MARCUS VINICIUS ESTANISLAO

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE MALFORMAÇÃO
CONGÊNITA EM RECÉM-NASCIDOS DE MÃES
EXPOSTAS AO TRIHALOMETANO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Nelson Gouveia

São Paulo

2009

Primeiramente agradeço a Deus por me propiciar esta oportunidade de completar esta pesquisa.

A Aretha minha amada e querida esposa, que tem sido minha namorada, amiga e companheira. A nossa princesa Tayna, fruto do nosso amor.

Ao meu pai pelo exemplo de honestidade e princípios.

A minha mãe que não poupou esforços para me criar e educar.

A Padinha, minha querida e amável vovó e todos os meus familiares.

Agradecimentos

*Há tempo de nascer e tempo de morrer; tempo de plantar e tempo de arrancar;
tempo de matar e tempo de curar; tempo de derrubar e tempo de construir.
Há tempo de ficar triste e tempo de se alegrar; tempo de chorar e tempo de
dançar; tempo de espalhar pedras e tempo de ajuntá-las; tempo de abraçar
e tempo de afastar.*

*Há tempo de procurar e tempo de perder; tempo de economizar e tempo de
desperdiçar; tempo de rasgar e tempo de remendar; tempo de ficar calado e
tempo de falar.*

Há tempo de amar e tempo de odiar; tempo de guerra e tempo de paz.

Eclesiastes 3:2-8

Creio que esta citação de Salomão ilustra bem os vários momentos e sentimentos que passei ao longo desta empreitada.

Mas Deus me ajudou de maneira tremenda especialmente colocando pessoas em meu caminho que me auxiliaram e encorajaram. São com essas pessoas que eu gostaria de compartilhar esta conquista.

Primeiramente agradeço a minha querida esposa, minha melhor amiga e eterna namorada. Mulher sábia, paciente e íntegra que me orienta e auxilia em todos os momentos.

Ao meu querido pai, que enquanto esteve conosco me ensinou lições de extrema importância para a vida. E minha querida mãe, que sempre foi e sempre será um exemplo de dedicação e amor aos filhos, pessoa sábia e de uma alegria contagiante.

Ao meu orientador, que com justiça e paciência me orientou e ensinou lições que vão além das aprendidas na academia. Obrigado por me ajudar a concluir este trabalho.

Aos professores Luiz Augusto, Maria Regina, Euclides Ayres, pelas importantes sugestões dadas na qualificação.

As profissionais Lilian, Miriam e a Inês, que com os seus talentos e competências prestaram um importante auxílio para esta pesquisa.

Quero também estender os meus agradecimentos à todos os professores do Departamento de Medicina Preventiva e especialmente aos professores José Ricardo, Maria Novaes e Eluf Neto.

Um especial agradecimento aos professores que fizeram parte da banca.

SUMARIO

Lista de Tabelas	vii
Resumo	viii
Abstract	10
1 Introdução	1
1.1 Sistemas de tratamento da água e os sub-produtos do processo de desinfecção	6
1.2 Utilização do cloro no processo de desinfecção da água	8
1.3 Os Trihalometanos	10
1.4 Aspectos toxicológicos	12
1.4.1 Fontes de exposição	12
1.4.2 Absorção de THM.....	15
1.4.3 Evidências de toxicidade	16
1.5 Efeitos na Saúde	18
1.5.1 Efeitos adversos na gravidez por exposição ao THM.....	22
1.6 Malformações congênitas.....	26
1.6.1 Defeito no sistema nervoso central e defeito do tubo neural.....	29
1.6.2 Defeitos cardíacos.....	30
1.6.3 Fenda labial e fenda palatina	30
1.6.4 Anomalias cromossômicas	31
1.7 Justificativa.....	31
2 Objetivo.....	33
3 Materiais e Métodos.....	34
3.1 Desenho do estudo	34
3.2 Fonte de dados	34
3.2.1 Fonte de dados da população	34
3.2.2 Fonte de dados da medição do THM	36
3.3 População em estudo.....	39
3.3.1 Definição dos casos	39
3.3.2 Definição dos controles	40
3.4 Determinação da exposição ao THM	40
3.4.1 Procedimento para associar o valor de THM ao setor de abastecimento	41
3.4.1.1 Algoritmo para associar o valor de THM ao setor de abastecimento	43
3.4.2 Procedimento para associar o valor de THM aos casos	45

3.4.2.1 Algoritmo para a realização do Passo 1	47
3.4.2.2 Algoritmo para a realização do Passo 2	48
3.4.3 Procedimento para associar o valor de THM aos controles	51
3.5 Procedimento do pareamento entre os casos e controles.....	51
3.6 Métodos estatísticos.....	52
3.7 Cálculo do tamanho da amostra.....	53
3.7.1 Defeito do tubo neural	55
3.7.2 Defeito no sistema nervoso central	56
3.7.3 Defeitos cardíacos.....	56
3.7.4 Fenda labial ou fenda palatina	57
3.7.5 Anomalias cromossômicas	57
3.8 Aspectos Éticos.....	58
4 Resultados.....	59
4.1 Descritivas dos casos e controles	67
4.1.1 Avaliação do pareamento.....	67
4.1.2 Variáveis relacionadas à mãe	67
4.1.3 Variáveis relacionadas à gestação.....	68
4.1.4 Variáveis relacionadas ao recém-nascido	69
4.2 Modelo inferencial	73
5 Discussão	75
5.1 Principais achados	75
5.2 Outros achados	78
5.3 Limitações do trabalho	80
5.3.1 Medidas de Exposição	80
5.3.2 SINASC.....	84
5.3.3 Viés de seleção	87
5.3.4 Variáveis de confusão	88
5.4 Recomendações	89
6 Referências Bibliográficas.....	92
Apêndice.....	106

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Número de casos de malformações fetais atendidos no setor de medicina fetal da FMUSP - janeiro de 1992 a dezembro de 1995.....	28
Tabela 2 - Tamanho da amostra calculado para as anormalidades avaliadas no estudo.....	58
Tabela 3 – Média e IC das medidas de THM por ano, mensurados nos setores de abastecimento considerados no estudo.....	62
Tabela 4 - Medidas descritivas do THM na Base disponibilizada pela SABESP, após identificar os setores de abastecimento	64
Tabela 5 - Distribuição de frequência das variáveis Idade da mãe (anos), escolaridade (anos), sexo, raça, peso, tipo de parto e pré-natal em relação aos casos e controles.....	70
Tabela 6 - Associação da exposição da mãe ao THM (no período de 30 dias antes até 90 dias após a data estimada da concepção) com a ocorrência de malformação congênita, no município de São Paulo – 2002 a 2006.....	74
Tabela B.1 – Distribuição dos casos e controles segundo o setor de abastecimento o qual pertencem.....	121
Tabela C.1 – Medições das precipitações pluviométrica (em mm) no município de São Paulo realizadas - 1980 a 2003.....	123

Resumo

Estanislao MV. Avaliação do risco de malformação congênita em recém-nascidos de mães expostas ao trihalometano. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 134p.

