journal of Gynaecology and Obstetrician* 1991; **34**:13-19.
43. Malcus P. Antenatal fetal surveillance. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2004; **16**:123-128.
44. Dlugosz L, Bracken MB. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis. *Epidemiological Reviews* 1992; **14**:83-100.

Table 1 Characteristics of study subjects, Montevideo, Uruguay 2002-2003.

Variable	Cases (N = 382) n (%)	Controls (N = 792) n (%)	Unadjusted OR [95% CI]
Mean caffeine consumption during pregnancy (mg/day) ***			
0	31 (8.1)	75 (9.5)	Reference
1-59	88 (23.0)	280 (35.4)	0.77 [0.47, 1.25]
60-149	73 (19.1)	168 (21.1)	1.06 [0.64, 1.75]
150-299	124 (32.5)	190 (24.0)	1.59 [0.98, 2.58]
≥ 300	66 (17.3)	79 (10.0)	2.06 [1.20, 3.51]
Family income ***			
High	31 (8.2)	153 (19.4)	Reference
Medium	124 (32.6)	282 (35.7)	2.19 [1.40, 3.42]
Low	225 (59.2)	355 (44.9)	3.17 [2.07, 4.86]
Crowding ^a			
No	240 (63.2)	519 (65.7)	Reference
Yes	140 (36.8)	271 (34.3)	1.12 [0.86, 1.44]
Marital status ^a			
Stable union	303 (79.3)	666 (84.1)	Reference
Single mother	79 (20.7)	126 (15.9)	1.38 [1.00, 1.88]
Maternal education (years) ***			
≤6	132 (34.6)	206 (26.0)	2.78 [1.93, 4.01]
7-11	194 (50.7)	342 (43.2)	2.45 [1.74, 3.45]
≥12	56 (14.7)	244 (30.8)	Reference
Partner's education (years) ***			
≤6	110 (36.3)	165 (24.8)	3.09 [2.06, 4.65]
7,11	149 (49.2)	291 (43.7)	2.45 [1.67, 3.60]
≥12	44 (14.5)	210 (31.5)	Reference
Age (years) *			
<20	72 (18.8)	104 (13.1)	1.53 [1.09, 2.14]
20,34	253 (67.8)	575 (72.6)	Reference
≥35	50 (13.4)	113 (14.3)	1.01 [0.70, 1.45]
Pre-gestational BMI (kg/m²) ^a			
<18.5	29 (7.7)	59 (7.5)	1.05 [0.66, 1.70]
18.5-24.9	235 (62.2)	511 (64.6)	Reference
25.0-29.9	83 (22.0)	160 (20.2)	1.12 [0.83, 1.53]
≥30	31 (8.1)	61 (7.7)	1.09 [0.69, 1.74]
Parity ^a			
0	137 (35.9)	324 (40.9)	Reference
1	85 (22.2)	182 (23.0)	1.10 [0.79, 1.53]
2-3	105 (28.3)	202 (25.5)	1.26 [0.92, 1.71]
≥4	51 (13.6)	84 (10.6)	1.47 [0.98, 2.19]
Previous abortions *			
0	150 (62.2)	335 (71.6)	Reference
≥1	91 (37.8)	133 (28.4)	1.52 [1.09, 2.12]

^a Variables not significant at 5% level; BMI, body mass index.

(continue)

P* < 0.05; *P* < 0.01; ****P* < 0.001

(continue) Table 1 Characteristics of study subjects, Montevideo, Uruguay 2002-2003.

Variable	Cases (N = 382) n (%)	Controls (N = 792) n (%)	Unadjusted OR [95% CI]
Previous fetal deaths **			
0	204 (84.6)	432 (92.3)	Reference
≥ 1	37 (15.4)	36 (7.7)	2.20 [1.35, 3.58]
Smoking during pregnancy *			
No	269 (70.6)	611 (77.2)	Reference
Yes	112 (29.4)	181 (22.8)	1.41 [1.07, 1.86]
Vomiting/nausea during 1st trimester *			
No	146 (38.2)	358 (45.2)	Reference
Yes	236 (61.8)	434 (54.8)	1.34 [1.04, 1.73]
Gestational hypertension ^a			
No	292 (76.4)	636 (80.3)	Reference
Yes	90 (23.6)	156 (19.7)	1.26 [0.94, 1.69]
Gestational diabetes ^a			
No	369 (96.6)	762 (96.2)	Reference
Yes	13 (3.4)	30 (3.8)	0.92 [0.47, 1.78]
Anemia *			
No	309 (80.9)	593 (74.9)	Reference
Yes	73 (19.1)	199 (25.1)	0.70 [0.52, 0.95]
Premature labor ^a			
No	309 (80.9)	664 (83.8)	Reference
Yes	73 (19.1)	128 (16.2)	1.22 [0.89, 1.68]
Bleeding **			
No	302 (79.1)	685 (86.5)	Reference
Yes	80 (20.9)	107 (13.5)	1.69 [1.23, 2.34]
Premature rupture of membranes ***			
No	282 (73.8)	756 (95.5)	Reference
Yes	100 (26.2)	36 (4.5)	7.50 [5.0, 11.2]
Prenatal care ***			
Yes	303 (79.5)	724 (91.4)	Reference
No	78 (20.5)	68 (8.6)	2.73 [1.92, 3.89]

^a Variables not significant at 5% level; BMI, body mass index.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

Table 2. Type of source and mean caffeine intake in cases (n: 382) and controls (n: 792), Montevideo, Uruguay, 2002-2003.

Type of source of caffeine	Cases			Controls		
	n	%	Caffeine (mg/day) ^a	n	%	Caffeine (mg/day) ^a
No caffeine intake	31	8.1	-	75	9.5	-
Only coffee ^b	39	10.2	41.7	119	15.0	38.1
Only mate ***	139	36.4	192.0	229	28.9	143.6
Both coffee & mate **	173	45.3	183.9	369	46.6	145.1
TOTAL ***	382	100	156.5	792	100	113.6

^a Mean caffeine intake throughout the entire pregnancy (mg/day)

^b Not significant at 5% level

Student's *t*-test $P < 0.01$, *Student's *t*-test $P < 0.001$

Table 3. Adjusted analysis for fetal death, Montevideo, Uruguay 2002-2003.

Variable	Adjusted OR [CI 95%]
Mean caffeine consumption during pregnancy (mg/day) ^a	***
0	Reference
1-59	0.74 [0.42, 1.31]
60-149	0.93 [0.51, 1.67]
150-299	1.22 [0.69, 2.17]
≥ 300	2.33 [1.23, 4.41]
Maternal education (years) ^b	**
≤6	2.08 [1.28, 3.38]
7-11	1.86 [1.21, 2.85]
≥12	Reference
Partner's education (years) ^b	**
≤6	1.99 [1.21, 3.28]
7-11	1.70 [1.09, 2.65]
≥12	Reference
Previous abortions ^c	**
0	Reference
≥1	1.54 [1.07, 2.23]
Previous fetal deaths ^c	**
0	Reference
≥ 1	[1.28, 3.77]
Prenatal care ^d	***
Yes	Reference
No	2.38 [1.46, 3.90]

^a Adjusted for mother's and her partner's education, previous history of abortions and/or fetal deaths, vomiting/nausea during 1st trimester and attendance to prenatal care

^b Adjusted for mother's / partner's education

^c Adjusted for mother's and her partner's education, previous history of abortions / fetal deaths.

^d Adjusted for mother's and her partner's education, previous history of abortions and/or fetal deaths, vomiting/nausea during 1st trimester and mean caffeine consumption during pregnancy.

** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

ARTIGO II

Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality? A literature review.

Submetido à Revista Cadernos de Saúde Pública

Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality? A literature review.

Alicia Matijasevich ^a, Iná S. Santos ^a, Fernando C. Barros ^b

^a Post-graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas (UFPel), Brazil

^b PAHO/WHO Latin American Centre for Perinatology and Human Development, Montevideo, Uruguay

Address for correspondence:

Dra. Alicia Matijasevich, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Social.

Av. Duque de Caxias, 250. Pelotas RS. CEP 96030-002

Telephone: +55 021-53-2712442

Fax: + 55 021-53-2712645

E-mail: amatija@yahoo.com

Abstract

The aim of this study was to evaluate the available epidemiological evidence of the effect of caffeine consumption during pregnancy on fetal mortality. A systematic qualitative review of observational studies that referred to any source of exposure to caffeine from food in pregnancy and to fetal mortality as the outcome was conducted at the electronic databases Medline and Lilacs. Studies published between January 1966 and September 2004 were searched. The following descriptors were used: “caffeine”, “coffee”, “tea”, “cola” and “cacao” to define the exposure and “fetal death”, “stillbirth”, “fetal demise” and “fetal loss” to define the outcome. A total of four publications were found. The small number of publications addressing this subject, methodological limitations, inaccurate exposure assessment in all the studies, overall risks only marginally significant in most cases and the possibility of publication bias prevent to state with certainty that caffeine consumption is actually associated with fetal death. Well-designed future research with further assessment of caffeine intake is needed to define the role of caffeine in fetal mortality.

Keywords

Caffeine; Fetal death; Pregnancy;

Resumo

O objetivo desse estudo foi avaliar a evidência epidemiológica existente a respeito do efeito do consumo de cafeína durante a gravidez sobre a mortalidade fetal. Foi realizada uma revisão qualitativa sistemática dos estudos observacionais que utilizaram como exposição qualquer fonte alimentar de cafeína durante a gestação e como desfecho, mortalidade fetal. A revisão foi conduzida nas bases eletrônicas Medline, Lilacs para estudos publicados entre janeiro de 1966 e setembro de 2004. Foram usados os seguintes descritores: “caffeine”, “coffee”, “tea”, “cola” and “cacao” para definir a exposição e “fetal death”, “stillbirth”, “fetal demise” e “fetal loss” para definir o desfecho. Um total de quatro publicações foram localizadas. O pequeno número de artigos abordando o tema, as limitações metodológicas e a avaliação inacurada da exposição em todos os estudos, os riscos marginalmente significativos na maioria dos casos e a possibilidade de viés de publicação impedem que se afirme que o consumo de cafeína esteja associado a morte fetal. Estudos bem delineados e com uma melhor avaliação do consumo de cafeína são necessários para definir o papel da cafeína na mortalidade fetal.

Palavras chave: Cafeína; Mortalidade fetal; gravidez

Introduction

Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) is a plant alkaloid, structurally related to DNA purine bases. It is probably the most frequently ingested pharmacologically active substance in the world. The most commonly known sources of caffeine are coffee, cocoa beans, cola nuts and tea leaves. Caffeine constitutes a substantial portion of many over-the-counter medications, such as cold tablets, allergy or analgesic preparation, appetite suppressants, diuretics and stimulants.¹ At doses relevant to the general human consumption, caffeine exerts most of its pharmacological effects by acting as an antagonist of adenosine receptors.²

Following studies in animals, caffeine intake during pregnancy has been suggested as a risk factor for adverse reproductive outcomes. This hypothesis is biologically plausible based in the fact that caffeine ingested by the mother is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract into the bloodstream, readily crosses the placenta and is distributed to all fetal tissues, including the central nervous system. Potential effects of caffeine on fetal development may follow prolonged accumulation of caffeine in pregnant women (metabolic half-life increases steadily from 4 hours during the first trimester to 18 hours during the third trimester) and passage to the fetus which lacks enzymes necessary to metabolize it.^{3,4}

Although much epidemiological work has been conducted, results from studies investigating the association between caffeine consumption and outcomes such as fetal growth, preterm delivery and spontaneous abortion have been conflicting and the available information is incomplete and remains controversial.⁵⁻⁹ Regarding fetal mortality, studies in monkeys after chronic caffeine exposure showed that those

treated with caffeine in their drinking water had an increased rate of stillbirths. Although the experiment tried to resemble human caffeine consumption, it is difficult to extrapolate these results to human beings due to differences in the caffeine dose and exposure regimen as well as metabolic and physiological differences between species.¹⁰ In humans, although epidemiological studies examining the relationship between caffeine consumption and fetal mortality have been published since 1977,¹¹ the available information is still scarce and the overall evidence for such a relationship remains uncertain. With the aim of evaluating the available epidemiological evidence of the effect of caffeine consumption during pregnancy on fetal mortality, a systematic qualitative review was conducted.

Methodology

We reviewed observational studies that referred to any source of exposure to caffeine from food in pregnancy and to fetal mortality as the outcome (deaths occurring at 20 or more completed weeks of gestation).

Strategies to identify studies included an electronic search of bibliographical databases Medline and Lilacs and other specialized libraries (Medcarib, Repidisca, Adolec), consultation with experts and use of the “see related articles” feature in PubMed for articles fulfilling our eligible criteria. Medline’s search strategy used as keywords “caffeine”, “coffee”, “tea”, “cola”, and “cacao” to define the exposure of interest and “fetal death”, “stillbirth”, “fetal demise” and “fetal loss” to define the outcome. The search strategy was limited to articles dealing with human subjects, published between January 1966 and September 2004 without restriction of language. To ensure completeness, the reference lists of all identified studies were

reviewed. The search strategy in Lilacs' database used the same keywords. Only publications in peer-reviewed journals were considered.

For each included article an overall score of its methodological quality was given according to the checklist proposed by Downs and Black.¹² This checklist considers aspects related to the reporting, external and internal validity, bias, confounding and power of the study to detect clinically important effects. The quality score was adapted for observational studies; those items that did not apply were excluded, and we were able to keep 26 of the 31 original points.

For each individual report, letters to editor and responses of the authors, and previous reviews which included commentaries of the articles were also reviewed. Methodological issues of the included studies were analyzed separately.

Results and discussion

The search strategy in the Medline database retrieved 32 publications and only six met the inclusion criteria. The remaining publications were excluded for the following reasons: eight studied other outcomes than fetal death (abortion, preterm, low birth weight, congenital disorders or intrauterine growth restriction), one was a case-report, seven were letters to editor, six were reviews, one was not related to caffeine consumption during pregnancy and three were not related to caffeine consumption at all.

Among the six articles which met the inclusion criteria, three were included.^{11, 13,}

¹⁴ Within the excluded ones, two focused their exposures in alcohol and cigarette smoking^{15, 16} and used the same database as in one of the included articles,¹³ and the other one presented data already reported elsewhere.¹⁷ The "see related articles"

feature in PubMed allowed us to find one more article.¹⁸ Hand-searching the references of the articles which fulfilled the eligible criteria, no other publication was found. The search strategy in Lilacs' database and in the other specialized libraries did not locate articles related to caffeine consumption and fetal mortality.

Table 1 presents a summary of the four studies displayed in chronological publication order. The first study was published in 1977 and the most recent in 2003. Two studies were from USA, one from Denmark and the other from Canada. In relation to the design, two were case-control studies, one was a cohort study and the other, a cross-sectional study. In reference to the outcomes, two investigated fetal deaths with 28 completed weeks of gestational age or more, one included abortions and fetal deaths and the other studied fetal deaths but did not define this term.

Quality ratings¹² showed that one of the studies had very low qualification rate, reflecting poor quality and weaknesses in the study design.¹¹ According to Downs and Black criteria this study failed to define the main outcomes, exposures and principal confounders, did not describe the characteristics of the population studied and the missing cases. External and internal validity were doubtful and the study power was not mentioned. The main limitations of the three other studies were: not providing p-values for the principal outcomes,^{13,18} not presenting the distribution of the main confounding factors in the study sample nor in the source population,^{14, 18} and not describing the power of the study to detect significant results.^{13, 14, 18} Discussion on study design, analysis issues and results of the studies are summarized subsequently.

Weathersbee and colleagues¹¹ were pioneers on evaluating the relationship between coffee consumption and fetal mortality. Serious methodological flaws,

however, prevent to consider their results with scientific validity. The authors conducted a retrospective survey of women living in 800 households chosen by random sampling of the medical records of women who had been obstetric patients at the University of Utah Medical Center or at one of the six Intermountain Health Care Hospitals in Utah and southern Idaho, in 1974 or 1975. A 52-item questionnaire was mailed to each household, to obtain information on the level of consumption of a variety of beverages by family members. Caffeine intake from coffee, tea and cola was calculated using conversion factors presented by the authors, and the pregnancy outcomes were spontaneous abortion, stillbirth and preterm birth.

The paper is far from clear, and the lack of information may have contributed to the difficulty previous reviewers also faced in correctly identifying the study design. Heller¹⁹ called it a retrospective cohort study, but because the subjects were not followed in a forward direction from exposure to outcome and the exposure and outcome were both determined at the same point in time, this design fits in the group of cross-sectional studies.²⁰

Other problems of the paper were: no definition of the “random sampling” process and no description of the inclusion and exclusion criteria. In addition, the proportion of the non-respondents was high – around 39% - , affecting the representativeness of the sample. Moreover, the investigators did not report any comparison between respondents and non-respondents.⁹

Concerning caffeine consumption, it was not clear if it was specifically questioned in relation to the index pregnancy, and as information was collected after the birth outcome, recall bias might have also affected the patterns of consumption.⁹ When referring to categories of caffeine consumption, the authors found that five out of sixteen pregnant women who consumed ≥ 600 mg/day of caffeine had stillbirths

(31.3%), whereas the incidence of stillbirths among 356 women who did not consume caffeine was 10.7%. However, as they mixed men's and women's caffeine consumption, the results are very hard to interpret.

Finally, the authors did not adjust for possible confounding factors, like cigarette smoking or alcohol consumption, based on the believe that as the study population belonged to a preponderantly Mormon community, they would not be affected by such exposures. Their line of reasoning is that sales of cigarettes and alcohol per capita in Utah were considerable lower than in the rest of United States. This ecological argument does not permit to infer what occurs at the individual level²⁰ and therefore, no valid conclusions can be drawn from their results.

