



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM BIOCÊNCIAS**

**FATORES MATERNO E AMBIENTAIS ASSOCIADOS ÀS ANOMALIAS
CONGÊNITAS EM FOZ DO IGUAÇU - PR**

SUZANA DE SOUZA

Foz do Iguaçu
2020



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM BIOCÊNCIAS**

**FATORES MATERNOS E AMBIENTAIS ASSOCIADOS ÀS ANOMALIAS CONGÊNITAS
EM FOZ DO IGUAÇU - PR**

SUZANA DE SOUZA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Cezar Rangel Pestana

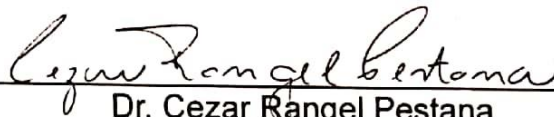
Foz do Iguaçu
2020

SUZANA DE SOUZA

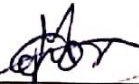
**FATORES MATERNOS E AMBIENTAIS ASSOCIADOS ÀS ANOMALIAS
CONGÊNITAS EM FOZ DO IGUAÇU - PR**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

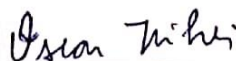
BANCA EXAMINADORA



Dr. Cezar Rangel Pestana
Orientador
UNILA



Dra. Maria Claudia Gross
UNILA



Dr. Oscar Kenji Nihei
UNIOESTE

Foz do Iguaçu, 18 de Janeiro de 2020.

Catálogo elaborado pela Divisão de Apoio ao Usuário da Biblioteca Latino-Americana
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA

S729f

Souza, Suzana de.

Fatores maternos e ambientais associados às anomalias congênitas em Foz do Iguaçu - PR / Suzana de Souza.
- Foz do Iguaçu, 2020.
80 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. Programa de Pós-Graduação em Biociências.
Orientador: Cezar Rangel Pestana.

1. Orientador. 2. Teratologia - doenças congênitas. 3. Anomalia humana - energia elétrica. 4. Doenças congênitas - estudo de caso - Foz do Iguaçu (PR). I. Título
CDU 616-007-053.2(816.2)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiro a Deus, por ter me abençoado com sabedoria e discernimento e por ter colocado em minha caminhada pessoas especiais, isso me permitiu concluir o mestrado de forma íntegra.

A minha família, meu esposo Sandro e meus filhos Leticia e Lucas, que são minha inspiração diária, gratidão pela paciência, amor e companheirismo durante o processo. Aos meus pais Almiro e Nair, pelo amor e dedicação a mim e aos meus e as minhas irmãs Andrea e Adriana, pelos cafés e conversas.

A Universidade Federal da Integração Latino-Americana pela oportunidade e apoio financeiro concedido. Ao meu orientador professor Dr. Cezar Rangel Pestana, por ter acreditado em mim e no meu projeto, e ter me orientado com paciência e comprometimento durante o processo. Agradeço a todos os professores com os quais tive a oportunidade de aprender e ao secretário Erwin, pela sua competência e eficiência na resolução das questões administrativas.

Agradeço ao professor Dr. Fernando Kenji Nampo, pela contribuição na pesquisa e pelo apoio e amizade durante mais esse projeto. Ao professor Dr. Oscar Kenji Nihei, uma das pessoas mais generosas que conheci nos últimos tempos, não apenas pela contribuição na pesquisa, mas pela doação de tempo e conhecimento, que foram indispensáveis para conclusão desse trabalho.

Ao Grupo de Pesquisa Saúde Baseada em Evidências, que sempre me ouviu e me estimulou a crescer na área da pesquisa científica.

Enfim, a estes e a todos os que de alguma forma me deram incentivo intelectual ou emocional, sintam-se abraçados e recebam meu carinho e gratidão!

*“Se o amor bastasse para salvar uma vida,
nenhuma mãe jamais perderia seu filho – a ciência
também é necessária. Mas o modo de transmitir a
ciência é tão importante quanto a própria ciência.”*
(Melinda Gates)

Souza, Suzana. **Fatores maternos e ambientais associados às anomalias congênitas em Foz do Iguaçu, PR.** 2020. 81 p. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Biociências – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu.

RESUMO

As anomalias congênitas constituem importante causa de morbimortalidade infantil. Foz do Iguaçu apresenta uma incidência de 9,23/1.000 nascidos vivos, maior que a observada no Brasil e no Paraná que é de 8,07/1.000 e 7,03/1.000 nascidos vivos, respectivamente, entretanto, sua epidemiologia e determinantes são desconhecidos. A pesquisa foi realizada em duas etapas e teve como objetivo descrever a epidemiologia e identificar os fatores sociodemográficos e ambientais associados às anomalias congênitas em Foz do Iguaçu. As informações foram extraídas do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos. Foram incluídos os registros de todos os nascidos vivos entre 2012 e 2017. Na primeira pesquisa, realizou-se um estudo seccional. Foram coletadas variáveis sociodemográficas maternas, assistenciais e do recém-nascido, descritas em números absolutos e relativos; foram calculadas as taxas de incidência e a tendência para o total de anomalias; para o tipo de sistema afetado, calculou-se a proporção por ano de registro e a tendência; para as anomalias congênitas maiores calculou-se a taxa de incidência e verificou-se sua associação com a idade materna. Para identificar os fatores associados às anomalias, foram propostos modelos de regressão logística simples e múltipla. Na segunda pesquisa, realizou-se um estudo ecológico, considerando como unidade de análise os setores censitários de Foz do Iguaçu. Os dados foram georreferenciados nos mapas em *shapefile*. Foram calculadas taxas de incidência para o total de anomalias, e para anomalias do sistema nervoso, musculoesquelético, fenda labial e/ou palatina e gastrosquise. A análise espacial foi realizada através do Índice de Moran Global, LISA, análise de G e varredura espacial. Modelos de regressão logística simples e múltipla foram aplicados para verificar a associação entre taxa de anomalias e taxa de parturientes adolescentes, parturientes acima de 35 anos, pré-natal tardio, população sem renda, população com renda acima de 5 salários mínimos e distância da Linha de Transmissão de Energia. Foram identificados 230 casos de anomalias congênitas, dos quais 102 eram anomalias congênitas maiores. A taxa de incidência média de anomalia no período foi de 9,9/1.000 nascidos vivos. O sistema mais prevalentemente afetado foi o musculoesquelético, e a categoria de outras anomalias apresentou tendência crescente. As anomalias congênitas maiores mais prevalentes foram fenda labial e/ou palatina e gastrosquise, que apresentou associação com a idade materna precoce. Os fatores associados às anomalias foram início do pré-natal após o 1º trimestre, parto cesárea, recém-nascido prematuro, do sexo masculino, baixo peso e com baixo escore de Apgar. Com relação a análise espacial realizada, não se observou autocorrelação espacial entre as taxas de anomalia. A taxa de Gastrosquise foi a única associada com a distância da Linha de Transmissão de Energia.

Palavras-chave: Anomalia congênita. Epidemiologia. Fatores associados. Linha de transmissão de energia. Análise espacial.

Souza, Suzana. **Factores maternos y ambientales asociados con anomalías congénitas en Foz do Iguazú, PR.** 81 p. Disertación de maestría del Programa de Postgrado en Biociencias - Universidad Federal de la Integración Latinoamericana, Foz do Iguazú.

RESUMEN

Las anomalías congénitas son una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil. Foz de Iguazú tiene una incidencia de 9.23/1,000 nacimientos vivos, mayor que la observada en Brasil y Paraná, que es 8.07/1,000 y 7.03/1,000 nacimientos vivos, respectivamente, sin embargo, su epidemiología y determinantes son desconocidos. La investigación consta de dos etapas y tiene como objetivo describir la epidemiología e identificar los factores sociodemográficos y ambientales asociados con las anomalías congénitas en Foz do Iguazú. La información se extrajo del Sistema de información de nacimientos vivos. Se incluyeron registros de todos los nacimientos vivos entre 2012 y 2017. En la primera investigación, se realizó un estudio seccional. Se recogieron variables sociodemográficas maternas, asistenciales y neonatales, descritas en números absolutos y relativos; las tasas de incidencia y la tendencia acerca de las anomalías totales se calcularon; para el tipo de sistema afectado, se calcula el porcentaje por año de registro y la tendencia; para las anomalías congénitas mayores, se calculó la tasa de incidencia y se verificó su asociación con la edad materna. Para identificar los factores asociados a las anomalías se propusieron modelos de regresión logística simple y múltiple. En la segunda investigación, se realizó un estudio ecológico, considerando como unidad de análisis los distritos censales de Foz de Iguazú. Los datos se georreferenciaron en mapas *shapefile*. Se calcularon las tasas de incidencia para las anomalías totales y para las anomalías del sistema nervioso, musculoesquelético, labio leporino y/o paladar hendido y gastrosquisis. El análisis espacial se realizó utilizando el Índice de Moran global, LISA, el análisis de G y de exploración espacial. Se aplicaron modelos de regresión logística simple y múltiple para verificar la asociación entre la tasa de anomalías y la tasa de parturientas adolescentes, parturientas mayores de 35 años, prenatal tardía, población sin ingresos, población con ingresos superiores a 5 salarios mínimos y distancia de la Línea de Transmisión de Energía. Identificamos 230 casos de anomalías congénitas, de las cuales 102 fueron anomalías congénitas mayores. La tasa de incidencia promedio de anomalía en el período fue de 9.9/1,000 nacimientos vivos. El sistema más prevalente fue el sistema musculoesquelético, y la categoría de otras anomalías mostró una tendencia creciente. Las principales anomalías congénitas más frecuentes fueron labio leporino y/o paladar hendido y gastrosquisis, que se asoció con la edad materna temprana. Los factores asociados con anomalías fueron la atención prenatal después del primer trimestre, parto por cesárea, recién nacido prematuro, masculino, bajo peso y bajo puntaje de Apgar. En cuanto al análisis espacial, no había autocorrelación espacial entre las tasas de anomalías. La tasa de gastrosquisis fue la asociada a la distancia de la Línea de Transmisión de Energía.

Palabras clave: Anomalía congénita. Epidemiología. Factores asociados. Línea de transmisión de energía. Análisis espacial.

Souza, Suzana. **Maternal and environmental factors associated with congenital anomalies in Foz do Iguaçu, PR.** 2020. 81 p. Master's thesis of the Graduate Program in Biosciences - Federal University of Latin American Integration, Foz do Iguassu.

ABSTRACT

Congenital anomalies are an important cause of infant morbidity and mortality. Foz do Iguaçu has an incidence of 9.23/1,000 live births, higher than that observed in Brazil and Paraná, which is 8.07/1,000 and 7.03/1,000 live births, respectively, however, its epidemiology and determinants are unknown. The research was carried out in two stages and aimed to describe the epidemiology and identify the sociodemographic and environmental factors associated with congenital anomalies in Foz do Iguassu. The information was extracted from the Live Birth Information System. Records of all live births between 2012 and 2017 were included. In the first research, a cross-sectional study was performed. Maternal sociodemographic, care and newborn variables were collected, described in absolute and relative numbers; incidence rates and trend for total anomalies were calculated; for the type of system affected, the ratio per year of registration and the trend was calculated; for major congenital anomalies, the incidence rate was calculated and their association with maternal age was verified. To identify factors associated with anomalies, simple and multiple logistic regression models were proposed. In the second research, an ecological study was performed, considering as unit of analysis the census sectors of Foz do Iguassu. Data were georeferenced in shapefile maps. Incidence rates were calculated for total anomalies, and for nervous system, musculoskeletal anomalies, cleft lip and/or palate and gastroschisis. Spatial analysis was performed using Moran Global Index, LISA, G analysis and spatial scan. Simple and multiple logistic regression models were applied to verify the association between anomaly rate and the rate of adolescent parturients, parturients over 35 years, late prenatal, non-income population, population with income above 5 minimum wages and distance from the Power Transmission Lines. We identified 230 cases of congenital anomalies, of which 102 were major congenital anomalies. The average incidence rate of anomaly in the period was 9.9/1,000 live births. The most prevalently affected system was the musculoskeletal system, and the category of other anomalies showed an increasing tendency. The most prevalent major congenital anomalies were cleft lip and/or palate and gastroschisis, which was associated with early maternal age. Factors associated with anomalies were early prenatal care after the first trimester, cesarean delivery, premature newborn, male, Low weight, and low Apgar score. Regarding the spatial analysis, no spatial autocorrelation was observed between the anomaly rates. Gastroschisis rate was the only one associated with the distance from the Power Transmission Lines.

Keywords: Congenital anomaly. Epidemiology. Associated Factors. Power transmission line. Spatial analysis.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Taxa de incidência de anomalia congênita. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	45
Gráfico 2 - Proporção de anomalia congênita segundo sistema afetado. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	46
Gráfico 3 - Teste de tendência de anomalia congênita segundo sistema afetado. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Períodos Críticos do desenvolvimento pré-natal humano.....	17
Figura 2 - Mapa de Foz do Iguaçu, PR	35
Figura 3 – Distritos Sanitários de Foz do Iguaçu, PR.....	35
Figura 4 - Matriz de pesos espaciais.....	37
Figura 5 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de todas as anomalias congênitas. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	54
Figura 6 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de anomalias do sistema nervoso. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017.....	55
Figura 7 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de anomalias do sistema musculoesquelético. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	56
Figura 8 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de Fenda Labial e/ou Palatina. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	57
Figura 9 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de gastrosquise. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	58
Figura 10 - Áreas com RR para gastrosquise. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Níveis de referência de campo elétrico e magnético para instalações em 60 Hz.....	23
Tabela 2 - Taxa de incidência de anomalia congênita maior por 10.000 nascidos vivos. Foz do Iguaçu, PR – 2012 a 2017.....	47
Tabela 3 - Associação entre anomalia congênita maior e idade materna. Foz do Iguaçu, PR – 2012 a 2017.....	48
Tabela 4 - Descrição da população de estudo e análise univariada. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	49
Tabela 5 – Análise de regressão logística múltipla dos fatores associados às anomalias congênitas em Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	51
Tabela 6 - Associação entre incidência de todas as anomalias congênitas e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017.....	60
Tabela 7 - Associação entre incidência de anomalias do sistema nervoso e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017.....	60
Tabela 8 - Associação entre incidência de anomalias do sistema musculoesquelético e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017	61
Tabela 9 - Associação entre incidência de fenda labial e/ou palatina e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017.....	62
Tabela 10 - Associação entre incidência de gastrosquise e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Anomalia Congênita
CEM	Campos Eletromagnéticos
CID-10	Décima edição da Classificação Internacional de Doenças
DNV	Declaração de Nascido Vivo
DS	Distritos Sanitários
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
FCC US	<i>Federal Communications Commission</i>
FLP	Fenda Labial e/ou Palatina
	<i>International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and</i>
ICBDMS	<i>Research</i>
ICNIRP	<i>International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection</i>
IEEE	<i>Institute of Electrical and Electronic Engineers</i>
ITU	<i>International Telecommunications Union</i>
LISA	Indicador Local de Associação Espacial
LTE	Linhas de Transmissão de Energia
NIEHS	<i>National Institute of Environmental Health Sciences</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
RN	Recém-Nascido
SIG	Sistemas de Informação Geográfica em Saúde
SINASC	Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos

SUMÁRIO

1 Introdução.....	15
1.1 Referencial teórico	15
1.1.1 Anomalia Congênita.....	15
1.1.1.1 Anomalias Congênicas e Fatores Genéticos.....	16
1.1.1.2 Anomalias Congênicas e Fatores ambientais.....	16
1.1.1.3 Anomalias Congênicas e Herança Multifatorial	20
1.1.1.4 Monitoramento das anomalias congênitas	20
1.1.2 Campos eletromagnéticos e efeitos adversos na saúde humana.....	21
1.1.2.1 Linhas de Transmissão de Energia no município de Foz do Iguaçu .	24
1.1.3 Epidemiologia espacial para a saúde pública	25
1.2 Justificativ.....	26
2 OBJETIVOS.....	28
2.1 Pesquisa 1.....	28
2.1.1 Geral	28
2.1.2 Específicos.....	28
2.2 pesquisa 2.....	28
2.2.1 Geral	28
2.2.2 Específicos.....	28
3 Método.....	30
3.1 PESQUISA 1.....	30
3.1.1 Tipo de estudo	30
3.1.2 Local do estudo.....	30
3.1.3 Participantes	30
3.1.4 Variáveis	30
3.1.5 Fonte de dados	31
3.1.6 Análise estatística	32
3.2 PESQUISA 2.....	34
3.2.1 Tipo de estudo	34
3.2.2 Local do estudo.....	34
3.2.3 Participantes	35
3.2.4 Dados coletados e fonte de dados.....	35
3.2.5 Metodologia espacial	36

3.2.5.1	Análise exploratória de dados espaciais	36
3.2.5.2	Matriz de pesos espaciais	37
3.2.5.3	Índice de Moran Global.....	37
3.2.5.4	Diagrama de dispersão de Moran.....	38
3.2.5.5	Indicador Local de Associação Espacial	39
3.2.5.6	Estatística G de Getis-Ord	40
3.2.5.7	Análise de varredura espacial.....	40
3.2.6	Manejo das variáveis	42
3.2.7	Análise estatística	43
3.3	Considerações éticas	44
4	RESULTADOS	45
4.1	PESQUISA 1.....	45
4.1.1	Epidemiologia das anomalias congênitas	45
4.1.2	Fatores associados às anomalias congênitas.....	48
4.2	PESQUISA 2.....	51
5	DISCUSSÃO	64
5.1	Limitações e pontos fortes do estudo.....	70
6	Conclusão	71
7	referências	72
ANEXOS	78

1 INTRODUÇÃO

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Anomalia Congênita

Anomalia Congênita (AC) é definida como qualquer desordem estrutural, funcional ou metabólica que tem origem durante o desenvolvimento embrionário (3^a a 8^a semana intrauterina) e/ou fetal (a partir da 9^a semana intrauterina), e pode ser identificada no pré-natal, no nascimento ou mesmo nos estágios posteriores da vida (ANDRADE et al., 2017). As ACs podem ser simples ou múltiplas e de menor ou maior significado clínico (SADLER, 2013). Há quatro tipos clinicamente significativas de ACs: (i) malformações, que são anomalias morfológicas de um órgão, de parte de um órgão ou de regiões maiores do corpo que resulta de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal; (ii) perturbação ou alteração grave, que se traduzem por anomalias morfológicas parcial ou total de um órgão ou de segmentos corporais causada por uma falha extrínseca ou uma interferência em um processo originalmente normal do desenvolvimento; (iii) deformação, caracterizada pela alteração na forma, formato ou posição de parte do corpo causados por uma força mecânica; e (iv) displasia, identificada como uma organização anormal de células em tecidos afetando sua morfologia (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

A teratologia é a área da ciência que estuda as causas, os mecanismos, e os padrões do desenvolvimento anormal. Até os anos 1940, acreditava-se que os embriões humanos estavam protegidos contra fármacos/drogas, vírus e agentes químicos, devido às suas membranas extraembrionárias/fetais (âmnio e córion) e as paredes uterinas e abdominais da mãe. No entanto, em 1941 foram relatados os primeiros casos documentados de que agentes ambientais poderiam produzir ACs graves, e em 1950, foram observadas ACs graves dos membros e outras alterações do desenvolvimento em filhos de mães que consumiram o medicamento Talidomida no início da gestação (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

Atualmente, as causas das ACs são divididas em fatores genéticos, fatores ambientais e herança multifatorial, entretanto, cerca de 50% a 60% das ACs tem etiologia desconhecida.