Este estudo tratou de avaliar possíveis efeitos a saúde de recém-nascidos cujas mães foram expostas ao trihalometanos (THM) contidos na água de abastecimento público da cidade de São Paulo. O processo de tratamento da água de abastecimento utilizado no Brasil envolve uma etapa de desinfecção cujo objetivo é eliminar microorganismos patogênicos presentes na água. O cloro é um dos principais agentes desinfetantes. Apesar de pesquisas apontarem benefícios para a saúde humana no uso do cloro durante o processo de desinfecção, quando na água de abastecimento há a presença de matéria orgânica ocorrem reações entre essas substâncias que geram como subproduto, os THM.

Estudos têm sido conduzidos para avaliar os efeitos da exposição ao THM e a ocorrência de eventos adversos na gravidez. Alguns destes trabalhos têm encontrado excesso de risco; outros não têm encontrado tal associação. Os artigos de revisão publicados sobre o assunto relatam que os resultados destas avaliações ainda são inconclusivos.

O presente estudo objetivou avaliar se existe associação entre a exposição ao THM presente na água de abastecimento, utilizando para isso mensurações realizadas nas redes de distribuição da cidade de São Paulo, e a ocorrência de malformações congênitas. Foram considerados os seguintes defeitos: defeitos cardíacos, fenda labial e fenda palatina; anomalias cromossômicas, defeito no sistema nervoso central. Nesta classe, avaliou-se também o defeito do tubo neural.

A população estudada foi composta de recém-nascidos de mães residentes na cidade de São Paulo cuja gestação foi única e a termo, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006. As informações sobre os recém-nascidos foram obtidas do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). As concentrações de THM foram obtidas por meio de mensurações realizadas rotineiramente pela Companhia de Saneamento Básico de São Paulo (SABESP), nas redes de distribuição de água da cidade de São Paulo.

A exposição ao THM atribuída a casos e controles foi determinada a partir da associação da medida realizada na rede de distribuição com o endereço residencial da gestante, no período da concepção.

Os resultados encontrados apontaram que a exposição ao THM está inversamente associada às ocorrências de malformações avaliadas no estudo. A falta de informação quanto à mobilidade, origem e quantidade de água clorada à qual a gestante foi exposta, bem como a não avaliação de outras vias de exposição, além da ingestão, podem ter conduzido a vieses que sub-

estimaram os riscos do efeito da exposição aos compostos. Este fato fortalece a necessidade de trabalhos mais aprofundados, avaliando mais criteriosamente a exposição materna ao THM e considerando também um melhor aprofundamento da investigação sobre a possibilidade de efeitos interativos de outros compostos clorados contidos na água de abastecimento.

Palavras-chave: trihalometano, exposição materna, anormalidades congênitas, fissura palatina, fenda labial , sistema nervoso central/anormalidades, defeitos do tubo neural, cardiopatias congênitas, aberrações cromossômicas

Abstract

Estanislao MV. Evaluation of congenital malformation risk's in newborn babies whose mothers has been exposed to trihalometanes: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 134p.

This present application is going to deal about the potential effects related to the newborn babies health whose mothers had been exposed to the trihalomethanes (THM) that the water supply of the city of São Paulo contain. The water treatment process of supply used in Brazil has one stage of disinfection which purpose is eliminate the pathogenic microorganism presents in the water. Chlorine is one of the main disinfectant agents. Although researches indicates the chlorine benefits to human health when used in the disinfection process, when in the water supply has some organic material, some reactions can occur between these substances generating as a sub-product the trihalomethanes.

Many studies is being conducted to consider the effects of the trihalomethanes (THM) exposition and the adverse events that can occur during pregnancy. Some of these studies have found excess of risks; others haven't. The review articles published about this topic report that the results are still inconclusive.

The present study wants to assess whether there is an association between exposures to THM in the water supply by means of measurements taken in the distribution networks of the city of São Paulo and the occurrence of congenital malformations, considering the following outcomes: cardiac defects, cleft lip and cleft palate, chromosomal abnormalities, defects in the central nervous system. It will also assess the neural tube's defect. The studied population was composed by mothers of newborn babies' living in São Paulo, between January, 2002 and December, 2006, whose had a normal and single pregnancy. The information about the newborn was obtained from the SINASC (Information System about Live Births). The concentrations of trihalomethanes were obtained by measurements carried out routinely by SABESP (Basic Sanitation Company of the State of São Paulo) in water distribution networks of the city of São Paulo.

The exposition to THM related to the cases and controls, was determined to the realized association in the distributed network with the pregnant's address, in the period of conception.

The results indicate that the exposition to THM is inversely associated with the malformations' occurrence evaluated in the study. The lack of information about the mobility, origin and amount of chlorinated water to which the pregnant woman was exposed, as well as the non evaluation of others ways of exposure, instead of ingestion, may have led to bias which under-estimated the risks of the effect of exposure to the compounds.

This fact shows that more specific researches must be done, evaluating more carefully the maternal exposure to the THM, and it also has to consider greater depth of research about the possibility of interactive effects of other chlorinated compounds in the water supply.

Key words: trihalometanes, maternal exposure, congenital abnormalities, cleft palate, cleft lip, central nervous system/abnormalities, neural tube defects, heart defects congenital, chromosome abnormalities.

