

Efeitos do ômega 3 em gestantes obesas: uma revisão da literatura

Effects of omega-3 in obese pregnant women: a review of the literature

DOI:10.34117/bjdv8n4-159

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Guilherme Dienstmann

Mestre

Instituição: Universidade da região de Joinville – UNIVILLE
Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville – SC
CEP: 89219-710
E-mail: guidbio@gmail.com

Julia Isadora Tuross da Silva

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade da região de Joinville – UNIVILLE
Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville - SC
CEP: 89219-710
E-mail: juliaituross@gmail.com

Julia Opolski Nunes da Silva

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade da região de Joinville – UNIVILLE
Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville - SC
CEP: 89219-710
E-mail: juliaopolski1@gmail.com

Leonardo Mangold Winter

Mestre

Instituição Universidade da região de Joinville – UNIVILLE
Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville – SC
CEP: 89219-710
E-mail: leomwinter@gmail.com

Matheus Leite Ramos de Souza

Médico

Instituição: Universidade da região de Joinville – UNIVILLE
Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville - SC
CEP: 89219-710
E-mail: matheus.leite.souza@gmail.com

Larissa Cano de Oliveira

Médica

Instituição: Universidade da região de Joinville – UNIVILLE
Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville - SC
CEP: 89219-710
E-mail: laricdo@gmail.com

Rodrigo Ribeiro e Silva

Acadêmico de Medicina

Instituição Universidade da região de Joinville – UNIVILLE

Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville – SC

CEP: 89219-710

E-mail: rodrigoribeiroesilva@gmail.com

Jean Carl Silva

Doutor

Instituição: Universidade da região de Joinville – UNIVILLE

Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville – SC

CEP: 89219-710

E-mail: jeancarlsilva@gmail.com

RESUMO

Durante a gestação, a obesidade materna está associada ao desenvolvimento do Diabetes Mellitus Gestacional, doenças hipertensivas, intercorrências cardiovasculares, eventos tromboembólicos, cesarianas e complicações cirúrgicas durante o parto. Tendo em vista que a dieta materna, no período pré-natal, é de grande importância para o desenvolvimento fetal, pois determina o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido do feto, e que o transporte do ômega-3 se dá através da placenta, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca dos efeitos do ômega-3 em gestantes obesas. Os resultados sobre os estudos analisados nos mostram que o ômega-3 é capaz de ajudar no controle do perfil lipídico materno e desenvolvimento fetal, conter reações inflamatórias, diminuir o risco de DMG e pré-eclâmpsia e possível redução da predisposição para doenças metabólicas na vida adulta. Portanto, o consumo de ômega-3, durante a gestação, é de grande importância, tanto para a mãe quanto para o concepto.

Palavras-chave: obesidade, gestação, ômega-3.

ABSTRACT

During pregnancy, maternal obesity is associated with the development of Gestational Diabetes Mellitus, hypertensive diseases, cardiovascular intercurrents, thromboembolic events, cesarean sections and surgical complications during delivery. Considering that the maternal diet, in the prenatal period, is of great importance for fetal development, since it determines the type of fatty acid that will accumulate in the fetal tissue, and that the transport of omega-3 occurs through the placenta, this paper aims to conduct a literature review on the effects of omega-3 in obese pregnant women. The results of the studies analyzed show us that omega-3 is able to help control the maternal lipid profile and fetal development, contain inflammatory reactions, reduce the risk of GDM and preeclampsia, and possibly reduce the predisposition to metabolic diseases in adulthood. Therefore, the consumption of omega-3 during pregnancy is of great importance, both for the mother and the fetus.

Keywords: obesity, pregnancy, omega-3.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das grandes epidemias deste milênio, sendo considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2010). É uma doença crônica com múltiplas complicações sistêmicas, algumas das quais resultam em deficiência severa de órgãos e tecidos, desencadeando assim outras patologias como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer (CESARE, 2016; MAFORT et al., 2016).