1.1.1.1 Anomalias Congênitas e Fatores Genéticos

Dentre as causas conhecidas, numericamente, os fatores genéticos são as causas mais importantes de ACs, estima-se que aproximadamente um terço de todas as ACs tenham causa genética, que podem ser alterações cromossômicas ou mutações gênicas. As anomalias cromossômicas estão presentes em 6% a 7% dos zigotos. Muitos zigotos, blastocistos e embriões defeituosos de 3 semanas de vida são abortados espontaneamente, e a frequência geral de anomalias cromossômicas nesses embriões é de pelo menos 50% (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

Dois tipos de alterações ocorrem nos complementos cromossômicos: as numéricas e as estruturais. As anomalias cromossômicas numéricas, em geral, resultam de não disjunção, um erro na divisão celular, na qual ocorre falha na separação de um par de cromossomos ou de duas cromátides de um cromossomo durante os processos de mitose ou meiose. Entre as anomalias cromossômicas numéricas viáveis para a vida estão a trissomia de cromossomo 21 (síndrome de Down), trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards), e a trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau). As anomalias estruturais resultam da quebra de cromossomo, seguida pela reconstituição com combinação anormal. Elas se dividem em translocação, que é a transferência do pedaço de um cromossomo para um cromossomo não homólogo; e a deleção, que é a perda do pedaço do cromossomo que se quebra; a síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Angelman são exemplos de anomalia cromossômica estrutural por deleção (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

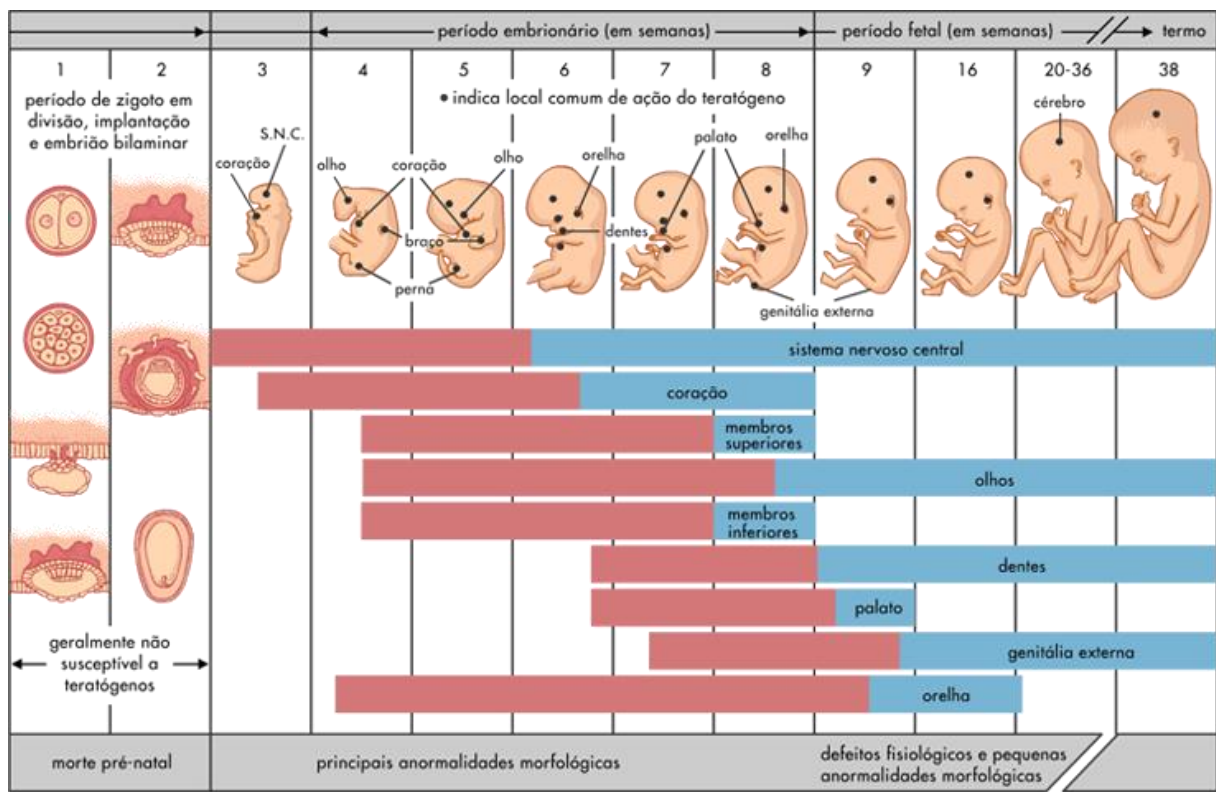
As mutações genéticas respondem por cerca de 7% a 8% das causas de ACs. Uma mutação, geralmente envolvendo a perda ou a alteração de um gene, é qualquer alteração permanente na sequência do DNA genômico. Dificilmente uma mutação genética causa uma melhoria do desenvolvimento, e algumas são letais. Entre as ACs associadas a mutações genéticas estão a síndrome de Waardenburg, sindactília, holoprosencefalia e esquizencefalia (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

1.1.1.2 Anomalias Congênitas e Fatores ambientais

Os agentes capazes de causar alterações no desenvolvimento embrionário e/ou fetal são conhecidos como teratógenos. Os agentes teratogênicos

podem ser classificados como: agentes químicos (drogas lícitas e ilícitas, medicamentos e substâncias químicas), agentes biológicos (infecções) e agentes físicos (radiação ionizante e temperatura) (MELO et al., 2010), e, conjuntamente, respondem por cerca de 7% a 10% das ACs. De acordo com a literatura, os teratógenos não são capazes de causar anomalias até que tenha ocorrido o início da diferenciação celular, o que acontece após a segunda semana de desenvolvimento, de modo que o embrião está mais sensível a agentes teratogênicos durante o período embrionário, sendo que quanto mais precoce a teratogenia, maior o risco de morte embrionária (Figura 1) (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

Figura 1 - Períodos Críticos do desenvolvimento pré-natal humano



Fonte: Moore (1977) apud Needlman (2002)

Três princípios devem ser observados quando se considera a possibilidade de teratogenicidade de um agente ambiental: o estágio de desenvolvimento, a dose do agente, e o genótipo do embrião:

- O estágio de desenvolvimento de um embrião que entra em contato com um agente determina sua suscetibilidade ao teratógeno. Esse período crítico varia de acordo com o tecido,

órgão ou o sistema que está se desenvolvendo no momento da ação do teratígeno. O período crítico para o desenvolvimento encefálico, por exemplo, é da 3ª a 16ª semana de formação, porém, seu desenvolvimento ainda pode ser perturbado após esse período, já que o encéfalo sofre diferenciação e se desenvolve até o nascimento. Então, enquanto no início do período embrionário os defeitos do tubo neural são mais comuns, durante o desenvolvimento fetal os teratógenos ainda podem produzir deficiência mental (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

- O princípio relacionado a dose do agente leva em consideração a relação dose-resposta com o desfecho, ou seja, quanto maior o nível do preditor (dose), maior a intensidade do desfecho, (HILL, 1965). Para que um fármaco, por exemplo, seja considerado um teratígeno, deve-se observar se, quanto maior a exposição durante a gestação, mais grave é o efeito fenotípico (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012). Pesquisas com modelos animais mostraram que existe uma relação dose-resposta para os teratógenos; entretanto, a dose utilizada em animais para produzir as anomalias é frequentemente mais alta que as exposições humanas. Conseqüentemente esses estudos não são rapidamente aplicáveis às gestações humanas.
- O genótipo do embrião traduz sua constituição genética e o modo como sua composição interage com o ambiente, determinando assim, sua suscetibilidade aos teratógenos. O genoma materno também é importante em relação ao metabolismo de fármacos, à resistência a infecções, e a outros processos moleculares e bioquímicos que afetam o embrião (SADLER, 2013).

Agentes químicos e teratogenia

Apesar de o papel dos agentes químicos na produção de ACs ser difícil de medir, devido principalmente a natureza retrospectiva dos estudos (SADLER,

2013), medicamentos como o ácido valpróico, misoprostol, anfetaminas e varfarina, estão associadas a ocorrência de defeitos do tubo neural, ACs cardíacas, Fenda Labial e/ou Palatina (FLP) e ACs musculoesqueléticas.

Hábitos maternos também podem predispor o embrião aos efeitos de agentes teratogênicos. O tabagismo durante a gravidez, que já é causa bem estabelecida de retardo do crescimento intrauterino, está associado a ocorrências de ACs do sistema cardiovascular, digestivo e musculoesquelético (PEI et al., 2015; NICOLETTI et al., 2014). A nicotina contrai os vasos sanguíneos uterinos, causando uma redução do fluxo sanguíneo uterino, diminuindo o suprimento de oxigênio e nutrientes disponíveis ao embrião/ feto. Como resultado pode ocorrer hipóxia fetal crônica e afetar o crescimento e o desenvolvimento fetal (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012). O consumo de álcool durante o início da gestação, moderado ou alto, também pode resultar na alteração do crescimento e da morfogênese do embrião/feto. A Síndrome Alcoólica Fetal apresenta um padrão de anomalias, como, microcefalia, fissuras palpebrais curtas, pregas epicânticas, hipoplasia do maxilar, nariz curto, lábio superior fino, sulcos anormais da palma da mão, defeitos nas articulações e doença cardíaca congênita (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

Agentes biológicos e teratogenia

O embrião também pode ser exposto a agentes biológicos/infecciosos durante a gestação. Quando os microrganismos cruzam a membrana placentária e penetram na circulação sanguínea embrionária e fetal, a infecção pode resultar em aborto, natimorto, ACs ou doenças neonatais. Como existe uma predileção pelo acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC), aparentemente a barreira hematoencefálica oferece pouca resistência aos microrganismos (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012). As TORCHS (Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, sífilis e Zika), são doenças infecciosas de origem parasitária, viral e bacteriana que podem afetar o feto e o Recém-Nascido (RN) e que possuem apresentação clínica semelhante. As TORCHS podem ocasionar microcefalia, perda de audição, hidrocefalia, hidroanencefalia, microftalmia, deficiência mental, anomalias cardíacas, osteopatia, entre outras. Apesar de o SNC do conceito ser suscetível a infecções durante todo o período gestacional, a infecção durante as primeiras fases

do desenvolvimento geralmente resulta em AC mais graves (ROMANELLI et al., 2016; FIOCRUZ, 2018).

Agentes físicos e teratogenia

A radiação ionizante, agente físico com efeito teratogênico, pode causar lesão às células embrionárias, levando a morte celular e lesão de cromossomos (GILBERT-BARNESS, 2010). A gravidade do dano embrionário está relacionada à dose de radiação absorvida, à intensidade da dose e ao estágio de desenvolvimento do conceito quando ocorre a exposição. É um teratígeno potente que pode causar praticamente todo tipo de AC, além de ser um agente mutagênico que pode levar a alterações genéticas das células germinativas e ACs subsequentes (SADLER, 2013).

1.1.1.3 Anomalias Congênitas e Herança Multifatorial

Cerca de 20% a 25% das ACs tem herança multifatorial que é a combinação de fatores genéticos e ambientais que determina a suscetibilidade do conceito. Ambos os fatores envolvidos individualmente não têm o poder de produzir um fenótipo anormal, mas vários fatores hereditários e ambientais podem levar à anormalidade por meio da sua influência. (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012).

1.1.1.4 Monitoramento das anomalias congênitas

Existem diversos programas epidemiológicos de monitoramento das ACs no mundo, sendo que na América do Sul desenvolve-se, desde a década de 1960, o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). O ECLAMC é um programa voluntário, de base hospitalar, e registra RNs vivos e natimortos com AC, maiores e menores, e está vinculado ao *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDMS), que por sua vez, é uma organização não governamental, criada na Finlândia, e ligada à Organização Mundial da Saúde (OMS) e executa programas de vigilância e pesquisa de AC em âmbito mundial (SÃO PAULO, 2012; ECLAMC, 2018). O ICBDMS em cooperação com a OMS publicou o *World Atlas of Birth Defects*, com o objetivo de fornecer informações sobre a prevalência de AC em várias áreas do mundo. No atlas estão contidas vinte e seis AC maiores, ou seja, aquelas que trazem consequência

clínica ou estética ao portador, deixando sequelas funcionais e/ou apresentando elevada morbimortalidade (OMS, 2003).

No Brasil, a partir de 1999, o Ministério da Saúde introduziu um campo específico (campo 34) para o registro das ACs na Declaração de Nascido Vivo (DNV) e seu código corresponde ao Capítulo XVII da 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), que divide as AC em onze agrupamentos de acordo com o sistema afetado (LUQUETTI; KOIFMAN, 2010). Essa informação possibilitou um maior registro e controle, além de viabilizar pesquisas epidemiológicas com foco nos fatores associados às ACs.

A frequência de ACs pode variar de acordo com o status socioeconômico, raça, acesso a serviços de saúde, nutrição, estilo de vida e educação materna. Na América do Sul, por exemplo, a populações foi descrita como tendo origens étnicas diferentes (ou seja, devido a migrações europeias, africanas e asiáticas) e ampla diversidade sociocultural e ambiental (LOPEZ-CAMELO; ORIOLI, 1996). As ACs podem ser abordadas nos três níveis de prevenção: a prevenção primária ocorre principalmente no período pré-concepcional e consiste em evitar o desfecho, reduzindo a susceptibilidade ou a exposição ao fator de risco; a prevenção secundária é realizada no pré-natal e tem o objetivo de evitar a evolução e as consequências do desfecho através da detecção precoce e tratamento oportuno; e a prevenção terciária é realizada no pós-natal tendo como objetivo evitar as complicações do desfecho através da reabilitação e correção adequadas (SANTOS; MOTA, 2005; MELO et al., 2010).

1.1.2 Campos eletromagnéticos e efeitos adversos na saúde humana

O *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS), com sede nos Estados Unidos, define Campos Eletromagnéticos (CEM) como áreas invisíveis de energia, muitas vezes referidas simplesmente como radiação. Esses campos são caracterizados pelo comprimento de onda ou frequência e divididos em duas categorias: ionizante, que compreende radiação de alto nível e tem o potencial de causar dano celular e no DNA, e não ionizante, geralmente percebido como inofensivo aos seres humanos. Essa radiação não ionizante está presente, por exemplo, em fornos de micro-ondas, computadores, redes sem fio (Wi-Fi), celulares, dispositivos Bluetooth®, Linhas de Transmissão de Energia (LTE) e ressonâncias

magnéticas. Apesar da radiação não ionizante ser atualmente considerada inofensiva à saúde humana, ela está no rol de agentes ambientais estressores e o NIEHS elenca os campos eletromagnéticos como agentes ambientais passíveis de estudos pertinentes à relação entre meio ambiente e saúde humana (CARDOSO, 2017).

Campos magnéticos e campos elétricos estão ambos associados à presença da passagem de corrente elétrica e, portanto, é comum o uso do termo CEM para se referir às suas presenças. A avaliação de efeitos na saúde, no entanto, se refere mais frequentemente ao campo magnético, uma vez que os materiais comuns de construção civil não bloqueiam a sua passagem, ao contrário dos campos elétricos. Os campos magnéticos acontecem quando há fluxo de corrente elétrica; sua força é diretamente proporcional à grandeza da corrente, e a intensidade do campo diminui com a distância da fonte. Os campos de baixa frequência ocupam a faixa de 3 a 3.000 Hz. As LTE são campos de frequência extremamente baixa, compreendendo as faixas de 50 a 60 Hz. Para fins de pesquisa e comunicação de risco a unidade de medida da indução magnética quantificada em Gauss (G), Tesla (T) ou microTesla (μT) (MARCILIO; HABERMANN; GOUVEIA, 2009; WHO, 2006).

Nas últimas décadas, organismos internacionais como, *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection* (ICNIRP), com sede na Alemanha, *International Telecommunications Union* (ITU), *Institute of Electrical and Electronic Engineers* (IEEE), criado nos Estados Unidos, e *US Federal Communications Commission* (FCC), também dos Estados Unidos, além da OMS, tem se dedicado à pesquisa sobre limites de exposição aos CEM que sejam seguros à saúde humana. Na maioria dos países da América Latina, incluindo o Brasil, a regulamentação é feita baseada nas diretrizes do ICNIRP, que limita a faixa de frequência dos serviços de energia e telecomunicações para até 300 GHz (CELACEAS, 2010). No Brasil, a lei nº 11.934/2009 que dispõe sobre limites à exposição humana a CEM (ANEEL, 2016), apresenta os seguintes níveis de referência para Instalações em 60 Hz, conforme tabela 1:

Tabela 1 - Níveis de referência de campo elétrico e magnético para instalações em 60 Hz

	Campo Elétrico (kV/m)	Campo Magnético (μ T)
Público em geral	4,17	200,0
População ocupacional	8,33	1.000,00

Fonte: Aneel, 2016.

Para fins de pesquisa, a exposição ao campo magnético oriundo da LTE pode ser definida através de medições focais por dosímetros na residência dos sujeitos; pelo cálculo da distância entre a residência e a LTE; pelo sistema *wire code*, que classifica a exposição a partir da inspeção visual das linhas e equipamentos de transmissão próximos às casas, levando em consideração características como a provável carga nas LTE, a espessura dos fios, a localização de transformadores, além da proximidade das casas às linhas; ou por meio do cálculo histórico do CEM, com base nas informações sobre a distância entre a casa e a LTE, o tipo, carga, e fluxo de corrente nas LTE, altura das torres, distância entre as torres, distância e ordenamento das fases, fluxo de corrente e data de construção das LTE (MARCILIO; HABERMANN; GOUVEIA, 2009).

Acredita-se que o campo eletromagnético de baixa frequência não ocasione alterações significantes no material biológico já que ele não possui energia suficiente para provocar quebras em ligações moleculares do material genético (ANSELMO et al., 2005). Entretanto, alguns autores defendem que há outras formas do CEM interagir com células individuais para gerar tais alterações. Os estudos examinaram o efeito do CEM no nível da membrana celular e na expressão geral e específica de genes. Além disso, muitos estudos analisaram a proliferação celular, regulação do ciclo celular, diferenciação celular, metabolismo e várias características fisiológicas das células. Embora o CEM de 50/60 Hz não leve diretamente a efeitos genotóxicos, é possível que certos processos celulares alterados pela exposição aos CEM afetem indiretamente a estrutura do DNA, como por exemplo, os radicais livres que causam quebras de fita e outras aberrações cromossômicas, incluindo troca de

cromátides irmãs, formação de micronúcleos, efeitos no reparo do DNA ou efeitos citotóxicos que induzem a morte celular (LECHTER, 1991; IVANCSITS et al., 2002; SIMKÓ; MATTSSON, 2004; SONG et al., 2018).

Nos estudos com modelos animais, realizados para verificar a associação entre CEM e efeitos adversos na saúde, os achados são controversos. Enquanto alguns autores observaram uma chance maior de restrição de crescimento, atraso na puberdade, redução na contagem de espermatozoides e infertilidade em animais expostos (AL-AKHRAS; DARMANI; ELBETIEHA, 2006; KHAKI; TUBBS; SHOJA, 2006; DUNDAR et al., 2009); os resultados de outros estudos não apresentaram efeitos adversos do CEM na gestação e no conceito de camundongos (KIM et al., 2004; LEE et al., 2009).

Os estudos sobre essa temática com humanos são observacionais e normalmente retrospectivos o que dificulta o estabelecimento de uma relação dose resposta entre CEM e efeitos adversos na saúde humana. Parte dos estudos concentram-se em investigar o impacto dos CEM nas neoplasias e na gestação. Com relação as neoplasias, observou-se associação positiva entre residência e/ou ocupação próxima a LTE e leucemia infantil, tumores cerebrais e câncer de mama, ou seja, a incidência desses agravos aumenta quanto mais próximo da LTE (KLIUKIENE; TYNES; ANDERSEN, 2004; KLAEBOE et al., 2005; DRAPER et al., 2005; FEIZI; ARABI, 2007). Já a residência e/ou ocupação materna, durante a gestação, próxima a LTE pode ter uma associação positiva com aborto, AC e prematuridade (LI et al., 2002; BLAASAAS; TYNES; LIE, 2002; SADEGHI et al., 2017) . Em geral, os estudos consideram as distâncias de ≤ 50 , ≤ 100 e/ou ≤ 500 metros da LTE como fatores de exposição.

1.1.2.1 Linhas de Transmissão de Energia no município de Foz do Iguaçu

Em 1984 foi inaugurada em Foz do Iguaçu uma das maiores usinas hidrelétricas do mundo, que atualmente é líder mundial em produção de energia elétrica. A energia produzida na hidrelétrica é transportada por linhas de alta voltagem até a subestação de energia, que escoar a energia para outros locais do país. O escoamento da energia em 50 Hz utiliza um sistema de corrente contínua, enquanto a energia em 60 Hz utiliza um sistema de 765 kV (ITAIPU, 2019). A subestação de energia fica localizada na região norte da cidade, próximo a hidrelétrica.

A faixa de terreno por onde passa a LTE é conhecida como faixa de servidão. As construções e a agricultura são proibidas nessa área, tanto para proteger as instalações elétricas de possíveis danos, quanto para proteger a população de possíveis acidentes. Entretanto, em Foz do Iguaçu, a LTE atravessa áreas habitadas da cidade, onde, no entorno da faixa de servidão existem bairros residenciais, e a população pode estar sendo exposta aos CEM oriundos da LTE.