1 Introdução

O desenvolvimento econômico nas últimas décadas tem contribuído efetivamente para um crescimento urbano e industrial, principalmente nas regiões metropolitanas do Brasil. No entanto, esse crescimento tem sido alvo de muitas preocupações, por ter ocorrido sem planejamento adequado. Este fato tem sido considerado como uma das principais causas da degradação ambiental, devido ao uso intensivo da água, do ar e do solo como receptores de rejeitos e dejetos, produzidos principalmente pelas indústrias e pela população.

Particularmente, no que se refere à água de abastecimento, a maioria das bacias hidrográficas é utilizada para múltiplos fins, entre eles: o abastecimento público, produção de energia elétrica, recreação e irrigação, considerando ainda a ocupação desordenada do solo, especialmente às margens das bacias hidrográficas.

Estima-se que, na América Latina e Caribe, sejam produzidos 0,92 Kg de lixo/dia por habitante, resultando em 33.000 toneladas de resíduos. Desta quantidade, 75% são coletados e armazenados de forma inadequada, contaminando o ambiente e os recursos hídricos. No Brasil, 92% do esgoto doméstico da zona urbana são lançados em rios ou no mar, sem nenhum tratamento (Acurio et al.,1997; Bio,1999).

Outra fonte importante de contaminação para as regiões urbanas são os cemitérios, cuja operação inadequada de necrópoles pode levar à contaminação de mananciais por microorganismos que proliferam no processo

de decomposição dos corpos. Estudos realizados no Cemitério Vila Nova Cachoeirinha e Cemitério Vila Formosa, em São Paulo, mostram que os aquíferos encontram-se contaminados por microrganismos (Gorgulho,1999).

A contaminação da água de abastecimento por meio dos rejeitos e dejetos pode contribuir ou ocasionar diversos tipos de doenças. Essas doenças podem ser originadas ou transmitidas pela água. As originadas são aquelas decorrentes de certas substâncias químicas contidas na água em quantidade inadequada como, por exemplo, devido ao uso abusivo de pesticidas ou substâncias como: arsênico, bário, cádmio, chumbo, selênio, manganês, nitratos, fenóis e outros. Essas substâncias, uma vez no ambiente, podem sofrer uma série de transformações físicas e químicas, inclusive a combinação delas, intensificando sua toxicidade para os seres humanos e outros organismos vivos. O chumbo é um exemplo. O teor excessivo dessa substância pode causar o saturnismo (Pinto,2003; Macedo,2007).

As doenças transmitidas são aquelas em que a água atua como veículo do agente infeccioso. Estes agentes podem ser principalmente as bactérias, os vírus e as algas. Dentre as bactérias patogênicas encontradas na água, tem-se, por exemplo, a *Salmonella* sp. Os portadores desta bactéria poderão apresentar sérios problemas de saúde. Sua manifestação mais importante é a febre entérica ou tifóide. Já entre os vírus presentes em águas contaminadas principalmente com material fecal, destaca-se o da hepatite, causador da hepatite epidêmica, icterícia epidêmica, hepatite infecciosa ou ainda a icterícia catarral. Quanto às algas, as cianofíceas (algas azuis) têm-se mostrado tóxicas

em vários animais, inclusive no homem. Várias ocorrências de gastroenterite não explicadas por outras causas têm sido atribuídas à floração das algas azuis (Selma,1995; Macedo,2007).

A avaliação do risco de ocorrência de doença associada ao consumo de água contaminada teve como trabalho pioneiro pesquisa conduzida por John Snow, em 1854. Seguindo a intuição científica de que o cólera existente em algumas regiões de Londres estava relacionado a impurezas presentes na água de abastecimento, Snow indicou em um mapa os casos de morte por cólera e examinou áreas próximas a domicílios. Ele demonstrou que residências abastecidas pela água do rio Tâmesa, as quais recebiam descargas de esgotos domésticos, apresentavam uma taxa de mortalidade por cólera seis vezes mais acentuada do que aquelas que se utilizavam da água antes do lançamento dos esgotos (Snow,1855).

Em estudos mais recentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) constatou que 80% de todas as doenças que se alastram nos países do Terceiro Mundo são provenientes de água contaminada (Macedo,2007).

Para eliminar ou tornar inativas as substâncias e organismos patogênicos presentes na água, é necessário que ela seja submetida a um tratamento adequado. Como resultado deste tratamento, a água de abastecimento público deve ser considerada potável, ou seja, adequada para o consumo humano (WHO,2006).

Segundo Pereira (1979), na Bíblia encontram-se referências à acumulação, filtração e destilação de águas, com a finalidade de melhorar a sua

qualidade para os usuários. Há também relatos de alguns fatos históricos que mencionam o controle da qualidade da água, como: em 2000 a.C., Ousruta Sanghita, instrui: “É bom manter a água em vasos de cobre, expô-la ao sol e filtrá-la através de carvão madeira”. Hipócrates (460-354 a.C.) preceitua: “A influência da água sobre a saúde é muito grande”. César, quando se apossou de Alexandria, em 47 a.C, encontrou aquedutos subterrâneos que traziam a água do Nilo para cisternas, onde esta era clarificada por sedimentação.

Atualmente, a OMS define água potável como aquela que atende às seguintes exigências: apresenta aspecto límpido e transparente; não apresenta cheiro ou gosto objetável; não contém nenhum tipo de micro-organismo que possa causar doença no ser humano e não contenha substâncias em concentrações que possam causar qualquer tipo de dano à saúde do ser humano. Com base nessa definição, são estabelecidos os padrões de potabilidade para as águas destinadas ao abastecimento público (Gray,1994; Vinceti,2004). No Brasil, a Portaria nº 518 do Ministério da Saúde estabelece os padrões e o monitoramento da qualidade da água (Ministério da Saúde,2004).

Para que a água dos mananciais apresente padrões de potabilidade, é fundamental que seja submetida a um tratamento adequado. Isso implica na utilização de substâncias químicas que podem, por sua vez, afetar a saúde daqueles que a utilizam. O cloro é o agente mais usado nesse processo, pois oferece importantes vantagens. Por exemplo, elimina ou inativa os organismos causadores de enfermidades, sendo que esta ação se dá na temperatura ambiente e em tempo relativamente curto. Sua aplicação é simples, exigindo

equipamentos de baixo custo. Não há complexidade em determinar a sua concentração na água, sendo relativamente seguro ao homem nas dosagens normalmente adotadas para desinfecção da água (WHO,2006).