Durante a gestação, a obesidade materna é considerada quando o Índice de Massa Corporal (IMC) está igual ou superior a 30kg/m², e está associada ao desenvolvimento do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), doenças hipertensivas, intercorrências cardiovasculares, eventos tromboembólicos, cesarianas e complicações cirúrgicas durante o parto (VERNINI et al., 2016). Além disso, a dieta materna, no período pré-natal, é de grande importância para o desenvolvimento fetal, pois determina o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido do feto (GONZÁLEZ, 2002), tendo em vista que o transporte dos ácidos graxos essenciais (AGE), como, por exemplo, o ômega-3 (ω -3), se dá através da placenta, sendo depositado no cérebro e na retina do conceito (GAETE; 2002). Nesse período, o feto consome um total de 50 a 75mg de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL). (CARLSON, 2009; CARLSON et al, 2013; IMHOFF-KUNSH et al, 2011; ROGERS, 2013; SWANSON, 2012).

Ácidos graxos ômega-3 são componentes essenciais das membranas em todas as células do corpo, sendo de grande importância para o desenvolvimento normal do cérebro e tecidos da retina (fotorreceptores retinianos e, especialmente, mielina) e para a manutenção da neurotransmissão normal e conectividade do feto (HOFFMAN et al., 2003; INNIS, 2001).

Pesquisas mostram que esses ácidos graxos são capazes de ajudar no controle do perfil lipídico e conter reações inflamatórias. Assim como, o consumo de pescados e a suplementação com óleo de pescados podem reduzir a incidência de parto prematuro e melhorar o peso do bebê ao nascer, sendo que o conteúdo de AGPI-CL no cordão umbilical também se correlaciona diretamente com o consumo desses ácidos graxos pela mãe. (GONZÁLEZ, 2002; GAETE, 2003).

Tendo em vista a importância dos ácidos graxos ômega-3, tanto para gestante quanto para o feto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca dos efeitos do ômega-3 em gestantes obesas.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, a partir das bases de dados PubMed e Scielo, de 1991 a 2021, além de sites de instituições governamentais, como o Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Foram selecionados os artigos que abordaram a relação dos desfechos materno-fetais com a suplementação de Ômega-3 durante a gestação. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: obesidade, ômega-3, diabetes gestacional, gestação e doença hipertensiva específica da gestação.

Para elaboração deste trabalho, um total de 72 artigos foram lidos. Desses, 14 artigos foram utilizados para a introdução e contextualização do tema, 10 embasaram a discussão dos resultados e 4 auxiliaram na elaboração das conclusões. 44 artigos foram descartados pois não abordavam de forma direta o tema, ou por abrangerem temas correlatos que não eram o foco do presente estudo.

Tabela 1. Estudos e artigos científicos utilizados para elaboração da revisão.

Estudo e ano de publicação	Tipo de estudo	População
Amaral et al., 2015	Coorte retrospectiva	Puérperas com e sem DMG
Bautista-Castaño et al., 2013	Coorte retrospectiva	Mulheres que deram à luz no HUMIGC em 2008
Berglund et al., 2016	Coorte observacional	Gestantes diabéticas e com obesidade
Brasil, 2010	Censo populacional	Crianças, adolescentes e adultos brasileiros
Carlson et al., 2013	Ensaio clínico randomizado	Gestantes
Chen et al., 2019	Coorte prospectiva	Gestantes saudáveis
El Beitune et al., 2018	Protocolo	Não se aplica
Farsi et al., 2014	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com diabetes tipo 2
Gaete; Atalah; Araya, 2002	Ensaio clínico randomizado	Mulheres lactantes
Gaete; Atalah, 2003	Estudo prospectivo observacional	Mulheres lactantes saudáveis
Hoffman et al., 2003	Ensaio clínico randomizado	Bebês de 4 a 6 meses
Imhoff-Kunsch et al., 2011	Ensaio clínico randomizado	Gestantes
Innis; Werker, 2001	Ensaio clínico randomizado prospectivo	Bebês de 2 meses até 1 ano
Martins-Costa et al., 2006	Capítulo de livro	Não se aplica
Middleton et al., 2018	Meta-análise	Não se aplica

Vidakovic et al., 2016	Coorte prospectiva	Mulheres e seus filhos
Williams et al., 1995	Caso-controle	Mulheres com e sem pré-eclâmpsia

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ácidos graxos ômega-3 que possuem importância para os seres humanos são: o ácido linolênico, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA). EPA e DHA recebem o nome de AGPI-CL, sigla derivada do inglês para Ácidos Graxos Poli-insaturados de Cadeia Longa, uma vez que a conversão do precursor, o ácido alfa-linolênico, passa por processos de alongação e dessaturação da molécula (MARTINS et al., 2008).