1.1.3 Epidemiologia espacial para a saúde pública

A epidemiologia espacial é um ramo da geografia em saúde que se ocupa em estudar a distribuição espacial de desfechos relacionados à saúde e de seus determinantes. Tem oferecido novas possibilidades ao estudo da situação de saúde e de suas tendências, propiciando melhor compreensão dos fatores de risco demográficos, ambientais, comportamentais, socioeconômicos, genéticos e infecciosos, entre outros, que determinam o estado de saúde da população (ELLIOTT; WARTENBERG, 2004). As técnicas de análise espacial se adequam às necessidades dos estudos ecológicos, que utilizam áreas geográficas e agregados populacionais como unidade usual de observação. As fontes de informação para as variáveis utilizadas e as abordagens para construção de indicadores variam. Em grande parte dos estudos, essas informações são provenientes dos censos demográficos, disponibilizadas no nível dos setores censitários, possibilitando análises para este nível ou níveis mais agregados, como bairros, distritos e municípios (ANDRADE et al., 2007).

Para analisar a localização espacial dos eventos é utilizada a estatística espacial. Além de identificar, localizar e visualizar a ocorrência de fenômenos que se materializam no espaço, tarefas possibilitadas pelo uso dos Sistemas de Informação Geográfica em Saúde (SIG), com a estatística espacial também é possível modelar a ocorrência destes fenômenos, incorporando, por exemplo, os fatores determinantes, a estrutura de distribuição espacial ou a identificação de padrões (ANDRADE et al., 2007).

A epidemiologia espacial possibilita uma visão antecipada do risco coletivo, o que em termos de saúde pública é importante, já que os processos endêmicos e as intervenções de saúde pública nos vários grupos sociais devem ser analisados a partir de uma perspectiva ecológica. Assim, a visualização espacial dos

agravos em saúde e da forma como eles evoluem, correlacionadas aos seus determinantes, constitui importante instrumento para instâncias decisórias.

1.2 JUSTIFICATIVA

Estima-se que mundialmente as ACs causem a morte de mais de 300.000 RNs todos os anos. Além de serem uma das principais causas de morte neonatal, as ACs contribuem significativamente para a perda fetal, nascimento prematuro e morbidade, tanto na infância, quanto na vida adulta, potencialmente prejudicando o desenvolvimento dos indivíduos, as relações familiares, e sobrecarregando sistemas de saúde e sociedades (OMS, 2016; SARKAR et al., 2017).

Um dos acordos estabelecidos na 63^a Assembleia Mundial de Saúde sobre defeitos congênitos, foi o de reforçar a investigação e estudos sobre etiologia, diagnóstico e prevenção das ACs (OMS, 2010). A diretora da Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) à época, Carissa F. Etienne, salientou que a realização de estudos epidemiológicos para identificar as possíveis causas e os padrões das ACs na população, pode subsidiar a tomada de decisões em saúde pública ao contribuir com a formulação de políticas apropriadas, com a elaboração de estratégias de prevenção e com o planejamento de serviços de saúde (OPAS, 2016).

Foz do Iguaçu apresentou, nos últimos anos, uma taxa de incidência de AC de 9,23/1.000 NV, maior que as observadas no Brasil, no Paraná e em outros municípios do estado, como Curitiba, Ponta Grossa e Londrina (8,07/1.000 NV, 7,03/1.000 NV, 6,88/1.000 NV, 3,55/1.000 NV e 6,03/1.000 NV, respectivamente) (BRASIL, 2017). Além disso, as AC estão fortemente associadas ao óbito neonatal no município (SOUZA; DUIM; NAMPO, 2019). Em 2017, a taxa de mortalidade neonatal por AC em Foz do Iguaçu foi de 3,19/1.000 NV, enquanto no Brasil, Paraná, Curitiba, Ponta Grossa e Londrina as taxas foram de 1,78/1.000/NV, 1,81/1.000/NV, 2,55/1.000 NV, 1,70/1.000 NV e 1,82/1.000 NV, respectivamente (BRASIL, 2017).

A prevenção primária das AC baseia-se no controle ambiental dos fatores de risco, e realizar estudos para identificar riscos modificáveis e não modificáveis, é de fundamental importância uma vez que os profissionais da saúde devem trabalhar com os pacientes para minimizar seu risco de anomalias se fatores

de risco modificáveis estiverem presentes e aconselhar adequadamente pacientes quando fatores de risco não modificáveis estão presentes. Apesar da importância das ACs na morbimortalidade infantil, até onde alcança nosso conhecimento, são desconhecidos os fatores associados às ACs no município de Foz do Iguaçu. Tampouco, existem estudos que investiguem os impactos da LTE na saúde materno-infantil dessa população.

2 OBJETIVOS

2.1 PESQUISA 1

2.1.1 Geral

- Descrever a epidemiologia das ACs e identificar os fatores associados, em Foz do Iguaçu – PR, no período de 2012 a 2017.

2.1.2 Específicos

- Coletar dados do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC) referente ao período de 2012 a 2017;
- Decodificar e categorizar as ACs segundo o sistema afetado de acordo com a CID 10 e segundo AC maior;
- Calcular a taxa de incidência de AC por ano de registro e a taxa de incidência média no período;
- Calcular a proporção de AC segundo o sistema afetado por ano de registro;
- Calcular a tendência do total de ACs e segundo sistema afetado;
- Calcular a taxa de incidência média das ACs maiores;
- Verificar, através de análise estatística, os fatores sociodemográficos maternos, assistenciais e do RN associados às ACs.

2.2 PESQUISA 2

2.2.1 Geral

- Verificar a associação espacial entre variáveis sociodemográficas, residência materna próxima a LTE e incidência de ACs em Foz do Iguaçu no período de 2012 a 2017.

2.2.2 Específicos

- Georreferenciar as LTE do município de Foz do Iguaçu;
- Georreferenciar o local de residência das mulheres que deram à luz a RNs com AC e sem AC entre 2012 e 2017;
- Calcular a taxa de incidência de AC por setor censitário;

- Calcular a taxa de parturientes adolescentes e a taxa de parturientes acima de 35 anos, por setor censitário;
- Calcular a taxa de mulheres com início tardio do pré-natal por setor censitário;
- Coletar dados do censo sobre proporção de renda segundo setor censitário;
- Verificar a associação espacial entre variáveis sociodemográficas, residência materna próxima a LTE e incidência de AC.

3 MÉTODO

3.1 PESQUISA 1

3.1.1 Tipo de estudo

Para descrever a epidemiologia das ACs e identificar os fatores associados, realizou-se um estudo observacional analítico, do tipo seccional.

3.1.2 Local do estudo

O estudo foi conduzido no município de Foz do Iguaçu com dados do período de 2012 a 2017. Os dados foram solicitados à Secretaria Municipal de Saúde e entregues em planilhas eletrônicas Excel®.

3.1.3 Participantes

Foram incluídos na análise, dados de todos os nascimentos registrados em Foz do Iguaçu no período de 2012 a 2017. Foram excluídos registros cujo campo “Identificada anomalia” estivesse vazio ou com código para “Ignorado”.

3.1.4 Variáveis

Para a análise dos fatores sociodemográficos maternos, assistenciais e do RN associados às ACs, foram selecionadas as seguintes variáveis:

- Idade materna (adolescente [menos de 20 anos], adulta jovem [20 a 34 anos] idade avançada [acima de 35 anos]);
- Raça materna (branca, preta, amarela, parda ou indígena);
- Estado civil (com companheiro ou sem companheiro);
- Escolaridade materna (nenhuma, de 1 a 3 anos, de 4 a 7 anos, de 8 a 12 anos ou acima de 12 anos);
- Área de ocupação da mãe (forças armadas, poder público e dirigentes e gerentes, ciências e artes, técnicas de nível médio, administrativo, comércio, agropecuária e pesca, produção de bens e serviços industriais e serviço de reparação e manutenção);
- Paridade (primípara ou multípara);
- Filhos mortos (nenhum ou pelo menos 1);
- Nacionalidade materna (brasileira ou outra);

- Tipo de gestação (única ou gemelar);
- Início do pré-natal (primeiro trimestre ou após o primeiro trimestre);
- Consultas pré-natais (nenhuma, de 1 a 3, de 4 a 6 ou acima de 7);
- Tipo de parto (vaginal ou cesárea);
- Idade gestacional (prematureo [menos de 36 semanas], termo [de 37 a 41 semanas] ou pós-termo [acima de 42 semanas]);
- Peso (baixo peso [Menos de 2.500 gramas] ou peso adequado [acima de 2.500 gramas]);
- Escore de Apgar no 1º minuto (baixo [0 a 6 pontos] ou alto [7 a 10 pontos]);
- Sexo (masculino ou feminino).

A variável idade materna foi categorizada considerando o risco biológico e social para a gestação e o feto. A “adolescência” foi categorizada com base na idade estabelecida pela OMS.

3.1.5 Fonte de dados

Os dados utilizados foram extraídos da base de dados do SINASC. Os dados foram entregues pelo Departamento de Vigilância em Saúde do município em planilhas eletrônicas individualizadas por ano de ocorrência, sendo posteriormente compiladas em uma única planilha.

Classificação segundo o capítulo XVII da CID 10

- Q00-Q07 - Malformações congênitas do sistema nervoso;
- Q10-Q18 - Malformações congênitas do olho, do ouvido, da face e do pescoço;
- Q20-Q28 - Malformações congênitas do aparelho circulatório;
- Q30-Q34 - Malformações congênitas do aparelho respiratório;
- Q35-Q37 - FLP;
- Q38-Q45 - Outras malformações congênitas do aparelho digestivo;
- Q50-Q56 - Malformações congênitas dos órgãos genitais;
- Q60-Q64 - Malformações congênitas do aparelho urinário;
- Q65-Q79 - Malformações congênitas do sistema musculoesquelético;
- Q80-Q89 - Outras malformações congênitas;
- Q90-Q99 - Anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte.

Classificação segundo ACs maiores

- Anencefalia;
- Espinha bífida;
- Holoprosencefalia;
- Hidrocefalia;
- Anofialmia/microftalmia;
- Anotia/microtia;
- Transposição dos grandes vasos;
- Tetralogia de Fallot;
- Hipoplasia do coração esquerdo;
- Coarctação da aorta;
- FLP;
- Atresia e/ou estenose esofageana com ou sem fistula;
- Atresia e/ou estenose do intestino delgado;
- Atresia e/ou estenose ano-retal;
- Hipospádia;
- Sexo indeterminado;
- Agenesia Renal;
- Rim multicístico;
- Defeitos de redução de membros;
- Hérnia diafragmática;
- Onfalocele;
- Gastrosquise;
- Trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau);
- Trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards);
- Trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down).

3.1.6 Análise estatística

Para os RNs que tiveram diagnóstico positivo para AC registrado no campo específico da DNV, os códigos da CID 10 foram decodificados, classificados e agrupados segundo o sistema afetado. As ACs ainda foram classificadas como AC menor ou maior. As 25 ACs maiores foram previamente selecionadas, baseado em

sua severidade e em estudos prévios (ST. LOUIS et al., 2017; OMS, 2003). Quando o RN apresentou múltiplas ACs, cada código foi decodificado e agrupado em seu respectivo sistema e segundo AC menor ou maior.

Foi calculada a taxa de incidência de AC por 1.000 NV por ano de registro. Para esse cálculo, tomou-se no numerador os casos de ACs do ano de registro e, no denominador, os nascidos vivos no respectivo ano, multiplicado por mil. Para o cálculo da taxa de incidência média no período de 2012 a 2017, tomou-se no numerador a soma dos casos de ACs no período e no denominador a soma dos nascidos vivos no respectivo período, multiplicado por mil. Para o cálculo da proporção de AC segundo o sistema afetado, tomou-se no numerador os casos do respectivo sistema afetado no ano de registro e, no denominador o total de ACs no mesmo ano, multiplicado por cem.

O teste de tendência de Qui-quadrado foi aplicado com o objetivo de determinar o aumento ou diminuição da incidência de AC na população de estudo, ou seja, se há alguma tendência crescente ou decrescente – ou se inexistente qualquer associação dos eventos com os períodos investigados. Considerou-se tendência quando $p < 0,05$. O teste de tendência foi aplicado para o total de ACs e segundo o sistema afetado. O programa utilizado para o cálculo da tendência foi o Bioestat® versão 5.3.

Para a análise dos fatores associados às ACs em Foz do Iguaçu, considerou-se como variável dependente a ocorrência de AC. Variáveis independentes sociodemográficas maternas, assistenciais e do RN foram descritas de acordo com sua frequência absoluta e relativa considerando a distribuição de RN com e sem AC. Para verificar quais variáveis estavam associadas às ACs, foram realizadas análises univariadas entre as variáveis independentes e AC, utilizando-se o teste de Qui-quadrado. Variáveis que apresentaram valor estatístico de $p \leq 0,20$ na análise univariada, foram incluídas em um modelo de regressão logística múltipla para se estimar a Razão de Chances (RC) com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%). Definiu-se como categoria de referência aquela que apresentasse o menor risco para AC. Na regressão logística múltipla, a variável área de ocupação materna teve categorias agrupadas em cargos altos (forças armadas, poder público e dirigentes ou gerentes, ciências e artes, técnicas de nível médio e administrativo) e cargos baixos

(comércio, agropecuária e pesca, produção de bens e serviços industriais, serviço de reparação e manutenção). O programa utilizado nessa etapa foi o EpiInfo® versão 7.2.

AC maior

Para as ACs maiores calculou-se a taxa de incidência média por 10.000 NV no período de 2012 a 2017 segundo cada AC maior. Para esse cálculo, tomou-se no numerador a soma das taxas de incidência e no denominador a soma dos anos. Para as ACs maiores mais prevalentes, verificou-se a associação com a idade materna. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a distribuição dos dados em relação a cada AC maior, dada sua distribuição não paramétrica, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar a diferença entre a idade materna de RNs com e sem a respectiva AC maior. O programa utilizado nessa etapa foi o Bioestat® versão 5.3.

3.2 PESQUISA 2

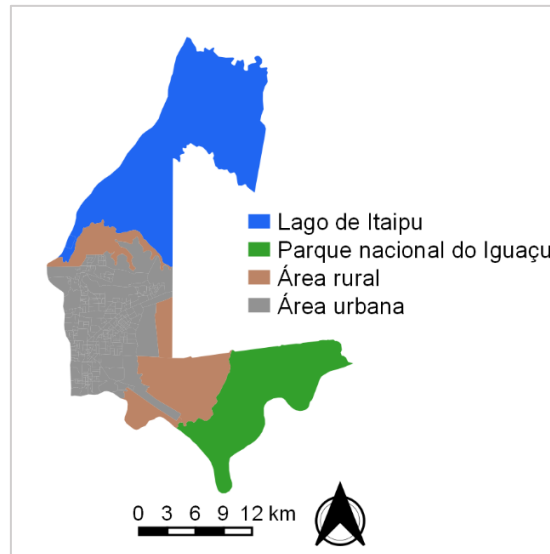
3.2.1 Tipo de estudo

Para verificar a associação espacial entre variáveis sociodemográficas, residência materna próxima a LTE e incidência de ACs em Foz do Iguaçu realizou-se um estudo ecológico, considerando como unidade de análise os setores censitários do município de Foz do Iguaçu.

3.2.2 Local do estudo

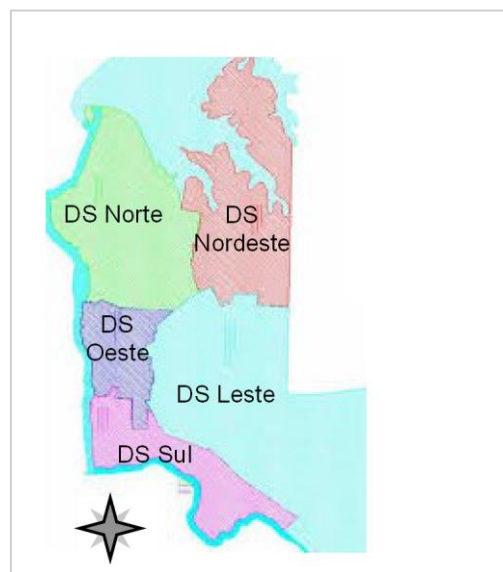
O estudo foi conduzido no município de Foz do Iguaçu com dados do período de 2012 a 2017. O município de Foz do Iguaçu fica localizado na tríplice fronteira Brasil-Paraguai-Argentina e conta com uma população estimada de 258.532 habitantes (IBGE, 2019). A área geográfica do município é composta pelo lago de Itaipu, Parque Nacional do Iguaçu, área rural e área urbana (Figura 2). Para fins de organização sanitária, o município é dividido em cinco Distritos Sanitários (DS) (Figura 3)

Figura 2 - Mapa de Foz do Iguaçu, PR



Fonte: A autora

Figura 3 – Distritos Sanitários de Foz do Iguaçu, PR



Fonte: <http://www.pmfi.pr.gov.br>

3.2.3 Participantes

Foram incluídos na análise, dados de todos os nascimentos registrados em Foz do Iguaçu no período de 2012 a 2017. Foram excluídos registros cujo campo “Identificada anomalia” estivesse vazio ou com código para “Ignorado”.

3.2.4 Dados coletados e fonte de dados

- Endereço residencial materno: obtido através do SINASC;

- Dados de latitude e longitude para o endereço de residência dos casos de AC (divididos em: total de ACs, sistema nervoso, sistema musculoesquelético, FLP e gastrosquise): obtidos por meio do recurso gratuito da página <http://www.latlong.net>.
- Dados de latitude e longitude para o endereço de residência de todos os RNs: obtidos por meio do recurso gratuito da página <https://pt.batchgeo.com>;
- Idade das parturientes: obtido através do SINASC;
- Mês de início do pré-natal: obtido através do SINASC;
- Renda por setor censitário (categorias: sem renda e renda acima de cinco salários mínimos): obtida através do último censo realizado pelo IBGE;
- Dados de latitude e longitude para as LTE: obtidas junto à empresa de transmissão de energia e através do Google Earth disponível na página <https://www.google.com.br/intl/pt-BR/earth/>;
- Mapas do município de Foz do Iguaçu em *shapefile*: obtidos na página do IBGE.

3.2.5 Metodologia espacial

A análise espacial foi realizada em duas etapas, na primeira, foi realizada uma análise exploratória dos dados espaciais e análise de autocorrelação espacial, através do Índice Global de Moran, Indicador Local de Associação Espacial (LISA), e estatística G. Na segunda etapa realizou-se uma análise de varredura espacial através do modelo discreto de Poisson. Para as análises, foram incluídos apenas os setores censitários urbanos.

3.2.5.1 Análise exploratória de dados espaciais

A análise exploratória de dados espaciais é a técnica utilizada para descrever e visualizar distribuições espaciais, identificar localidades espaciais atípicas, descobrir padrões de associação espacial e sugerir diferentes regimes espaciais. A partir da análise exploratória de dados espaciais é possível extrair medidas de autocorrelação espacial global e local, investigando a influência dos efeitos espaciais por intermédio de métodos quantitativos (PEROBELLI et al., 2007).

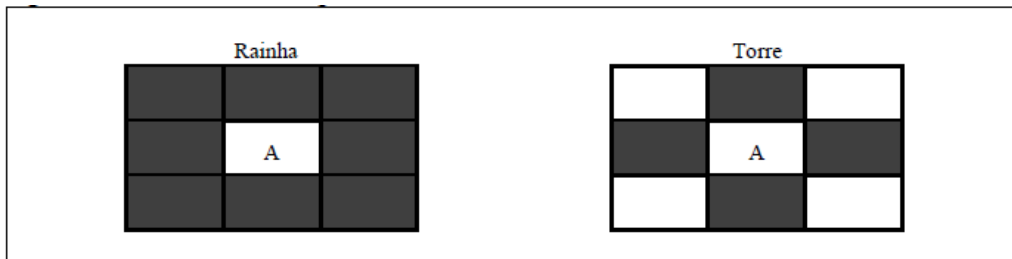
3.2.5.2 Matriz de pesos espaciais

Previamente à análise de autocorrelação espacial, definiu-se a matriz de pesos espaciais a partir do grau de vizinhança em que foi realizada a análise de dependência espacial.

O conceito da matriz de pesos espaciais baseia-se na contiguidade – unidades espaciais compartilham uma fronteira comum – que é definida de acordo com a vizinhança, a distância geográfica e socioeconômica, ou a combinação desses elementos. Assim, a matriz é utilizada para representar a maneira pela qual uma variável apresentada na vizinhança influencia a mesma na unidade observacional específica (ALMEIDA, 2012; MARCONATO et al., 2015).

Uma vez definida a matriz de pesos, atribui-se um valor unitário quando duas regiões são vizinhas e, caso não sejam, um valor nulo (MARCONATO et al., 2015). Dentre as matrizes utilizadas as mais comuns são a Queen (Rainha) e a Rook (Torre).