Inquestionavelmente, a utilização da prática de cloração, aliada aos demais processos de tratamento, contribuiu enormemente para o declínio das doenças transmissíveis pela água. Conforme a *American Works Water Association*, a incidência de febre tifóide é um excelente indicador de contaminação bacteriológica de um suprimento de água. Nos EUA, a taxa da mortalidade por febre tifóide em 1900 era de 36/100 mil habitantes. Com a inclusão do processo da desinfecção da água de abastecimento e a extensão do benefício à comunidade, esta taxa decaiu para 20/100 mil habitantes e, em seguida, para 3/100 mil habitantes, em 1910 e 1935, respectivamente (Koneman,2001; Akim et al.,1982; Clark et al.,1981; AWWA,1992).

Os riscos relacionados ao processo de cloração da água estão associados mais aos seus sub-produtos do que aos agentes utilizados. Mesmo atendendo a padrões estabelecidos, o processo de desinfecção por cloro – quando na presença de substâncias orgânicas, ácidos húmicos e fúlvicos – gera como um dos sub-produtos os organo-halogenados, que, em altas concentrações, podem trazer malefícios à saúde (WHO,2006).

1.1 Sistemas de tratamento da água e os sub-produtos do processo de desinfecção

O tratamento de água para consumo humano é baseado em estudo detalhado da qualidade da água bruta, para que, dessa forma, possam ser utilizadas as tecnologias apropriadas para torná-la potável.

O tratamento mais comum no Brasil, nas Estações de Tratamento de Água (ETA) é o tratamento completo ou convencional, que se constitui basicamente de cinco etapas: coagulação, floculação, decantação ou flotação, filtração e desinfecção (Alves,2007; Azevedo,1987) (ver Figura 1).

- Coagulação - Na água, há presença de impurezas as quais encontram-se carregadas superficialmente com cargas negativas, o que impede o seu aglutinamento. Para conseguir sua remoção é necessária a aplicação de coagulantes (normalmente sulfato de alumínio ou cloreto férrico), os quais agem de forma a neutralizar essas cargas, possibilitando a aproximação de partículas que deverão ser removidas no decantador ou flotador. O processo de coagulação é muito rápido, variando desde décimos de segundos a cerca de 100 segundos, dependendo do pH, temperatura e quantidade de impurezas.
- Floculação - Após a aplicação do coagulante, são realizadas misturas que promovem a aglutinação das partículas já coaguladas. Estas misturas promovem o choque entre as partículas, propiciando a

formação de flocos de impurezas. Posteriormente, esses flocos são removidos por flotação ou filtração.

- Decantação - O processo de decantação é responsável pela clarificação da água. As impurezas retidas no decantador podem ser armazenadas no fundo do tanque, normalmente aí permanecendo por cerca de dois meses, ou são removidas diariamente, utilizando o raspador de lodo.
- Flotação - A flotação caracteriza-se pela ascensão das partículas suspensas, por meio da aderência delas a bolhas de ar, fazendo com que tenham menor massa específica do que o meio onde se encontram. Quanto maior o ângulo de contato entre a bolha e a partícula, mais eficiente resulta a aderência entre ambas. Este fenômeno propicia a separação das fases líquida e sólida.
- Filtração - Esta etapa é a barreira sanitária da água, quando as impurezas são retidas pela passagem da água em meio poroso.
- Desinfecção - De acordo com Di Bernardo (1993) a desinfecção tem por objetivo eliminar microorganismos patogênicos presentes na água.

Os principais agentes desinfetantes são: o cloro, o ozônio, o peróxido de hidrogênio, o bromo, o iodo, o permanganato de potássio, o calor e a radiação ultravioleta.

Nas ETAs, o cloro é normalmente o principal produto desinfetante. Este, por sua vez, propicia a formação de compostos organo-halogenados, dos quais o mais importante subproduto é o Trihalometano (THM). Nas seções seguintes,

será discutida mais profundamente a sua formação (Di Bernardo,1993; Macêdo,2005).

Figura 1. Processo completo de tratamento da água potável

FONTE: Adaptado de Macedo JAB. ÁGUAS & ÁGUAS. 2.ed. Juiz de Fora, MG: ORTOFARMA; 2007.

1.2 Utilização do cloro no processo de desinfecção da água

O uso de derivados clorados, como gás cloro, hipoclorito de sódio, hipoclorito de cálcio, cloraminas orgânicas e dióxido de cloro, tem contribuído para o controle das doenças de origem hídrica e das chamadas toxinfecções alimentares de origem bacteriana (Alves,2007; OPAS,1994; Farland et al.,1993).

O uso contínuo do cloro só ocorreu a partir de 1902, na Bélgica, com o chamado refinamento da cloração, isto é, determinação das formas de cloro

combinado e livre e a cloração baseada em controles bacteriológicos (Blatchley et al.,1995).

Quando um derivado clorado é adicionado à água, ocorre, em primeiro lugar, a reação de oxidação da matéria orgânica, que recebe o nome de "demanda de cloro". Satisfeita a demanda, o derivado clorado reage com a amônia, formando as cloraminas inorgânicas, que são denominadas de "cloro residual combinado". Após a formação das cloraminas inorgânicas, tem-se a presença do chamado cloro residual livre (CRL), que é constituído do ácido hipocloroso e do íon hipoclorito (Macêdo, 2007).

No Brasil, a Portaria nº 518 do Ministério da Saúde, que regulamenta as normas e os padrões de potabilidade da água destinada ao consumo humano, especifica que, após a desinfecção, a água deve conter um teor mínimo de cloro residual livre (CLR) de 0,5 mg/L, sendo obrigatória a manutenção de, no mínimo, 0,2 mg/L em qualquer ponto da rede de distribuição, recomendando-se que a cloração seja realizada em $\text{pH} < 8,0$ e tempo de contato mínimo de 30 minutos (Ministério da Saúde,2004). No entanto, esta Portaria não estabelece o valor máximo permitido (VMP) para o CRL, acima do qual a água não é considerada potável.