Little and Weinberg¹⁸ in 1993 published a case-control study of risk factors for antepartum and intrapartum fetal mortality. Data were obtained from the 1980 National Natality Survey and the National Fetal Mortality Survey conducted by the National Center for Health Statistics in USA. Multiple births, births to mothers with serious medical problems and to unmarried mothers were excluded. After a complex process of sampling 1,835 cases (women with fetal deaths with at least 28 weeks of gestation or $\geq 1000\text{g}$ if gestational age was unknown) and 2,832 controls were included. A questionnaire was mailed after delivery to both groups requesting information on maternal demographics, reproductive history, smoking, drinking, caffeinated coffee and/or tea use and other variables. The information was completed with data of hospital records and birth/death certificates.

The rate of non-response was higher among cases (34.3%) than controls (25.8%) ($p < 0.001$) and no attempt was made to describe characteristics of

responders and non-responders. It is possible that sample distortion bias could have affected the study.²¹

The results did not provide information about missing values for study variables. Although it is stated that the analysis was restricted to cases and controls which had valid values on all variables, the total number of cases and controls vary from table to table. In the descriptive analysis 2,565 controls were included and in the different tables showing the results of the adjusted analyses there were 2,668, 2,619 and 1,565 livebirths, respectively. The authors did not mention to have calculated sample sizes, and in the separate analysis of antepartum and intrapartum fetal deaths there is no information regarding power of the study to detect differences between groups.

Besides the fact that the study was not primarily designed to analyze the relationship between caffeine consumption during pregnancy and fetal mortality, the measure of caffeine intake (“cups of coffee/tea with caffeine per day during pregnancy”) is far from adequate. Also, no information was provided about how caffeine intake was ascertained, neither if they considered mean coffee/tea consumption throughout pregnancy or during a specific period of gestation.

The crude results showed that 20.4% of the mothers of livebirths, 23.4% of the mothers who had antepartum deaths and 19.5% of those with intrapartum deaths consumed ≥ 3 cups of caffeinated coffee and/or tea daily during pregnancy. In the adjusted analysis the highest category of consumption was changed to ≥ 5 cups of coffee/tea per day, and eight probable confounders (region of birth, mother’s age, race, pre-pregnancy body mass index, parity, education, and cigarette and alcohol consumption) were analyzed. The highest category of caffeine consumption showed a marginally significant increase in the risk for total fetal mortality (OR=1.37, CI 95% 1.03-1.82), but not for antepartum nor intrapartum deaths. No significance levels are

provided, and in view of the marginal significance in the highest category of consumption, it is impossible to presume that caffeine consumption is a risk factor for fetal mortality.

Little and his colleagues were pioneers in analyzing separately risk factors for fetal death according to the timing of death (antepartum or intrapartum), which is an important contribution of the authors. It seems that it has more sense to study caffeine consumption in relation to fetal deaths occurring in the antepartum period, because the determinants of intrapartum deaths are much more closely connected with access to and quality of medical care during labor and delivery than with maternal characteristics.²²

Infante-Rivard et al.¹⁴ conducted a matched case-control study which was primarily planned to examine the association between lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and fetal loss. Data on caffeine intake were also collected and association between caffeine intake before and during pregnancy and increased risk for fetal loss was investigated. Cases were women hospitalized with a medically confirmed diagnosis of spontaneous abortion or fetal death from May 1987 to November 1989 at Hospital Sainte-Justine in Montreal, Quebec. Three controls were matched to each case in the following periods of pregnancy: ≤ 16 , 17-20, 21-27 and ≥ 28 weeks of gestation. Controls were women who were at the same period of pregnancy as the case and had not yet experienced a fetal loss. They were recruited from pregnant women expected to deliver at the hospital when they presented for routine blood analysis. Previous history of spontaneous abortion was a criterion of exclusion both for cases and controls. A total of 331 cases and 993 controls were studied.

The authors excluded from the study cases admitted at night and discharged before the next morning, as well as those admitted during weekends or on legal holidays, a methodological issue that generated criticisms.^{9, 21, 23} However, the fact that cases were not representative of all cases in the target population, would not necessarily lead to bias in the estimate of caffeine consumption-fetal loss association. On the other hand, the high percentage of refusals among cases (30%) and the impossibility to know whether cases who agreed to participate in the study were more or less likely to have a history of caffeine consumption than those in the target population, could have produced a bias. In addition, controls were recruited among women attending prenatal care while cases were recruited at their hospitalization and no information was given if cases had been receiving prenatal care. Moreover, antenatal care was not among the confounding variables presented by the authors. This imposed selection criterion only for controls may be another source of selection bias in this study.^{9, 23}

Another methodological aspect of the study open to the discussion was that the authors mixed abortions and fetal deaths of the third trimester of gestation (10% of the cases). As already pointed out by Levinton and Cowan⁹ these two different outcomes may have different risk profile and caffeine exposure could not affect them in the same way.

An interview was carried out at the time of ascertainment and information about mother's age, race, education, obstetric history, smoking and alcohol use during pregnancy, occupational exposures and medical conditions were obtained. Regarding caffeine consumption, women were asked about the intake of beverages containing caffeine such as coffee, tea, and cola, before pregnancy (the month preceding conception) and during pregnancy (up to the time of study enrollment).

Although cases and controls reported their caffeine intake on a relative comparable reference period, as the investigators did not only obtained information on current intake but also past intake of caffeine, differential recall bias could have affected the study if cases were more likely to remember the exposure than controls. In addition, as the control group was selected among women attending prenatal care, where counseling about avoiding caffeine consumption may have occurred, the control group might have had lower caffeine intake which could lead to an overestimated association between caffeine intake and fetal loss in the study.^{7, 21}

Quartiles of the distribution of caffeine consumption (<48, 48-162, 163-321 and >321 mg/day) were used as cutoff points for caffeine intake and the category of <48mg/day was chosen as the reference group. The authors did not describe how they measured caffeine from each source. Apparently, they used a “cup of coffee”, a “cup of tea” and a “can of cola” to quantify caffeine intake. Several factors affect the amount of caffeine in a given volume of coffee or tea such as the size of the cup, the brand and the method of preparation.^{1, 24, 25} Neither a “cup” of coffee nor a “cup” of tea is a precise measure of coffee or tea intake and hence, the dose of caffeine might have been incorrectly calculated leading to exposure misclassification. Even though this kind of error would be nondifferential between cases and controls, differences in measurement methods hinder comparison across studies.^{7, 23}

After adjusting for maternal age, education, smoking and alcohol use during pregnancy, uterine abnormality and work schedule, caffeine intake during pregnancy was statistically and linearly associated with fetal loss ($p < 0.001$). The two highest categories of caffeine intake during pregnancy showed an increased risk of fetal loss (for 163-321 mg/day, OR=1.95, CI 95% 1.29-2.93 and for >321 mg/day, OR=2.62, CI

95% 1.38-5.01). But it is not clear what the category of <48 mg/day means in terms of a reference group.

It is known that the choice of controls remains one of the thorniest methodological issues in case-control studies.²⁶ According to the investigator's choice of sampling scheme for controls, case-control designs can be "traditional", "concurrent" or "inclusive". In "traditional" designs controls are sampled from the population still at risk at the end of the study period. In "concurrent" designs, controls can be selected concurrently from those still at risk when a new case is diagnosed and a person originally selected as a control can therefore, at a later date, be ascertained as a case. Finally, in "inclusive" designs, controls are chosen from among all individuals in the population regardless of whether or not they have already had the condition under study. The latter two different choices of controls allow to obtain direct estimates of relative risk and relative rate, respectively, instead of odds ratio, an indirect estimate.²⁷ When studying fetal death as outcome, many investigators select livebirths as controls. They compare their cases with "the best possible controls", those who survived the entire gestational period and were born alive. When the primary objective is to identify an association, then such case-control studies have the greatest power of finding a statistical significant result. In Infante-Rivard's study, the fact that controls were recruited at the same period of pregnancy as the cases suggests a "concurrent" design. Controls were women at risk of developing a fetal loss because at the time of recruitment their fetuses were alive. As pregnancy advanced, if a woman previously selected as a control suffered a fetal loss, ideally she would have had the opportunity to be included as a case too. In this type of design the control group represents the persons-years at risk experience, and an analysis matched on time of selection will yield an unbiased estimate of the

relative rate (incidence density ratio) instead of odds ratio which overestimates the real effect.²⁷ Since with such a design the authors found statistical association between caffeine consumption during pregnancy and fetal death it would be expected that using a traditional design the magnitude of the observed association would have been even greater.

Wisborg et al.¹³ studied the association between coffee consumption during pregnancy and the risk of stillbirth and infant death in the first year of life in a prospective follow up study. From 1989 to 1996 all pregnant women booking for delivery at the Aarhus University Hospital in Denmark were invited to participate in the study. The study was restricted to singleton pregnancies among Danish speaking women who filled in the first questionnaire and delivered after 28 completed weeks of gestation (n= 25,395). Further restriction was made to women who had valid information about caffeine intake during pregnancy (n= 18,478). Information about caffeine intake was obtained from a self-administered questionnaire at about 16 weeks of gestation, before the first antenatal visit. The authors restricted the analysis of caffeine to coffee intake measured as number of cups per day (0, 1-3, 4-7 and ≥ 8 cups/day).

This is the first study in which the association between coffee intake and fetal death was studied in a cohort design, constituting that its main strength.

The authors obtained information on current intake of caffeine at about 16 weeks of gestation. Due to the design of the study and the timing of data collection this information was not biased by the women's knowledge of pregnancy outcome. However, several investigators demonstrated that women can change their pattern of caffeine intake during the course of pregnancy.²⁸ Even though caffeine consumption

is more likely to change in the first trimester of gestation, particularly among women who become nauseated,²⁹ since caffeine intake in this study was assessed at only one point in time, it might not reflect exactly the pattern of caffeine intake throughout pregnancy. It would have been more appropriate to have a subsequent assessment of caffeine intake near the end of the pregnancy to diminish the risks that changes in caffeine consumption were not taken into account.

The authors obtained information of diverse caffeine sources, but they only analyzed coffee intake because “only few women were exposed to high doses of caffeine from tea and hardly any from drinking chocolate or cola”. This reason to restrict the analysis only to coffee intake, however, is not sound because to correctly classify the study population in terms of the exposure it does not matter if women reach high levels of caffeine from different sources. An extensive accounting of all different sources of caffeine exposure would have allowed the authors to study “caffeine consumption”, a more comprehensive exposure.

Concerning coffee quantification, the authors measured coffee intake by “cups” per day, and as we previously mentioned, a cup of coffee is not a precise measure of coffee intake. The authors assumed that one cup of coffee corresponds to about 100 mg of caffeine, but they did not collect information on beverage cup size, type of coffee and method of preparation, which might have lead to exposure misclassification, as already mentioned in the comments of Infante-Rivard’s study.

Regarding the results, in the crude analysis maternal consumption of ≥ 8 cups of coffee/day during pregnancy was associated with higher risk of stillbirth (OR=3.0, CI 95% 1.5-5.9). After adjusting for smoking and alcohol intake during pregnancy, parity, maternal age, marital status, years of education, employment status during pregnancy and maternal pre-pregnancy body mass index, the ingestion of 1-3

cups/day (OR=0.6, CI 95% 0.3-1.1) and 4-7 cups/day (OR=1.4, CI 95% 0.8-2.5) were not significantly associated with fetal mortality, but the highest category of coffee consumption was marginally significant (OR=2.2, CI 95% 1.0-4.7).

Helm³⁰ criticized the apparent lack of consistence presented in the category of 1-3 cups of coffee/day, stating that there is no chance that drinking 1-3 cups/coffee produces a protective effect whereas drinking more coffee leads to a negative effect. The association of that category, however, was not significant. Jacobs³¹ pointed out that as the authors do not present the results of an overall test for the entire variable it was impossible to know if, after adjustment, caffeine consumption continued to be associated with stillbirth at a significant level.

Cohort studies have several major advantages over other types of observational studies to study the relationship between caffeine intake and fetal death, but very large cohorts are required to ensure adequate numbers of outcome events to yield statistically meaningful results.³² In Wisborg's study the number of fetal deaths in each category of coffee consumption was small, and the risk estimate in women with the highest intake of coffee was based on only 11 fetal deaths. Their results although not definitive, suggest a trend of increasing risk of stillbirths as the number of cups of coffee consumed per day during pregnancy increase.

Conclusions

The scoring system used to qualify the studies was useful to show that most of the investigations were not highly discrepant in terms of methodological quality. The analysis of the studies revealed that the main methodological flaw was the inaccurate

exposure assessment, an issue already pointed out in other reviews focusing on caffeine consumption during the human pregnancy.

In spite of the biological plausibility that caffeine may increase the risk of fetal death, a clear answer to the question “Is there a true association between caffeine consumption during pregnancy and the risk of fetal death?” cannot yet be given. The small number of publications addressing the subject, methodological limitations in the reviewed studies, and overall risks only moderately elevated and marginally significant in most cases, prevent to state with certainty that this association actually exists. In addition, due to the absence of studies showing negative results, the possibility of publication bias is highly present.

As mentioned by Signorello and McLaughlin⁷ in their recent review on the effect of caffeine over abortion, an “optimal” observational investigation to study the association between caffeine consumption and fetal death would also demand a huge cohort of women who accept to complete detailed questionnaires of consumption, to take samples for biochemical analysis of the different sources of caffeine consumed and to allow the collection of repeated blood and urine samples to obtain an accurate exposure information. This type of study would be difficult to plan and carry out, and also excessively expensive.

The present review put in evidence the scarcity of publications on the subject and the need of well-designed future research to define the role of caffeine in fetal mortality. A well designed investigation to contribute with convincing evidence on the association between caffeine consumption during pregnancy and fetal death would require a more in-depth approach of caffeine assessment, trying to be sufficiently creative to suitably measure caffeine exposure without making the investigation too difficult.

The Food and Drug Administration has been advising women since 1980 to avoid caffeine or consume it only moderately throughout pregnancy. Although the available information linking caffeine to fetal death is incomplete, many health professional organizations³³ advise pregnant women to reduce caffeine intake. Although in the present suspicious surpasses evidence such caution seems to be prudent.

Contributions

A. Matijasevich searched for the articles of interest, systemized the results, wrote the draft and final version of the article. I.S. Santos oriented the methodological comments. F. C. Barros and I. S. Santos reviewed the draft and contributed reviewing the final version of the article.

Bibliography

1. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 51. Coffee, tea, maté, methylxanthines and methylglyoxal. Lyon; 1991.
2. Nehlig A. Pharmacological properties and neurophysiological effects of caffeine. *Pharmacopsychologia* 2002; 15:35-70.
3. Aldridge A, Aranda JV, Neims AH. Caffeine metabolism in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25(4):447-453.
4. Aldridge A, Bailey J, Neims AH. The disposition of caffeine during and after pregnancy. *Semin Perinatol* 1981; 5(4):310-314.

5. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998; 12(4):435-444.
6. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Morris S. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. *Cad Saude Publica* 1998; 14(3):523-530.
7. Signorello LB, Mc Laughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004; 15(2):229-239.
8. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003; 20(1):1-30.
9. Leviton A, Cowan L. A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002; 40(9):1271-1310.
10. Gilbert SG, Rice DC, Reuhl KR, Stavric B. Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245(3):1048-1053.
11. Weathersbee PS, Olsen LK, Lodge JR. Caffeine and pregnancy - a retrospective survey. *Postgraduate Medicine* 1977; 62(3):64-69.
12. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:377-384.
13. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *BMJ* 2003; 326:420.
14. Infante-Rivard C, Fernandez A, Gauthier R, David M, Rivard GE. Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy. *JAMA* 1993; 270(24):2940-2943.
15. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154:322-327.

16. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002; 155(4):305-312.
17. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Oger kaffe under graviditeten risikoen for dødfødsel og spædbarnsdød? *Ugeskr Laeger* 2004; 166(4):278-281.
18. Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1177-1189.
19. Hellen J. What do we know about the risks of caffeine consumption in pregnancy? *British Journal of Addiction* 1987; 82:885-889.
20. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
21. Golding J. Reproduction and caffeine consumption - a literature review. *Early Human Development* 1995; 43:1-14.
22. Kramer MS, Liu S, Luo Z, Yuan H, Platt RW, Joseph KS. Analysis of perinatal mortality and its components: time for a change? *Am J Epidemiol* 2002; 156:493-497.
23. Wei M. Fetal loss and caffeine intake (letter to editor). *JAMA* 1994; 272(1):27-29.
24. Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc* 1979; 74(1):28-32.
25. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996; 34(1):119-129.
26. Kramer MS. Case-control studies. In: *Clinical Epidemiology and Biostatistics. A primer for clinical investigators and decision-makers*. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p. 93-112.
27. Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol* 1990; 19(1):205-213.

28. Hook EB. Dietary cravings and aversions during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1978; 31(8):1355-1362.
29. Stein Z, Susser M. Miscarriage, caffeine and the epiphenomena of pregnancy: the causal model. *Epidemiology* 1991; 2(3):163-167.
30. Hem E. For mye kaffe øker risikoen for dødfødsel. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003; 123:1307.
31. Jacobs A. Consumption of coffee during pregnancy. Data do not support claim (Letter to editor). *BMJ* 2003; 326:1268-1269.
32. Kramer MS. Observational cohort studies. In: *Clinical Epidemiology and Biostatistics. A primer for clinical investigators and decision-makers*. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p. 58-76.
33. American Medical Association. Caffeine labeling, a report on the safety of dietary caffeine. *JAMA* 1984; 252(6):803-806.

Table 1. Summary of the identified studies.