Figura 4 - Matriz de pesos espaciais



Fonte: MARCONATO et al., 2015

A matriz utilizada nessa pesquisa foi a rainha, que considera, na visualização de um mapa, além das fronteiras comuns, também os vértices – nós – com uma ligação pontual.

3.2.5.3 Índice de Moran Global

A estatística do Indicador de Moran Global é um coeficiente de autocorrelação espacial, o qual utiliza a medida de autocovariância na forma de produto cruzado.

De uma forma geral, o índice de Moran Global presta-se a um teste cuja hipótese nula é de independência espacial; neste caso, seu valor seria zero.

Valores positivos (entre 0 e +1) indicam para correlação direta e negativos (entre 0 e -1) correlação inversa. O Índice de Moran Global fornece uma única medida para o conjunto de todos os setores censitários, caracterizando toda a região de estudo (MELO, 2010). O índice de Moran é expresso pela seguinte fórmula:

$$I = \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} z_i \cdot z_j / S_0}{\sum_i z_i^2 / n}$$

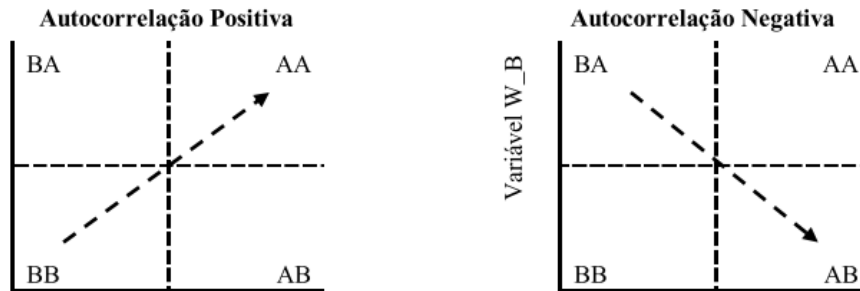
Em que n é o número de regiões, z denota os valores da variável de interesse padronizada, W representa a matriz de ponderação espacial e S_0 é um escalar igual à soma de todos os elementos de W . (MARCONATO et al., 2015).

3.2.5.4 Diagrama de dispersão de Moran

Utiliza-se o diagrama de dispersão de Moran para a visualização da autocorrelação espacial. O diagrama mostra além da medida global de associação linear espacial, a associação espacial entre as regiões e seus vizinhos em quatro quadrantes, representando quatro tipos de associação linear espacial, sendo, Alto-Alto, Baixo-Baixo, Baixo-Alto e Alto-Baixo (ALMEIDA, 2012).

Um agrupamento Alto-Alto corresponde a um agrupamento cujas unidades espaciais apresentam valores altos da variável de interesse rodeados por unidades espaciais com valores também altos da variável, representado pelo primeiro quadrante superior direito do diagrama. Um agrupamento Baixo-Alto corresponde a um agrupamento cujas unidades espaciais apresentam um baixo valor da variável de interesse rodeados por unidades espaciais com alto valor da variável, representado pelo segundo quadrante superior esquerdo. Um agrupamento Baixo-Baixo refere-se a um agrupamento cujas unidades espaciais apresentam valores baixos da variável de interesse rodeados por unidades espaciais com valores também baixos da variável, representado pelo terceiro quadrante inferior esquerdo. Um agrupamento Alto-Baixo corresponde a um agrupamento cujas unidades espaciais apresentam um alto valor da variável de interesse rodeados de unidades espaciais com um baixo valor da variável, representado pelo quarto quadrante inferior direito (ALMEIDA, 2012).

Se positivo, o Índice de Moran apresenta uma reta de regressão com inclinação ascendente e dados agrupados no primeiro e terceiro quadrante. Por outro lado, uma vez negativo, a reta será descendente e os dados concentram-se nos demais quadrantes.



Fonte: MARCONATO et al., 2015

3.2.5.5 Indicador Local de Associação Espacial

A estatística do Índice de Moran Global pode esconder padrões locais de autocorrelação espacial. Complementarmente, o LISA foi empregado para analisar a associação espacial local, que produz um valor específico para cada setor censitário e permite a identificação de agrupamentos espaciais locais de valores altos ou baixos em termos de incidência do desfecho estudado (PEROBELLI et al., 2007). A versão local do Índice de Moran para cada região i e ano t é escrita como:

$$I_{i,t} = \frac{(x_{i,t} - \mu_t)}{m_o} \sum_j W_{ij} (x_{j,t} - \mu_t) \quad \text{Com } m_o = \sum_i (x_{i,t} - \mu_t)^2 / n$$

Onde $x_{i,t}$ é a observação na região i e ano t , μ_t é a média das observações entre regiões no ano t e onde o somatório sobre j é tal que apenas os valores vizinhos de j são incluídos (GALLO; ERTUR, 2003).

O LISA fornece o grau de autocorrelação espacial estatisticamente significativo, em cada unidade espacial. Combinando-se as informações do diagrama de dispersão de Moran com as estatísticas LISA, obtém-se o mapa de agrupamento, que permite uma visualização geográfica mais adequada do grau de concentração da variável estudada (MARCONATO et al., 2015).

3.2.5.6 Estatística G de Getis-Ord

A estatística G de Getis-Ord também é uma ferramenta de associação espacial local. Apesar da estatística G se aproximar da estatística Moran enquanto objetivo, as informações que ambas apontam são conceitualmente diferentes. Essa estatística para cada região i e ano t pode então ser escrita da seguinte forma:

$$G_{i,t}(d) = \frac{\sum_{j \neq i} x_{ij}(d) x_{j,t}}{\sum_{j \neq i} x_{j,t}}$$

Onde $x_{ij}(d)$ são os elementos de uma matriz de peso espacial binária simétrica igual a um para todos os links dentro da distância d de uma determinada região i e igual a zero para todos os outros links, incluindo o link da região i para si próprio (GALLO; ERTUR, 2003).

Diferentemente do LISA, a estatística G de Getis-Ord apresenta uma interpretação mais direta sobre como os dados estão distribuídos no espaço. Esses indicadores são compostos por uma somatória de valores de atributos, a observação de valores significativamente altos de G aponta a existência de altos índices de ocorrência deste atributo, sendo o oposto um indício de agrupamento de valores baixos. Assim, a estatística permite a identificação de hot spot (valores altos) e cold spot (valores baixos) (MIGUEL; RIBEIRO, 2013).

O programa utilizado para a confecção dos mapas foi o QGis versão 3.10, e programa utilizado na estatística espacial foi o GeoDa versão 1.14.

3.2.5.7 Análise de varredura espacial

Utilizou-se a técnica de análise de varredura espacial, desenvolvida por Kulldorff e Nagarwalla (1995), onde a busca por grupos de risco é realizada posicionando um círculo virtual de raio variável em torno de cada centroide e calculando a taxa de ocorrência do evento em cada círculo virtual. Se o valor observado da região delimitada pelo círculo for maior que o esperado, é chamado de agrupamento de risco; se o valor for menor que o esperado, é chamado de agrupamento de baixo risco ou protetor, esse procedimento é repetido até que todos os centroides sejam testados (KULLDORFF; NAGARWALLA, 1995; DE FIGUEIREDO LUCENA; DE MORAES, 2012; ARCOVERDE et al., 2018).

Para a identificação de agrupamentos de risco para ACs, foi utilizado o modelo discreto de Poisson, onde o número de eventos em cada área é considerado como distribuído de acordo com a população sob risco conhecida. Sob a hipótese nula o número esperado de casos em cada área é proporcional ao tamanho de sua população. No modelo de Poisson, a estatística de varredura ajusta para a densidade populacional irregular presente em praticamente todas as populações, e a análise é condicionada ao número total de casos observados (ANDRADE et al., 2007). Para a varredura, adotou-se o tamanho máximo de agrupamento igual a 50% da população exposta. As análises foram de variação puramente espacial, sendo calculado o Risco Relativo (RR) espacial e p valor.

O Risco Relativo (RR) refere-se à análise de um resultado de risco dentro de uma região geograficamente limitada, como um setor censitário, definida como o risco λ_Z na região em comparação com o risco em todas as outras regiões (PRATES; KULLDORFF; ASSUNÇÃO, 2015):

$$\lambda_Z = \frac{E(Y_Z)}{E_Z},$$

$$E_Z = N \frac{P_Z}{P_+},$$

Onde Y_Z é a variável aleatória Poisson da contagem da região Z, com o número esperado dado por $E(Y_Z)$; P_Z é a população da região Z; P_+ é a população total em risco em uma área; e N é o número total de casos observados. Do mesmo modo, $\lambda_{A \setminus Z}$ é definido. Assim, o verdadeiro risco relativo é dado como (PRATES; KULLDORFF; ASSUNÇÃO, 2015):

$$RR = \frac{\lambda_Z}{\lambda_{A \setminus Z}}.$$

Se Z e $A \setminus Z$ tiverem o mesmo $\lambda_Z = \lambda_{A \setminus Z} = \lambda$, o risco relativo será igual a 1. Supondo que Z seja selecionado independentemente dos valores observados, o risco relativo estimado será dado por (PRATES; KULLDORFF; ASSUNÇÃO, 2015):

$$\widehat{RR} = \frac{N_Z / E_Z}{(N - N_Z) / (E_A - E_Z)}$$

Onde N é o número total de casos, N_Z é o número de casos no agrupamento Z ; E_A é o número de casos esperados na região sob a hipótese nula; E_Z é o número de casos na área Z sob a hipótese nula. Para a interpretação, quando equivalente a 1, há fortes evidências de que não há um agrupamento de risco no mapa; se abaixo de 1, significa baixo risco ou área de proteção; e acima de 1, representa a área de risco.

O programa utilizado para a análise de varredura espacial foi o SaTScan™ versão 9.6.

3.2.6 Manejo das variáveis

Nessa pesquisa, a análise espacial foi realizada com base nas taxas de incidência de AC por setor censitário. Para realizar esse cálculo, todos os RNs com e sem AC foram georreferenciados e contabilizados segundo o setor censitário. Tomou-se no numerador os casos de AC do setor e, no denominador, o total de RNs do mesmo setor, multiplicado por mil. O mesmo procedimento foi realizado para ACs do sistema nervoso, ACs do sistema musculoesquelético, FLP e gastrosquise.

Para o cálculo da taxa de parturientes adolescentes, os endereços de mulheres que deram à luz com idade até 19 anos completos, foram georreferenciadas e contabilizadas segundo o setor censitário. Tomou-se no numerador as parturientes adolescentes do setor censitário e, no denominador, o total de RNs do mesmo setor, multiplicado por 100. O mesmo procedimento foi realizado para parturientes acima de 35 anos.

Para o cálculo da taxa de pré-natal tardio, foram selecionados os registros de mães que iniciaram o pré-natal a partir do 4º mês de gestação, os endereços foram georreferenciadas e contabilizadas segundo o setor censitário. Tomou-se no numerador os casos de pré-natal tardio do setor censitário e, no denominador, o total de RNs do mesmo setor, multiplicado por 100.

Com relação a identificação dos locais da LTE, uma parte foi realizada com base no arquivo fornecido pela empresa de transmissão de energia, contendo dados de latitude e longitude para a localização das torres de energia; outra parte da LTE, que não constava no arquivo, foi localizada através do Google Earth™ versão 7.15, onde foram identificados os pontos onde se encontram as torres de energia e

seus respectivos dados de latitude e longitude. Todos os pontos foram georreferenciados nos mapas em *shapefile*.

3.2.7 Análise estatística

Para a escolha do melhor modelo de regressão para verificar a associação entre a variável dependente (AC) e as variáveis independentes (taxa de parturientes adolescentes, taxa de parturientes acima de 35 anos, renda, taxa de pré-natal tardio e proximidade da LTE), previamente verificou-se, através do teste de Lilliefors, se os dados estavam distribuídos de maneira paramétrica. Dada a distribuição não paramétrica, optou-se pela regressão logística. A variável dependente foi dicotomizada em 0 e 1, onde 0 são setores censitários sem casos de AC e 1 são setores censitários com casos de AC. Para a variável independente proximidade da LTE, criou-se uma matriz de distância entre o centroide de cada setor censitário e um ponto mais próximo da LTE, através do programa QGis versão 3.10. Estudos prévios consideraram expostos, locais a menos de 500 metros de distância da LTE. No presente estudo, como a matriz foi criada a partir do centroide, optou-se pela distância de 850 metros, que contemplava todos os setores censitários próximos da LTE. Assim, os setores censitários cujo centroide estava a menos de 850 metros de qualquer ponto da LTE foi considerado exposto e teve o valor 1 atribuído; para o contrário, os setores censitários com centroide a mais de 850 metros da LTE foram considerados não expostos com valor 0 atribuído. As demais variáveis foram dicotomizadas com base na sua mediana, setores censitários com valores da variável independente acima da mediana foram considerados expostos, tendo o valor 1 atribuído a esse setor; e aquelas com o valor abaixo da mediana foram considerados não expostos, tendo o valor 0 atribuído a esse setor. Primeiramente, realizou-se uma análise de regressão logística simples para todas as variáveis independentes, aquelas que apresentaram o valor estatístico de $p \leq 0,20$ foram incluídas em um modelo de regressão logística múltipla, para ambos os modelos, calculou-se a RC com IC de 95%. O programa utilizado na análise de regressão logística foi o EpiInfo™ versão 7.2.

Todas as análises espaciais e de regressão logística descritas, foram realizadas para o total de ACs, para ACs dos sistemas mais prevalentemente afetados (sistema nervoso e sistema musculoesquelético), e para ACs maiores mais prevalentes (FLP e gastroquise). Mapas foram construídos contendo os resultados

com a taxa de incidência de AC segundo setor censitário, Índice de Moran Global, LISA e estatística G, além do mapa com a análise de varredura espacial.

3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa e aprovada sob o parecer 2.856.426, e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética 92477918.0.0000.8527.

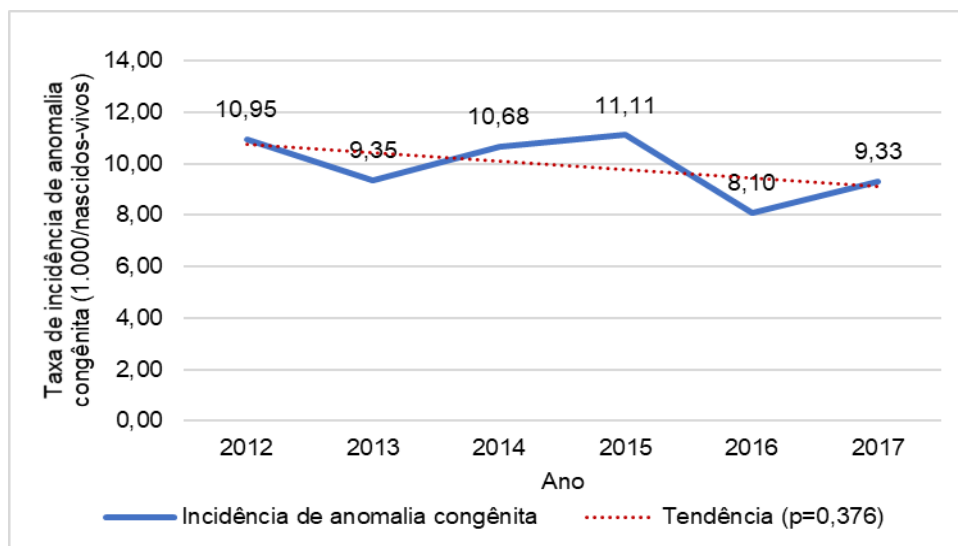
4 RESULTADOS

4.1 PESQUISA 1

4.1.1 Epidemiologia das anomalias congênitas

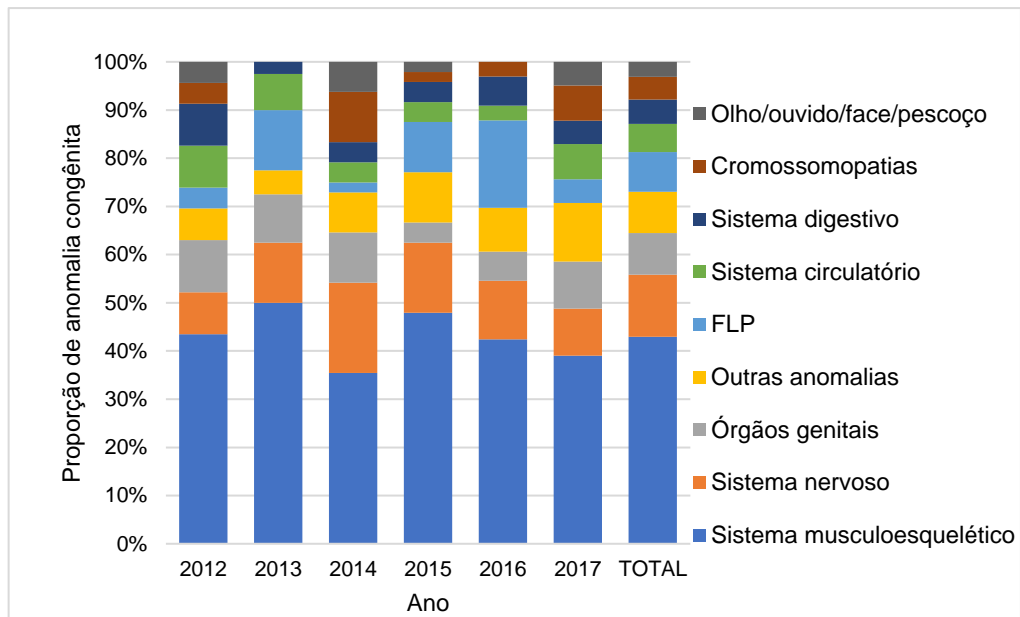
De 2012 a 2017 foram registrados 26.214 nascimentos em Foz do Iguaçu. Trinta e dois (0,12%) registros foram excluídos do estudo devido ao campo vazio ou ignorado para identificação de AC na DNV. Dentre os 26.182 registros remanescentes, foram identificados 230 (0,9%) casos de ACs, dos quais 102 (44,3%) casos de AC maior. A taxa de incidência média de AC no período foi de 9,9/1.000 NV o teste de tendência não se mostrou estatisticamente significativo (Gráfico 1)

Gráfico 1 - Taxa de incidência de anomalia congênita. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



Dos 230 casos de ACs registrados de 2012 a 2017, 110 (42%) correspondem ao sistema musculoesquelético; 33 (12,7%) ao sistema nervoso; 22 (8,5%) a órgãos genitais; 22 (8,5%) a outras anomalias; 21 (8,1%) a FLP; 15 (5,8%) ao sistema circulatório; 13 (5%) ao sistema digestivo; 12 (4,6%) a cromossomopatias; 8 (3%) a olho/ouvido/face/pescoço; 2 (1%) ao sistema urinário; 1 (0,4%) ao sistema respiratório (Gráfico 2). A diferença entre os 230 casos registrados e a somatória dos casos segundo o sistema afetado, se deve aos RNs com múltiplas anomalias.

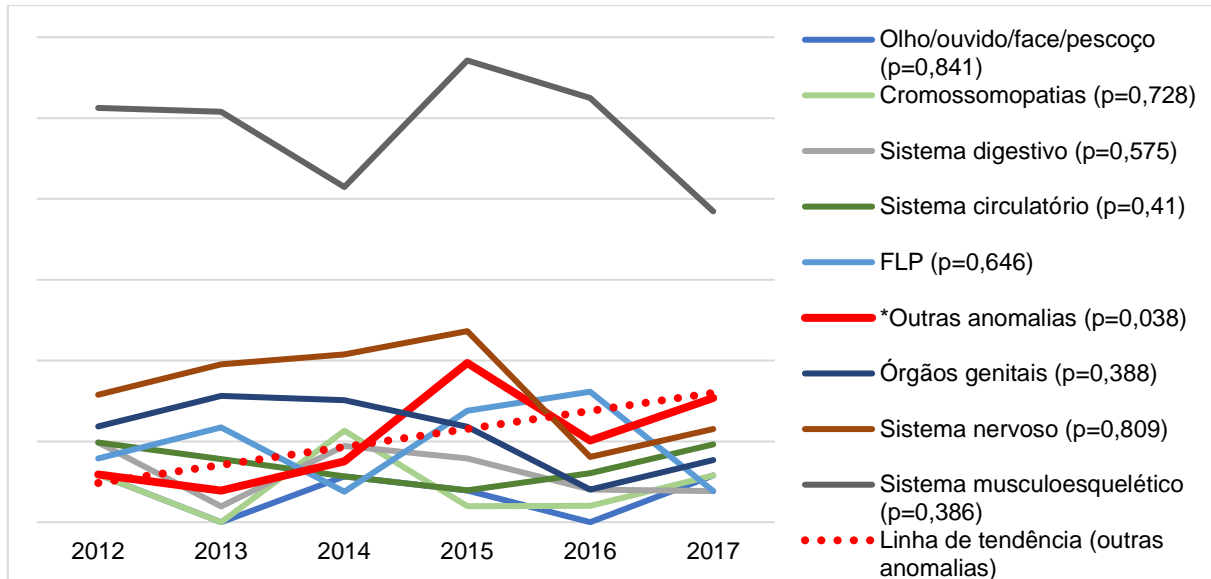
Gráfico 2 - Proporção de anomalia congênita segundo sistema afetado. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



Os sistemas respiratório e urinário não estão representados no gráfico devido ao baixo número de observações.