1.3 Os Trihalometanos

Dentre os organoclorados gerados como sub-produtos da desinfecção por cloro, destacam-se os trihalometanos (THM).

Os THM constituem um grupo de compostos orgânicos derivados do metano (CH₄). Em suas moléculas, três de seus quatro átomos de hidrogênio foram substituídos por igual número de átomos dos elementos halógenos cloro, bromo ou iodo. Segundo Macedo (2007), os compostos do grupo de THM mais frequentes em águas de abastecimento são: Clorofórmio (CF) ou Triclorometano, Bromodiclorometano (BDCM), Dibromoclorometano (DBCM), Bromofórmio (BR) ou Tribromometano.

Durante o processo de cloração, a formação dos trihalometanos ocorre em razão das reações do cloro livre às substâncias húmicas naturalmente presentes nos mananciais, resultantes principalmente da degradação de vegetação (Macedo,2007).

Cloro residual livre + Substâncias húmicas => THM + Outros Subprodutos
--

O Quadro 1 apresenta as principais substâncias encontradas nas águas potáveis após o processo de cloração.

Tem-se, dentre as principais variáveis que influenciam na reação de formação de THM: a temperatura, o pH, a concentração de brometo e a concentração de cloro (WHO, 2006).

Trihalometanos	Ácidos haloacéticos
Clorofórmio	Ácido monocloraacético
Dibromodiclorometano	Ácido dicloroacético
Bromofórmio	Ácido tricloroacético
	Ácido dibromoacético
	Ácido bromocloroacético
Haletos de cianogênio	
Cloreto de cianogênio	
Brometo de cianogênio	
Halopicrinas	Haloacetoneitrilas
Cloropicrina	Dicloroacetoneitrila
Bromopicrina	Tricloroacetoneitrila
	Dibromoacetoneitrila
	Tribromoacetoneitrila
	Bromocloroacetoneitrila
Hidratos de cloral	Haloaldeídos
Halocetona	Halofenóis
MX [3-cloro-4-(diclorometil)-5-hidroxi-2(5H)-furanona]	

Quadro 1. Principais substâncias encontradas na água potável após o processo de cloração

FONTE: Tominaga MY, Midio AF. Exposição humana a trihalometanos presentes em água tratada. Revista de Saúde Pública. 1999;33(4).

Em 1976, o *National Institute of Occupational Safety and Health* recomenda que o valor máximo permitido (VMP) para o triclorometano, em água potável, fosse de 2.000 µg/L. Paradoxalmente, nesta mesma época o *Food and Drug Administration* (FDA) proíbe que esta substância seja utilizada em drogas, cosméticos e embalagens de alimentos, em função dos riscos serem maiores que os benefícios. Ainda em 1976, a *National Academy's Safe Drinking Water Committee* levanta a hipótese de que a ingestão de água contendo THM na concentração de 20 µg/L, durante a vida, provoca um caso adicional de câncer a cada 33.333 habitantes (Abdel-Rahman, 1982).

Em 1979, a *Environmental Protection Agency* (EPA) estabelece a

concentração máxima de 100 µg/L de TTHM (total de trihalometano) na água para abastecimento público nos Estados Unidos. Atualmente, o valor máximo nos EUA é de 80 µg/L. (EPA,2004). Outros países industrializados também têm estabelecido valores limites para o TTHM. Por exemplo, no Canadá, o limite é de 80 µg/L (Rodriguez et al.,2004); no Reino Unido, é de 100 µg/L (Keegan et al.,2001) e, na Austrália, é de 250 µg/L (Nieuwenhuijsen et al.,2008).

No Brasil, o Ministério da Saúde determina, pela Portaria n° 518, que o valor máximo seja 100 µg/L (Ministério da Saúde,2004).

1.4 Aspectos toxicológicos

Na família dos THM, o CF é o composto mais estudado e encontrado em maior concentração. É provável que outros compostos halogenados do mesmo grupo, (ver Quadro1) tenham efeitos similares (Tominaga,1999; WHO,2006).

1.4.1 Fontes de exposição

Desde a descoberta dos THM, tem-se verificado que a exposição humana ocorre não apenas pela ingestão da água de abastecimento clorada, mas também quando esta é utilizada para trabalhos domésticos, durante o banho ou qualquer outra atividade que utilize a água tratada (EPA,2000; OPAS,2000).

Estudos experimentais indicam que a exposição ao CF por inalação, durante um banho de ducha de oito minutos, pode ser até 6 vezes maior do que pela ingestão da mesma água durante um período de 24 horas (Bloemen,1993; Price et al.,2003). Outros estudos também têm identificado que a exposição ao CF pode ocorrer por meio do banho, quando utilizada água de abastecimento (Krishnan,2003).

A água de piscina clorada é outra importante fonte de exposição aos THM. Para esta avaliação, destaca-se o trabalho de Tardiff et al, (2000), *Estimation of the Health Risks and Safety from Exposures to Chlorine and Chloroform for Swimmers in Pools*. Como conclusão importante, os autores ressaltam que uma exposição acima de 8000 µg de triclorometano/pessoa/dia em piscinas cobertas é capaz de provocar lesão dérmica. A intoxicação por ingestão ocorre quando há uma concentração de 400 µg de triclorometano/pessoa/dia, e a intoxicação por inalação ocorre em níveis inferiores, a partir de 15 µg de triclorometano/pessoa/dia. Outros autores, que estudaram a exposição aos THM em nadadores, identificaram que a inalação é mais danosa do que o contato com a pele (Strähle et al.,2000; Erdinger et al.,2004)

Uma vez presentes na água, esses compostos, em virtude de sua volatilização, podem se apresentar na forma gasosa, no ar ambiente. Medições no ar ambiente feitas em várias localidades dos Estados Unidos indicam concentrações médias de 37 µg/m³ para o bromofórmio, 32 µg/m³ para o DBCM e 7,4 µg/m³ para o BDCM. Concentrações típicas de CF, em ambientes

fechados, variam de 0,07 a 3,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Já concentrações em ambientes abertos nas zonas rurais, urbanas/sub-urbanas e em locais onde existam fontes de contaminação variam de 0,02 a 0,2; 0,2 a 3,4 e 0,2 a 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente (WHO,1996).