Investigator Year Study design (Reference Number)	Location and study population	Caffeine exposure: source of information and measurement	Outcome	Control for confounding	Results	Score*
Weathersbee 1977 Cross-sectional (11)	USA: 800 households No response rate 38.9%	Mail questionnaire after delivery Mg/day of caffeine	Stillbirth, spontaneous abortion, premature birth	no	5 stillbirths (31.3%) in 16 households where woman consumed \geq 600mg/day 38 stillbirths (10.7%) in 356 households where neither the woman nor the man consumed caffeine.	4
Little 1993 Case-control (18)	USA Cases: women with stillbirth (n: 1,835) Controls: women with livebirths (n: 2,832) No response rate: 34.3% of cases 25.8% of controls	Mail questionnaire after delivery Number of cups of caffeinated coffee and/or tea per day	Stillbirth	Adjustment for: smoking and alcohol intake, region of birth, maternal age, race, BMI, parity and education.	For total deaths: ≥ 5 cups of coffee/tea per day OR _a : 1.37 (1.03-1.82)	19
Infante-Rivard 1993 Case-control (14)	Canada: Cases: women with fetal loss Controls: women without fetal loss matched for period of pregnancy Rate of refusal: 30% of cases 1.5% of controls	Questionnaire at the time of ascertainment Mg/day of caffeine	Fetal loss	Adjustment for: smoking and alcohol intake, maternal age, education, work schedule and uterine abnormality.	163-321 mg of caffeine/day OR _a : 1.95 (1.29-2.93) >321 mg/day OR _a : 2.62 (1.38-5.01)	19
Wisborg 2003 Cohort (13)	Denmark: 18,478 singleton pregnancies delivery after 28 weeks of gestation	Questionnaire at about 16 weeks of gestation. Number of daily cups of coffee	Stillbirth	Adjustment for: smoking and alcohol intake, parity, maternal age, education, employment status and BMI	≥ 8 cups of coffee/day OR _c : 3.0 (1.5-5.9) OR _a : 2.2 (1.0-4.6) (adjusted for smoking) OR _a : 2.6 (1.3-5.3) (adjusted for alcohol intake) OR _a : 2.2 (1.0-4.7) (adjusted for all confounders)	20

* Downs & Black score; OR_a: Adjusted Odds Ratio, BMI: Body Mass Index

ARTIGO III

Maternal obesity and antepartum fetal death: a population-based study in Uruguay.

Maternal obesity and antepartum fetal death: a population-based study in Uruguay.

Alicia Matijasevich ^a, Fernando C. Barros ^b, Adriana Decker ^c, Dorcas Taylor ^c
Michael S. Kramer ^{c, d}

^a Post-graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Brazil

^b PAHO/WHO Latin American Centre for Perinatology and Human Development,
Montevideo, Uruguay

Departments of ^c Epidemiology & Biostatistics and of ^d Pediatrics, McGill
University Faculty of Medicine, Montreal, Quebec, Canada.

Address for correspondence:

Dr. Alicia Matijasevich, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Faculdade de
Medicina, Departamento de Medicina Social.

Av. Duque de Caxias, 250. Pelotas RS. CEP 96030-002

Telephone/ Fax: +55 53 2712442

E-mail: amatija@yahoo.com

Abstract

Background

This study examined the influence of maternal pre-pregnancy obesity, height and weight gain during pregnancy on antepartum fetal death (APFD) in Uruguay, South America, taking into account several potential confounding factors. In this country there is a high prevalence of overweight/obesity among women at reproductive age.

Method

This population-based, historical cohort study included 2814 fetal deaths -1786 APFD, 263 intrapartum fetal deaths and 765 deaths with unknown timing of death- and 326 080 live births of the public and private maternity hospitals of Uruguay from 1992 to 2001. The analysis excluded multiple births and fetal deaths with less than 20 completed weeks of gestational age. The denominator for the analysis of APFDs included intrapartum fetal deaths at 20 or more weeks of gestation, live births and those with unknown timing of death. Multiple imputation was used to deal with missing information in the data set.

Results

In the adjusted analysis obese women (pre-pregnancy body mass index, BMI, ≥ 30 kg/m²) showed an increased risk of antepartum fetal death relative to women with BMI 18.5-<25 kg/m² (OR 1.40, CI 95% 1.16, 1.68, P<0.001). Women with low weight gain rate during pregnancy (<0.18 kg/week) showed increased risk of APFD relative to those gaining 0.25-<0.35 kg/week, and maternal height did not show an association with APFD. When women with chronic hypertension and pregnancy-related complications such as preeclampsia, eclampsia and gestational diabetes mellitus were excluded from the analysis, pre-pregnancy obesity continued to be

associated with APFD showing that the risk of APFD among obese women was independent on the presence or not of such complications.

Conclusions

The high prevalence of obesity in women of reproductive age in Uruguay, and the association found with APFD is a cause for concern. Pre-pregnancy obesity is one of the most important preventable factors for APFD in this population.

Introduction

In most countries, fetal deaths have been declining since the 1950s with improvements in health care during pregnancy, labor and delivery, including the treatment of pregnancy-induced diseases like hypertension, diabetes and Rh isoimmunization.¹

Well-known causes of fetal death include lethal congenital anomalies, prenatal infections, fetal growth restriction, as well as isoimmunization, abruption placentae, maternal chronic diseases, pregnancy-related disorders and umbilical cord accidents²⁻⁵ Often, more than one cause may contribute to the death, and in a substantial proportion of stillbirths the cause of death remains unexplained.⁶

Many fetal deaths are associated with potentially preventable maternal conditions, such as alcohol use, drug abuse, and cigarette smoking.⁷⁻⁹ Maternal characteristics such as low socioeconomic status, low maternal education, advanced age, previous reproductive history of fetal loss and lack of prenatal care have been associated with fetal death in several studies.¹⁰⁻¹⁴

Associations between pre-pregnancy body mass index (BMI) and fetal death have been previously reported mainly from developed countries,^{10,15-17} with overweight and obesity increasing the risks of late fetal death, especially for term fetuses in the antepartum period.¹⁵

Available data suggest that changes in dietary and lifestyle patterns, collectively known as the “nutrition transition”, have led to a worldwide trend of increase in obesity in both developing and newly developed societies. As these countries become more prosperous, they not only acquire some of the benefits but also some of the problems of the industrialized nations, with obesity being one of the problems.¹⁸

It is estimated that each year 4 million of fetal deaths occur worldwide and 98 percent take place in developing countries,¹⁹ with rates as high as 60 fetal deaths per 1000 total births reported in some areas.²⁰ Despite the magnitude of this problem in developing countries, information on the causes of these deaths is limited in these countries.

Uruguay is a South American developing country with a population of 3.3 million inhabitants. It is highly urbanized and more than 99 percent of all deliveries take place in hospitals. In recent years, fetal mortality rates have shown a very slow decline, from 12 fetal deaths per 1000 births in 1984 to 10 per 1000 in 2000. At the same time, overweight and obesity have become increasing health problems, especially in women under 35 years old in the country, with prevalence of 18% and 10%, respectively.²¹ It is therefore important to evaluate the potential role of maternal obesity on fetal death in order to develop interventions to reduce further fetal deaths in this population.

The purpose of this study was to examine the influence of maternal pre-pregnancy obesity and other anthropometric measures (height and weight gain) during pregnancy on antepartum fetal deaths (APFDs) in Uruguay, taking into account several potential confounding factors.

Methods

This is a population-based, historical cohort study of mothers and singleton infants born in the public and private maternity hospitals of Uruguay during the 10-year period from 1992 to 2001. Data were collected with the Perinatal Information System (SIP), promoted since 1985 by the PAHO/WHO Latin American Center for Perinatology and Human Development. SIP is a clinical data registration system with

a computerized program for data entry, statistical analysis and report processing.²² In Uruguay, SIP is used in all the institutions providing maternal and perinatal health care. From the first antenatal visit until discharge of both mother and neonate, the attending physicians or nurses record data from the perinatal clinical record in check-box format. These data include demographic and biological information related to maternal characteristics, prenatal care, labor management, maternal complications during pregnancy, delivery, and the puerperium and neonatal outcomes. In each maternity hospital, after discharge of both mother and infant, the data are computerized. Periodically, the institutions send their data bases to the Center, where further data entry, quality control, and validation are performed.

The number of births covered by SIP in Uruguay has increased from about 26 205 in 1992 (48.4% of all live births registered by the official statistics) to 38 462 in 2001, reaching 74.0% of the total births of the country. The proportion of stillbirths covered by SIP in 1992 was 64% of all fetal deaths registered by the official statistics and remained stable during the period. Both the number of maternities that sent information to SIP and the number of births recorded in SIP by each maternity hospital increased during the 10-year period.

The analysis included 328 894 births - 2814 fetal deaths and 326 080 live births. Among fetal deaths there were 1786 APFDs, 263 intrapartum fetal deaths and 765 deaths with unknown timing of death. Multiple births, fetal deaths with less than 20 completed weeks of gestational age and those with unknown gestational age and birthweight under 500 g were excluded. The denominator for the analysis of APFDs included all intrapartum fetal deaths at 20 or more weeks of gestation, live births and those with unknown timing of death.²³

Study Variables

APFDs were defined as in utero deaths occurring at 20 or more completed weeks of gestation and before the onset of labor.

Anthropometric variables studied were maternal height, pre-pregnancy body mass index (BMI, weight in kg/ height² in m²) and weight gain during pregnancy. Maternal height and pre-pregnancy weight were obtained from prenatal records or by recall at the time of delivery, in centimeters and kilograms, respectively. For women with no information on pre-pregnancy weight, we used the weight recorded at the first antenatal visit, provided this occurred before the 20th week of gestation. Pre-pregnancy BMI was categorized according to the World Health Organization as <18.5 (lean), 18.5-<25 (normal), 25-<30 (overweight), and ≥ 30 kg/m² (obese).²⁴ Women with pre-pregnancy BMI 18.5 -<25 kg/m² were considered the reference group. Height was categorized as <1.55, 1.55-1.65, and >1.65 meters. Weight gain per completed week of gestation was calculated as weight gain during pregnancy divided by the gestational age in completed weeks. It was categorized as <0.18, 0.18-<0.25, 0.25-<0.35 (reference), 0.35-<0.40 and ≥ 0.40 kg/week. The lowest category of weight gain/week was chosen considering a minimum weight gain of 7 kg for a gestation of 40 weeks. The reference category was chosen based on the recommendation of a weekly gain of 0.4 kg during the second and third trimesters for women of normal pre-pregnancy BMI.²⁵

The following variables were also studied, some of them potential confounding factors: marital status, mother's age and education, cigarette smoking, reproductive history, prenatal care attendance and morbidity before and during pregnancy.

Women who were single, widowed, divorced or lived without a partner were classified as single mothers, while women who lived with a partner, married or not, were classified as living in a “stable union”. Maternal education was categorized as: ≤ 6 , 7-11, and ≥ 12 completed years of schooling. Maternal age was defined as completed years at time of delivery and categorized as: ≤ 19 , 20-34 (reference), and ≥ 35 years.

Smoking habits at the beginning of pregnancy were based on maternal self-report; mothers were categorized as nonsmokers or smokers (at least one cigarette per day). Reproductive history included: parity (number of previous viable pregnancies) categorized as 0, 1 and ≥ 2 , and previous fetal deaths at ≥ 20 weeks, categorized as none or any. Interpregnancy interval (time from the woman’s last birth to the last menstrual period prior to the current pregnancy) was categorized as < 12 , 12-23 and ≥ 24 months. Prenatal care was categorized as 0 or ≥ 1 visits.

Diseases before and during pregnancy were classified according to the International Classification of Diseases 9th Revision (ICD-9)²⁶ until 1995 and according to the 10th revision lately (ICD-10).²⁷

Gestational age was calculated using the first day of the last normal menstrual period (LMP) or estimated by obstetric ultrasound obtained before 20 weeks of gestation when LMP was not reliable (due to use of contraceptive pills or lactation) or not available. In the absence of both menstrual and ultrasound information, gestational age for live births was estimated from physical and neurological assessments of the newborn (Capurro’s method).²⁸

Statistical Analysis

Associations between APFDs and the independent study variables were explored using the chi-square test. Statistical significance was defined as a two-tailed p value below 0.05.

As the anthropometric variables height, pre-pregnancy weight and net weight gain during pregnancy had a high proportion of missing values – 26.3%, 16.3% and 22.8% respectively – multiple imputation was the method chosen for handling missing data problems.^{29,30} We used SAS ® release 8.2 to perform the multiple imputation. The method for imputation and subsequent analysis of the filled-in data involved three steps. In the first step, all variables were imputed together using PROC MI with the method of Markov chain Monte Carlo, allowing the missing values for each variable to be predicted from all of the other variables. Five imputed complete data sets were created. In the second step, these data sets were analyzed separately by using logistic regression (PROC LOGISTIC) to obtain the estimated mean and standard error of the regression coefficients. In the third step, PROC MIANALYZE was used to generate valid statistical inferences about these parameters by combining the results.

Bivariable and multivariable analyses were carried out using logistic regression analysis. Only potential confounders of the association between pre-pregnancy BMI, height and rate of net weight gain and APFD were entered in the multivariable analysis taking into account the hierarchical relationship between them,³¹ and were retained in the model if they reached at least 0.2 level of significance. Potential confounders were the variables associated with both APFD and each anthropometric variable, and not an intermediate step in the causal link between them and the outcome.³² Sociocultural variables (maternal education and marital status) were

entered in the first level of analysis. In the second level, variables related to maternal characteristics (maternal age, reproductive history, cigarette smoking, inter-pregnancy interval, chronic hypertension, height and pre-pregnancy BMI) were examined. A third level of analysis was only considered for the analysis of net weight gain and the variables included were attendance at prenatal care, rate of net weight gain during pregnancy and pregnancy-related diseases - preeclampsia, eclampsia, gestational diabetes mellitus, urinary tract infection, anemia and 3rd trimester bleeding. The Interaction terms between pre-pregnancy BMI and parity and pre-pregnancy BMI and weight gain per week of gestation were explored and introduced into the multivariate analysis to assess the potential effect modification.

Results

To assess whether the data contained in the SIP database had the same distribution of birthweight as in official national statistics, we compared the distribution of birthweight of the live-born and fetal deaths in both data sources for 1999 - the only year the official statistics had mortality data for the entire national population categorized by birthweight. In 1999, SIP registered 66% of all fetal deaths and 70% of all live-born infants. Fetal deaths birthweight had a similar distribution in both the official statistics and the SIP database ($P=0.3$) (Table 1).

In the univariate analysis obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) carried an increased risk for APFD relative to women with $BMI 18.5-<25 \text{ kg/m}^2$ (Table 2). Being overweight (BMI between $25.0-<30 \text{ kg/m}^2$), however, did not show association with APFD. Weight gain during pregnancy was associated with APFD, and women with weight gain $<0.18 \text{ kg/week}$ and between $0.18-<0.25 \text{ kg/week}$ showed an increased risk of APFD

relative to those gaining between 0.25- $<$ 0.35 kg/week. Maternal height was not associated with risk of APFD.

There was an increased risk of APFD with lower maternal education, age \geq 35 years, short inter-pregnancy interval, previous fetal death, chronic hypertension and pregnancy-related diseases, such as preeclampsia, eclampsia, gestational diabetes mellitus and bleeding at 3rd trimester. In addition, single mothers, those with \geq 2 previous viable pregnancies and those with no prenatal care visits had an increased risk of APFD. Neither anemia nor urinary tract infection were significantly associated with APFD whereas risk associated with cigarette smoking was of borderline statistical significance.

Obese women were significantly older, less educated, multiparous, were less frequently cigarette smokers and were more likely to have chronic hypertension and complications during pregnancy, like gestational diabetes mellitus, preeclampsia and eclampsia when compared with non-obese ones (data available on request).

Obese women showed the lowest mean weight gain during pregnancy (5.2 kg, standard deviation 7.0 kg), while women with pre-pregnancy BMI $<$ 18.5 kg/m² showed the higher (12.9 kg, standard deviation 6.9 kg) ($p<$ 0.001).

Table 3 shows the results of the adjusted, multivariate analysis. Obese women (BMI \geq 30 kg/m²) showed an increased risk of APFD relative to women with normal BMI (18.5- $<$ 25 kg/m²). In the adjusted analysis, no interaction was found between pre-pregnancy BMI and parity ($P=$ 0.9).

Women with low weight gain during pregnancy ($<$ 0.18 kg/week) were also at increased risk of APFD compared to those in the reference category (0.25- $<$ 0.35 kg/week). No interaction was found between weight gain during pregnancy and pre-

pregnancy BMI. Maternal height did not show a significant independent association with APFD.

The risk of APFD was increased among women who had less education, age ≥ 35 years, a short inter-pregnancy interval, a previous fetal death, or ≥ 2 or no previous viable pregnancies. No attendance at prenatal care, chronic hypertension and pregnancy-related diseases such as pre-eclampsia, eclampsia, gestational diabetes and bleeding at 3rd trimester of gestation were also significantly associated with APFD. Cigarette smoking, urinary tract infection and anemia did not show association with APFD.

To investigate whether the effect of being obese on the risk of APFD was mediated by complications derived of obesity, women with chronic hypertension and pregnancy-related diseases like preeclampsia, eclampsia and gestational diabetes mellitus were excluded from the analysis. Obesity continued to be associated with APFD (OR 1.37; CI 95% 1.13, 1.66).

Discussion

Some methodological difficulties of the study need to be discussed. First, the coverage of our database in the country varied between 48% and 74% in the 10 years of the study. Although the distribution of fetal deaths birthweight in the database was quite similar to that of the whole country in 1999, we cannot be sure that our sample is representative of all births in the country during the whole study period. Second, in the database it is impossible to distinguish what proportion of pre-pregnancy weight was self-reported, and it is known that overweight and obese women tend to underestimate their weight.³³ However, in our study these possible underestimates should be nondifferential with respect to APFD and therefore

underestimate the strength of the associations founded between pre-pregnancy BMI and APFD among overweight and obese women. Thirdly, although the proportion of missing values in the exposure variables of interest was high, the use of multiple imputation analysis to assess the impact of missing values on the adjusted estimates provided some assurance against substantial selection bias.³⁰ In addition, all the analyses were also done in the database with missing variables and the risk estimates in the exposure variables were higher or very similar as those using the database with multiple imputation.