Durante a gestação podem ocorrer situações que alteram o aporte dos ácidos graxos poli-insaturados, como, por exemplo: nutrição inadequada, consumo de gordura e óleos com alta proporção de ômega-6 e muito baixo aporte de ômega-3 e gestações frequentes e múltiplas (VALENZUELA, 2001).

A referida deficiência de ômega-3 proveniente do desequilíbrio da relação ômega-6 e ômega-3, leva a uma alteração da resposta imune tipo Th1/Th2, favorecendo a produção de citocinas pró-inflamatórias. A ativação dessas vias gera estresse oxidativo placentário e o surgimento de distúrbios gestacionais correlatos, como, por exemplo a Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) e o Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), sendo então considerada uma gestação de alto risco (JONES, 2014)

O excesso de peso materno ocorre em 25 a 30% das gestações no Brasil, porém, apenas recentemente o impacto da obesidade está sendo avaliado nos desfechos desfavoráveis da gestação. Ademais, recém-nascidos de mães com diagnóstico de obesidade apresentam maiores chances de malformações congênitas, score apgar baixo, peso do recém-nascido grande para idade gestacional (GIG), hipoglicemia e eventual morte neonatal (AMARAL et al., 2015; BERGLUND et al., 2016).

No segundo trimestre de gestação, começam a surgir os fatores hiperglicemiantes e contra insulínicos, elevando-se rapidamente a glicemia e, como consequência, as necessidades do aporte de insulina, visando atender os aportes nutricionais fetais. Nesse momento, ocorre a maior alteração da glicemia, devido à alta utilização de glicogênio. Portanto, gestantes com reservas pancreáticas limitadas de insulina desenvolvem o quadro de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Diversos fatores estão relacionados

com os mecanismos de resistência à insulina, como, por exemplo, idade, obesidade, estilo de vida, história familiar, genética e alteração nos receptores celulares.

No DMG, a resistência insulínica pode ser explicada também por essa reação inflamatória sistêmica, gerando o estresse oxidativo placentário. Nesse organismo, a elevação do ômega-3 diminui a produção de radicais livres e, conseqüentemente, diminui a resistência insulínica e a glicemia de jejum. Mesmo em pacientes sem DMG, o ômega-3 modula os biomarcadores inflamatórios aumentando a secreção de insulina e diminuindo sua resistência, o que talvez reduza o risco de DMG e doenças do ciclo gravídico que possuem a inflamação e a resistência insulínica como fator comum na fisiopatologia (CHEN; 2019).

Um estudo realizado com quarenta e quatro pacientes com diabetes tipo 2, alocadas em dois grupos (grupo A recebeu 4 g/dia de ômega-3 na forma de cápsulas gelatinosas e o grupo B recebeu placebo durante 10 semanas), demonstrou que a suplementação com ácidos graxos ômega-3, em pacientes diabéticos tipo 2, melhorou a sensibilidade à insulina, provavelmente devido à diminuição da concentração de ácidos graxos não esterificados (AGNE) (FARSI et al., 2014). Outros estudos, sugerem que a suplementação com AGPI ω 3 pode não apenas reduzir as concentrações de triacilgliceróis em diabéticos, bem como modular a resposta inflamatória nesses indivíduos. Portanto, o consumo de AGPI ω 3 pode reduzir a resistência à insulina.

Em relação à DHEG, os eventos patológicos associados podem acometer a mulher no ciclo gravídico-puerperal, desenvolvendo-se a partir da vigésima semana de gestação ou no puerpério imediato, sendo caracterizados pela hipertensão acompanhada de proteinúria. A DHEG é classificada em duas formas básicas: a Pré-eclâmpsia (leve e grave), marcada pelo início da hipertensão aguda após a 20ª semana de gestação e presença de Proteinúria; e a Eclâmpsia, caracterizada por distúrbios neurológicos, como convulsões ou coma, que surgem a partir da 20ª semana de gestação, podendo estender-se ao final da primeira semana após o parto (MARTINS-COSTA et al., 2006).

Para reduzir o risco de pré-eclâmpsia, pode-se controlar a dieta da paciente. Em um estudo, foi demonstrado que ao comparar um grupo de mulheres grávidas com baixos níveis de ômega-3 a outro com altos níveis, o primeiro grupo apresentou uma chance 7,6 vezes maior de desenvolver pré-eclâmpsia (WILLIAMS et al., 1995).