Os compostos da família dos THM já foram detectados em diversos alimentos e bebidas preparados com água clorada tais como sorvetes, sucos e refrigerantes (WHO,2006; Wei,1985). Heikes et al. (1995) analisaram 234 tipos de alimentos e detectaram um nível de CF superior a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em 44 tipos de alimentos, incluindo margarina (7 $\mu\text{g}/\text{kg}$), manteiga (38,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e requeijão (110 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Em estudo realizado nos EUA e Canadá, analisando-se diversos tipos de alimentos, foram encontrados estimativas de concentração de CF superior a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em diversos produtos, dentre eles: margarina, óleos e gorduras vegetais, pizza, peixes frescos, biscoitos, panquecas, carne assada e queijo (Environment Canadá & Health Canada, 2001; WHO,2005).

Outras fontes de exposição são apontadas por Ozkaynak et al., (1987). Os autores identificam que, sob a temperatura de 49°C e pressão de 12 *psi* (libra por polegada quadrada), os seguintes produtos emitem CF: caneta tinteiro (10,0 $\mu\text{g}/\text{g}$), equipamento fotográfico (2,5 $\mu\text{g}/\text{g}$), borracha (0,9 $\mu\text{g}/\text{g}$), lubrificantes (0,2 $\mu\text{g}/\text{g}$), adesivos (0,15 $\mu\text{g}/\text{g}$), tecido (0,1 $\mu\text{g}/\text{g}$) e filme fotográfico (0,1 $\mu\text{g}/\text{g}$).

Como relatado, o ser humano está exposto ao THM não apenas por meio da ingestão da água clorada, mas também por meio de outras fontes de contaminação.

1.4.2 Absorção de THM

Em humanos, o CF, quando em contato com a via oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Já no contato com a pele, por exemplo, durante o banho, foi constatado que uma quantidade significativa de CF rapidamente atinge a corrente sanguínea e, em seguida, é transportada para os pulmões (Environment Canadá & Health Canadá,2001 ; WHO,2005).

Foi constatado também que, durante a gestação, tanto no contato via oral como no dérmico, os compostos da família do THM parecem ter a capacidade de atravessar a barreira placentária, uma vez já detectado no cordão umbilical em concentrações maiores que no sangue materno. No leite materno, eles foram identificados, mas não quantificados, em amostras coletadas de 49 mulheres vivendo em áreas industriais, em cidades da Pensilvânia, New Jersey e Lousiana, nos Estados Unidos (OPAS, 2000; WHO,2005).

1.4.3 Evidências de toxicidade

A exposição aos THM por meio da água de abastecimento tratada por cloração pode levar ao aparecimento de efeitos tóxicos, dependendo principalmente do tempo de exposição e dos níveis de concentração do agente.

Estudos evidenciaram que esses compostos apresentam efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos. Todavia, é nos efeitos mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos que reside a maior importância desses compostos (OPAS,2000; WHO,2005; Royal Society of Chemistry,1986).

- Efeitos Mutagênicos - Segundo a *National Academy of Sciences*, em publicação relativa à água de abastecimento e saúde, o CF apresentou resultados negativos no ensaio de mutagenicidade, utilizando *Salmonella typhimurium* TA-100. Sob as mesmas condições, outros THM apresentaram resultados positivos. Em estudos em ratos, foram observadas aberrações cromossômicas nas células da medula óssea de ratos in vivo (IACR,1999; WHO,2005).
- Carcinogenicidade - Existem evidências suficientes indicando que o CF é carcinogênico para ratos e camundongos, sem, contudo, haver qualquer indicação para o homem. O CF induz tumor maligno de rins em ratos machos, tumor de tireóide em ratas e carcinoma hepatocelular em camundongos. Foi observado aumento da incidência de neoplasias em camundongos pela administração de 250 mg de clorofórmio/kg, via oral.

Todavia, isso não foi observado para concentrações de 15 mg/kg. Em humanos, alguns autores têm encontrado excesso de risco de câncer nos expostos ao THM (NAS,1987; WHO,2005; Dunnick et al.,1993; Richardson,1996; Hildesheim et al.,1998).

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), as evidências quanto à carcinogenicidade do CF para humanos são inadequadas, mas suficientes para animais. Essas características são necessárias e suficientes para que o CF e qualquer outra substância seja enquadrada no grupo 2B. O BDCM está enquadrado neste mesmo grupo, e o DBCM e o BF estão enquadrados no grupo 3, para os quais as evidências para a carcinogenicidade são inadequadas a humanos e limitadas para animais (IARC, 1999).

- Efeitos teratogênicos e no sistema reprodutor - O CF mostrou ser teratogênico para ratos e camundongos em experimentos que utilizam a administração pela via pulmonar. Foi observado que apresenta fetotoxicidade em experimentos, utilizando-se ratos. Quando administrado durante os 6-15 primeiros dias da gestação, foram observadas anormalidades no desenvolvimento do sistema muscular e esquelético do feto (Richardson,1996; Hard e Wolf,2000).

1.5 Efeitos na Saúde

Estudos epidemiológicos referentes a efeitos adversos na saúde, associados à exposição à água clorada, tiveram como marco o trabalho de Rook (1974), que demonstrou a produção de compostos orgânicos halogenados a partir da combinação do cloro com compostos orgânicos na água potável (NAS,1987).

Em 1975, um inquérito feito nos Estados Unidos verificou que os subprodutos da cloração eram a contaminação mais importante da água clorada. Este estudo mostrou também que a concentração de clorofórmio se correlaciona altamente com as concentrações de outros hidro-carbonetos halogenados e, portanto, é um marcador útil da presença destes compostos (Symons,1975).

Após estes primeiros trabalhos, muitos outros estudos têm sido conduzidos para avaliar a associação entre a exposição à água clorada e diversos malefícios para a saúde, tais como: alguns tipos de câncer, doenças cardiovasculares, efeitos adversos no aparelho reprodutor e no desenvolvimento fetal.

Alguns estudos epidemiológicos identificam uma associação entre consumo humano de água potável clorada e incidência de câncer (Cantor,1999; King,2000).

Hildesheim et al. (1998) conduziram um estudo caso-controle em Iowa para avaliar os riscos de câncer de cólon e reto e exposição à água clorada.