One of the strengths of the study is the fact that we differentiated antepartum from intrapartum fetal deaths. Previous studies investigated the association between pre-pregnancy BMI and fetal death without making that distinction.^{17,13,34-37} Because antepartum and intrapartum fetal deaths had different causes and determinants,²³ mixing them in an only outcome may lead to spurious associations with the variables studied. Another strength is that we studied BMI, the anthropometric indicator recommended by the World Health Organization when discussing obesity, and also we used the definition of obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) recommended by this organization. Other investigators defined obesity using the exact weight in kilograms or pounds³⁷ or used other definitions of obesity^{19,37} which makes it difficult to compare findings between studies. Finally, the large sample size of our study conferred sufficient power to evaluate the relationship between the principal anthropometric exposure variables and APFD, allowing to adjust for many confounding factors. This is one possible reason why we found an association between obesity and fetal death whereas other authors did not.^{37,39}

Our finding of an association between high pre-pregnancy BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) and APFD is consistent with several previous studies from developed countries^{12,17-}

^{19,34-36, 38} and one¹³ from a developing country. The latter, however, had 50% of missing information on BMI and did not differentiate antepartum from intrapartum fetal deaths. In our study, the fact that pre-pregnancy BMI continued to be associated with APFD when women with chronic hypertension and pregnancy-related diseases like preeclampsia, eclampsia and gestational diabetes mellitus were excluded of the analysis, showed that the increased risk of APFD among obese women was independent of the presence or not of such complications.

Our finding that low weight gain during pregnancy was associated with the risk of APFD is supported by one previous study,⁴⁰ though several other reports from developed countries did not observe such association.^{18,41}

In agreement with several authors, women with low education, advancing age, pregnancy related-diseases, previous history of fetal death, short interpregnancy intervals and those who did not attend prenatal care showed higher risks of fetal death.^{12-16, 42}

Considerable evidence links obesity to a number of chronic and pregnancy-related diseases, including diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and ischemic heart disease.^{1,43} The pathophysiology underlying the association with increasing pre-pregnancy BMI and APFD could be related to changes in prostaglandin production associated with vasoconstriction and platelet aggregation, which affects placental perfusion, although this is not proved.

Maternal undernutrition continues to be a public health problem in some developing countries of the world, but obesity is a growing concern ^{20,44} Latin American countries are currently undergoing different stages of epidemiological and nutritional transition. Poor countries of the Region are facing a double burden of under and overnutrition. As socioeconomic conditions improve, obesity increases and

undernutrition declines.⁴⁵ The high prevalences of obesity in women of reproductive age in Uruguay²¹ makes it a high-risk frequent obstetric situation, and the association found with APFD is a cause for concern. Pre-pregnancy obesity is one of the most important preventable factors for APFD and attempts should be made to prevent obesity in women of childbearing age and to encourage weight loss before pregnancy. Preconceptional counseling regarding weight reduction, healthy food habits, and initiatives that promote returning to pre-pregnancy weight and reaching a normal BMI before the next pregnancy may play an important role in preventing APFDs in this population.

Bibliography

45. Sympson L. Maternal medical disease and fetal death. *Semin Perinatol* 2002; 26:42-50.
46. Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002;26:75-78.
47. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002;26:70-74.
48. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999; 94:758-762.
49. Collins JH. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol* 2002; 26:79-82.
50. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95:215-21.
51. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154:322-27.

52. Faden VB, Graubard BI, Dufour M. The relationship of drinking and birth outcome in a US national sample of expectant mothers. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1997; 11:167-80.
53. Bishai R, Koren G. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. *Clin Perinatol* 1999; 26:75-86.
54. Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1177-89.
55. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello JL. Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:371-78.
56. Winbo I, Serenius F, Dahlquist G, Kallen B. Maternal risk factors for cause-specific stillbirth and neonatal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:235-44.
57. Olsen O, Madsen M. Effects of maternal education on infant mortality and stillbirths in Denmark. *Scand J Public Health* 1999; 27:128-36.
58. Fretts RC, Schmittdiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J M* 1995; 333:953-57.
59. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338(3):147-152.
60. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3):463-469.
61. Efkarpidis S, Alexopoulos E, Kean L, Liu D, Fay T. Case-control study of factors associated with intrauterine fetal deaths. *MedGenMed* 2004;6(2):53.
62. Popkin BM. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr Rev* 2004; 62:S140-43.
63. World Health Organization (WHO). Perinatal mortality. A listing of available information. (WHO/FRH/MSM/96.7). Geneva: WHO, 1996:8-15.

64. Feresu SA, Harlow SD, Welch K, Gillespie BW. Incidence of and socio-demographic risk factors for stillbirth, preterm birth and low birthweight among Zimbabwean women. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:154-63.
65. Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A. Primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad (ENSO I). *Rev Med Urug* 2000;16:31-38.
66. Simini F. Perinatal Information System (SIP): a clinical database in Latin America and the Caribbean. *Lancet* 1999; 354:9172-9175.
67. Kramer MS, Liu S, Luo Z, Yuan H, Platt RW, Joseph KS. Analysis of Perinatal Mortality and its components: time for a change? *Am J Epidemiol* 2002; 156:493-97.
68. World Health Organization. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: 1998.
69. World Health Organization. WHO Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva: 1995.
70. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Ninth Revision. Geneva 1982.
71. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Geneva: 1993.
72. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93:120-122.
73. Greenland S, Finkle WD. A critical look at methods for handling missing covariates in epidemiologic regression analyses. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1255-1264.
74. Schafer JL. Analysis of incomplete multivariate data. Chapman & Hall: London, 1997.

75. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997; 26:224-227.
76. Rothman KJ, Greenland S. Precision and Validity in Epidemiologic Studies. In: *Modern Epidemiology 2nd edition*. Editors: Rothman KJ, Greenland S. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 1998, pp.115-134.
77. Villanueva E. The validity of self-reported weight in US adults: a population based cross-sectional study. *BMC Public Health* 2001; 1:11.
78. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:101-7.
79. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1175-82.
80. Lu GC, Rouse DJ, Dubard M, Cliver S, Kimberlin D, Hauth JC. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:845-49.
81. Michlin R, Oettinger M, Odeh M, Khoury S, Ophir E, Barak M. Maternal obesity and pregnancy outcome. *Isr Med Assoc J* 2000;2:10-3.
82. Ekblad U, Grenman S. Maternal weight, weight gain during pregnancy and pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39:277-83.
83. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998; 91:97-102.
84. Taffel SM. Maternal weight gain and the outcome of pregnancy. *Vital Health Stat* 1986; 21:1-25.
85. Rydhstrom H, Tyden T, Herbst A, Ljungblad U, Walles B. No relation between maternal weight gain and stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:779-781.

86. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ* 2000; 321:1255-1259.
87. Andreasen KR, Andersen ML, Schant AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:1022-29.
88. Martorell R, Khan LK, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Obesity in Latin American women and children. *J Nutr* 1998; 128:1464-1473.
89. Kain J, Vio F, Albala C. Obesity trends and determinant factors in Latin America. *Cad Saúde Pública* 2003; 19:S77-S86.

Table 1. Total fetal deaths and live births by birthweight from Official Statistics and SIP (Perinatal Information System), 1999, Uruguay.

Birthweight (grams)	Fetal deaths, Official Statistics ^{a b} n (%)	Fetal deaths, SIP ^b n (%) (<i>P</i> =0.3)	Live Births, Official Statistics ^a n (%)	Live Births, SIP n (%) (<i>P</i> <0.001)
500-999	131 (26.7)	90 (25.5)	184 (0.3)	161 (0.4)
1000-1499	72 (14.7)	40 (11.3)	427 (0.8)	312 (0.8)
1500-1999	75 (15.3)	61 (17.3)	888 (1.7)	669 (1.8)
2000-2499	63 (12.8)	40 (11.3)	2,744 (5.1)	1,960 (5.2)
2500-2999	53 (10.8)	50 (14.2)	10,659 (19.8)	7,758 (20.7)
3000-3499	63 (12.8)	53 (15.0)	21,876 (40.7)	15,017 (40.0)
3500-3999	27 (5.5)	11 (3.1)	13,644 (25.4)	9,239 (24.6)
≥ 4000	7 (1.4)	8 (2.3)	3,355 (6.2)	2,434 (6.5)
Total	491 (100)	353 (100)	53,777 (100)	37,550 (100)

^a Birthweight not available for 44 fetal deaths and 278 live births.

^b Include intrapartum and antepartum fetal deaths and deaths with unknown timing of death.

Table 2. Characteristics of women delivering singleton infants, rates, unadjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for antepartum fetal death, 1992-2001, Uruguay.

Variable	N° of births (n: 328 894)		Antepartum fetal death (n: 1786)				P ^a
	n	(%)	n	(%)	OR ^a	95% CI ^a	
Pre-pregnancy BMI (kg/m²)							<0.001
<18.5	12 847	(3.9)	45	(0.4)	0.75	0.58, 0.97	
18.5-<25	141 152	(42.9)	642	(0.5)	1	-	
25.0-<30	49 696	(15.1)	242	(0.5)	0.97	0.86, 1.10	
≥ 30	20 671	(6.3)	165	(0.8)	1.62	1.37, 1.92	
Data missing	104 528	(31.8)	692	(0.7)			
Height (m)							0.09
≥1.65	63 732	(19.4)	278	(0.4)	1	-	
155-1.64	132 755	(40.4)	677	(0.5)	1.07	0.96, 1.20	
<1.55	45 929	(14.0)	254	(0.6)	1.13	0.98, 1.30	
Data missing	86 478	(26.3)	577	(0.7)			
Weight gain (kg/week)							0.001
<0.18	68 392	(20.8)	502	(0.7)	1.96	1.70, 2.27	
0.18-<0.25	47 299	(14.4)	225	(0.5)	1.27	1.06, 1.51	
0.25-<0.35	76 687	(23.3)	288	(0.4)	1	-	
0.35-<0.40	25 697	(7.8)	62	(0.2)	0.64	0.49, 0.84	
≥0.40	37 412	(11.4)	116	(0.3)	0.83	0.66, 1.02	
Data missing	73 407	(22.3)	593	(0.8)			
Marital status							0.01
Stable union	258 775	(78.7)	1365	(0.5)	1	-	
Single mother	58 253	(17.7)	355	(0.6)	1.17	1.04, 1.31	
Data missing	11 866	(3.6)	66	(0.6)			
Education (years)							<0.001
≥12	51 478	(15.7)	173	(0.3)	1	-	
7-11	113 296	(34.5)	591	(0.5)	1.04	0.96, 1.12	
≤6	119 028	(36.2)	823	(0.7)	1.47	1.32, 1.62	
Data missing	45 092	(13.7)	199	(0.4)			
Age (years)							<0.001
≤19	57 622	(17.5)	252	(0.4)	0.78	0.68, 0.89	
20-34	228 884	(69.6)	1162	(0.5)	1	-	
≥ 35	40 095	(12.2)	354	(0.9)	1.80	1.60, 2.02	
Data missing	2 293	(0.7)	18	(0.8)			
Parity							0.01
0	109 883	(33.4)	558	(0.5)	0.91	0.82, 1.02	
1	82 338	(25.0)	336	(0.4)	1	-	
≥ 2	106 135	(32.3)	726	(0.7)	1.46	1.33, 1.61	
Data missing	30 538	(9.3)	166	(0.5)			

^a Multiple imputation analysis.

Table 2. (Continuation) Characteristics of women delivering singleton infants, rates, unadjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for antepartum fetal death, 1992-2001, Uruguay.

Variable	N° of births (n: 328 894)		Antepartum fetal death (n: 1786)				P ^a
	n	(%)	n	(%)	OR ^a	95% CI ^a	
Cigarette smoking (cigarettes/day)							0.04
0	238 035	(72.4)	1205	(0.5)	1	-	
1-5	28 785	(8.8)	165	(0.6)	1.08	0.91, 1.27	
≥6	32 082	(9.8)	210	(0.7)	1.26	1.09, 1.45	
Data missing	29 992	(9.1)	206	(0.7)			
Previous fetal death							<0.001
No	182 172	(55.4)	930	(0.5)	1	-	
Yes	6382	(1.9)	133	(2.1)	4.12	3.45, 4.93	
Nulliparae	109 883	(33.4)	558	(0.5)	0.77	0.71, 0.84	
Data missing	30 457	(9.3)	165	(0.5)			
Interpregnancy interval (months)							0.01
<12	4066	(1.2)	57	(1.4)	2.66	2.04, 3.46	
12-23	51 666	(15.7)	253	(0.5)	0.95	0.83, 1.08	
≥24	119 084	(36.2)	613	(0.5)	1	-	
Nulliparae	109 883	(33.4)	558	(0.5)	0.98	0.87, 1.10	
Data missing	44 195	(13.4)	305	(0.7)			
Prenatal care							<0.001
≥1 visits	300 537	(91.4)	1484	(0.5)	1	-	
No prenatal care	17 419	(5.3)	221	(1.3)	2.55	2.21, 2.94	
Data missing	10 938	(3.3)	81	(0.7)			
Chronic hypertension							<0.001
No	316 579	(96.3)	1717	(0.5)	1	-	
Yes	1675	(0.5)	20	(1.2)	2.23	1.43, 3.47	
Data missing	10 646	(3.2)	49	(0.5)			
Pre-eclampsia							<0.001
No	271 150	(82.4)	1266	(0.5)	1	-	
Yes	10 885	(3.3)	170	(1.6)	3.16	2.69, 3.72	
Data missing	46 859	(14.3)	350	(0.8)			
Eclampsia							<0.001
No	280 269	(85.2)	1413	(0.5)	1	-	
Yes	310	(0.1)	9	(2.9)	5.50	2.83, 10.70	
Data missing	48 315	(14.7)	364	(0.8)			
Gestational diabetes							<0.001
No	277 572	(84.4)	1371	(0.5)	1	-	
Yes	3396	(1.0)	55	(1.8)	3.14	2.40, 4.10	
Data missing	47 926	(14.6)	287	(0.8)			

^a Multiple imputation analysis.

Table 2. (Continuation) Characteristics of women delivering singleton infants, rates, unadjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for antepartum fetal death, 1992-2001, Uruguay.

Variable	N° of births (n: 328 894)		Antepartum fetal death (n: 1786)				P ^a
	n	(%)	n	(%)	OR ^a	95% CI ^a	
Urinary tract infection							0.2
No	273 355	(83.1)	1371	(0.5)	1	-	
Yes	8001	(2.4)	56	(1.7)	1.20	0.91, 1.59	
Data missing	47 538	(14.5)	359	(0.8)			
Anemia							0.7
No	273 745	(83.2)	1381	(0.5)	1	-	
Yes	7098	(2.2)	41	(0.6)	1.07	0.79, 1.46	
Data missing	48 051	(14.6)	364	(0.8)			
3rd trimester bleeding							<0.001
No	277 910	(84.5)	1325	(0.5)	1	-	
Yes	2755	(0.8)	104	(3.8)	7.57	6.19, 9.26	
Data missing	48 229	(14.7)	357	(0.7)			

^a Multiple imputation analysis.

Table 3. Adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for antepartum fetal deaths, Uruguay, 1992-2001.

Variables	OR	IC 95%	p
Pre-pregnancy BMI (kg/m²)^b			<0.001
<18.5	0.80	0.61, 1.04	
18.5-<25	1	-	
25.0-<30	0.95	0.83, 1.08	
≥ 30	1.40	1.16, 1.68	
Weight gain (kg/week)^c			<0.001
<0.18	1.72	1.39, 2.14	
0.18-<0.25	1.25	0.97, 1.61	
0.25-<0.35	1	-	
0.35-<0.40	0.85	0.60, 1.20	
≥0.40	0.72	0.52, 0.98	
Marital status^a			0.01
Stable union	1	-	
Single mother	1.19	1.05, 1.35	
Education (years)^a			<0.001
≥12	1	-	
7-11	0.65	0.56, 0.77	
≤6	1.25	1.12, 1.39	
Age (years)^b			<0.001
≤19	0.73	0.62, 0.85	
20-34	1	-	
≥ 35	1.61	1.41, 1.82	
Parity^b			0.005
0	1.43	1.22, 1.66	
1	1	-	
≥ 2	1.21	1.06, 1.37	
Previous fetal death^b			<0.001
No	1	-	
Yes	3.44	2.86, 4.15	
Nulliparae	0.98	0.82, 1.15	
Interpregnancy interval (m)^b			<0.001
<12	2.42	1.84, 3.18	
12-23	0.93	0.81, 1.07	
≥24	1	-	
Nulliparae	0.94	0.85, 1.20	
Chronic hypertension^b			<0.001
No	1	-	
Yes	1.61	1.03, 2.53	

^a variables included in the first level of multivariate analysis

^b variables included in the second level of analysis (cigarette smoking p=0.21, maternal height p=0.3 and the interaction term between pre-pregnancy BMI and parity p=0.9 were excluded of the model)

^c variables included in the third level of analysis (urinary tract infection p=0.3, 3rd trimester bleeding p=0.4, anemia p=0.8 and the interaction term between gain weight during pregnancy and pre-pregnancy BMI p=0.4 were excluded of the model).

Table 3 (*Continuation*) Adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for antepartum fetal deaths, Uruguay, 1992-2001.