Importante destacar que, tanto o peso fetal quanto a obesidade na infância, e possivelmente na vida adulta, são favorecidos pela deficiência de ômega-3 na gestação. Na avaliação de crianças aos 6 anos de idade, um estudo observou que os filhos de mães

com consumo adequado de ômega-3 na gestação, apresentaram menor percentual de gordura corporal e abdominal (VIDAKOVIC; 2016). Alguns trabalhos apontam ainda para a relação entre a dieta ocidental (industrializada), pobre em ômega-3 e rica em ômega-6, e o aumento exponencial desse último, com a formação de eicosanoides com propriedades inflamatórias. Esse ambiente inflamatório intrauterino predispõe a mudanças genéticas na regulação hormonal fetal, afetando o acúmulo de adipócitos e o apetite dessas futuras crianças.

6 CONCLUSÃO

A tendência progressiva do aumento da prevalência da obesidade entre mulheres grávidas é alarmante e mostra a necessidade de mais esforços na intervenção da saúde pública para o controle da obesidade gestacional. A obesidade na gravidez aumenta o risco de complicações maternas e fetais, justificando assim um tratamento específico para estas pacientes, antes e durante a gestação (MISSION; 2013).

Sabe-se que a suplementação de ômega-3, além da ingestão de suas fontes alimentares, é recomendada durante a gestação preferencialmente através da associação de DHA e EPA à base de algas (EL BEITUNE; 2018; MIDDLETON; 2018). Essa orientação é baseada em estudos que mostraram a importância desse AGPI em diversos aspectos da gestação, como, por exemplo, na redução do risco de DMG e pré-eclâmpsia, assim como no desenvolvimento fetal e possível redução da sua predisposição para doenças metabólicas na vida adulta. Nesse sentido, a dieta materna tem grande importância, antes mesmo da concepção, pois determina o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido fetal.

Por fim, a gravidez em pacientes obesas é considerada de alto risco devido às diversas complicações que envolvem todos os períodos da gestação e o pós-parto, levando a risco de óbito materno e fetal. A melhor alternativa a ser adotada seria o desenvolvimento de políticas públicas de saúde para tentar reverter o ciclo, por meio da prevenção da própria obesidade (BAUTISTA-CASTAÑO et al., 2013). As pacientes obesas devem ser informadas dos principais riscos de sua gestação e serem acompanhadas por uma equipe multidisciplinar para melhor tratamento. No entanto, as opções terapêuticas são limitadas e estudos são necessários para otimizar a prevenção e tratamento às gestantes obesas.

REFERÊNCIAS

AMARAL, A. R.; SILVA, B. F.; RIBEIRO, M. S.; BERTINI, A. M. A.; SILVA, J. C. Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. **Scientia Medica**, v. 25, n. 1, p. 1-6, 2015.

BAUTISTA-CASTAÑO, B. I.; SANCHEZ, P. H.; PEREZ, A. N.; SALVADOR, J. J. G.; QUESADA, A. G.; HERNÁNDEZ, J. A. G.; et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1-6, 2013.

BERGLUND, S. K.; VALDÉS, L., G.; ESPINOLA, F. J. T.; SEGURA, M. T.; ZALDÍVAR, C. M., AGUIAR, M. J., et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). **BMC public health**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2016.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

CARLSON, S.E. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. **The American journal of clinical nutrition**. v. 89, n. 2, p. 678-684, 2009.

CARLSON, S.E.; COLOMBO, J.; GAJEWSKI, B. J.; GUSTAFSON, K. M; MUNDY, D.; YEAST, J.; et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. **The American journal of clinical nutrition**. v. 97, n. 4, p. 808-815, 2013.

CESARE, M. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377-1396, 2016.

CHEN, X.; STEIN, T. P.; STEER, R. A.; SCHOLL, T. O. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women. **BMJ Open Diabetes Reserach & Care**, v. 7, n.1, p. 1-9, 2019.

EL BEITUNE, P.; JIMÉNEZ, M. F.; SALCEDO, M. M. B. P.; AYUB, A. C. K.; CAVALLI, R. C.; DUARTE, G. Nutrição durante a gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). **Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia**, n. 14, p. 1-32, 2018.