Foram incluídos no estudo 560 casos de câncer de cólon e 655 casos de câncer de reto, em indivíduos com idade entre 40 e 85 anos, com confirmações histológicas das doenças em questão. Foram também incluídos 2.434 controles pareados por sexo e idade. Para câncer de reto, o OR aumentou com o aumento do tempo de exposição, sendo estatisticamente significativa a partir de 20 anos de exposição com OR de 1,6 com [IC 95%: 1,1- 2,2]. Uma exposição igual ou maior a 60 anos apresentou um OR de 2,6 com [IC 95%: 1,4 - 5,0].

King et al. (2000), em estudo caso-controle realizado no sul de Ontário, no Canadá, entre os anos de 1992 e 1994, estudaram a associação entre exposição aos THM presentes nos reservatórios públicos de água tratada e a possibilidade de homens e mulheres residentes no local desenvolverem câncer de colo e reto. Homens expostos à água de superfície clorada, por um período de 35 a 40 anos, apresentaram risco maior de câncer de cólon, quando comparados àqueles expostos por menos de 10 anos (OR = 1,53 [IC 95% 1,13- 2,09]). Homens expostos a níveis de THM de 75µg/L, por um período maior ou igual a 35 anos, apresentaram um risco ainda maior de desenvolver câncer de cólon do que os expostos por menos de 10 anos (OR =2,10 [IC 95%: 1,21- 3,66]). No entanto, as mesmas relações não foram observadas entre as mulheres, da mesma forma que também não se observou associação entre o risco de câncer de reto e a exposição aos THM.

Vincent et al.(2004) observaram, em estudo de coorte retrospectivo, em Guastala, Itália, que, entre 5.144 residentes consumidores de água com

trihalometanos, com destaque para o clorofórmio, os homens apresentavam maior taxa de mortalidade por câncer de estômago, de fígado, pulmão, próstata e bexiga, com OR de 1,2 [IC 95%:1,1 – 1,4], e as mulheres apresentavam maior incidência de câncer de estômago, de pâncreas, mama, ovário e leucemia. Entretanto, não foi comprovada forte associação significativa para ambos os sexos, o que foi atribuído à dificuldade de controlar os fatores de confusão, como o fumo e outros aspectos do estilo de vida.

Chang et. al. (2007) conduziram um estudo caso-controle em 65 municípios de Taiwan para avaliar associação entre consumo de água e trihalometano total (TTHM), e morte por câncer de bexiga. As informações dos casos e controles foram fornecidas pelo Bureau de Estatística Vital e pelo Departamento de Saúde das Províncias de Taiwan. Os dados dos níveis de TTHM mensurados na água de abastecimento que atendia as residências dos casos e controles foram coletados pela Administração de Proteção Ambiental de Taiwan. Os controles foram selecionados aleatoriamente e pareados com os casos, segundo sexo, ano do nascimento e ano da morte. O resultado do estudo apresentou uma associação positiva e significativa entre a concentração de TTHM e o risco de morte por câncer de bexiga. O OR encontrado foi de 1,8 [IC 95%:1,18-2,74].

Sharma e Goel (2007) realizaram estudo em Gangtok e Sikkim, na Índia, para avaliar a associação entre a ingestão de água clorada e a incidência de câncer e outros eventos adversos. Neste estudo, foram comparados dois grupos: um exposto ao cloro por mais de 30 anos, por meio da ingestão de

água clorada, e um grupo controle não exposto, que ingeriu pouca ou nenhuma quantidade de água clorada. Foram obtidas informações do histórico residencial, idade, educação, renda, informações do processo do tratamento de água e história clínica. Foram encontrados quatorze casos de câncer no grupo de expostos (n=1.085) e nove casos de câncer no grupo não exposto (n=725). O OR para a ocorrência de câncer foi de 1,05 [IC 95%:0,43-2,65]. No grupo não exposto, os riscos para distúrbios gastrointestinais, problemas nos rins e infecções na pele foram estatisticamente significativos, variando de 2,06 [IC 95%:1,01-4,17] a 2,2 [IC 95%:1,45-3,33]. Os pesquisadores concluíram que não há associação significativa entre incidência de câncer e a ingestão de água clorada. Além disso, concluíram que o risco de ocorrência de alguns eventos adversos, como doenças gastrointestinais, infecções cutâneas, e doenças renais foi mais elevado no grupo não exposto, indicando que a ingestão de água clorada reduz o risco destes agravos.

Os dados relatados sugerem que existe associação, principalmente, entre câncer de bexiga, cólon e reto e a ingestão desses compostos. Entretanto, os pesquisadores sugerem que novos estudos sejam conduzidos para avaliar essa questão.

1.5.1 Efeitos adversos na gravidez por exposição ao THM

Recentemente, muitos estudos relacionados aos efeitos na saúde causados pela exposição ao THM têm se concentrado na avaliação de possíveis efeitos diretamente relacionados à saúde materna ou em recém-nascidos.

Os eventos adversos em recém-nascidos geralmente estudados são: baixo peso ao nascer, natimorto, fenda labial ou palatina, defeito do tubo neural, defeito cardíaco, defeito do trato urinário, malformação do aparelho respiratório e anormalidades cromossômicas (Klotz et al.,1999; Toledano et al.,2005; Nieuwenhuijsen et al.,2008). Há também trabalhos que avaliam a associação do risco de morte intra-uterina com a exposição individual ao THM (Bove et al.,2002; Nieuwenhuijsen et al.,2000).

Dodds et. al., em 1999, conduziram estudo de coorte retrospectiva no Canadá, na província da Nova Escócia. Avaliaram as concentrações de THM (0-49 µg/L, 50-74 µg/L, 75-99 µg/L, ≥100 µg/L) medidas em reservatórios de águas públicas. Os desfechos estudados foram: fenda palatina, gestação curta, pequeno para a idade gestacional, baixo peso ao nascer, defeito do tubo neural e cardíaco, anormalidade cromossômica e natimorto. Os autores concluem que não encontraram excesso de risco para defeito do tubo neural, nascimento prematuro, fenda palatina e defeito cardíaco. Mas acusam aumento do risco não muito expressivo, para baixo peso ao nascer e anormalidade cromossômica. Somente para natimorto o aumento do risco foi significativo

OR=1,6 [IC 95%:1,09-2,52] e apresentou uma tendência crescente com o aumento da exposição.