Variables	OR	IC 95%	p
Prenatal care^c			<0.001
≥1 visits	1	-	
No prenatal care	2.28	1.96, 2.67	
Pre-eclampsia^c			<0.001
No	1	-	
Yes	2.30	1.23, 4.29	
Eclampsia^c			<0.001
No	1	-	
Yes	2.77	2.10, 3.65	
Gestational diabetes^c			<0.001
No	1	-	
Yes	1.95	1.22, 3.12	

^a variables included in the first level of multivariate analysis

^b variables included in the second level of analysis (cigarette smoking p=0.21, maternal height p=0.3 and the interaction term between pre-pregnancy BMI and parity p=0.9 were excluded of the model)

^c variables included in the third level of analysis (urinary tract infection p=0.3, 3rd trimester bleeding p=0.4, anemia p=0.8 and the interaction term between gain weight during pregnancy and pre-pregnancy BMI p=0.4 were excluded of the model).

IV. APÊNDICES

APÊNDICE 1

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS DO PROJETO DE PESQUISA

Quadro das principais Referências do Projeto de Pesquisa:

Ref N°	Primeiro autor Título Ano publicação/Período de estudo País	Delineamento	N	Resultados
16	Barros, FC <i>Perinatal mortality in southern Brazil: a population-based study of 7392 births</i> 1987/ 1982 Pelotas, Brasil	Coorte de base populacional	7.392 nascimentos	As variáveis associadas com óbito fetal foram: renda familiar, peso ao nascer, idade gestacional, idade materna, aborto prévio, morte fetal prévia, baixo peso ao nascer prévio e controle pré-natal. Peso ao início da gravidez e paridade estiveram marginalmente associados com óbito fetal (p: 0,05)
17	Stephansson, O <i>The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden</i> 2001/ 1987-1996 Suécia	Caso-controle de base populacional	casos: 702 óbitos fetais controles:702 gravidezes únicas, mães primíparas	Mães trabalhadoras do nível social mais baixo mostraram OR de morte fetal de 2,2 (1,3- 3,7), comparadas com grupo de referência (mães com melhor nível de trabalho) Análise ajustada para: idade materna, estatura, IMC e fumo.
18	Conde Agudelo, A <i>Epidemiology of fetal death in Latin America</i> 2000/ 1985-1997 Alguns países da América Latina	Coorte	838.232 registros do SIP Gravidezes únicas 14.713 óbitos fetais	37% óbitos fetais de termo e 64% ante-parto. Fatores de risco mais importantes: - ausência de pré-natal: RR 4,3 (3,8-4,7) - restrição do crescimento intra-uterino RR 3,3 (3,1-3,4) - fetos na posição não cefálica: 10 vezes mais risco de morte fetal - outros: hemorragia, eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, pré- eclâmpsia, sífilis, diabetes gestacional, intervalo interpartal < 6 meses, paridade ≥ 4, idade materna ≥35, RPM, IMC ≥29,0 kg/m ² , anemia, aborto prévio, resultados perinatais adversos prévios.
19	Wessell, H <i>Risk factors for perinatal death in Cape Verde</i> 1998/ 1992-1993 Cape Verde	Caso-controle	casos:104 mães com óbito perinatal controles: 292 mães com RN vivo	Fatores associados com óbito perinatal: -primiparidade: OR 2,9 -hipertensão arterial prévia OR 4,2 -morte perinatal prévia OR 4,6 -pré-eclâmpsia OR 7,0 -apresentação no cefálica OR 17,1 -sexo masculino OR 2,1
20	Raymond, EG <i>Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth</i> 1994/ 1983-1989 Suécia	Coorte de base populacional	638.242 nascimentos Gravidezes únicas >28 semanas Mães >19 anos	Mulheres > 35 anos, fumantes e nulíparas apresentaram maior risco de morte fetal. Quando se excluíram as gravidezes complicadas com restrição do crescimento intrauterino, diabetes, hipertensão arterial e alterações placentárias, o hábito de fumar deixou de estar associado com óbito fetal. No entanto, o risco de óbito fetal se manteve para as mães >35 anos comparadas com as mães de 24 a 34 anos: OR 1,5 (1,3-1,8)

Ref N°	Primeiro autor Título Ano publicação/Período de estudo País	Delineamento	N	Resultados
21	Jolly M The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older 2000 / 1988-1997 UK	Coorte retrospectiva	385.120 registros gravidezes únicas mães ≥ 18 anos	Categoria de referência: mães de 18-34 anos Mulheres dos 35 a 40 anos e ≥ 40 anos apresentaram maior risco de óbito fetal:OR 1,41 (IC 99% 1,17-1,70) e OR 1,83 (IC 99% 1,29-2,61) respectivamente, ajustando para IMC, raça, paridade, hipertensão prévia, diabetes e hábito de fumar. Possíveis causas: aneuploidia, malformações congênitas, disfunção placentária, aumento restrição intrauterina
22	Fretts, RC Causes of fetal death in women of advanced maternal age 1997 /1961-1974 y 1978-1995 base de dados Canadá (McGill Obstetrical Neonatal Database)	Coorte de base populacional	101.640 nascimentos (715 óbitos fetais)	No período 1961-1974 as mulheres acima de 35 anos apresentaram maior risco de morte fetal em geral OR 1,5 (1,2-2,0) e por malformações congênitas letais OR 3,2 (1,5-6,5) No período 1978-1995, as mães acima de 35 anos apresentaram maior risco de morte fetal em geral OR 1,8 (1,4-2,4), destacando-se o risco de morte fetal inexplicável, OR 2,2 (1,3-3,8). Idade materna avançada não aumentou o risco de óbito fetal devido a restrição do crescimento intrauterino o desprendimento placentário.
23	Huang, DY Determinants of unexplained antepartum fetal deaths 2000 / 1961-1971 y 1978-1996 Canadá	Coorte de base hospitalar	84.294 registros	27% das mortes fetais (n: 196) foram inexplicáveis. 2/3 mortes fetais inexplicáveis foram em fetos com IG> de 35 semanas Fatores associados a morte fetal inexplicável: -peso pré-gestacional > 68kg OR 2,9 (1,9-4,7) -SGA 2,8 (1,5-5,2) -<4 consultas pré-natais OR 2,2 (1,1-4,5) -primiparidade OR 1,7 (1,3-2,4) -multiparidade OR 2,0 (1,3-3,2) -baixo nível socioeconômico OR 1,6 (1,1-2,2) -nó de cordão OR 1,8 (1,0-3,0) -idade materna ≥40 anos OR 3,7 (1,3-4,6)
24	Bai, J Parity and pregnancy outcomes 2002 / 1992-1997 Austrália	Transversal	Base de dados de 510.989 nascimentos únicos	Categoria de referência: paridade = 1. O risco de morte perinatal foi maior em nulíparas e em mães com ≥ 4 gravidezes prévias. Observou-se curva em J ou U, o que indica que paridade não deve usar-se em forma contínua ou dicotômica. Nuliparidade teve OR 1,17 (1,07-1,28) de morte perinatal (categoria de referência paridade 1) Paridade 4 OR 1,57 (1,27-1,93), Paridade 5 OR 2,0 (1,51-2,67) Análise ajustada para: idade materna, hábito de fumar, nível socioeconômico.

Ref N°	Primeiro autor Título Ano publicação/Período de estudo País	Delineamento	N	Resultados
25	Cnattingius, S Prepregnancy Weight and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. 1998/ 1992-1993 Suécia	Coorte de base populacional	167.750 registros	Categoria de referência: IMC <20 kg/m ² Em mães nulíparas o risco de óbito fetal tardio foi: mulheres com peso normal OR 2,2 (1,2-4,1) mulheres com sobrepeso OR 3,2 (1,6-6,2) mulheres obesas OR 4,3 (2-9,3,0) Em mães multíparas o risco de óbito fetal tardio só mostrou-se nas multíparas obesas: 2,0 (1,2-3,3)
26	Stephansson, O Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth 2001 Suécia	Caso-controle de base populacional	casos: 649 óbitos fetais anteparto controles: 690 mulheres nulíparas com RN vivo	IMC ref: <20 kg/m ² Mães com peso normal: OR óbito fetal anteparto 1,2 (0,8-1,7) Mães com sobrepeso 1,9 (1,2-2,9) Mães obesas 2,1 (1,2-3,6) Para gravidezes a termo: Mães com peso normal: 1,6 (0,9-2,6) Mães com sobrepeso: 2,7 (1,5-5,0) Mães obesas: 2,8 (1,3-6,0) Ganho de peso materno durante a gravidez não esteve associado com óbito fetal anteparto
27	Geenwood, R Past obstetric history and risk of perinatal death in Jamaica 1994/ 1986-1987 Jamaica	Transversal	10,477 nascimentos únicos	Óbito perinatal esteve associado com: -resultado adverso na gravidez prévia (aborto prévio, morte fetal prévia, pré-termo prévio) -cesariana prévia Parte do risco de morte perinatal associado com idade materna avançada foi secundário a historia obstétrica prévia.
30	Tuthill, DP Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome 1999/ 1993-1995 UK	Coorte	608 óbitos fetais e 16047 RN vivos	Os óbitos procediam da Província de Walles e os recém nascidos vivos procediam de South Glamogor Mães fumantes tiveram um OR para óbito fetal de 1,78 (1,50-2,12) O hábito de fumar esteve associado com morte fetal por desprendimento placentário e infecções.
31	Raymond, EG Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth 1994/ 1983-1989 Suécia	Coorte de base populacional	638.242 registros de gravidezes únicas ≥ 28 semanas Mães ≥ 20 anos	Mulheres ≥ 35 anos e mulheres nulíparas tiveram maior risco de morte fetal. As mães fumantes tiveram maior freqüência de restrição do crescimento intrauterino e complicações placentárias. Quando as mulheres com restrição do crescimento intrauterino foram eliminadas da análise, o risco aumentado em mulheres ≥ 35 anos e em mulheres nulíparas desapareceu.

Ref N°	Primeiro autor Título Ano publicação/Período de estudo País	Delineamento	N	Resultados
32	Wisborg, K Exposure to tobacco smoke and in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. 2001/ 1989-1996 Dinamarca	Coorte prospectiva	25.102 gravidezes únicas ≥ 28 semanas	Exposição ao tabaco associou-se com um maior risco de óbito fetal OR 2,0 (1,4-2,9) A análise foi ajustada para consumo de cafeína, idade, IMC pré-gestacional, estado marital, educação, ocupação, paridade e sexo do RN
33	Kesmodel, U Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. 2002/ 1989-1996 Dinamarca	Coorte prospectiva	24.268 gravidezes únicas ≥ 28 semanas	Mulheres que consumiram mais de 6 doses de bebidas alcoólicas por semana mostraram RR de morte fetal de 2,96 (1,37-6,41) comparadas com mulheres que consumiram menos de uma dose por semana. (um copo= uma dose) Análise ajustada para: fumar, consumo de cafeína, idade, IMC pré-gestacional, estado marital, educação, ocupação, paridade sexo do RN
41	Santos IS, Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study 1998 Janeiro - dezembro 1992 Brasil	Caso-controle pareado	casos: 401 RN <2500 gramas e ≥ 28 semanas controles: 804 Pareamento: momento ao nascimento e hospital	O consumo de cafeína não esteve associado com baixo peso ao nascer, nascimento pré-termo nem restrição do crescimento intrauterino, levando em consideração fatores de confusão.
42	Clausson, B Effect of Caffeine Exposure during Pregnancy on Birth Weight and Gestational Age 2002 / 1996-1998 Suíça	Coorte de base populacional prospectiva	873 RN vivos de gravidezes únicas	O consumo moderado de cafeína não esteve associado com o peso ao nascer, idade gestacional nem restrição do crescimento intra-útero. Análise ajustada para variáveis socioeconômicas, fumo e morbidade da gravidez.
43	Cnattingius, S Caffeine intake and the risk of first trimester spontaneous abortion 2000/ 1996-1998 Suécia	Caso-controle de base populacional	Casos: 562 mulheres com aborto (6 -12 sem de IG) Controles: 953 sem aborto. Pareamento por IG	Mulheres não fumantes com fetos com cariótipo normal: observou-se maior frequência de aborto espontâneo entre mulheres com consumo ≥ 100 mg cafeína por dia Mulheres fumantes: o consumo de cafeína não esteve associado com risco de aborto espontâneo Análise ajustada para fumar, sintomas durante a gravidez (vômitos, enjôo)

Ref N°	Primeiro autor Título Ano publicação/Período de estudo País	Delineamento	N	Resultados
45	Wen, W The Associations of Maternal Caffeine Consumption and Nausea with Spontaneous Abortion. 2001 EEUU	Coorte de base populacional prospectiva	575 gravidezes únicas com RN vivo (75 mulheres com aborto espontâneo)	29,6% de aborto espontâneo em mulheres que não experimentaram enjôo 7,2% de aborto espontâneo em mulheres que experimentaram enjôo. O consumo materno de ≥ 300 mg/dia de cafeína durante o primeiro trimestre da gravidez em mulheres com enjôo aumentou o risco de aborto espontâneo RR 5,4 (2,0-14,6)
46	Klebanoff, MA <i>Maternal serum Paraxanthine, a caffeine metabolite and the risk of spontaneous abortion</i> 1999/ 1959-1966 EEUU	Caso-controle	casos: 487 mulheres com aborto espontâneo controles: 2.087 mulheres com RN vivo ≥ 28 sem	A concentração de "paraxanthine" foi maior em mulheres com aborto espontâneo que em controles com OR ajustado de 1,9 (1,2-2,8). O autor estabeleceu que o consumo moderado de cafeína era pouco provável que aumentasse o risco de aborto espontâneo.
47	Infante-Rivard C <i>Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy</i> 1993/ 1987-1989 Canada	Caso-controle	Mulheres com óbito fetal 331 Mulheres sem óbito fetal 993 pareados por períodos da gravidez	Mulheres com consumo de cafeína de 163 – 321 mg/dia apresentaram risco de óbito fetal de 1,95 (1,29-2,93) Mulheres com consumo de cafeína ≥ 321 mg/dia apresentaram OR de 2,62 (1,38-5,01). Análise ajustada para fumo, consumo de bebidas alcoólicas, idade materna, escolaridade, trabalho materno e anormalidade uterina.
50	Stephansson, O Maternal Hemoglobin Concentration During Pregnancy and Risk of Stillbirth. 2000 1987-1996 Suécia	Caso-controle pareado de base populacional	casos: 702 primíparas com óbito fetal >28 sem controles: 702 primíparas com RN vivo	Categoria de referência: Hb 12,6-13,5g/dl Concentrações de Hb $\geq 14,6$ g/l apresentaram os maiores riscos de morte fetal OR 1,8 (1,0-3,3). Esse risco aumentou quando a análise foi restringida as mortes fetais anteparto sem malformações OR 2,0 (1,1-3,8). Análise foi ajustada para idade materna, IMC, fumo, nível socioeconômico A anemia (Hb $<11,0$ g/L) não esteve associada com a morte perinatal OR 1,2 (0,5-2,7).
51	Tolockiene, E <i>Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden</i> 2001 1985-1994 Suécia	Caso-controle	casos: 117 óbitos fetais controles: 126 RN vivo com mãe saudável	Encontrou-se corioamnionitis em 82% das mortes fetais e em 68% dos controles A inflamação da decídua basal foi mais freqüente nos casos OR 7,2 (2,8-21,9). Bactérias mais freqüentes: Escherichia coli, Stafilococo coagulasa negativo, Enterococo fecalis e Estreptococo B

Ref N°	Primeiro autor Título Ano publicação/Período de estudo País	<i>Delineamento</i>	N	Resultados
52	Moyo, SR Intrauterine death and infections during pregnancy 1995/ Zimbabwe	Caso-controle pareado	casos: 104 óbitos fetais de etiologia desconhecida controles: 96 RN pareados conforme paridade e idade materna	Cultivos com <i>Treponema pallidum</i> y <i>Toxoplasma gondii</i> foram mais frequentes nos casos (OR 8,3 e 3,9, respectivamente)
55	Cnattingius, S Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. 1998/ 1983-1992 Suécia	Coorte de base de base populacional	1.026.249 gravidezes sem malformações congênitas	As taxas de morte fetal tardia foram maiores nos fetos com restrição do crescimento intrauterino Nos fetos com restrição as taxas aumentavam em mulheres de ≥ 45 anos e em mulheres $\geq 1,75$ m de estatura, em gravidezes únicas e nas mulheres sem hipertensão da gravidez.

APÊNDICE 2

ESTUDOS COM DELINEAMENTO DE CASOS E CONTROLES QUE ESTUDARAM A MORTE FETAL

Quadro dos estudos com delineamento de casos e controles que investigaram a morte fetal.