Apenas a categoria “outras anomalias” apresentou tendência crescente estatisticamente significativa ($p=0,038$) (Gráfico 3). As ACs dessa categoria, incluem ACs não especificadas ($N=6$); ACs especificadas da pele, como acrocordon, anomalias dos dermatoglifos, ceratose folicular, ceratose palmo-plantar herdada, cútis laxa, pênfigo familiar benigno, pregis palmares anormais ($N=4$); AC múltiplas, não classificadas em outra parte ($N=3$); síndromes congênitas especificadas não classificadas em outra parte, como a síndrome de Alport, síndrome de Laurence-Moon e síndrome de Zellweger ($N=2$); outras síndromes congênitas com alterações do esqueleto ($N=2$); reunião de gêmeos, como craniopago, dicéfalo, monstro duplo, pigópago, toracópago ($N=2$); síndromes com AC afetando predominantemente o aspecto da face, como acrocefalopolissindactilia, acrocefalossindactilia, ciclopia, rosto de assobio ($N=1$); outras ACs especificadas ($N=1$); eritrodermia ictiosiforme bulhosa congênita ($N=1$).

Gráfico 3 - Teste de tendência de anomalia congênita segundo sistema afetado. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



*Estatisticamente significativo

**Os sistemas respiratório e urinário não estão representados no gráfico devido ao baixo número de observações.

Com relação as ACs maiores, as maiores taxas observadas foram de FLP (8,11/10.000 NV) e gastrosquise (5,71/10.000 NV) (Tabela 2). Não foram registrados casos de agenesia renal, holoprosencefalia, transposição dos grandes vasos, tetralogia de Fallot, coarctação da aorta, hérnia diafragmática, onfalocele, síndrome de Patau e síndrome de Edwards. A idade materna se mostrou estatisticamente associada à gastrosquise (mínima: 14 anos; média: 20,4 anos; máxima: 29 anos; $p < 0,001$) e a síndrome de Down (mínima: 25 anos; média: 34,7 anos; máxima: 42 anos $p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 2 - Taxa de incidência de anomalia congênita maior por 10.000 nascidos vivos. Foz do Iguaçu, PR – 2012 a 2017

AC maior	N	Taxa/10.000 NV
FLP	21	8,11
Gastrosquise	15	5,71
Espinha bífida	11	4,11
Hidrocefalia	10	3,81
Hipospadia	13	4,96
Síndrome de Down	11	4,16
Anencefalia	7	2,72
Atresia e/ou estenose ano-retal	4	1,55
Atresia e/ou estenose esofageana com ou sem fístula	4	1,55

Tabela 2 - Taxa de incidência de anomalia congênita maior por 10.000 NV. Foz do Iguaçu, PR – 2012 a 2017. (Continuação)

Redução dos membros	3	1,15
Hipoplasia do coração esquerdo	2	0,76
Sexo indeterminado	2	0,76
Atresia e/ou estenose do intestino delgado	1	0,38
Anofialmia/microftalmia	1	0,38
Anotia/microtia	1	0,38
Rim muticístico	1	0,38
Total	107	41,02

Tabela 3 - Associação entre anomalia congênita maior e idade materna. Foz do Iguaçu, PR – 2012 a 2017

	Idade materna			p valor
	Mínima	Média	Máxima	
Sem anomalia congênita maior	12	26,2	62	-
Fenda labial e/ou palatina	17	26,3	37	0,827
Gastrosquise	14	20,4	29	*0,001
Espinha bífida	20	26,1	38	0,989
Hidrocefalia	17	25,2	32	0,723
Hipospadia	19	26,8	39	0,713
Síndrome de Down	25	34,7	42	*0,001
Anencefalia	14	25,6	39	0,713

*Associação estatisticamente significativa

4.1.2 Fatores associados às anomalias congênitas

Com relação às características da população de estudo, a média de idade materna nos RNs com AC foi de 26,1 anos (mínima: 13 anos; máxima 45 anos) e nos RNs sem AC foi de 26,6 (mínima: 12 anos; máxima 62 anos). Quando comparados aos RNs sem AC, aqueles com AC apresentaram uma prevalência maior de mães adolescentes (20% versus 15,23%), mães com idade avançada (15,65% versus 13,20%); raça preta, amarela, parda e indígena (44% versus 38%); sem companheiro (54,15% versus 50,03%); com menos de 8 anos de estudo (26,63% versus 18%); cuja área de ocupação é em serviços de reparação e manutenção (55,1% versus 53,2%), primípara (41,74% versus 38,77%); iniciaram o pré-natal após o 1º trimestre (23,11% versus 16,02%); realizaram menos consultas pré-natais (35,8% versus 33,2%); realizaram parto cesárea (65,65% versus 54,04%); RN prematuro (17,6% versus 10,3%); RN baixo peso (22,61% versus 7,28%); RN com baixo escore

de Apgar no 1º minuto (25,65% versus 5,13%); RN do sexo masculino (57,21% versus 51,11%) (Tabela 4).

As variáveis idade materna, área de ocupação materna, início do pré-natal, tipo de parto, idade gestacional, peso, escore de Apgar no 1º minuto e sexo apresentaram $p \leq 0,20$ na análise de Qui-quadrado e foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla.

Os fatores associados às ACs na regressão logística múltipla foram início do pré-natal após o primeiro trimestre (RC 1,59; IC 95% 1,15-2,20; $p=0,004$); parto cesárea (RC 1,66; IC 95% 1,24-2,22; $p < 0,001$); RN prematuro (RC 23,5; IC 95% 1,71-3,22; $p < 0,001$); RN do sexo masculino (RC 1,31; IC 95% 1,01-1,72; $p=0,48$); RN baixo peso (RC 2,57; IC 95% 1,69-3,93; $p < 0,05$); RN com baixo escore de Apgar no 1º minuto (RC 5,17; IC 95% 3,73-7,16; $p < 0,001$) (Tabela 5).

Tabela 4 - Descrição da população de estudo e análise univariada. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017

	Com AC		Sem AC		p-valor*
	N	%	N	%	
Idade materna					0,047
Adolescente	46	20	3954	15,23	
Adulta jovem	148	64,35	18572	71,56	
Idade avançada	36	15,65	3426	13,20	
Raça materna					0,256
Branca	128	55,65	16003	61,91	
Preta	9	3,91	620	2,40	
Amarela	3	1,30	172	0,67	
Parda	90	39,13	9011	34,86	
indígena	0	0	20	0,08	
Estado civil					0,214
Com companheiro	105	45,85	12917	49,97	
Sem companheiro	124	54,15	12932	50,03	
Escolaridade					0,526
Nenhuma	2	0,87	199	0,77	
De 1 a 3 anos	6	2,62	640	2,47	
De 4 a 7 anos	53	23,14	4737	18,27	
De 8 a 11 anos	116	50,66	14334	55,27	
Acima de 12	52	22,71	5994	23,11	
Área da ocupação materna					0,121

Tabela 4 - Descrição da população de estudo e análise univariada. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017. (Continuação)

Forças armadas	0	0	17	0,07
Poder público, dirigentes e gerentes	5	2,21	896	3,49
Ciências e artes	15	6,14	2339	9,11
Técnicas de nível médio	20	8,81	1567	6,11
Administrativo	16	7,05	2321	9,04
Comércio	37	16,30	4408	17,17
Agropecuária e pesca	1	0,44	19	0,07
Produção de bens e serviços industriais	7	3,09	464	1,81
Serviço de reparação e manutenção	126	55,1	13635	53,2
Paridade				0,377
Primípara	96	41,74	10045	38,77
Múltipara	134	58,26	15863	61,23
Filhos mortos				0,38
Nenhum	181	78,70	20928	80,96
Pelo menos 1	49	21,30	4923	19,04
Nacionalidade materna				0,50
Brasileira	211	91,74	23469	90,43
Não brasileira	19	8,26	2483	9,57
Tipo de gestação				0,848
Única	224	97,39	25405	97,93
Gemelar	6	2,61	538	2,07
Início do pré-natal				0,003
1º trimestre	173	76,89	21265	83,98
Após o 1º trimestre	52	23,11	4057	16,02
Consultas pré-natais				0,26
Nenhuma	0	0	84	0,32
De 1 a 3	24	10,62	1934	7,4
De 4 a 6	57	25,22	6369	24,5
Acima de 7	145	64,16	17321	66,74
Tipo de parto				0,001
Vaginal	79	34,35	11928	45,96
Cesárea	151	65,65	14023	54,04
Idade gestacional				<0,001
Prematuro	50	17,6	2684	10,3
Termo	173	60,9	21832	69,42
Pós-termo	57	20,1	6369	20,25
Peso				<0,001
Baixo peso	52	22,61	1889	7,28
Peso adequado	178	77,39	24059	92,72
Escore de Apgar no 1º minuto				<0,001
Alto	171	74,35	24563	94,87

Tabela 4 - Descrição da população de estudo e análise univariada. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017. (Continuação)

Baixo	59	25,65	1327	5,13	
Sexo					0,066
Feminino	98	42,79	12688	48,89	
Masculino	131	57,21	13264	51,11	

* p valor estimado através do teste de Qui-quadrado

Tabela 5 – Análise de regressão logística múltipla dos fatores associados às anomalias congênitas em Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017

	RC	IC 95%	p-valor
Idade materna			
Adolescente	1,28	0,89 – 1,85	0,175
Adulta jovem	1,00	-	-
Idade avançada	1,14	0,77 – 1,66	0,5
Área de ocupação materna			
Cargos altos	1,00	-	-
Cargos baixos	1,14	0,86 – 1,52	0,351
Início do pré-natal			
1º trimestre	1,00	-	-
Após o 1º trimestre	1,59	1,15 – 2,20	*0,004
Tipo de parto			
Vaginal	1,00	-	-
Cesárea	1,66	1,24 – 2,22	*<0,001
Idade gestacional			
Prematuro	23,50	1,71 – 3,22	*<0,001
Termo	1,00	-	-
Pós termo	1,12	0,83 – 1,52	0,427
Sexo			
Feminino	1,00	-	-
Masculino	1,31	1,01 – 1,72	*0,048
Peso			
Baixo peso	2,57	1,69 – 3,93	*0,050
Peso adequado	1,00	-	-
Escore de Apgar no 1º minuto			
Baixo	5,17	3,73 – 7,16	*<0,001
Alto	1,00	-	-

*Estatisticamente associado

4.2 PESQUISA 2

Foram analisados 320 setores censitários urbanos em Foz do Iguaçu. As taxas de incidência de todas as ACs não estavam distribuídas de maneira uniforme

no município (mínima=0; máxima=60; média= 9,1; desvio padrão=12,1), o setor censitário com a maior taxa fica localizado no distrito sanitário norte. O diagrama de dispersão de Moran não mostrou autocorrelação espacial entre as taxas de incidência de ACs, indicando independência espacial (Moran I= 0,045; $p=0,063$). O LISA identificou 12 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto – Alto, enquanto a estatística G identificou 22 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto (Figura 5).

Os setores censitários com as maiores taxas de incidência de ACs do sistema nervoso estavam localizados no distrito sanitário norte (mínima=0; máxima=30,3; média 1,07; desvio padrão=3,9). O diagrama de dispersão de Moran não mostrou autocorrelação espacial entre as taxas de incidência de ACs do sistema nervoso, indicando independência espacial (Moran I= 0,025; $p=0,157$). O LISA identificou 2 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto – Alto, enquanto a estatística G identificou 26 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto (Figura 6).

Os setores censitários com as maiores taxas de incidência de ACs do sistema musculoesquelético estavam localizados nos distritos sanitários leste e sul (mínima=0; máxima=52,6; média 4,48; desvio padrão=9,50). O diagrama de dispersão de Moran não mostrou autocorrelação espacial entre as taxas de incidência de ACs do sistema musculoesquelético, indicando independência espacial (Moran I= 0,023; $p=0,186$). O LISA identificou 2 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto – Alto, enquanto a estatística G identificou 12 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto (Figura 7).

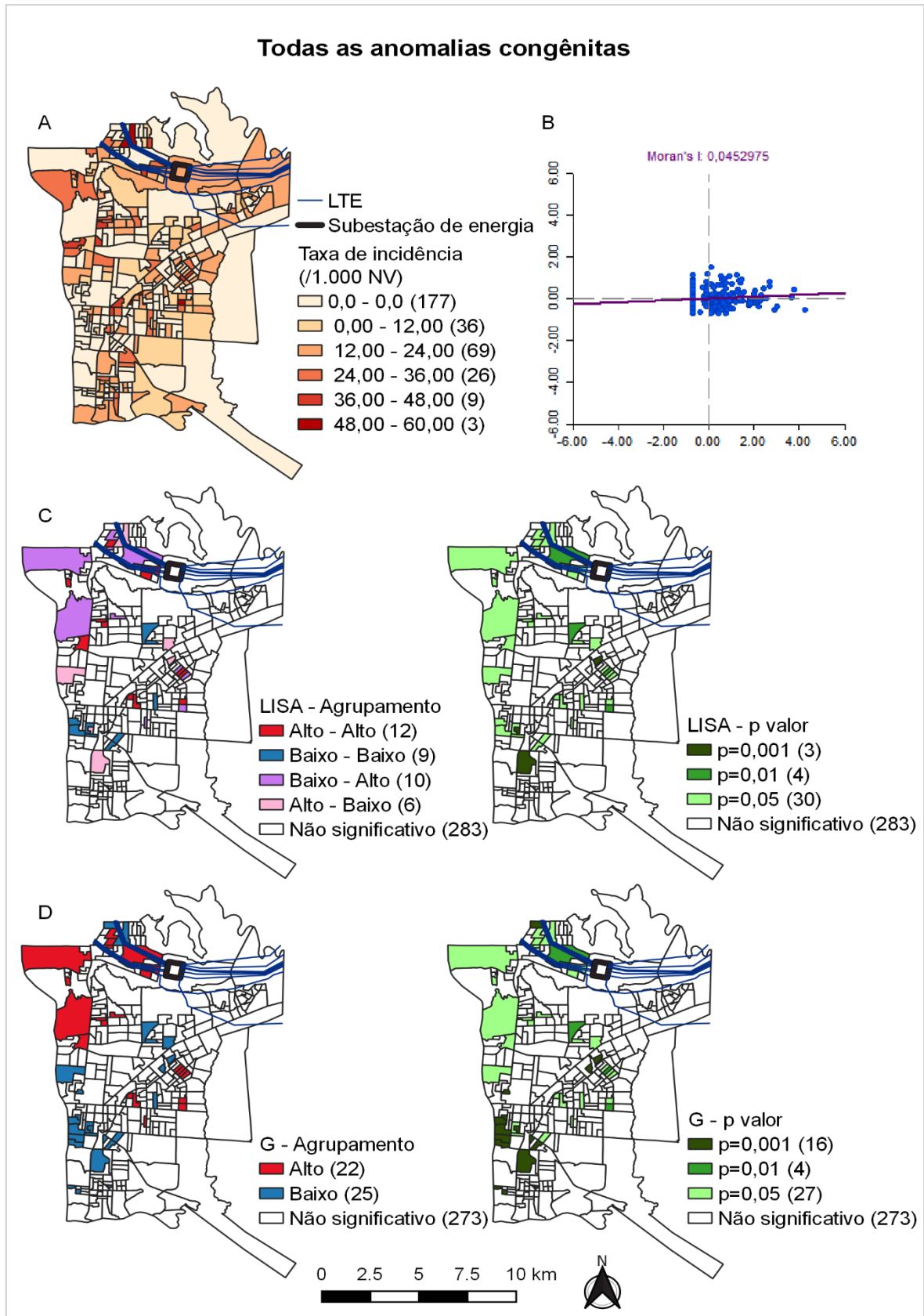
Com relação as ACs maiores mais prevalentes, o setor censitário com a maior taxa de FLP estava localizado no distrito sanitário norte (mínima=0; máxima=39,2; média 0,84; desvio padrão=3,88). O diagrama de dispersão de Moran não mostrou autocorrelação espacial entre as taxas de incidência de FLP, indicando independência espacial (Moran I= 0,0003; $p=0,391$). O LISA não identificou agrupamentos Alto – Alto, entretanto, a estatística G identificou 24 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto de FLP (Figura 8).

A maior taxa de gastrosquise, foi observada em um setor censitário localizado no distrito sanitário norte (mínima=0; máxima=20; média 0,51; desvio

padrão=2,54). O diagrama de dispersão de Moran não mostrou autocorrelação espacial entre as taxas de incidência de gastroquise, indicando independência espacial (Moran I= 0,006; p=0,319). O LISA não identificou agrupamentos Alto – Alto, já a estatística G identificou 29 setores censitários envolvidos em agrupamento Alto de gastroquise (Figura 9).

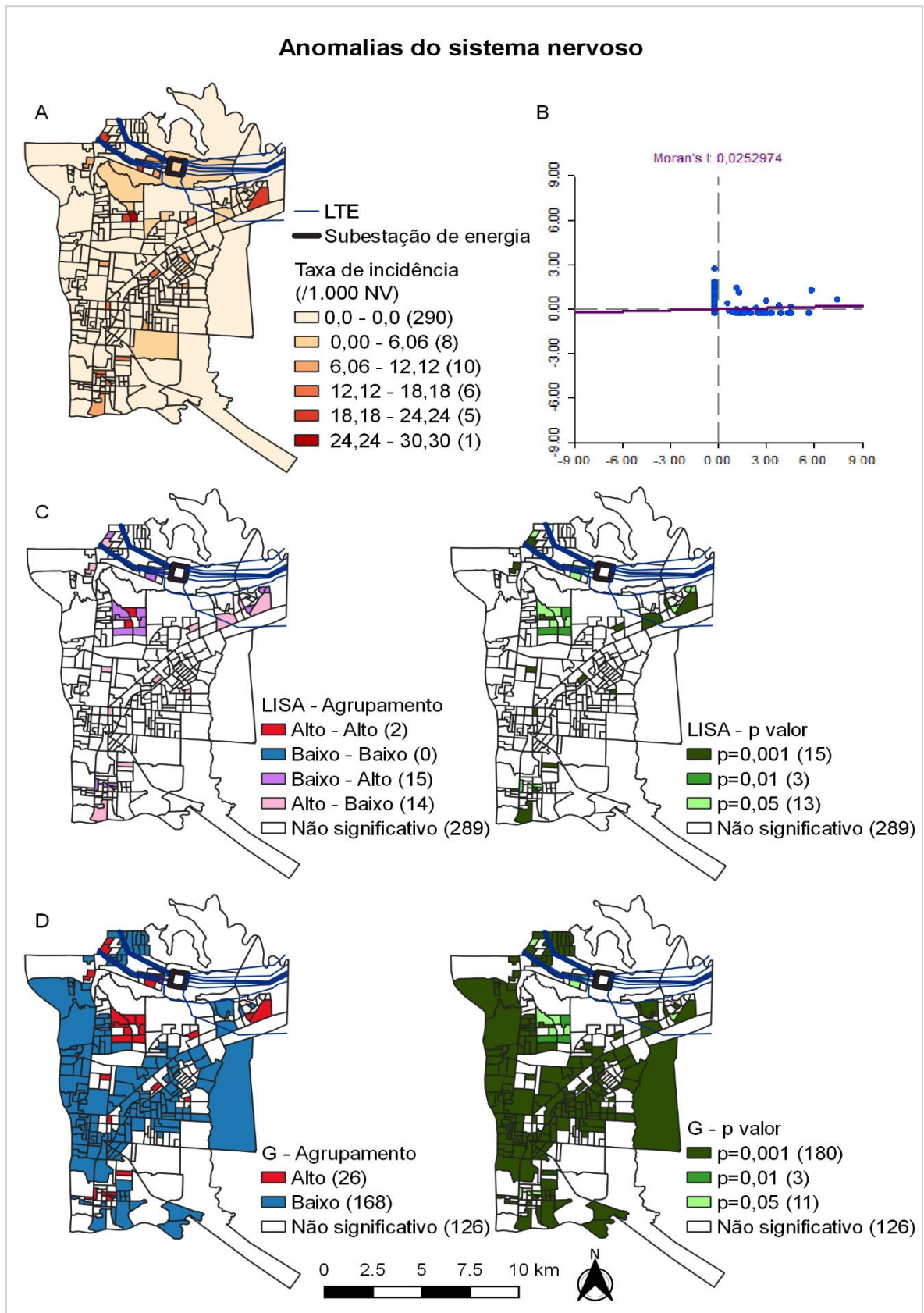
A análise de varredura espacial foi aplicada em todas as categorias de ACs estudadas, entretanto se mostrou estatisticamente significativa apenas para gastroquise, onde identificou uma região de baixo risco para esse tipo de AC (RR=0; p=0,035). Essa região de baixo risco para gastroquise compreende o distrito sanitário sul e parte dos distritos leste e oeste (Figura 10).