FARSI, P. F.; DJAZAYERY, A.; ESHRAGHIAN, M. R.; KOOHDANI, F.; SABOOR YARAGHI, A. A.; DERAKHSHANIAN, H.; ZAREI, M.; JAVANBAKHT, M. H.; DJALALI, M. Effects of supplementation with omega-3 on insulin sensitivity and non-esterified free fatty acid (NEFA) in type 2 diabetic patients. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 58, n. 4, 2014.

GAETE, M. G.; ATALAH, E. S. Niveles de LC-PUFA n-3 en la leche materna después de incentivar el consumo de alimentos marinos. **Rev Chil Pediatr**. v. 74, p. 158-65, 2003.

GAETE, M. G.; ATALAH, E. S.; ARAYA, J. A. Efecto de la suplementación de la dieta de la madre durante la lactancia con ácidos grasos omega 3 en la composición de los lípidos de la leche. **Rev Chil Pediatr.** v. 73, p. 239-47, 2002.

GONZÁLEZ, M. I. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. **Interciencia.** v. 27, p. 128-36, 2002

HOFFMAN, D. R; BIRCH, E. E; CASTAÑEDA, Y. S; FAWCETT, S. L; WHEATON, D. H; BIRCH, D. G; UAUY, R. Visual function in breastfed term infants weaned to formula with or without longchain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. **J Pediatr.** v. 142, p. 669-677, 2003.

IMHOFF-KUNSH, B.; STEIN, A. D.; MATORELL, R.; PARRA-CABRERA, S.; ROMIEU, I.; RAMAKRISHNAN, U. Prenatal docosaheaxaenoic acid supplementation and infant morbidity: randomized controlled trial. **Pediatrics.** v. 128, n. 3, p. 505-512, 2011.

INNIS, S. M.; GILLEY, J.; WERKER, J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast fed term infants? **J Pediatr.** v. 139, p. 532-537, 2001.

JONES, M. L.; MARK, P. J.; WADDEL, B. J.; Maternal dietary omega-3 fatty acids and placental function. **Reproduction,** v. 147, n. 5, p. 143-152, 2014.

MAFORT, T. T.; RUFINO, R.; COSTA, C. H.; LOPES, A. J. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. **Multidisciplinary Respiratory Medicine,** v. 11, n. 1, p. 28, 2016.

MARTINS-COSTA, S. H.; RAMOS, J. G. L.; STUCZYNSKI, J. V.; BRIETZKE, E.; BARROS, E. Doença hipertensiva na gravidez. In: FREITAS, Fernando et al. **Rotinas em Obstetrícia.** Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 388-406

MARTINS, M. B.; SUAIDEN, A. S.; PIOTTO, R. F.; BARBOSA, M. Properties of Omega-3 polyunsaturated fatty acids obtained of fish oil and flaxseed oil. **Rev Inst Ciênc Saúde.** v. 26, n. 2, 4 p. 2008.

MISSION, J. F.; MARSHALL, N. E.; CAUGHEY, A. B. Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. **Obstetrical & gynecological survey,** v. 68, n. 5, p. 389-399, 2013.

MIDDLETON, P.; GOMERSALL, J. C.; GOULD, J. F.; SHEPHERD, E.; OLSEN, S. F.; MAKRIDES, M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews,** v. 11, p. 1-435, 2018.

ROGERS, L. K; VALENTINE, C. J; KEIM, S.A. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society.** v. 70, n. 1, p. 13-19, 2013.

SWANSON, D; BLOCK, R; MOUSA, S. A. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. **Advances in nutrition.** v. 3, n. 1, p. 1-7, 2012.

VALENZUELA, A. B.; NIETO, M. S. Acido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. **Ver Med Chile**. v. 129, p. 1203-1211, 2001.

VERNINI, J. M.; MORELI, J. B.; MAGALHÃES, C. G.; COSTA, R. A. A.; RUDGE, M. V. C.; CALDERON, I. M. P. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reproductive Health*, v. 13, n. 1, p. 107-110, 2016.

VIDAKOVIC, A. J.; GISHTI, O.; VOORTMAN, T.; FELIX, J. F.; WILLIAMS, M. A.; HOFMAN, A. et al. Maternal polyunsaturated fatty acid plasma levels during pregnancy and childhood adiposity: The generation R study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 4, p. 1017-1025, 2016.

Williams MA, Zingheim RW, King IB, Zebelman AM. Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. **Epidemiology**, v. 6, n.3, p. 232-237, 1995.