Ref N°	Primeiro autor Ano de publicação	Título	Casos	Controles
17	Stephansson O 2001	"The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden"	702 casos IG ≥ 28 semanas gravidezes únicas mulheres primíparas	1 controle por caso selecionado ao acaso pareamento por ano de nascimento e hospital
26	Stephansson O 2001	"Maternal weight, pregnancy weight gain and the risk of antepartum stillbirth"	649 casos IG ≥ 28 semanas gravidezes únicas mulheres primíparas	1 controle por caso pareamento por ano de nascimento e hospital
47	Infante-Rivard C 1993	"Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy"	331 mulheres com abortos espontâneos ou óbito fetal mulheres sem história de morte fetal prévia	3 controles para cada caso pareamento por grupos de IG
56	Axemo P 1995	"Aetiology of late fetal death in Maputo"	163 casos	207 recém nascidos vivos
70	Maleckiene L 2001	"Socio-economic, demographic and obstetric risk factors for late fetal death of unknown etiology in Lithuania"	58 óbitos fetais anteparto sem doença materna conhecida sem malformação congênita gravidez única Idade Gestacional (IG) >26 semanas sem ruptura prematura de membranas	2 controles por caso seguinte recém nascido vivo, de termo, após aparecimento do caso, sem ruptura prematura de membranas pareamento por paridade e idade materna
71	de Aquino MM 1998	"Risk factors related to fetal death"	122 mulheres com óbito fetal anteparto IG ≥ 20 semanas	2 controles por caso seguinte recém nascido vivo após aparecimento do caso
72	Ferraz EM 1991	"A case-control study of stillbirths in northeast Brazil"	234 mulheres com óbitos fetais (anteparto e intraparto) gravidezes únicas	2.555 mulheres com recém nascido vivo, de termo, sem restrição do crescimento intrauterino gravidezes únicas

APÊNDICE 3

QUESTIONÁRIO

<p style="text-align: center;">Questionário da mãe</p> <p>Entrevistador: _____</p> <p>→ Apresentação</p>	<p style="text-align: right;">(1) caso (2) controle</p> <p style="text-align: right;">N° _____ / _</p>
<p>1. Nome da mãe: _____</p> <p>2. Cartão de identidade: _ . ____ . ____ - _</p> <p>3. Endereço: _____</p> <p>4. Telefone: _____</p> <p>5. Hospital de nascimento: (1) hospital público (2) hospital privado (3) casa</p> <p>6. Hospital nome: _____ código n°: __</p> <p>7. Data de nascimento: __ / __ / ____</p> <p>8. Data da entrevista: __ / __ / ____</p> <p>9. Raça da mãe (observar): (1) branca (2) preta (3) mista</p> <p>10. Idade materna (anos): __</p>	<p style="text-align: right;">LUGARNAC _</p> <p style="text-align: right;">HOSPITAL __</p> <p style="text-align: right;">DATANASC __ / __ / ____</p> <p style="text-align: right;">FECHENTR __ / __ / ____</p> <p style="text-align: right;">CORMAE _</p> <p style="text-align: right;">EDADMAE __</p>
<p>11. Qual foi o primeiro dia da sua última menstruação? DUM: __ / __ / ____</p> <p>12. Peso prévio à gravidez: ___ (kg)</p> <p>13. Estatura: ___ (cm)</p> <p>14. A Sra. fez pré-natal nesta gravidez? (1) sim (2) não → ir a pergunta 21</p> <p>15. Número de consultas pré-natais: __</p> <p>16. Mês da gestação da primeira consulta pré-natal: _</p> <p>Se a mãe tiver carteira pré-natal anotar os seguintes itens, se não tiver ir à pergunta 21.</p> <p>17. Data da primeira consulta pré-natal: __ / __ / ____</p> <p>18. Peso da mãe na primeira consulta pré-natal: ___ (kg)</p> <p>19. Data da última consulta pré-natal: __ / __ / ____</p> <p>20. Peso da mãe na última consulta pré-natal: ___ (kg)</p>	<p style="text-align: right;">FUM ___</p> <p style="text-align: right;">PESOPRE ___</p> <p style="text-align: right;">TALLAMAE ___</p> <p style="text-align: right;">CONTRPRE _</p> <p style="text-align: right;">NCON __</p> <p style="text-align: right;">MESIPRE _</p> <p style="text-align: right;">F1PRENA __ / __ / ____</p> <p style="text-align: right;">PESO1C ___</p> <p style="text-align: right;">FUPRENA __ / __ / ____</p> <p style="text-align: right;">PESOU C ___</p>

<p>21. Vive com companheiro? (1) não (2) sim</p> <p>SE VIVE COM COMPANHEIRO:</p> <p>22. Anos totais de estudo do companheiro __ Escola (anos) _ Nível secundário (anos) _ Estudos universitários (anos) __</p>	<p>COMPAÑE _</p> <p>COMPEST __</p>
<p>23. Anos totais de estudo da mãe __ Escola (anos) _ Nível secundário (anos) _ Estudos universitários (anos) __</p>	<p>MAEEST __</p>
<p>Problemas na gravidez atual</p> <p>Nesta gravidez a Sra. teve:</p> <p>24. enjôo ou vômito no primeiro trimestre? (1) sim (2) não (3) ign 25. pressão alta? (1) sim (2) não (3) ign 26. açúcar na sangue? (1) sim (2) não (3) ign 27. anemia? (1) sim (2) não (3) ign 28. infecção urinária? (1) sim (2) não (3) ign 29. ameaça de aborto ou parto pré-termo? (1) sim (2) não (3) ign 30. hemorragia no terceiro trimestre? (1) sim (2) não (3) ign 31. ruptura prematura das membranas? (1) sim (2) não (3) ign 32. VDRL positivo (1) sim (2) não (3) ign</p>	<p>NAUVOM _ HTAGEST _ DIABGEST _ ANEMIA _ IU _ APP _ HEMO _ RPM _ VDRL _</p>
<p>História reprodutiva prévia:</p> <p>33. Quantas vezes a Sra. esteve grávida antes desta (contar abortos) ? __ Se esta é sua primeira gravidez → ir à pergunta 38</p> <p>34. Teve algum aborto o gravidez interrompida antes dos 5 meses? (0) não (1) sim quantos? __</p> <p>35. Teve algum filho que nasceu morto com 5 meses ou mais desta gravidez? (0) não (1) sim quantos? __</p> <p>36. Teve algum filho que nasceu com menos de 2500 gramas? (0) não (1) sim quantos? __</p> <p>37. Teve algum filho que nasceu pré-termo ou antes de tempo? (0) não (1) sim quantos? __</p>	<p>GESTPREV __</p> <p>ABORT __</p> <p>NATIMORT __</p> <p>BPNPREV __</p> <p>PREMPREV __</p>

Hábitos pessoais: agora vou te perguntar sobre teus hábitos diários. Eu gostaria que tu pensasses na tua gravidez como se ela fosse dividida em três partes: do começo aos 3 meses, dos 4 meses nos 6 meses e dos 7 meses até o fim

38. A Sra. costumava fumar nos primeiros 3 meses desta gravidez?

- (1) não sim → fumava todos os dias?
 (2) não
 (3) sim → quantos cigarros fumava por dia? __ cig/dia

FUMABA1 _
NCIGD1 __

39. E dos 4 aos 6 meses?

- (1) não sim → fumava todos os dias?
 (2) não
 (3) sim → quantos cigarros fumava por dia? __ cig/dia

FUMABA2 _
NCIGD2 __

40. E dos 7 meses até o fim da gravidez?

- (1) não sim → fumava todos os dias?
 (2) não
 (3) sim → quantos cigarros fumava por dia? __ cig/dia

FUMABA3 _
NCIGD3 __

SE VIVE COM MARIDO OU COMPANHEIRO: Agora vou lhe perguntar sobre se seu marido (companheiro) fumava:

41. nos primeiros 3 meses da gravidez seu marido fumava?

- (1) não sim → fumava todos os dias?
 (2) não (3) sim

Se fumava todos os dias:

42. fumava dentro de casa? (1) não sim → ele fumava na mesma peça em que a Sra. estava? (2) não (3) sim

COMPFUM1 _

CFUMCAS1 _

43. e dos 4 aos 6 meses o seu marido fumava?

- (1) não sim → fumava todos os dias?
 (2) não (3) sim

Se fumava todos os dias:

44. fumava dentro de casa? (1) não sim → ele fumava na mesma peça em que a Sra. estava? (2) não (3) sim

COMPFUM2 _

CFUMCAS2 _

45. e dos 7 meses até o fim da gravidez ele fumava?

- (1) não sim → fumava todos os dias?
 (2) não (3) sim

Se fumava todos os dias:

46. fumava dentro de casa? (1) não sim → ele fumava na mesma peça em que a Sra. estava? (2) não (3) sim

COMPFUM3 _

CFUMCAS3 _

<p>47. Das pessoas que vivem na sua casa (sem contar seu marido ou companheiro) alguma pessoa fumava durante os 3 primeiros meses de sua gravidez? (1) não sim → esta (s) pessoa (s) fumava (n) na mesma peça que a Sra. estava? (2) não (3) sim</p> <p>48. Das pessoas que vivem na sua casa (sem contar seu marido ou companheiro) alguma pessoa fumava dos 4 aos 6 meses de sua gravidez? (1) não sim → esta (s) pessoa (s) fumava (n) na mesma peça que a Sra. estava? (2) não (3) sim</p> <p>49. Das pessoas que vivem na sua casa (sem contar seu marido ou companheiro) alguma pessoa fumava desde os 7 meses até o fim da gravidez? (1) não sim → esta (s) pessoa (s) fumava (n) na mesma peça que a Sra. estava? (2) não (3) sim</p>	<p>FUMOCAS1 _</p> <p>FUMOCAS2 _</p> <p>FUMOCAS3 _</p>
<p>Agora vamos falar sobre tomar café:</p> <p>Primeiro vamos falar apenas dos primeiros 3 meses da gestação:</p> <p>50. A Sra. costumava tomar café nos 3 primeiros meses da gestação? (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não (2) sim → quantos dias por semana? _ dias por semana (7) todos</p> <p>Se respondeu SIM</p> <p>51. A Sra. costumava tomar café passado ou café instantâneo tipo Bracafé, Nescafé? (1) instantâneo (2) passado (3) descafeinado</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>Para preencher os 3 quadros referentes ao café, utilize os códigos abaixo e, para cada trimestre, formule as perguntas na seguinte ordem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - em que tipo de vasilha a Sra. costumava tomar café? - quantas (nome da vasilha) tomava por dia? - o café que tomava era (1) forte, (2) fraco, (3) mais ou menos - se tomava café instantâneo perguntar: qual o tamanho da colher que a Sra. usava para servir o café? <p>(1) colher de café cheia (2) colher de café rasa (3) colher de cafezinho cheia (4) colher de cafezinho rasa (5) colher de sobremesa cheia (6) colher de sobremesa rasa (7) outra: _____</p> <ul style="list-style-type: none"> - quantas colheres colocava por (nome da vasilha)? </div>	<p>CAFE1 _</p> <p>NCAFE1 _</p> <p>CAFETIPI1 _</p>

52 (mg cafeína no 1° T)	Café passado		Café instantâneo			
	n/dia	conc	n/dia	conc	colher	
					tam	n/rec
() xícara de café						
() xícara de cafezinho						
() media taça						
() copo comum - 200 ml						
() outro						

Agora vamos falar dos 4 aos 6 meses da gestação:

53. A Sra. costumava tomar café 4 aos 6 meses desta gravidez?
 (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
 (2) sim → quantos dias por semana? _ dias por semana
 (7) todos

se respondeu SIM

54. A Sra. costumava tomar café passado ou café instantâneo tipo Bracafé, Nescafé? (1) instantâneo (2) passado (3) descafeinado

55 (mg cafeína no 2° T)	Café passado		Café instantâneo			
	n/dia	conc	n/dia	conc	colher	
					tam	n/rec
() xícara de café						
() xícara de cafezinho						
() media taça						
() copo comum - 200 ml						
() outro						

Agora vamos falar dos 7 meses até o fim da gravidez:

56. A Sra. costumava tomar café dos 7 meses até o fim da gravidez?
 (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
 (2) sim → quantos dias por semana? _ dias por semana
 (7) todos

se respondeu SIM

57. A Sra. costumava tomar café passado ou café instantâneo tipo Bracafé, Nescafé? (1) instantâneo (2) passado (3) descafeinado

58 (mg cafeína no 3° T)	Café passado		Café instantâneo			
	n/dia	conc	n/dia	conc	colher	
					tam	n/rec
() xícara de café						
() xícara de cafezinho						
() media taça						
() copo comum - 200 ml						
() outro						

CAFEINA1 _ _ _ _

CAFE2 _
NCAFE2 _

CAFETIP2 _

CAFEINA2 _ _ _ _

CAFE3 _
NCAFE3 _

CAFETIP3 _

CAFEINA3 _ _ _ _

Agora vamos falar de **chimarrão**

Primeiro vamos falar apenas dos primeiros 3 meses da gestação:

59. A Sra. costumava tomar chimarrão nos primeiros 3 meses desta gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
(2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

Se respondeu sim, preencher o quadro abaixo para cada um dos trimestres, fazendo as seguintes perguntas:

- quanto a Sra. costumava tomar por dia?
- a térmica ou chaleira ou ambas que a Sra. costumava tomar era (1) pequena, (2) grande ou (3) média?

Se tomava apenas cuias:

- a cuia que a Sra. costumava tomar era (1) pequena, (2) grande ou (3) média?
- a Sra. tomava chimarrão sozinha ou compartia com alguém?

62, 63, 64	1° trimestre		2° trimestre		3° trimestre	
	n/dia	tamanho	n/dia	tamanho	n/dia	tamanho
() cuia						
() térmica						
() chaleira						
N pessoas						

60. A Sra. costumava tomar chimarrão dos 4 aos 6 meses desta gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
(2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

Se respondeu sim, preencher o quadro para o 2° trimestre

61. A Sra. costumava tomar chimarrão dos 7 meses até o fim da gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
(2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

Se respondeu sim, preencher o quadro para o 3° trimestre

MATE1 _

NMATE1 _

MATEINA1 _ _ _ _

MATEINA2 _ _ _ _

MATEINA 3 _ _ _ _

MATE2 _

NMATE2 _

MATE3 _

NMATE3 _

Agora vamos falar **de bebidas de álcool.**

Primeiro vamos falar apenas dos 3 primeiros meses da gestação:

65. A Sra. costumava tomar bebida de álcool nos primeiros 3 meses desta gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana?
 (1) não
 (2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

Se respondeu SIM:

Para o quadro a seguir formular as perguntas na seguinte ordem:

:

- que bebida a Sra. tomou?
- em que tipo de vasilha a Sra. costumava tomar (nome da bebida)?

- (1) copo comum de 200 ml
 (2) taça
 (3) lata
 (4) garrafa pequena (300 ml)
 (5) garrafa 600
 (6) outro: _____
 - quantos (nome da vasilha) costumava tomar por dia?

Se respondeu SIM preencher o quadro no 1º trimestre

68, 69, 70 (mg álcool em cada Trimestre)	1º trimestre		2º trimestre		3º trimestre	
	recip	n/dia	recip	n/dia	recip	n/dia
() vinho						
() cerveja						
() bebidas destiladas (uísque, vodca, rum cachaça)						
() outras: _____						

66. E dos 4 aos 6 meses da gravidez a Sra. costumava tomar bebida de álcool?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana?
 (1) não
 (2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

Se respondeu SIM preencher o quadro no 2º trimestre

67. E dos 7 até o final da gravidez a Sra. costumava tomar bebida de álcool?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana?
 (1) não
 (2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

Se respondeu SIM preencher o quadro no 3º trimestre

ALCOHOL1 _

NALCO1 _

ALCONT1 _ _ _ _

ALCONT2 _ _ _ _

ALCONT3 _ _ _ _

ALCOHOL2 _

NALCO2 _

ALCOHOL3 _

NALCO3 _

<p>71. A Sra. em algum momento durante os primeiros 3 meses da gravidez fumou maquiuaana, ou consumiu cocaína ou tomou pílulas estimulantes de algum tipo? (2) não (1) sim → indicar quais: _____</p> <p>72. A Sra. em algum momento dos 4 aos 6 meses da gravidez fumou maquiuaana, ou consumiu cocaína ou tomou pílulas estimulantes de algum tipo? (2) não (1) sim → indicar quais: _____</p> <p>73. A Sra. em algum momento dos 7 meses até o fim da gravidez fumou maquiuaana, ou consumiu cocaína ou tomou pílulas estimulantes de algum tipo? (2) não (1) sim → indicar quais: _____</p>	<p style="text-align: right;">DROG1 _</p> <p style="text-align: right;">DROG2 _</p> <p style="text-align: right;">DROG3 _</p>
<p>Situação socioeconômica</p> <p>74. O seu marido ou companheiro está trabalhando no momento? (1) sim (2) não , desempregado (3) aposentado (4) estudante (5) seguro (6) outro: _____ (8) não se aplica (não tem marido ou companheiro) (9) ign</p> <p>75. Qual o tipo de firma que ele trabalha (ou trabalhava)? (Ramo de atividade) _____ (8) não se aplica (9) ign</p> <p>76. Que tipo de trabalho ele faz ou fez por último? _____ (8) não se aplica (9) ign</p>	<p style="text-align: right;">TRABCOMP _</p> <p style="text-align: right;">TIPTRABC _</p> <p style="text-align: right;">TIPULTRC _</p>
<p>Agora gostaria de lhe fazer algumas perguntas a respeito da renda da família:</p> <p>77. No mês passado, quanto receberam as pessoas que moram nesta casa? Pessoa 1 _____ \$ _____ por mês Pessoa 2 _____ \$ _____ por mês Pessoa 3 _____ \$ _____ por mês Pessoa 4 _____ \$ _____ por mês</p>	<p style="text-align: right;">PRENTA1 _ _ _ _ _ PRENTA2 _ _ _ _ _ PRENTA3 _ _ _ _ _ PRENTA4 _ _ _ _ _</p>

<p>78. A família tem outra fonte de renda? Ingresso 1 _____ \$ _____ por mês Ingresso 2 _____ \$ _____ por mês Ingresso 3 _____ \$ _____ por mês</p>	<p>ORENTA1 _ _ _ _ ORENTA2 _ _ _ _ ORENTA3 _ _ _ _</p>
<p>79. Tem alguma outra pessoa que não mora na casa e que auxilia no sustento da família? (1) sim (2) não</p>	<p>PAYUDA _</p>
<p>As seguintes perguntas são para a pessoa que tiver maior renda na família:</p>	
<p>80. Quantos anos de estudo completou? __ anos __ escola __ nível secundário __ universidade (00) sem escolaridade</p>	<p>ESCMAYR _</p>
<p>81. Encontra-se trabalhando no momento? (0) sim (1) não , desempregado (2) aposentado (3) estudante (4) seguro (5) outro: _____</p>	<p>TRAMAYR _</p>
<p>82. Qual o tipo de firma que a pessoa trabalha? (Ramo de atividade) _____ (8) não se aplica (9) ign</p>	<p>TIPTMAYR _</p>
<p>83. Que tipo de trabalho ele/a faz ou fez por último? _____ (8) não se aplica (9) ign</p>	<p>TTMAYRU _</p>
<p>84. A pessoa é patrão, empregado ou trabalha por conta própria? (1) empregado (2) patrão / empregador (3) por conta própria com estabelecimento próprio (4) por conta própria sem estabelecimento próprio (5) outro _____ (8) não se aplica (9) ign</p>	<p>CARGOMR _</p>
<p>85. A pessoa tem empregados? (1) não (2) sim , quantos? __ (8) não se aplica (9) ign</p>	<p>EMPMAYR _ _</p>