Figura 5 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de todas as anomalias congênitas. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



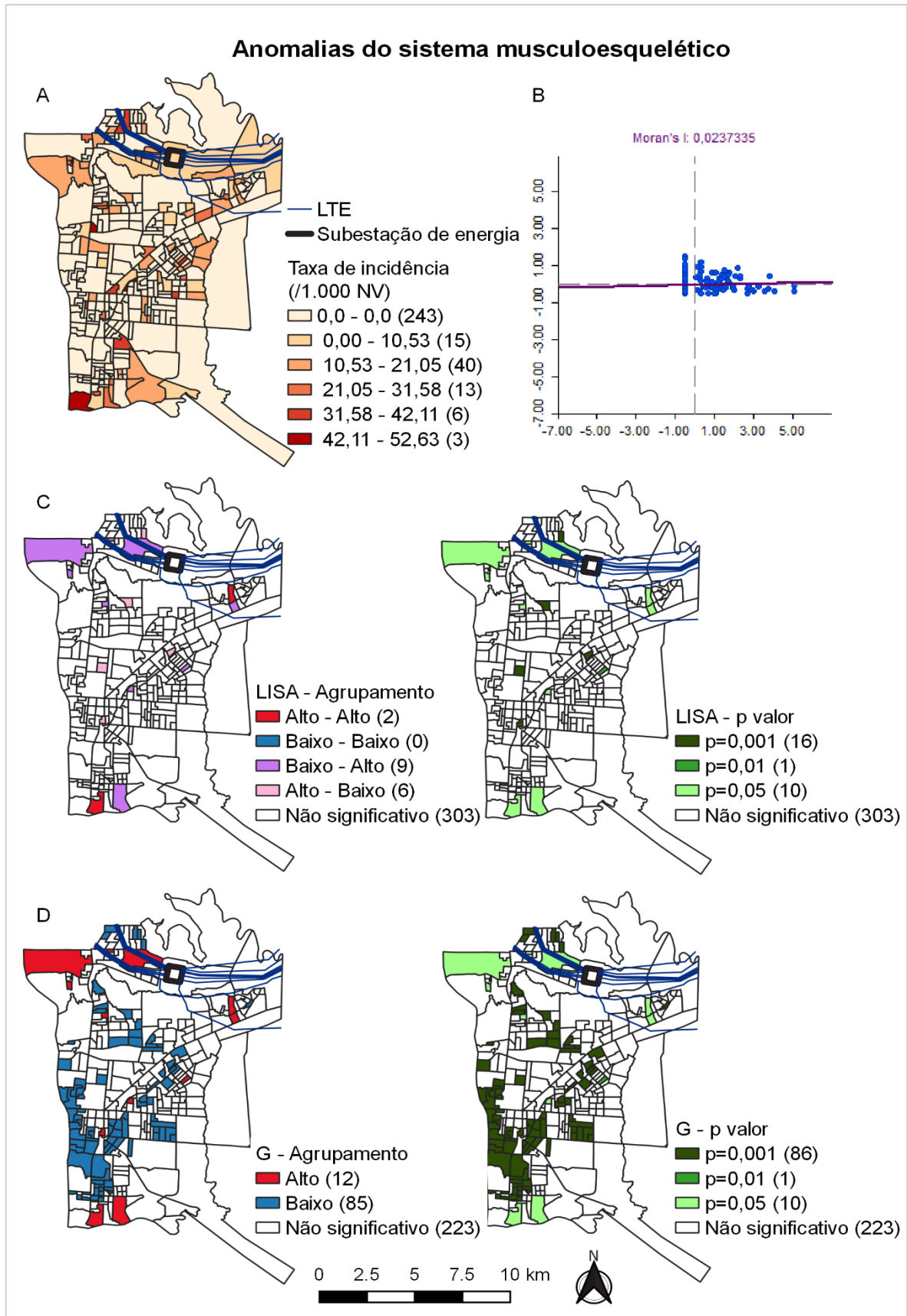
A – Taxa de incidência; B – diagrama de dispersão de Moran; C – análise de LISA; D – análise de G

Figura 6 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de anomalias do sistema nervoso. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



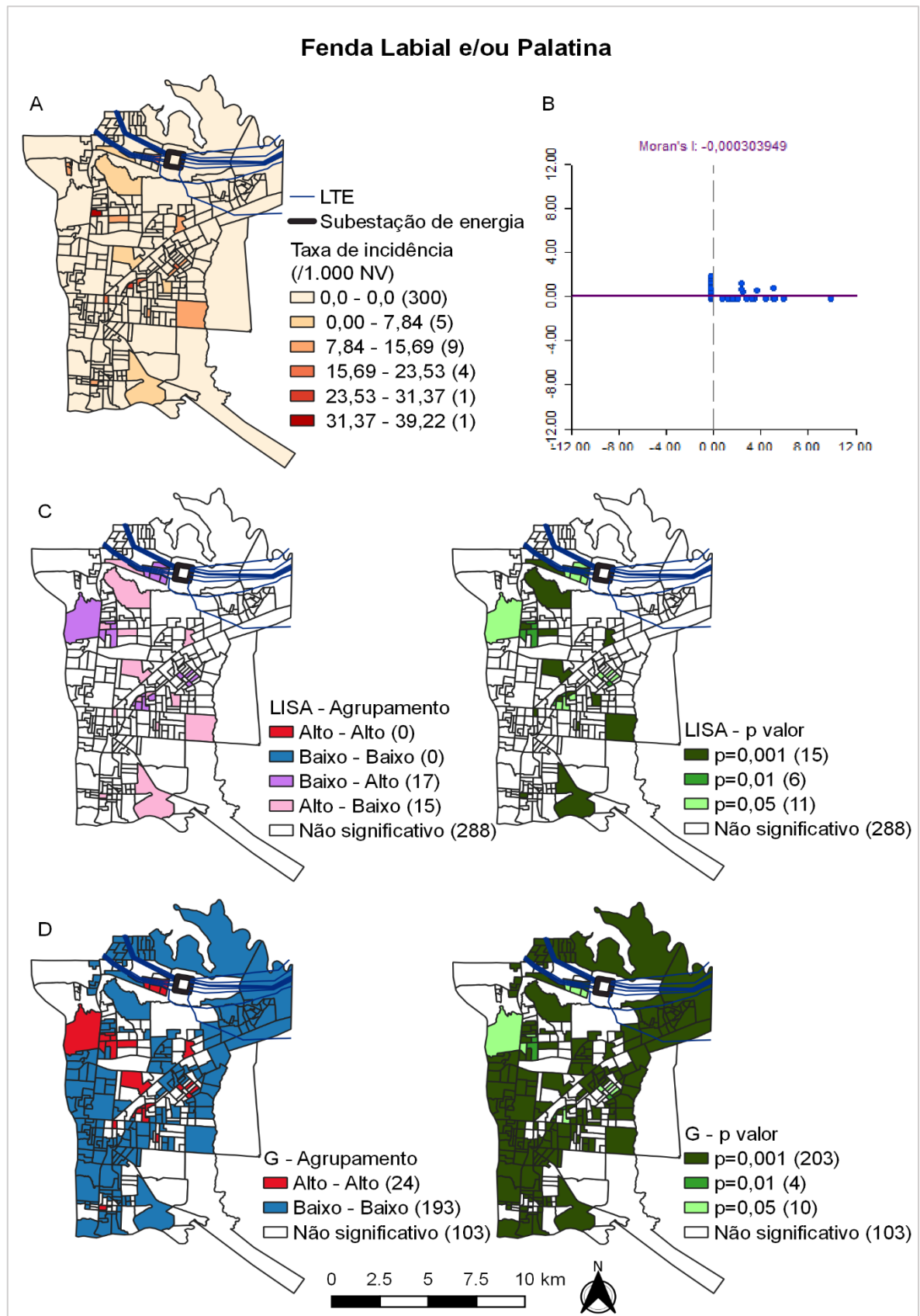
A – Taxa de incidência; B – diagrama de dispersão de Moran; C – análise de LISA; D – análise de G

Figura 7 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de anomalias do sistema musculoesquelético. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



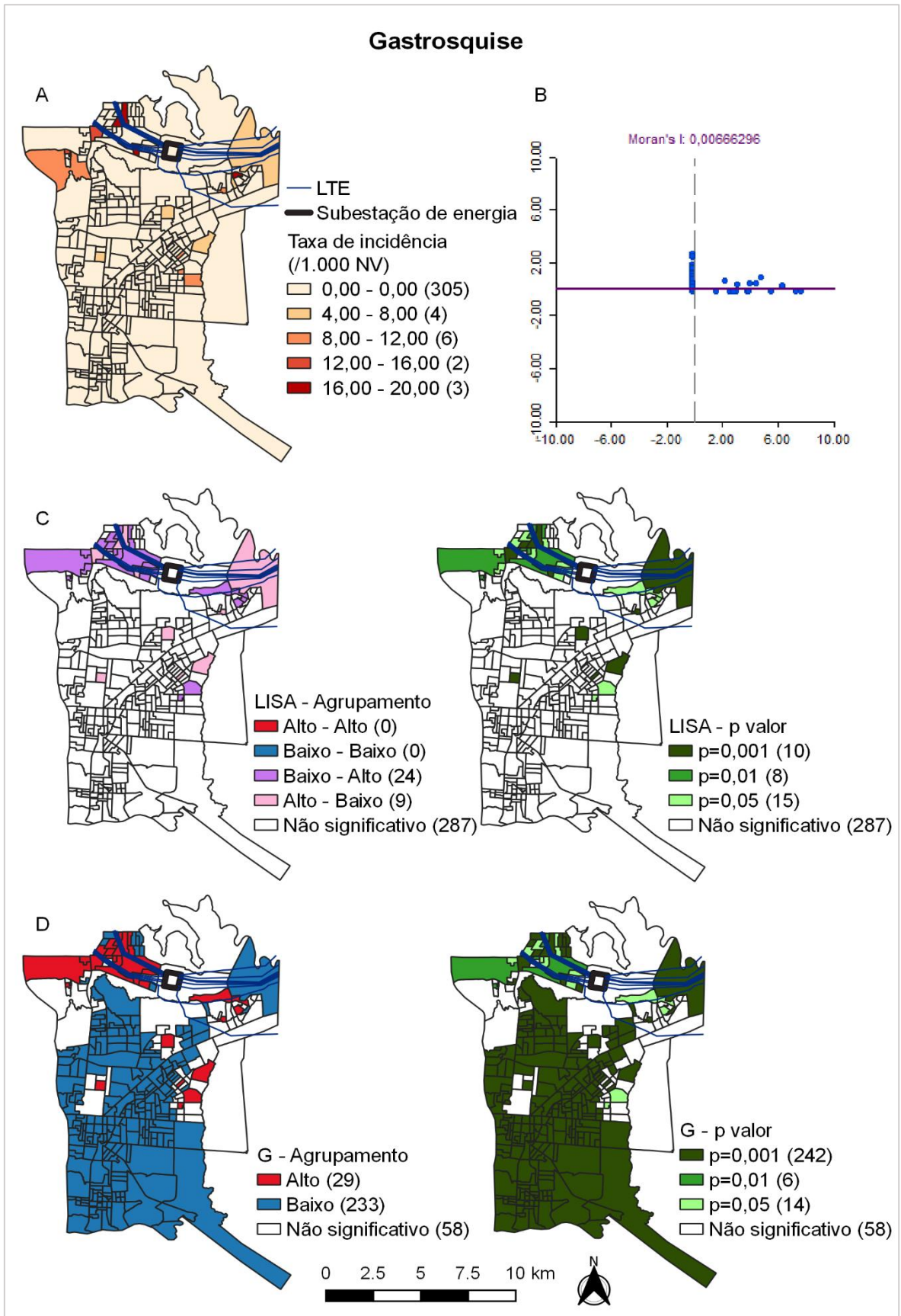
A – Taxa de incidência; B – diagrama de dispersão de Moran; C – análise de LISA; D – análise de G

Figura 8 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de Fenda Labial e/ou Palatina. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



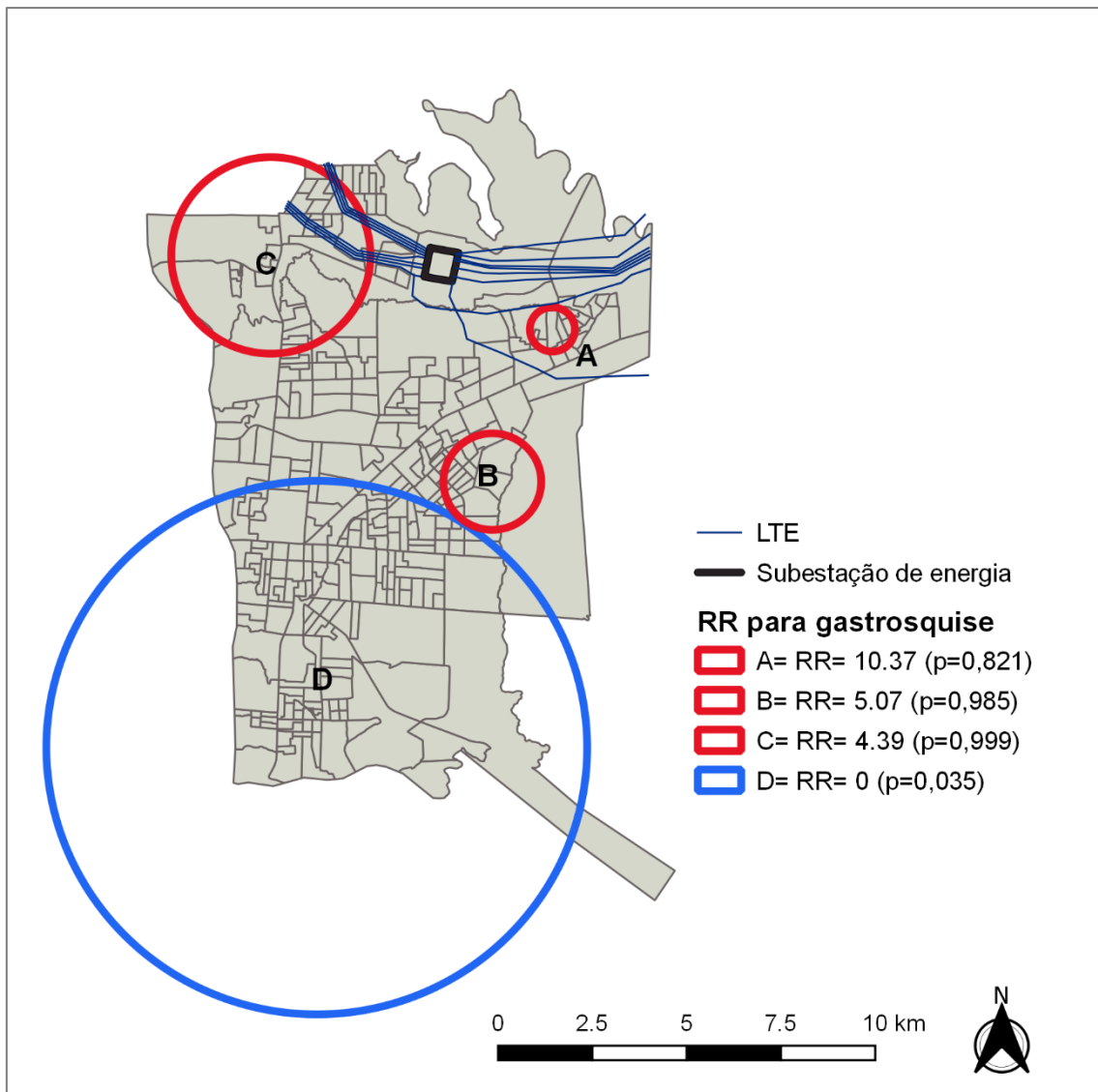
A – Taxa de incidência; B – diagrama de dispersão de Moran; C – análise de LISA; D – análise de G

Figura 9 - Análise exploratória e de autocorrelação para dados espaciais de gastroquise. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



A – Taxa de incidência; B – diagrama de dispersão de Moran; C – análise de LISA; D – análise de G

Figura 10 - Áreas com RR para gastroesquise. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017



Com relação a análise de regressão logística aplicada ao total de ACs, as variáveis incluídas no modelo múltiplo foram a taxa de parturientes adolescentes, taxa de parturientes acima de 35 anos e população com renda acima de 5 salários mínimos. Na regressão logística simples, a variável população com renda acima de 5 salários mínimos (RC 0,56; IC 95% 0,36-0,88; $p = 0,013$) mostrou associação estatisticamente significativa com o desfecho, na análise múltipla não foi observado o mesmo efeito (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação entre incidência de todas as anomalias congênitas e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017

	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	RC	IC95%	p valor	RC	IC95%	p valor
Taxa de parturientes adolescentes	1,49	0,96 – 2,33	0,074	1,09	0,64 – 1,87	0,731
Taxa de parturientes acima de 35 anos	0,64	0,41 – 1,01	0,056	0,77	0,47 – 1,24	0,297
População sem renda	1,11	0,71 – 1,72	0,640	-	-	-
População com renda acima de 5 salários mínimos	0,56	0,36 – 0,88	*0,013	0,65	0,38 – 1,11	0,114
Taxa de pré-natal tardio	0,96	0,61 – 1,49	0,857	-	-	-
Proximidade da LTE	1,42	0,75 – 2,65	0,271	-	-	-

*Estatisticamente associado

Para as ACs do sistema nervoso, as variáveis incluídas no modelo de regressão logística múltipla foram população com renda acima de 5 salários mínimos, taxa de pré-natal tardio e proximidade da LTE. Não foram observadas associações estatisticamente significativas nas análises simples e/ou múltiplas (Tabela 7).

Tabela 7 - Associação entre incidência de anomalias do sistema nervoso e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017

	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	RC	IC95%	p valor	RC	IC95%	p valor
Taxa de parturientes adolescentes	1,17	0,55 – 2,49	0,673	-	-	-
Taxa de parturientes acima de 35 anos	1,00	0,47 – 2,12	1,000	-	-	-
População sem renda	1,29	0,60 – 2,74	0,504	-	-	-
População com renda acima de 5 salários mínimos	0,55	0,25 – 1,20	0,130	0,54	0,23 – 1,27	0,160

Tabela 7 - Associação entre incidência de anomalias do sistema nervoso e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017. (Continuação)

Taxa de pré-natal tardio	0,57	0,25 – 1,26	0,173	0,48	0,21 – 1,08	0,079
Proximidade da LTE	1,95	0,78 – 4,87	0,142	1,71	0,64 – 4,54	0,280

Para as ACs do sistema musculoesquelético, as variáveis incluídas no modelo de regressão logística múltipla foram a taxa de parturientes adolescentes, taxa de parturientes acima de 35 anos, população sem renda, população com renda acima de 5 salários mínimos e proximidade da LTE. Na regressão logística simples as variáveis taxa de parturientes adolescentes (RC 2,11; IC 95% 1,24-3,58; $p = 0,005$), taxa de parturientes acima de 35 anos (RC 0,51; IC 95% 0,30-0,87; $p = 0,013$), população com renda acima de 5 salários mínimos (RC 0,45; IC 95% 0,26-0,77; $p = 0,003$) e proximidade da LTE (RC 2,62; IC 95% 1,36-5,04; $p = 0,003$) mostraram associação estatisticamente significativa com o desfecho, fato não observado na análise múltipla (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre incidência de anomalias do sistema musculoesquelético e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017

	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	RC	IC95%	p valor	RC	IC95%	p valor
Taxa de parturientes adolescentes	2,11	1,24 – 3,58	*0,005	1,32	0,69 – 2,52	0,389
Taxa de parturientes acima de 35 anos	0,51	0,30 – 0,87	*0,013	0,68	0,38 – 1,21	0,192
População sem renda	1,45	0,86 – 2,42	0,156	1,28	0,75 – 2,18	0,3591
População com renda acima de 5 salários mínimos	0,45	0,26 – 0,77	*0,003	0,71	0,37 – 1,36	0,307
Taxa de pré-natal tardio	1,32	0,79 – 2,21	0,281	-	-	-
Proximidade da LTE	2,62	1,36 – 5,04	*0,003	1,88	0,93 – 3,80	0,078

*Estatisticamente associado

Para FLP não foi aplicado o modelo de regressão logística múltipla, já que apenas a variável taxa de parturientes adolescentes apresentou o valor estatístico de $p \leq 0,20$ na regressão logística simples (Tabela 9).