<p>86. A Sra. tem alguns destes aparelhos funcionando atualmente?</p> <p>Televisão a cores (1) sim, quantos? ____ (0) não Rádio (1) sim, quantos? ____ (0) não Aspirador de pó (1) sim, quantos? ____ (0) não Máquina de lavar roupa (1) sim, quantos? ____ (0) não Videocassete (1) sim, quantos? ____ (0) não Geladeira (1) sim, quantos? ____ (0) não Freezer (1) sim, quantos? ____ (0) não Carro (1) sim, quantos? ____ (0) não</p> <p>Banheiro (1) sim, quantos? ____ (0) não</p> <p>(marcar: dentro da casa – fora da casa)</p>	<p>TVCOLOR _ RADIO _ ASPIRA _ LAVAROPA _ VIDEO _ GELAD _ FREEZER _ CARRO _</p> <p>BANH _</p>
<p>87. A Sra. tem empregada doméstica mensalista? (0) não (1) sim -- quantas? __ empregadas/ mês</p>	<p>NEMPLEAD _ _</p>
<p>88. Quantas pessoas vivem na casa? _ _</p>	<p>PCASA _ _</p>
<p>89. Quantas peças são utilizadas para dormir, pela sua família? _ _</p>	<p>PDORMIR _ _</p>

Ficha do recém-nascido	(1) caso (2) controle N° _ _ _ / _
90. RN de (Nome da mãe): _____ 91. Data de nascimento: __/__/_____ 92. Data da morte: __/__/_____ 93. Lugar de nascimento: (1) hospital público (2) hospital privado (3) casa Nome do Hospital: _____ código n°: __	DATANASC __/__/_____ DATAMUER __/__/_____ LUGARNAC _ HOSPINAC __
94. Sexo do RN: (1) feminino (2) masculino (9) ignorado	SEXORN _
95. Estado ao nascer: (1) nascido vivo (2) morto durante a gestação (3) morto durante o parto (8) se ignora o momento da morte	CONDNAC _
96. Tipo de parto: (1) parto vaginal (2) parto com fórceps ou qualquer tipo de aparelho (3) cesariana (9) ignorado	PARTO _
97. Peso ao nascer em gramas: _____ (9999) ignorado	PESONAC _
98. Comprimento ao nascer em cm: __, __ (99,9) ignorado	TALLANAC _
99. Perímetro cefálico ao nascer em cm: __, __ (99,9) ignorado	PCNAC _
100. Idade gestacional ao nascer: __ semanas (99) ignorado	EGNAC _
101. Diagnóstico de causa principal de morte: _____ _____ _____	DIAGMUER _
102. Realização de autópsia (1) sim (2) não Resultado: _____	AUTOPSIA _

APÊNDICE 4

MANUAL DE INSTRUÇÕES

MANUAL DE INSTRUÇÕES

Instruções gerais:

- Na margem direita ângulo superior direito figura (1) caso, (2) controle, marcar no questionário da mãe e no questionário do RN o que corresponda prévio a iniciar a entrevista.
- O numero de questionário será preenchido pela coordenadora
- A codificação dos dígitos na parte direita do questionário será preenchida pela coordenadora
- Sempre que houver dúvida, escrever por extenso a resposta dada pela mãe e deixar para a coordenadora decidir no dia seguinte.
- Formular as perguntas exatamente como estão escritas, sem enunciar as várias opções de respostas, a não ser nos casos específicos (ver adiante).
- Quando uma resposta parecer pouco confiável, anotá-la e fazer um comentário sobre sua má qualidade.
- Não deixar respostas em branco, observar a aplicação dos códigos especiais:

Ignorado: código 9

Não se aplica: código 8

Instruções específicas:

QUESTIONÁRIO DA MÃE

Apresentação

Explicar que você é da Faculdade de Medicina e que está fazendo um trabalho sobre a saúde das mães, que o trabalho está sendo realizado em toda a cidade e cobre todas as mães que tem filhos em todos os hospitales públicos e privados da cidade.

O consentimento informado: após a apresentação, explicar para a mãe que você vai explicar detalhes sobre a participação dela no estudo e que, se ela concordar, você precisa que ela assine uma declaração. Somente iniciar o questionário se a mãe assinou o termo de consentimento.

1. **Nome da mãe:** escrever em letra de forma, legível
2. **Cartão de identidade:** escrever todos os dígitos
3. **Endereço:** escrever nome da rua e número
4. **Telefone:** escrever o número da mãe, si não tiver, escrever o número de algum familiar que viva perto do endereço da mãe
5. **Hospital de nascimento:** anotar se o RN nasceu em uma maternidade pública (Hospital Militar, Hospital Policial, Canzani, Hospital de Clínicas, Hospital Pereira Rossell) ou numa maternidade (Sanatório ou Mutualista) privada, ou em casa.
6. **Nome do Hospital:** anotar o nome do Hospital e seu código.
7. **Data de nascimento:** anotar a data de nascimento do RN vivo o do óbito fetal (dia/ mês/ ano)
8. **Data da entrevista:** anotar a data em que efetivamente a mãe foi entrevistada.
9. **Raça da mãe:** não deve ser perguntada, observar apenas e registrar
10. **Idade materna:** interessa a idade completa da mãe no dia da entrevista
11. **DUM:** preencher com a data da última menstruação que figura na carteira pré-natal, se não tem carteira pré-natal perguntar a data da última menstruação que a mãe lembra (dia / mês / ano).
12. **Peso prévio à gravidez:** anotar o peso prévio à gravidez que figura na carteira pré-natal ou na história clínica. Se não figura, perguntar a mãe seu peso habitual em kg. Se a mãe não lembra, preencher com 9 (ignorado).
13. **Estatura:** igual que para o peso prévio à gravidez.
14. **Fez pré-natal?:** verificar se a mãe fez pré-natal nesta gravidez. Se a mãe não fez pré-natal nesta gravidez pular até a pergunta 21.
15. **Nº consultas pré-natais:** anotar o número de consultas pré-natais registradas na carteira de pré-natal. Se a mãe não tem carteira de pré-natal perguntar à mãe.
16. **Mês da gravidez da primeira consulta pré-natal:** anotar o mês da gravidez em que iniciou o pré-natal

Se a mãe tiver carteira pré-natal anotar os seguintes itens (17, 18, 29 e 20), se não tiver ir à pergunta 21.

17. **Data da primeira consulta pré-natal:** anotar a data que figura na carteira (dia / mês / ano)

18. **Peso da mãe na primeira consulta pré-natal:** anotar o primeiro peso registrado na carteira de gestante em kg.
19. **Data da última consulta pré-natal:** anotar a data que figura na carteira (dia / mês / ano)
20. **Peso da mãe na última consulta pré-natal:** anotar o último peso da mãe registrado na carteira
21. **Vive com companheiro:** nesta pergunta não interessa o estado civil, apenas o estado marital.
22. **Anos totais de estudo do companheiro:** esta pergunta só deve ser aplicada a mulheres que tenham respondido afirmativamente na consulta anterior. Considerar o número de anos completados, com aprovação.
23. **Anos totais de estudo da mãe:** idem ao da escolaridade do companheiro

Problemas na gravidez atual:

Se a mãe não souber se teve ou não o problema verificar na histórica clínica materna, se não figurar informação marcar 9 (ignorado).

24. **enjôo ou vômito no primeiro trimestre?**
25. **pressão alta:**
26. **açúcar no sangue?**
27. **anemia?**
28. **infecção urinária?**
29. **ameaça de aborto ou parto pré-termo?**
30. **hemorragia no 3º trimestre da gestação?**
31. **ruptura prematura das membranas?**
32. **VDRL positivo?:** verificar VDRL positivo **nesta** gestação

História reprodutiva prévia:

33. **Quantas vezes a Senhora esteve grávida antes desta (contar abortos)?:** Pergunta-se apenas o número de gestações anteriores, não contar a gravidez atual.

Se esta é sua primeira gravidez pular para a pergunta 38

34. **Teve algum aborto ou gravidez interrompida antes dos 5 meses?:** interessa saber o número total de abortos que tenham ocorrido. Se a mãe não teve nenhum aborto, o código correto será 00. (aborto equivale em peso a menos de 500 gramas)
35. **Teve algum filho que nasceu morto com 5 meses ou mais de gestação?:** Esta pergunta deve ser feita com muito cuidado, pois as mães tendem a esquecer, ou não declarar, ocorrências de óbitos dos filhos. Nascido morto com 5 meses ou mais equivale há 20 semanas ou mais de idade gestacional ou 500 gramas ou mais em peso.
36. **Teve algum filho que nasceu com menos de 2500 gramas?:** se a mãe respondeu afirmativamente preencher com o número de filhos nascidos com menos de 2500 gramas
37. **Teve algum filho que nasceu pré-termo ou antes do tempo?:** perguntar por filhos nascidos vivos com idade gestacional menor de 37 semanas

Hábitos pessoais: A introdução das próximas perguntas é de extrema importância para a boa qualidade das respostas. Antes de formular as perguntas é necessário que a entrevistadora sinta-se segura de que a mãe compreendeu a divisão da gestação que foi proposta.

A entrevistadora pode inclusive retomar com a mãe os meses a que equivaleriam cada um dos períodos. Grande parte da qualidade dos resultados dependerá da clareza com que cada assunto for introduzido e a que período da gestação esta se referindo.

38. **A Sra. costumava fumar nos primeiros 3 meses desta gravidez?:** Serão consideradas fumantes apenas as mulheres que fumaram todos os dias, independente do número de cigarros fumados por dia.
39. **4 aos 6 meses?:** idem a anterior só que relacionada ao 2º trimestre da gestação
40. **dos 7 meses ao fim da gravidez?:** idem as anteriores só que relacionada ao 3º trimestre da gestação.

As perguntas 41 a 46 só devem ser investigadas no caso de a mãe viver com marido ou companheiro. Se a mãe tiver vivido parte da gravidez com o marido ou com o companheiro e agora estiver sozinha, as perguntas também deverão ser feitas. Se a mãe não vive com marido ou companheiro, pular para a pergunta 47.

41. **Nos primeiros 3 meses da gravidez seu marido fumava?:** Igual que para a mulher, considerar fumantes apenas os que fumavam diariamente, independente do número de cigarros fumados por dia.
42. **Fumava dentro da casa?:** marcar com 8 (não se aplica) se o marido ou companheiro não fumava
43. **dos 4 ao 6 meses?:** idem a 41
44. **Fumava dentro da casa:** idem a 42
45. **dos 7 meses até o fim da gravidez?:** idem a 41
46. **Fumava dentro da casa:** idem a 42
47. **Das pessoas que vivem na sua casa (sem contar se marido ou companheiro) alguma pessoa fumava durante os 3 primeiros meses de sua gravidez?:** Não importa se a pessoa fumava todos os dias, anotar se a pessoa (ou pessoas) fumava (m) na mesma peça que a Sra.
48. **dos 4 ao 6 meses?:** idem a 47
49. **dos 7 meses ao fim da gravidez?:** idem a 47

CAFÉ

As perguntas referem-se exclusivamente ao consumo de café durante a gestação. O primeiro quadro das instruções refere-se às perguntas que devem ser formuladas para o preenchimento dos quadros relativos aos trimestres. É importante enfatizar para a mãe em que momento da gravidez está se referindo a pergunta. Se for necessário, citar para a mãe: “lembra que estamos falando apenas dos 3 primeiros meses” ou “lembra que agora nós estamos falando dos 4 aos 6 meses da gravidez”, ou “lembra que nós estamos falando do fim da gravidez, ou seja dos 7 meses até o final?”.

50. **A Sra. costumava tomar café nos 3 primeiros meses da gestação?:** consideraremos resposta afirmativa se a mãe disser que tomava café regularmente, isto é, pelo menos uma vez por semana.

51. **A Sra. costumava tomar café passado ou café instantâneo tipo Bracafé, Nescafé?:** Se disser que tomava apenas café passado, a entrevistadora deverá preencher apenas os itens das duas primeiras colunas do quadro do 1º trimestre. Assim, perguntará em que tipo de vasilha a mãe costumava tomar café. Se responder “xícara”, por exemplo, imediatamente deve-se perguntar: “Quantas xícaras a Sra. costumava tomar por dia?” Se responder : “Duas”, anota-se no quadro, na primeira coluna na linha correspondente à xícara. Nesta mesma linha, mas na segunda coluna, se anotar a concentração (forte, fraco, mais ou menos) do café que a mãe costumava tomar.

Se a mãe tomava café instantâneo, além destas, perguntar o tamanho da colher que usava para servir o café. Em seguida mostrar o kit de colheres e perguntar qual delas tem o tamanho mais parecido com o que ela usa em casa.

Se a mãe tomava café passado e instantâneo, os dois devem aparecer no quadro.

Se o recipiente usado para tomar café for “outro” diferente de xícaras, copo e meia taça, este deverá ser escrito ao lado de “outro”, exemplo caneca.

Exemplo: se a mãe costumava tomar no 1º trimestre 2 xícaras de café passado, fraco por dia e 3 xícaras de cafezinho preparadas cada uma com duas colheres de café rasa de café instantâneo (concentração que ela considera “mais ou menos”), o quadro deverá ser preenchido da seguinte maneira:

52 (mg cafeína no 1º T)	Café passado		Café instantâneo			
	n/dia	conc	n/dia	conc	colher	
					tam	n/rec
(X) xícara de café	2	2				
(X) xícara de cafezinho			3	3	2	2
() meia taça						
() copo comum - 200 ml						
() outro _____						

Os dois trimestres subsequentes deverão seguir a mesma sistemática.

CHIMARRÃO:

A sistemática para o preenchimento do quadro sobre consumo do chimarrão é semelhante à recomendada para o chá preto.

59. A Sra. costumava tomar chimarrão nos primeiros 3 meses desta gravidez?:

Uma resposta freqüente à primeira pergunta do quadro “Quanto a Sra. costumava tomar por dia?” é de que tomava uma térmica, por exemplo entre 3 pessoas, ela e mais duas. Neste caso, marcar o quadro de respostas no espaço reservado para a térmica e, na margem ou abaixo, escrever que era dividido entre 3 pessoas.

A segunda pergunta dentro do quadro: “A térmica ou chaleira ou ambas que a Sra. costumava tomar por dia era (1) pequena...?” deve ser formulada de acordo com a resposta da pergunta anterior.

Por exemplo, se a mãe respondeu que tomava apenas uma chaleira por dia, a pergunta ficará assim: “A chaleira que tu costumavas tomar era (1) pequena...?, não mencionando então a térmica. Se ela costumava tomar ora em térmica, ora em chaleira, considerar a que era usada mais frequentemente naquele período (A Sra. costumava tomar mais em térmica ou em chaleira?)

Exemplo: nos primeiros 3 meses a mãe tinha azia e tomava 5 cuias médias por dia; dos 4 aos 6 meses e dos 7 até o fim da gravidez, tomava duas térmicas de tamanho médio por dia, junto com duas vizinhas. O quadro então deverá ser preenchido assim:

62, 63, 64	1° trimestre		2° trimestre		3° trimestre	
	n/dia	tamanho	n/dia	tamanho	n/dia	tamanho
(X) cuia	5	3				
(X) térmica			2	3	2	3
() chaleira						
N pessoas			3		3	

BEBIDAS DE ÁLCOOL

A sistemática para preenchimento do quadro é a mesma que para os anteriores. Convém ressaltar que a entrevistadora não deve fazer nenhum juízo dos hábitos da mãe. As perguntas devem ser formuladas com a mesma naturalidade com que pergunta outros temas no questionário. Lembre que não é apenas com palavras que demonstramos juízo de valores. Expressões faciais também o expressam

Exemplo: a mãe tomava regularmente 1 copo de vinho e 2 latas de cerveja todos os dias da semana durante toda a gravidez.

O quadro então, deverá ser preenchido da seguinte maneira:

68, 69, 70 (mg álcool em cada Trimestre)	1ºtrimestre		2ºtrimestre		3ºtrimestre	
	recip	n/dia	recip	n/dia	recip	n/dia
(X) vinho	1	1	1	1	1	1
(X) cerveja	3	2	3	2	3	2
() bebidas destiladas (uísque, vodca, rum cachaça)						
() outras: _____						

DROGAS

71. A Sra. em algum momento durante os primeiros 3 meses da gravidez fumou marijuana, ou consumiu cocaína ou tomou pílulas estimulantes de algum tipo?:

As mesmas considerações a respeito das bebidas de álcool devem se adotar nas perguntas 71, 72 e 73. As perguntas devem ser realizadas e também recebidas com naturalidade.

SITUAÇÃO SÓCIOECONÔMICA

(Fazer as perguntas 74, 75 e 76 só se a mãe respondeu que tem marido ou companheiro).

74. O seu marido ou companheiro está trabalhando no momento?: Se o marido ou companheiro trabalha fora ou em casa, mas para fora (ex: marceneiro) marque a opção sim. A pergunta deve ser respondida com “sim” não apenas se o companheiro está empregado no momento, mas também se for autônomo ou biscateiro. A alternativa 4 (seguro) deve ser marcada no caso do companheiro manter vínculo empregatício mas não estar trabalhando no momento devido à licença por doença por exemplo.