Tabela 9 - Associação entre incidência de fenda labial e/ou palatina e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017

	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	RC	IC95%	p valor	RC	IC95%	p valor
Taxa de parturientes adolescentes	1,96	0,76 – 5,04	0,164	-	-	-
Taxa de parturientes acima de 35 anos	1,24	0,49 – 3,07	0,645	-	-	-
População sem renda	1,38	0,55 – 3,42	0,489	-	-	-
População com renda acima de 5 salários mínimos	0,66	0,26 – 1,65	0,374	-	-	-
Taxa de pré-natal tardio	1,22	0,49 – 3,02	0,664	-	-	-
Proximidade da LTE	0,65	0,14 – 2,88	0,569	-	-	-

Para gastrosquise, as variáveis incluídas no modelo de regressão logística múltipla foram a taxa de parturientes adolescentes, taxa de parturientes acima de 35 anos, população com renda acima de 5 salários mínimos e proximidade da LTE. Na regressão logística simples as variáveis taxa de parturientes adolescentes (RC 7,07; IC 95% 1,57-31,89; $p = 0,010$), taxa de parturientes acima de 35 anos (RC 0,23; IC 95% 0,06-0,85; $p = 0,027$), população com renda acima de 5 salários mínimos (RC 0,23; IC 95% 0,06-0,86; $p = 0,029$) e proximidade da LTE (RC 5,96; IC 95% 2,05-17,37; $p = 0,001$), mostraram associação estatisticamente significativa com o desfecho. Na análise múltipla apenas a proximidade da LTE (RC 3,47; IC 95% 1,11-10,79; $p = 0,031$) manteve essa associação positiva (Tabela 10).

Tabela 10 - Associação entre incidência de gastroquise e variáveis sociodemográficas e ambientais. Foz do Iguaçu, PR - 2012 a 2017

	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	RC	IC95%	p valor	RC	IC95%	p valor
Taxa de parturientes adolescentes	7,07	1,57 – 31,89	*0,010	3,38	0,63 – 18,07	0,153
Taxa de parturientes acima de 35 anos	0,23	0,06 – 0,85	*0,027	0,38	0,10 – 1,48	0,167
População sem renda	0,96	0,34 – 2,72	0,947	-	-	-
População com renda acima de 5 salários mínimos	0,23	0,06 – 0,86	*0,029	0,77	0,18 – 3,35	0,736
Taxa de pré-natal tardio	1,40	0,49 – 3,96	0,524	-	-	-
Proximidade da LTE	5,96	2,05 – 17,37	*0,001	3,47	1,11 – 10,79	*0,031

*Estatisticamente associado

5 DISCUSSÃO

O objetivo dessa pesquisa foi descrever a epidemiologia e os fatores maternos e ambientais associados às ACs em Foz do Iguaçu. Esse foi o primeiro estudo a investigar a associação entre residência materna próxima a LTE e incidência de ACs nesse município.

A taxa de incidência média de AC no município no período de 2012 a 2017 foi de 9,9/1.000 NV. O sistema mais predominantemente afetado foi o sistema musculoesquelético e as ACs maiores mais prevalentes foram FLP e gastroquise. Os fatores associados às ACs foram início do pré-natal após o primeiro trimestre, parto cesárea, RN prematuro, RN do sexo masculino, RN baixo peso e RN com baixo escore de Apgar no 1º minuto. Não foi observada autocorrelação espacial global entre as taxas de ACs totais, ACs do sistema nervoso, ACs do sistema musculoesquelético, FLP ou gastroquise, indicando a um nível global, independência espacial. A região sanitária que mais apresentou áreas de hot spot para todas as categorias de ACs estudadas foi a região norte. Com relação aos fatores socioambientais analisados, observou-se apenas uma associação positiva entre taxa de incidência de gastroquise e proximidade da LTE.

A prevalência total de ACs observada nesse estudo se manteve próxima aos resultados de outros trabalhos que utilizaram o SINASC como fonte de dados, e apresentaram prevalências de menos de 2% de ACs (QUEIROZ et al., 2015; COSME; LIMA; BARBOSA, 2017; SILVA et al., 2018). Os sistemas mais afetados variam de acordo com a região e a fonte de dados, mas em geral o sistema musculoesquelético é um dos mais prevalentes, o que pode estar relacionado à facilidade de diagnóstico, já que esse tipo de AC é visível ao exame físico no momento do nascimento (ANDRADE et al., 2017; COSME; LIMA; BARBOSA, 2017). Ao contrário, as ACs do sistema circulatório, além de serem mais difíceis de serem diagnosticadas, podem se manifestar em outros estágios do desenvolvimento (FERNANDES et al., 2016), isso pode explicar sua baixa prevalência nesse estudo, já que a DNV é preenchida no momento do nascimento.

As ACs que afetam o sistema nervoso constituem importante causa de morbimortalidade. Estão entre os resultados mais comuns resultantes de uma interação complexa entre vários genes e fatores ambientais pouco compreendidos

(HADZAGIC-CATIBUSIC et al., 2008). Os suplementos vitamínicos pré-natais que contêm ácido fólico parecem reduzir a incidência de defeitos do tubo neural (STERNBERG, 2003). Neste sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tornou obrigatória a fortificação de grãos e farináceos com o ácido fólico como ação preventiva para as patologias do tubo neural e da mielomeningocele (ANVISA, 2002). Quando não é possível prevenir esse tipo de AC, o aconselhamento adequado para casos positivos, pode minimizar o impacto social e familiar. Além disso, dependendo da AC, pode ser necessário, desde intervenções cirúrgicas intrauterinas, até a interrupção da gestação. Na presente pesquisa, o sistema nervoso foi o segundo mais prevalentemente afetado, sendo que anencefalia e espinha bífida apresentaram taxas de incidência maiores que as observadas em outros estudos, variando de 0,7/10.000 NV a 2,06/10.000 NV e 1,30/10.000 NV a 3,50/10.000 NV, respectivamente (KIM et al., 2013; SARKAR et al., 2017; ST. LOUIS et al., 2017; KIRBY, 2017; SILVA et al., 2018).

O início do pré-natal após o primeiro trimestre está associado ao desfecho nessa pesquisa, de modo que RNs com AC tem mais chances de que a mãe tenha iniciado o pré-natal tardiamente. Essa é uma relevante associação que enfatiza a importância não apenas do pré-natal mas do início precoce dele, que permite a identificação e o controle de fatores de risco para o desenvolvimento anormal embrionário e/ou fetal, já que a maioria das ACs tem sua origem no período entre a 3^o e a 8^o semana de gestação. Esses fatores de risco podem incluir doenças maternas e infecciosas, hábitos maternos nocivos, má nutrição, e exposição a um ambiente de trabalho insalubre, sendo que a identificação precoce da gestação e a procura por acompanhamento profissional pode prevenir efeitos adversos na gestação através do controle desses fatores de risco (SANTOS; MOTA, 2005). A maioria dos estudos que utilizou a variável pré-natal, se concentrou em verificar apenas o número de consultas pré-natais (CALONE et al., 2009; REIS; SANTOS; MENDES, 2011; ANDRADE et al., 2017), entretanto, consideramos que a variável início do pré-natal é mais adequada na investigação dos fatores de risco para AC, já que ele pode prevenir outros fatores de risco.

Pensando na prevenção das ACs, tão importante quanto o início precoce do pré-natal, é o planejamento da gestação, que além de contribuir para que a mãe abandone possíveis hábitos nocivos e passe a adotar um estilo de vida mais

saudável, incluindo o uso de alguns suplementos, como o ácido fólico, também faz com que a mãe detecte a gestação mais precocemente e conseqüentemente inicie o pré-natal mais rápido.

Apesar das ações de planejamento familiar estarem mais comumente voltadas para a prevenção da gestação, a lei federal 9.263/96, estabelece que o *“planejamento familiar é direito de todo o cidadão e se caracteriza pelo conjunto de ações de regulação da fecundidade que garanta direitos iguais de constituição, limitação ou aumento da prole pela mulher, pelo homem ou pelo casal”* (BRASIL, 1996). Em outras palavras, planejamento familiar é garantir à família o direito de ter quantos filhos quiser, no momento que lhe for mais conveniente, com toda a assistência necessária para garantir isso integralmente. Na prática, pensando na prevenção primária das ACs, as ações de planejamento familiar poderiam contemplar ações de educação em saúde que incluam recomendações sobre medidas a serem tomadas antes da concepção, que poderiam prevenir ACs nos conceptos. No capítulo 23 do Manual global sobre planejamento familiar para profissionais e serviços de saúde, que discorre sobre saúde materna e neonatal, é possível encontrar orientações que embasam ações de planejamento familiar voltadas para educação em saúde com vistas a gerar um concepto saudável, como por exemplo, a adoção de uma dieta saudável e equilibrada, além de suplementação com ácido fólico e ferro (OMS, 2018).

No Brasil, as ACs são a segunda causa de mortalidade na infância (FRANÇA et al., 2017). Os efeitos adversos das ACs nos RNs observados nessa pesquisa, como prematuridade, baixo peso e baixo escore de Apgar no 1º minuto são conseqüências já bem estabelecidas na literatura (REIS; SANTOS; MENDES, 2011; COSME; LIMA; BARBOSA, 2017; SILVA et al., 2018). Além da morbidade causada pela respectiva AC, o RN ainda pode ter outras complicações, como afecções perinatais devido principalmente a prematuridade. Entretanto, é importante observar que em alguns fetos com AC incompatível com a vida, é aconselhável a interrupção da gestação ou um parto precoce, o que pode ter aumentado a prevalência de RNs com AC prematuros nessa pesquisa.

As ACs do sistema urinário e genital estão intimamente relacionadas entre si em razão da formação embriológica (NORONHA et al., 2003) e geralmente são mais frequentes no sexo masculino em razão da maior complexidade da formação

da genitália interna e externa masculina (DE PAULA, 2015). Nessa pesquisa, os órgãos genitais foram o terceiro mais prevalentemente afetado, sendo que dos 22 casos, 21 eram do sexo masculino, o que pode explicar, em parte, a associação entre sexo masculino e ACs totais encontrada no presente estudo.

Embora não seja uma das principais causas de mortalidade, FLP causa morbidade considerável às crianças afetadas e impõe um risco financeiro substancial para as famílias e os sistemas de saúde. No Brasil, 2.794 procedimentos cirúrgicos foram realizados para reparo de FLP entre 2009 e 2013, com custos acima de 4 milhões de reais (SOUSA; RONCALLI, 2017). A prevalência de FLP observada em Foz do Iguaçu foi de 8,11/10.000 NV, próxima à taxa de 8,23/10.000 NV observada na região sul, que possui a maior taxa de FLP no Brasil. Regiões como o nordeste e o sudeste apresentam taxas de 4,55/10.000 NV e 6,18 / 10.000 NV, respectivamente (FIGUEIRÊDO et al., 2011; SOUSA; RONCALLI, 2017). Apesar da etiologia de FLP ser complexa, estudos anteriores sugerem uma relação com o consumo de tabaco e álcool (BILLE et al., 2007; DIXON et al., 2011). Considerando que os residentes de Foz do Iguaçu tem fácil acesso ao tabaco e a bebidas alcoólicas a um baixo custo vendidos no Paraguai, pesquisas que investiguem a prevalência de gestantes tabagistas e alcoolistas, bem como a composição e qualidade desses produtos nocivos comercializados, poderiam ajudar a compreender melhor os determinantes de FLP no município.

Com relação a análise espacial e os fatores socioambientais analisados, em geral, setores censitários com renda acima de 5 salários mínimos foram um fator protetor contra a taxa de incidência de AC. Sabe-se que a renda é um importante determinante social da saúde (FIORATI; ARCÊNCIO; DE SOUZA, 2016), especificamente na prevenção de ACs ela pode propiciar mais acesso à informação, serviços de saúde, melhor nutrição e trabalho em condições menos insalubres. Geograficamente, pode haver áreas onde a renda é distribuída de maneira desigual, a ponto de impactar a saúde global da sua população, o que pode explicar a associação observada nesse estudo.

A política de comercialização e consumo de produtos para o cultivo agrícola, como os agrotóxicos, diferem entre Brasil e Paraguai. O fácil acesso a esses produtos, oriundos do Paraguai, pode estar favorecendo seu uso na região oeste do

Paraná, inclusive Foz do Iguaçu. Dado o efeito teratogênico dessas substâncias, observado em outros trabalhos (UEKER et al., 2016; ABDOU et al., 2019), salienta-se a importância de investigar também a exposição das gestantes a esses produtos, nessa região de fronteira.

Gastrosquise é uma AC caracterizada por um defeito de fechamento da parede abdominal associado com exteriorização de estruturas intra-abdominais, principalmente o intestino fetal. O defeito é localizado na região paraumbilical, mais comumente à direita, e o cordão umbilical não apresenta alterações na sua inserção (TOGNERI et al., 2016). Essa AC maior foi a segunda mais prevalente e a única com associação positiva entre proximidade da LTE e taxa de incidência. A taxa de incidência de gastrosquise observada nesse estudo de 5.71/10.000 NV, é maior que a observada na literatura que é em média de 3/10.000 NV (GILI et al., 2016; TOGNERI et al., 2016; KIRBY, 2017; ST. LOUIS et al., 2017; SILVA et al., 2018). É uma tendência mundial o aumento nos casos de gastrosquise, na década de 1960 quando se iniciaram os programas de vigilância e coletas de dados sobre AC ao nascimento no mundo, a prevalência era de 1/50.000 NV (CASTILLA; MASTROIACOVO, 2008), entretanto o motivo para esse aumento é desconhecido. A hipótese mais aceita para explicar a etiologia desse defeito é a ocorrência de isquemia da parede abdominal durante seu desenvolvimento, normalmente entre a 5^a e a 8^a semanas da embriogênese. Os fatores de risco, apesar de pouco conhecidos, podem incluir a baixa escolaridade, medicação terapêutica materna, exposições a drogas não terapêuticas, tabagismo, o consumo de drogas ilícitas, além da idade materna reduzida (< 20 anos) (CASTILLA; MASTROIACOVO, 2008; ERMINI et al., 2015; TOGNERI et al., 2016), essa que também foi uma associação observada nesse estudo.

Apesar das hipóteses levantadas na literatura sobre os mecanismos envolvidos na formação da gastrosquise, sua etiologia permanece desconhecida e, até onde alcança nosso conhecimento, não existem estudos que investiguem a relação entre CEM e esse tipo de AC. Nessa pesquisa, as taxas de gastrosquise foram mais altas em setores censitários próximos a LTE, na verdade, na região oposta a LTE não foram registrados casos, no período investigado, tornando a região uma área protetora contra gastrosquise. Dada a associação observada no primeiro pesquisa entre gastrosquise e idade materna precoce, no segundo pesquisa incluímos a

variável taxa de parturientes adolescentes na regressão logística múltipla, já que áreas com prevalência maior de gestantes adolescentes poderia ser um fator de confusão na investigação da associação entre distância da LTE e taxa de incidência de gastrosquise. Entretanto mesmo considerando as taxas de parturientes adolescentes na análise, a associação com a distância da LTE permaneceu. A natureza epidemiológica desse estudo não permite inferir uma relação causal entre CEM e gastrosquise, entretanto pode embasar uma investigação de natureza longitudinal, focada nos casos de gastrosquise, com uma metodologia que inclua variáveis como, o nível e o tempo de exposição da gestante aos CEM, e possíveis danos ao material genético dessas participantes, bem como de seus conceitos.

Embora a sobrevida dos pacientes com gastrosquise tenha aumentado nos últimos anos, a mortalidade ainda gira em torno de 3,6%, e os fatores mais significativos para o óbito têm sido as ressecções de intestino grosso, as ACs circulatórias e pulmonares e a sepse (CALCAGNOTTO et al., 2013). Apesar de o prognóstico da gastrosquise ser considerado bom, em análise realizada a posteriori, em Foz do Iguaçu, dos quinze RNs registrados com gastrosquise, seis chegaram a óbito no primeiro ano de vida. É importante o diagnóstico pré-natal da gastrosquise para o correto planejamento da prevenção secundária, que tem o objetivo de evitar a evolução e as consequências da AC e da prevenção terciária, realizada no pós-natal e que tem o objetivo de evitar as complicações da gastrosquise, através da reabilitação e correções adequadas. O diagnóstico é possível a partir de 12,5 semanas, através de ultrassonografia endovaginal e a partir de 16-20 semanas através de ultrassonografia convencional. Por isso é importante o acompanhamento pré-natal, que pode rastrear o retardo do crescimento intrauterino, que ocorre em 23-77% dos casos, bem como diagnosticar e inibir o trabalho de parto prematuro (AMORIM et al., 2000), medidas que podem aumentar a sobrevida dos RNs com gastrosquise,

As pesquisas que investigam o efeito de exposições ambientais nas ACs apresentam muitos desafios. Primeiro, as ACs são um conjunto diversificado de condições. Segundo, anomalias congênitas são eventos raros e é difícil obter poder estatístico alto o suficiente para avaliar padrões para uma condição específica. Terceiro, mesmo quando os pesquisadores estabelecem uma associação entre uma exposição ambiental e AC, estabelecer um causador e interagir com outras

exposições de base é um desafio. Além disso, a qualidade dos dados de rastreamento de ACs é variável, dependendo da documentação médica dos profissionais de saúde. Uma alternativa para superar esses desafios são as inovações em tecnologia e métodos de pesquisa epidemiológica espacial, que fornecem novas oportunidades para avaliar se as condições ambientais aumentam a rara chance de um RN nascer com uma AC. (RIBLE et al., 2018).

Com exceção de gastroquise, não foram observadas associações entre distância da LTE e ACs, entretanto nota-se, em geral, uma concentração de casos na região norte da cidade, local onde se concentra a LTE. A observação espacial da distribuição dos casos de AC pode contribuir com a gestão do cuidado às gestantes e RNs com AC, já que recursos financeiros, recursos técnicos e recursos humanos especializados podem ser remanejados para as áreas com maior concentração de casos.

5.1 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO

A incompletude ou o erro das informações provenientes dos bancos de dados utilizados são limitações inerentes a toda pesquisa que utiliza de dados coletados pelos serviços de saúde na rotina do trabalho. Além disso, como algumas ACs são diagnosticadas em outros estágios do desenvolvimento, nossa fonte de dados pode conter sub-registros desses casos. Outra limitação importante com relação a LTE, foi a impossibilidade de coletar informações sobre a intensidade do CEM nos setores censitários estudados. Apesar das limitações, essa foi a primeira pesquisa a investigar: i) a distribuição espacial das ACs e possíveis padrões na sua distribuição; ii) a associação espacial entre residência materna próxima a LTE e incidência de ACs no município.

6 CONCLUSÃO

Essa pesquisa foi composta por duas pesquisas distintas que objetivaram investigar os fatores associados às ACs no município de Foz do Iguaçu. Na primeira pesquisa, que investigou a epidemiologia e os fatores sociodemográficos maternos, assistenciais e do RN associados às ACs, o sistema musculoesquelético foi o mais afetado; e as ACs maiores FLP e gastrosquise foram as mais prevalentes. Os fatores associados às ACs foram início do pré-natal após o primeiro trimestre, parto cesárea, RN prematuro, do sexo masculino, baixo peso e com baixo escore de Apgar no 1º minuto.

Na segunda pesquisa que investigou a associação espacial entre residência materna próxima a LTE e incidência de ACs em Foz do Iguaçu, somente os setores censitários com casos de gastrosquise, apresentaram uma chance maior de estarem a menos de 850 metros da LTE, na análise múltipla. Além de ser uma das ACs maiores mais prevalentes, gastrosquise apresentou uma taxa de incidência maior que a observada na literatura. Sugere-se a realização de novas pesquisas com foco nos casos de gastrosquise e seus determinantes, bem como nas causas da sua mortalidade.