75. Qual o tipo de firma que ele trabalha (ou trabalhava)? (Ramo de atividade)

76. Que tipo de trabalho ele faz ou fez por último?:

Nas perguntas 74 e 75, visa identificar o ramo de atividade do companheiro. Por exemplo: indústria, comércio, prestação de serviços, etc. Se atualmente o companheiro não está trabalhando (desempregado, aposentado, em licença) pergunte sobre o tipo de trabalho e o tipo de firma onde ele trabalhava por último. Se for aposentado ou desempregado anote o tipo de firma onde trabalhou a maior parte da vida. Se for aposentado mas voltou a trabalhar, registrar os dados referentes à ocupação atual. Se a informação for sobre dois setores diferentes mas não ocasionais codificar o de mais alto nível (de salário), perguntado “em qual deles a pessoa recebe mais?”.

77. No mês passado, quanto receberam as pessoas que moram nesta casa?: Pergunte quais as pessoas da casa que recebem salário ou aposentadoria e responda nos itens correspondentes. Quando não houver salário, preencha com zeros. Se uma pessoa está atualmente desempregada, mas trabalhou no mês que passou e ainda recebeu salário incluí-la no orçamento familiar. Quando a mãe não souber informar a renda de outros membros da família, tentar aproximar ao máximo, aceitando a resposta “ignorado” apenas em último caso.

78. A família tem outra fonte de renda?: Anotar rendimentos ocasionais ou excepcionais da família. Outra renda diz respeito a rendas que não são provenientes de trabalho, ou seja, pensão, aluguéis, seguros, arrendamentos, mesadas, seguro desemprego, etc.

79. Tem alguma outra pessoa que não mora na casa e que auxilia no sustento da família?: O objetivo é saber se a mãe recebe ajuda extra de algum parente ou outra pessoa, desde que essa pessoa não more no mesmo domicílio que a mãe.

As perguntas 80, 81, 82, 83, 84, 85 são para a pessoa que tiver maior renda na família.

80. **Quantos anos de estudo completou ?:** idem a escolaridade da mãe.
81. **Encontra-se trabalhando no momento?** Se a pessoa de maior renda trabalha fora ou em casa mas para fora, marque a opção “sim”. A pergunta deve ser respondida com “sim” não apenas se está empregada no momento, mas também se for autônoma ou biscateira. Se não trabalha em casa nem fora marque de acordo com as alternativas.
82. **Qual o tipo de firma que a pessoa trabalha? (Ramo de atividade):** idem a perguntas 75
83. **Que tipo de trabalho ele/a faz ou fez por último?:** idem a pergunta 76
84. **A pessoa é patrão, empregado ou trabalha por conta própria?** Verifique se a pessoa de maior renda tem vínculo empregatício ou não. Se trabalha por conta própria ou é patrão/empregador marque se o local de trabalho é de sua propriedade ou não (com estabelecimento próprio ou sem estabelecimento próprio). Considere como conta própria se a pessoa trabalha apenas com membros da família e se exerce o trabalho de forma regular, procurando diferenciar do trabalho esporádico.
85. **A pessoa tem empregados?:** Pergunte se no seu trabalho a pessoa de maior renda tem empregados.
86. **A Sra. têm alguns destes aparelhos funcionando atualmente?:**
Pergunte sobre todos os aparelhos enfatizando se funcionam ou não. Apenas interessam aparelhos que estejam funcionando. Em alguns deles, conforme está na listagem, interessa saber também quantos estão funcionando. Pergunte a quantidade que a família possui em funcionamento. Não considerar aparelhos emprestados. Considere “banheiro” quando banheiro tenha vaso e chuveiro ou banheira, perguntar numero de banheiros. A respeito do automóvel, só contam veículos de passeio, de uso da família. Não contam veículos usados para fretes ou atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.
87. **A Sra. tem empregada doméstica mensalista?:** Considerar apenas as empregadas mensalistas, aquelas que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Caso a resposta seja positiva pergunte quantas e anote.

88. **Quantas pessoas moram na casa?:** considere moradores todas aquelas pessoas que dormem sob o mesmo teto e/ou fazem refeições regularmente juntos na casa no último mês, na maioria dos dias (ou seja, que fazem pelo menos duas refeições diárias e pelo menos durante 20 dias no último mês).
89. **Quantas peças são utilizadas para dormir, pela sua família?:** Muitas vezes as pessoas não possuem quartos (peças específicas para dormir), mas dormem em outras peças como sala ou cozinha. Anote o número de peças que são realmente usadas para dormir pela família, não considerando aquelas peças usadas somente por visitas (pessoas não moradoras)

Ficha do recém-nascido

90. **RN de (nome da mãe):** preencher o nome da mãe (igual à pergunta 1)
91. **Data de nascimento:** preencher a data de nascimento do RN vivo o do óbito fetal (dia / mês / ano) igual à pergunta 7
92. **Data da morte:** preencher a data em que se fez o diagnóstico de óbito fetal. Se a data é ignorada preencher com 99/99/9999
93. **Lugar de nascimento:** preencher se o nascimento foi em uma maternidade do setor público (Hospital Militar, Hospital Policial, Canzani, Hospital de Clínicas, Hospital Pereira Rossell), em uma maternidade privada (Sanatório ou Mutualista) ou em casa. (igual à pergunta 5)
94. **Sexo do RN:** preencher de acordo com o que figura na história clínica. Se não figura na história clínica perguntar à mãe.
95. **Estado ao nascer:** preencher com o que corresponda
96. **Tipo de parto:** anotar de acordo com o que figura na história clínica da mãe
97. **Peso ao nascer em gramas:** preencher de acordo com a história clínica da mãe
98. **Comprimento ao nascer em cm:** preencher de acordo com a história clínica da mãe.
99. **Perímetro cefálico ao nascer em cm:** preencher de acordo com a história clínica da mãe.
100. **Idade gestacional ao nascer:** anotar a idade gestacional em semanas (usando o disco do CLAP) de acordo com a ultrasonografia precoce (até as 12 semanas) ou DUM que figura na carteira pré-natal. No caso dos controles que não tiverem DUM nem ultrasonografia precoce

anotar a idade gestacional que o médico que atendeu o parto escreveu na história clínica materna (Teste de Capurro).

101. **Diagnóstico de causa principal de morte:** preencher de acordo com o que figura na história clínica materna
102. **Realização de autópsia:** preencher de acordo com o que figura na história clínica materna. Os resultados das autópsias não estarão na história clínica materna ao momento da entrevista (não preencher).

APÊNDICE 5

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Consentimento informado

A pesquisa que se está desenvolvendo atualmente na cidade de Montevidéu em todas as maternidades públicas e privadas, planeja estudar a saúde materna e do recém nascido, assim como diferentes causas que possam afetar a gravidez e determinar que ocorram problemas durante a gravidez ou parto.

Convida-se a participar todas as mulheres que tiveram seu parto durante o período de estudo e serão feitas perguntas pessoais (como por exemplo: a idade, estado marital, escolaridade, hábitos e costumes, gravidezes prévias) assim como informações referentes ao parto e recém nascido.

Se a senhora autorizar, consultaremos seu prontuário para coletar informações sobre sua história clínica e reforçar alguns dados, principalmente os dados do bebê, com o propósito de obter maior exatidão das informações.

A entrevista dura aproximadamente 15 minutos. A entrevistadora fará as perguntas e à medida que a senhora for respondendo as informações serão colocadas em um formulário. A senhora tem total liberdade para negar seu consentimento a qualquer momento ou negar-se a responder alguma pergunta, sem prejuízo de um tratamento diferenciado pelos médicos.

O fato de participar do estudo não lhe ocasionará nenhum risco. Ainda que não exista nenhum benefício individual em curto prazo, esperamos que as informações coletadas sejam de benefício para a população, para ajudar a identificar antecipadamente mães com maior risco de morte fetal.

Suas informações serão totalmente confidenciais e os dados serão analisados em conjunto, não sendo individualizada sua identidade. Os dados dos formulários serão passados para o computador da coordenadora principal, sem identificação pessoal como: nome, domicílio ou telefone; para maior segurança de não individualização.

Uma vez completo o estudo e analisados os dados, os resultados encontrados serão publicados em revistas científicas, porém nunca serão individualizadas as informações.

A senhora poderá fazer qualquer pergunta a entrevistadora sobre o estudo ou a entrevista, se ficar com dúvidas ou simplesmente deseja contatar com a coordenadora principal (Dra. Alicia Matijasevich) pode ligar para o “Departamento de Medicina Preventiva e Social, piso 3 do Instituto de Higiene”, telefone 4801867, de segunda a sexta no horário de 13 a 17 horas.

Assinatura da participante: -----

Firma da participante: -----

Será entregue uma cópia a participante e uma cópia ficará em poder da entrevistadora.

APÊNDICE 6

QUESTIONÁRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE

<p>Questionário de Controle de Qualidade</p> <p>→ Apresentação: eu trabalho junto com a pessoa que entrevistou à Sra. No hospital sobre café, chimarrão... Agora eu gostaria de repetir algumas daquelas perguntas. Não porque estejamos duvidando das suas respostas mas sim porque queremos saber se a pessoa que entrevistou à Sra. marcou as respostas certas.</p>	<p>Val N° __ _ (1) caso (2) controle Q. Principal N° __ _ _ / _ _</p>
<p>1. Nome da mãe: _____</p> <p>2. Cartão de identidade: _ . _ _ _ . _ _ _ - _</p> <p>3. Endereço: _____</p> <p>4. Telefone: _____</p> <p>5. Hospital de nascimento: (1) hospital público (2) hospital privado (3) casa</p> <p>6. Hospital nome: _____ código n°: __ _</p> <p>7. Data de nascimento: __ / __ / _ _ _ _</p> <p>8. Data da re-entrevista: __ / __ / _ _ _ _</p> <p>9. Idade materna (anos): __ _</p> <p>10. Anos totais de estudo da mãe __ _ Escola (anos) __ Nível secundário (anos) __ Estudos universitários (anos) __ _</p> <p>11. A Sra. costumava fumar nos primeiros 3 meses desta gravidez? (4) não sim → fumava todos os dias? (5) não (6) sim → quantos cigarros fumava por dia? __ _ cig/dia</p> <p>12. E dos 4 aos 6 meses? (4) não sim → fumava todos os dias? (5) não (6) sim → quantos cigarros fumava por dia? __ _ cig/dia</p> <p>13. E dos 7 meses até o fim da gravidez? (4) não sim → fumava todos os dias? (5) não (6) sim → quantos cigarros fumava por dia? __ _ cig/dia</p>	<p>LUGARNAC __ _</p> <p>HOSPITAL __ _</p> <p>DATANASC __ _ / __ _ / _ _ _ _</p> <p>FECHENTR __ _ / __ _ / _ _ _ _</p> <p>EDADMAE __ _</p> <p>MAEEST __ _</p> <p>FUMABA1 __ _ NCIGD1 __ _</p> <p>FUMABA2 __ _ NCIGD2 __ _</p> <p>FUMABA3 __ _ NCIGD3 __ _</p>

Agora vamos falar sobre tomar **café**:

Primeiro vamos falar apenas dos primeiros 3 meses da gestação:

14. A Sra. costumava tomar café nos 3 primeiros meses da gestação?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
 (2) sim → quantos dias por semana? _ dias por semana
 (7) todos

Se respondeu SIM

15. A Sra. costumava tomar café passado ou café instantâneo tipo Bracafé, Nescafé? (1) instantâneo (2) passado (3) descafeinado

Para preencher os 3 quadros referentes ao café, utilize os códigos abaixo e, para cada trimestre, formule as perguntas na seguinte ordem:

- em que tipo de vasilha a Sra. costumava tomar café?
 - quantas (nome da vasilha) tomava por dia?
 - o café que tomava era (1) forte, (2) fraco, (3) mais ou menos
 - se tomava café instantâneo perguntar: qual o tamanho da colher que a Sra. usava para servir o café?
- (8) colher de café cheia
 (9) colher de café rasa
 (10) colher de cafezinho cheia
 (11) colher de cafezinho rasa
 (12) colher de sobremesa cheia
 (13) colher de sobremesa rasa
 (14) outra: _____
- quantas colheres colocava por (nome da vasilha)?

16 (mg cafeína no 1° T)	Café passado		Café instantâneo			
	n/dia	conc	n/dia	conc	colher	
					tam	n/rec
() xícara de café						
() xícara de cafezinho						
() media taça						
() copo comum - 200 ml						
() outro _____						

Agora vamos falar dos 4 aos 6 meses da gestação:

17. A Sra. costumava tomar café 4 aos 6 meses desta gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
 (2) sim → quantos dias por semana? _ dias por semana
 (7) todos

CAFE1 _

NCAFE1 _

CAFETIPI _

CAFEINA1 _ _ _ _

CAFE2 _

NCAFE2 _

<p>Se respondeu SIM 18. A Sra. costumava tomar café passado ou café instantâneo tipo Bracafé, Nescafé? (1) instantâneo (2) passado (3) descafeinado</p>						CAFETIP2 _		
19 (mg cafeína no 2° T)	Café passado		Café instantâneo					
	n/dia	conc	n/dia	conc	colher			
					tam	n/rec		
() xícara de café								
() xícara de cafezinho								
() media taça								
() copo comum - 200 ml								
() outro _____								
CAFEINA2 _ _ _ _								
<p>Agora vamos falar dos 7 meses até o fim da gravidez:</p> <p>20. A Sra. costumava tomar café dos 7 meses até o fim da gravidez? (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não (2) sim → quantos dias por semana? _ dias por semana (7) todos</p> <p>se respondeu SIM</p> <p>21. A Sra. costumava tomar café passado ou café instantâneo tipo Bracafé, Nescafé? (1) instantâneo (2) passado (3) descafeinado</p>							CAFE3 _ NCAFE3 _	
22 (mg cafeína no 3° T)	Café passado		Café instantâneo					
	n/dia	conc	n/dia	conc	colher			
					tam	n/rec		
() xícara de café								
() xícara de cafezinho								
() media taça								
() copo comum - 200 ml								
() outro _____								
CAFEINA3 _ _ _ _								

Agora vamos falar de **chimarrão**

Primeiro vamos falar apenas dos primeiros 3 meses da gestação:

23. A Sra. costumava tomar chimarrão nos primeiros 3 meses desta gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
(2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

MATE1 _

NMATE1 _

Se respondeu sim, preencher o quadro abaixo para cada um dos trimestres, fazendo as seguintes perguntas:

- quanto a Sra. costumava tomar por dia?
- a térmica ou chaleira ou ambas que a Sra. costumava tomar era (1) pequena, (2) grande ou (3) média?

Se tomava apenas cuias:

- a cuia que a Sra. costumava tomar era (1) pequena, (2) grande ou (3) média?

26, 27, 28	1° trimestre		2° trimestre		3° trimestre	
	n/dia	tamanho	n/dia	tamanho	n/dia	tamanho
() cuia						
() térmica						
() chaleira						
N pessoas						

MATEINA1 _ _ _ _

MATEINA2 _ _ _ _

MATEINA 3 _ _ _ _

24. A Sra. costumava tomar chimarrão dos 4 aos 6 meses desta gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
(2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

MATE2 _

NMATE2 _

Se respondeu sim, preencher o quadro para o 2° trimestre

25. A Sra. costumava tomar chimarrão dos 7 meses até o fim da gravidez?

- (1) não sim → uma vez ou mais por semana? (1) não
(2) sim → quantos dias por semana? _ dias/semana

MATE3 _

NMATE3 _

Se respondeu sim, preencher o quadro para o 3° trimestre

COMUNICADO À IMPRENSA

PESQUISA AVALIA A RELAÇÃO ENTRE CONSUMO DE CAFEÍNA E MORTE FETAL NA CIDADE DE MONTEVIDÉU, URUGUAI

Diversos estudos têm mostrado que o consumo de cafeína, principalmente o consumo de café, associa-se com morte fetal em países desenvolvidos. O padrão de consumo de cafeína em países como Uruguai, Argentina, Paraguai e no sul do Brasil difere de outros países como EEUU, onde a fonte principal de cafeína provém do café e chá. Não existem estudos que investiguem o efeito da cafeína na morte fetal nos países onde a fonte principal de esta substância é o consumo de mate (chimarrão).

A Pediatra Alicia Matijasevich Manitto realizou uma pesquisa, com o objetivo de conhecer a associação entre consumo de cafeína pela mãe durante a gestação, e morte fetal. A pesquisa foi realizada dentro do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da UFPel, para obtenção do título de Doutor, sob orientação do Prof. Fernando C. Barros e da Prof^a. Iná S. Santos. Foi realizada entre julho 2002 e dezembro 2003 e incluiu 382 casos de morte fetal anteparto com 20 semanas ou mais de gestação, e 792 controles (recém nascidos vivos, de termo, adequados a sua idade gestacional).

O consumo diário de cafeína foi muito freqüente tanto entre os casos como entre os controles (92 e 90% respectivamente). A fonte de cafeína mais freqüente na população estudada foi o mate (chimarrão). O consumo de cafeína maior ou igual a 300 mg por dia durante a gravidez esteve associado a um risco de morte fetal cerca de duas vezes maior do que o verificado entre as que não consumiram cafeína. O estudo também mostrou que mulheres com menor escolaridade, as que não fizeram acompanhamento pré-natal e aquelas com história prévia de aborto e morte fetal tiveram maior risco de morte fetal. A pesquisadora sugere que, dada a associação encontrada entre consumo de cafeína e morte fetal, o consumo de cafeína seria um fator potencialmente prevenível de morte fetal e justifica o aconselhamento de diminuir o consumo de cafeína durante a gravidez.