Recomenda-se, que o município de Foz do Iguaçu invista em ações de planejamento familiar e busca ativa da gestante para o início precoce do pré-natal, para que as ACs possam ser abordadas nos três níveis de prevenção. Aconselha-se também, que o município fomente ações de planejamento familiar com foco em atividades de promoção e educação em saúde, que orientem os futuros pais para a adoção de um estilo de vida mais saudável, a ingestão de suplementos vitamínicos, e a identificação e manejo de fatores de risco para AC, com vistas a prevenir a ocorrência desse desfecho no município.

7 REFERÊNCIAS

- ABDOU, M. S. M. et al. Pattern and risk factors of congenital anomalies in a pediatric university hospital, Alexandria, Egypt. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, v. 94, n. 1, 2019.
- AL-AKHRAS, M. A.; DARMANI, H.; ELBETIEHA, A. Influence of 50 Hz magnetic field on sex hormones and other fertility parameters of adult male rats. *Bioelectromagnetics*, v. 27, n. 2, p. 127–131, 2006.
- ALMEIDA, E. *Econometria Espacial Aplicada*. Campinas, SP: Editora Alínea, 2012.
- AMORIM, M. M. R. DE et al. Gastroschisis: Prenatal Diagnosis x Neonatal Prognosis Patients and Methods. *BRAZILIAN JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS*, v. 22, n. 4, p. 191–199, 2000.
- ANDRADE, A. L. S. S. et al. *Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública*. Brasília.
- ANDRADE, A. M. DE et al. Congenital anomalies in newborns. *Revista Brasileira em Promoção da saúde*, v. 30, n. 3, p. 1–11, 2017.
- ANEEL, A. N. DE E. E. Campos Elétricos e Magnéticos. Disponível em: <<http://www.aneel.gov.br/campos-eletricos-e-magneticos1>>. Acesso em: 22 out. 2019.
- ANSELMO, C. W. S. F. et al. Possíveis efeitos adversos dos campos eletromagnéticos (50/60 Hz) em humanos e em animais. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 10, p. 71–82, 2005.
- ANVISA. Resolução RDC n.344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Disponível em: <http://189.28.128.100/nutricao/docs/ferro/resolucao_rdc344_2002.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2019.
- ARCOVERDE, M. A. M. et al. How do social-economic differences in urban areas affect tuberculosis mortality in a city in the tri-border region of Brazil, Paraguay and Argentina. *BMC Public Health*, v. 18, n. 1, p. 1–14, 2018.
- BILLE, C. et al. Oral clefts and life style factors - A case-cohort study based on prospective Danish data. *European Journal of Epidemiology*, v. 22, n. 3, p. 173–181, 2007.
- BLAASAAS, K. G. Å. I.; TYNES, T.; LIE, R. T. Risk of birth defects by parental occupational exposure to 50 Hz electromagnetic fields: a population based study. *Occupational and environmental medicine*, v. 59, p. 92–97, 2002.
- BRASIL. LEI No 9.263, DE 12 DE JANEIRO DE 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19263.htm>. Acesso em: 13 nov. 2019.
- BRASIL. Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>>. Acesso em: 4 nov.

2019.

CALCAGNOTTO, H. et al. Fatores associados à mortalidade em recém-nascidos com gastrosquise. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 35, n. 12, p. 549–553, 2013.

CALONE, A. et al. Malformações congênitas: aspectos maternos e perinatais. *Revista da AMRIGS*, v. 53, n. 3, p. 226–230, 2009.

CARDOSO, S. M. Ondas eletromagnéticas e o impacto na saúde humana. *Revista Direito Ambiental e sociedade*, v. 7, n. 2, p. 203–227, 2017.

CASTILLA, E. E.; MASTROIACOVO, P. Gastroschisis : International Epidemiology and Public Health Perspectives. *American Journal of Medical Genetics Part C*, v. 179, p. 162–179, 2008.

CELACEAS. Padrões e Políticas de Proteção da Radiação Não- Ionizante. Instituto Edumed para Educação em Medicina e Saúde, p. 1–23, 2010.

COSME, H. W.; LIMA, L. S.; BARBOSA, L. G. Prevalência De Anomalias Congênitas E Fatores Associados Em Recém-Nascidos Do Município De São Paulo No Período De 2010 a 2014. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 35, n. 1, p. 33–38, 2017.

DE FIGUEIREDO LUCENA, S. E.; DE MORAES, R. M. Detecção de agrupamentos espaço-temporais para identificação de áreas de risco de homicídios por arma branca em João Pessoa, pb. *Boletim de Ciências Geodesicas*, v. 18, n. 4, p. 605–623, 2012.

DE PAULA, G. Diagnóstico de 408 casos de ambiguidade genital acompanhados por uma única equipe interdisciplinar durante 23 anos. [s.l: s.n.].

DIXON et al. Cleft lip and palate. Synthesizing genetic and environmental influences. *National Institute of Health*, v. 12, n. 3, p. 167–178, 2011.

DRAPER, G. et al. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. v. 330, n. June, 2005.

DUNDAR, B. et al. The effect of the prenatal and post-natal long-term exposure to 50 Hz electric field on growth, pubertal development and IGF-1 levels in female Wistar rats. *Toxicology and Industrial Health*, v. 25, n. 7, p. 479–487, 2009.

ELLIOTT, P.; WARTENBERG, D. Spatial epidemiology: Current approaches and future challenges. *Environmental Health Perspectives*, v. 112, n. 9, p. 998–1006, 2004.

ERMINI, M. L. et al. Gastroschisis and Young Mothers : What Makes Them Different from Other Mothers of the Same Age? *Birth Defects Research*, p. 1–8, 2015.

FEIZI, A. A. H. P.; ARABI, M. A. A. Acute childhood leukemias and exposure to magnetic fields generated by high voltage overhead power lines - a risk factor in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, v. 8, n. 1, p. 69–72, 2007.

FERNANDES, L. et al. Epidemiological Risk Factors and Perinatal Outcomes of Congenital Anomalies Fatores de risco epidemiológicos e resultados perinatais das

anomalias congênitas. p. 348–355, 2016.

FIGUEIRÊDO, C. J. R. et al. Prevalence of oral clefts in the State of Rio Grande do Norte , Brazil , between 2000-2005. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 29, n. 1, p. 29–34, 2011.

FIOCRUZ. IFF/Fiocruz publica artigo sobre as manifestações neurológicas por Zika vírus. Disponível em: <<http://www.iff.fiocruz.br/index.php/8-noticias/447-neurologicas-zika>>. Acesso em: 30 out. 2019.

FIORATI, R. C.; ARCÊNCIO, R. A.; DE SOUZA, L. B. Social inequalities and access to health: Challenges for society and the nursing field. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 24, 2016.

FRANÇA, E. B. et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. suppl 1, p. 46–60, 2017.

GALLO, J. LE; ERTUR, C. Exploratory spatial data analysis of the distribution of regional per capita GDP in Europe , 1980 – 1995. *Regional Science*, v. 201, n. 82, p. 175–201, 2003.

GILBERT-BARNESS, E. Teratogenic causes of malformations. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, v. 40, n. 2, p. 99–114, 2010.

GILI, J. A. et al. Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, v. 106, n. 4, p. 257–266, 2016.

HADZAGIC-CATIBUSIC, F. et al. Congenital malformations of the central nervous system: Clinical approach. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 8, n. 4, p. 356–360, 2008.

HILL, A. B. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, n. 5, p. 295–300, 1965.

IBGE. Cidades. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/foz-do-iguacu/panorama>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

ITAIPU. Geração de energia. Disponível em: <<https://www.itaipu.gov.br/energia/geracao>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

IVANCSITS, S. et al. Induction of DNA strand breaks by intermittent exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields in human diploid fibroblasts. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 519, n. 1–2, p. 1–13, 2002.

KHAKI, A.; TUBBS, R.; SHOJA, M. The effects of an electromagnetic field on the boundary tissue of the seminiferous tubules of the rat: a light and transmission electron microscope study. *Folia Morphologica*, v. 65, p. 188–194, 2006.

KIM, K. et al. Prevalence and trends of selected congenital malformations in New York state, 1983 to 2007. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, v. 97, n. 10, p. 619–627, 2013.

KIM, S. H. et al. Teratological Studies of Prenatal Exposure of Mice to a 20 kHz Sawtooth Magnetic Field. *Bioelectromagnetics*, v. 25, n. 2, p. 114–117, 2004.

KIRBY, R. S. The prevalence of selected major birth defects in the United States. *Seminars in Perinatology*, v. 41, n. 6, p. 338–344, 2017.

KLAEBOE, L. et al. Residential and occupational exposure to 50-Hz magnetic fields and brain tumours in Norway : A population-based study. v. 141, n. June 2004, p. 137–141, 2005.

KLIUKIENE, J.; TYNES, T.; ANDERSEN, A. Residential and Occupational Exposures to 50-Hz Magnetic Fields and Breast Cancer in Women : A Population-based Study. v. 159, n. 9, p. 852–861, 2004.

KULLDORFF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Statistics in Medicine*, v. 14, n. 8, p. 799–810, 1995.

LECHTER, G. S. A radiação eletromagnética. *Bioeletromagnetics*, v. 18, n. 2, p. 44–54, 1991.

LEE, H. J. et al. Teratological evaluation of mouse fetuses exposed to a 20 kHz emf. *Bioelectromagnetics*, v. 30, n. 4, p. 330–331, 2009.

LI, D. et al. A Population-Based Prospective Cohort Study of Personal Exposure to Magnetic Fields during Pregnancy and the Risk of Miscarriage. *EPIDEMIOLOGY*, v. 13, n. 1, p. 9–20, 2002.

LOPEZ-CAMELO, J. S.; ORIOLI, I. M. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: Hints on causality. *Genetic Epidemiology*, v. 13, n. 5, p. 469–481, 1996.

MARCILIO, I.; HABERMANN, M.; GOUVEIA, N. Campos magnéticos de frequência extremamente baixa e efeitos na saúde: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 12, n. 2, p. 105–123, 2009.

MARCONATO, M. et al. Taxa De Pobreza E População Rural No Brasil: Análise Espacial Dos Períodos 2000 E 2010. *Economia e Desenvolvimento*, v. 27, n. 1, p. 183–201, 2015.

MELO, W. A. DE et al. Anomalias congênitas : fatores associados à idade materna em município sul brasileiro , 2000 a 2007. *Revista Eletônica de Enfermagem*, v. 12, n. 1, p. 73–82, 2010.

MELO, E. C. Distribuição e autocorrelação espacial de indicadores da saúde da mulher e da criança , no Estado do Paraná , Brasil 1. v. 18, n. 6, 2010.

MIGUEL, L.; RIBEIRO, C. Caracterização da Distribuição e Análise Espacial dos Focos de Tuberculose em Bovinos e Ungulados Selvagens na Beira Interior Sul. [s.l.: s.n.].

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. *Embriologia Clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

NICOLETTI, D. et al. Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis. *Cadernos de saúde pública*, v. 30,

n. 12, p. 2491–529, 2014.

NORONHA, L. DE et al. Estudo das malformações congênitas do aparelho urinário: análise de 6.245 necropsias pediátricas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 39, n. 3, 2003.

OMS. WORLD ATLAS OF BIRTH. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42630>>.

OMS. Anomalias Congênitas. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>>. Acesso em: 5 nov. 2019.

OMS. Family Planning: A GLOBAL HANDBOOK FOR PROVIDERS. Disponível em: <<https://www.fphandbook.org/>>. Acesso em: 13 nov. 2019.

PEI, L. et al. The association of maternal lifestyle with birth defects in Shaanxi Province, Northwest China. *PLoS ONE*, v. 10, n. 9, p. 1–13, 2015.

PEROBELLI, F. S. et al. Produtividade do setor agrícola brasileiro (1991-2003): uma análise espacial. *Nova Economia*, v. 17, n. 1, p. 65–91, 2007.

PRATES, M. O.; KULLDORFF, M.; ASSUNÇÃO, R. M. Relative risk estimates from spatial and space-time scan statistics: Are they biased? *HHS Public Access*, v. 25, n. 5, p. 1032–1057, 2015.

QUEIROZ, C. et al. Prevalência de nascidos vivos com anomalias congênitas no município de São Paulo. *Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped.*, p. 7–12, 2015.

REIS, A. T.; SANTOS, R. DA S.; MENDES, T. A. R. PREVALÊNCIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO MUNICÍPIO DO P REVALENCE OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN R IO DE J ANEIRO , B RAZIL ,. v. 19, n. 3, p. 364–368, 2011.

RIBLE, R. et al. Exploration of spatial patterns of congenital anomalies in Los Angeles County using the vital statistics birth master file. *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 190, n. 184, p. 2–10, 2018.

ROMANELLI, R. M. DE C. et al. Cross-sectional study of clinical and laboratorial aspects of congenital infections attended at a reference Center in Belo Horizonte, MG, 2012-2014. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 26, n. Supl 2, p. 7–16, 2016.

SADEGHI, T. et al. Preterm birth among women living within 600 meters of high voltage overhead Power Lines: a case-control study. *Romanian Journal of Internal Medicine*, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2017.

SADLER, T. W. *Medical Embriology*. 12. ed. Philadelphia: [s.n.].

SANTOS, S.; MOTA, U. A. Refletindo sobre a malformação congênita. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 58, n. 1, p. 592–596, 2005.

SARKAR, S. et al. Prevalência de anomalias congênitas em neonatos e fatores de risco associados em um hospital terciário na Índia Oriental Abstrato. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 2, n. 3, p. 1–7, 2017.

SILVA, J. H. DA et al. Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará

da Serra, Mato Grosso, 2006-2016. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Único de Saúde do Brasil*, v. 27, n. 3, p. e2018008, 2018.

SIMKÓ, M.; MATTSSON, M. O. Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: Possible immune cell activation. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 93, n. 1, p. 83–92, 2004.

SONG, K. et al. A 60 Hz uniform electromagnetic field promotes human cell proliferation by decreasing intracellular reactive oxygen species levels. *PLoS ONE*, v. 13, n. 7, p. 1–18, 2018.

SOUSA, G. F. T. DE; RONCALLI, A. G. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. *Braz Oral Res*, v. 31, n. 23, p. 1–10, 2017.

SOUZA, S. DE; DUIM, E.; NAMPO, F. K. Determinants of neonatal mortality in the largest international border of Brazil : a case-control study. *BMC Public Health*, v. 19, p. 1–9, 2019.

ST. LOUIS, A. M. et al. Prevalence trends of selected major birth defects: A multi-state population-based retrospective study, United States, 1999 to 2007. *Birth Defects Research*, v. 109, n. 18, p. 1442–1450, 2017.

STERNBERG, S. S. Central Nervous System. *Histology for Pathologists*. Raven Press (Ed.). New York, NY, p. 145–167, 2003.

TOGNERI, R. M. et al. Gastrosquise : Incidência e fatores associados. v. 2, n. 1, p. 1–11, 2016.

UEKER, M. E. et al. Parenteral exposure to pesticides and occurrence of congenital malformations : hospital-based case – control study. *BMC Pediatrics*, v. 16, n. 125, p. 1–7, 2016.

WHO. What are electromagnetic fields? Disponível em: <<https://www.who.int/peh-emf/about/WhatisEMF/en/>>. Acesso em: 21 out. 2019.

ANEXOS

ANEXO - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



CENTRO UNIVERSITÁRIO
DINÂMICA DAS CATARATAS -
UDC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO AOS CAMPOS
ELETROMAGNÉTICOS DAS REDES DE TRANSMISSÃO DE ENERGIA E A
OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS NO MUNICÍPIO DE FOZ DO
IGUAÇU: ANÁLISE ESPACIAL **Pesquisador:** Suzana de Souza **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 92477918.0.0000.8527

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.856.426

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino - Americana, justifica-se pela prevenção primária das anomalias congênitas (AC), baseia-se no controle ambiental dos fatores de risco, e realizar estudos para identificar riscos modificáveis e não modificáveis, é de fundamental importância uma vez que os profissionais da saúde devem trabalhar com os pacientes para minimizar seu risco de anomalias se fatores de risco modificáveis estiverem presentes e aconselhar adequadamente pacientes quando fatores de risco não modificáveis estão presentes. Além dos fatores já descritos na literatura como prejudiciais ao desenvolvimento embrionário, atualmente suscita-se uma

Endereço: Avenida Paraná 5661 Vila A.

Bairro: JARDIM DAS LARANJEIRAS

CEP: 85.868-030

UF: PR

Município: FOZ DO IGUAÇU



CENTRO UNIVERSITÁRIO
DINÂMICA DAS CATARATAS -
UDC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Continuação do Parecer: 2.856.426

relação entre AC e a exposição materna à Campos Eletromagnéticos (CEM), que podem ser oriundos de várias fontes, inclusive de redes de distribuição de energia. Apesar da importância das AC na morbimortalidade infantil, até onde alcança nosso conhecimento, são desconhecidos os fatores associados às AC no município de Foz do Iguaçu.

A metodologia da pesquisa dar-se-á em três etapas:

Primeira compreenderá o período de 2012 a 2017, e realizará uma análise descritiva das AC, classificandoas

segundo tipo de anomalia de acordo com a classificação Internacional de Doenças (CID 10), e ainda por anomalias maiores segundo o World Atlas of Birth Defects.

Segunda etapa será realizada entrevistas com as mães, e identificados os fatores maternos associados às AC no período de 2016 a 2017.

Terceira etapa será verificada a associação entre a residência materna próxima aos campos eletromagnéticos oriundos das redes de distribuição de energia e as taxas de AC por setor censitário, no período de 2016 a 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Conhecer a distribuição geográfica das anomalias congênitas, bem como identificar se a residência materna próximo a rede de distribuição de energia aumenta a chance de anomalias congênitas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Protejo pertinente, com referencial adequado e atual, e com relevância para área de saúde, em especial na incidência de anomalia congênita.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados.

Endereço: Avenida Paraná 5661 Vila A.

Bairro: JARDIM DAS LARANJEIRAS

CEP: 85.868-030

UF: PR

Município: FOZ DO IGUAÇU



**CENTRO UNIVERSITÁRIO
DINÂMICA DAS CATARATAS -
UDC**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Continuação do Parecer: 2.856.426

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1164818.pdf	17/08/2018 18:52:42		Aceito
Outros	Termo_responsavel_campo.pdf	17/08/2018 18:49:17	Suzana de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo2.pdf	17/08/2018 18:46:59	Suzana de Souza	Aceito
Outros	Termo_PMFI.pdf	17/08/2018 18:45:09	Suzana de Souza	Aceito
Outros	Esclarecimentos_sobre_Parecer.pdf	17/08/2018 18:43:59	Suzana de Souza	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	26/06/2018 12:01:46	Suzana de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/06/2018 10:00:24	Suzana de Souza	Aceito
Outros	Termo_para_uso_de_dados_em_arquivo.pdf	22/06/2018 20:11:24	Suzana de Souza	Aceito
Outros	Questionario.pdf	22/06/2018 20:10:52	Suzana de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisadores.pdf	22/06/2018 20:10:14	Suzana de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FOZ DO IGUACU, 30 de Agosto de 2018

**Assinado por:
CARLOS HENRIQUE SCHNEIDER
(Coordenador)**

Endereço: Avenida Paraná 5661 Vila A.

Bairro: JARDIM DAS LARANJEIRAS

CEP: 85.868-030

UF: PR

Município: FOZ DO IGUACU

Telefone: (45)3028-3232

E-mail: cepudc@udc.edu.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
CENTRO INTERDISCIPLINAR DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

ANEXO IV DO EDITAL PPG-BC Nº. 07/2019
TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DIVULGAÇÃO E PUBLICAÇÃO DE
TRABALHOS ACADÊMICOS, ARTIGOS E DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Eu, Suzana de Souza, nacionalidade brasileira, CPF nº. 06465933900, documento de identidade nº. 80215363, aluna do Programa de Pós-Graduação em Biociências (PPG-BC), **AUTORIZO** a Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), a disponibilizar *on-line* meus trabalhos acadêmicos, artigos e dissertação de mestrado intitulada "**Fatores maternos e ambientais associados às anomalias congênitas em Foz do Iguaçu, PR**", podendo também ser acessado através da página eletrônica <<https://portal.unila.edu.br/mestrado/biociencias/>>, bem como pelas demais plataformas oficiais da UNILA e da CAPES, sem qualquer ônus para a UNILA, respeitados os direitos autorais, conforme Portaria CAPES nº. 013, de 15/02/2006.

Informação de acesso ao documento:

Liberação para publicação a partir de 30/05/2020.

Em caso de prerrogativa de publicação, justifique:

Foz do Iguaçu, 18 de fevereiro de 2020.

Suzana de Souza

Mestrando(a) do PPG-BC
(UNILA)