Wright et. al. (2003), em Massachusetts, estudaram 56.513 crianças com objetivo de avaliar a relação entre efeitos adversos no nascimento e consumo de água contendo níveis de THM. Os autores concluem que mães expostas a níveis de THM maiores ou iguais a 80 µg/L, durante o segundo trimestre de gestação, deram à luz recém-nascidos que apresentaram uma redução no peso médio corporal de cerca de 23g. Proporcionalmente, a cada aumento de 20 µg/L na concentração de THM, notou-se uma redução estimada no peso de 2.8 g. Resultados semelhantes foram encontrados anteriormente por Gallenger et. al. (1998) e Dodds et. al. (1999).

Dodds et al. (2004) conduziram estudo caso-controle em Ontário, Canadá, avaliando os efeitos dos THM e o risco de natimorto nas gestantes que estiveram expostas a esses compostos. Neste estudo, as mães não expostas usaram filtros de carvão ativado para filtragem da água consumida, mecanismo este que retira os THM da água. Já a exposição foi avaliada por meio da mensuração da contagem do número de copos de água consumidos pelas mães, por dia, e também quantificação do tempo de banho no chuveiro ou na banheira. Os pesquisadores constatam que mulheres expostas a níveis iguais ou superiores a 80 µg/L apresentaram um risco duas vezes maior de ter natimortos do que as não expostas OR=2,2 [IC 95%:1,1- 4,4].

Na Itália, ao verificar a existência da associação entre exposição aos THMs durante a gestação e a incidência de recém-nascidos prematuros e pequenos para a idade gestacional, Vinceti et. al. (2004) não encontram associação entre a prematuridade e os THM. Para a ocorrência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional foi encontrada uma associação, porém não significativa, no nível de 95% de confiança, OR=1,7 [IC 95%: 0,9 - 3,0].

Toledano et. al. (2005) desenvolveram estudo para avaliar a associação entre o TTHM (Trihalometano Total) e o risco de ocorrência em recém-nascidos natimortos, baixo peso ao nascer (< 2.5 kg) e extremo baixo peso ao nascer (< 1,5 kg). Os participantes, cerca de 1 milhão, residiam em três regiões da Inglaterra, no período de 1992 a 1998. Foi avaliada a exposição individual de TTHM e categorizada em três níveis: baixo (<30 µg/L), médio (30–59 µg/L) e alto ($\geq$ 60 µg/L). As mensurações de TTHMs foram relacionados com o endereço materno no momento do nascimento. Como resultado os autores constatarem excesso de risco para ocorrência de natimorto em mães expostas a níveis altos de TTHM, com OR=1,11 [IC 95%: 1,00-1,23]. Para eventos de baixo peso ao nascer o OR foi de 1,09 [IC 95%: 0,93 - 1,27], e, para eventos de extremo baixo peso, foi OR=1.05 [IC 95%: 0,82 - 1,34].

Nieuwenhuijsen et al. (2008), estudaram na Inglaterra e País de Gales, a ocorrência de defeitos do tubo neural, cardíaco, da parede abdominal, do trato urinário, do aparelho respiratório e fenda palatina e associação com TTHM nos

níveis < 30, 30 a < 60 e ≥ 60 $\mu\text{g/L}$, mensurados no local da residência da mãe, no primeiro trimestre de gravidez. Incluíram 22.828 casos de recém-nascidos com anormalidade congênitas. Encontraram excesso de risco para o defeito septal ventricular (um sub-conjunto do defeito cardíaco) para a exposição de ≥ 60 $\mu\text{g/L}$ de TTHM, com $\text{OR}=1.43$ [IC 95%: 1,00 - 2,04] e de defeito cardíaco com $\text{OR}=1,18$ [IC 95%: 1,00 - 1,39], considerando a exposição ao bromofórmio. No entanto, não foram encontrados riscos aumentados, nem significativos, nas avaliações da exposição ao TTHM e nas ocorrências de defeitos do tubo neural, abdominal, do trato urinário, do aparelho respiratório e fenda palatina. Os autores concluem o trabalho afirmando que encontraram poucas evidências da associação entre níveis de TTHM e a ocorrência de anormalidades congênitas.

No Brasil, Santos (2006) desenvolveu estudo transversal com objetivo de avaliar a possível associação entre exposição a THM presentes na rede pública de abastecimento de água da região metropolitana de São Paulo e a ocorrência de desfechos adversos na gravidez. Os níveis de THM foram obtidos por meio de mensurações realizadas rotineiramente pela SABESP, na estação de tratamento que abastecia os municípios envolvidos no estudo. As informações de todas as mulheres grávidas e seus filhos recém-nascidos foram obtidas nos registros do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Os desfechos avaliados foram: baixo peso ao nascer, prematuridade, anomalias congênitas, defeitos no tubo neural e no sistema nervoso central. Os resultados obtidos apontaram que o THM está associado à ocorrência de malformação e à

prematuridade. No entanto, a autora não encontrou excesso de risco ao avaliar isoladamente os tipos de malformação.

Ainda não há uma posição conclusiva a respeito da associação entre THM e eventos adversos na gravidez. Alguns trabalhos têm encontrado associação entre THM e alguns tipos de anomalias congênitas, outros não têm encontrado tal associação. Essas inconsistências nos resultados podem ser reflexo dos diferentes métodos de montagem da amostra, classificação do evento e principalmente o método de mensuração da exposição ao THM (Nieuwenhuijsen et al., 2000).

1.6 Malformações congênitas

Clinicamente, a gravidez tem duração de 40 semanas ou 280 dias, com variação aceitável entre 37 semanas completas e 42 semanas incompletas. Ao longo desse período, há o desenvolvimento embrionário e fetal. O desenvolvimento embrionário inclui as fases mais importantes para as avaliações propostas neste trabalho. Esse período compreende duas etapas: a blastogênese e a embriogênese (Moore, 2008).

O processo de blastogênese tem início a partir da fecundação e termina na segunda semana da gestação. Já a embriogênese inicia-se na terceira semana e perdura até a oitava semana. É nessa fase que ocorre o desenvolvimento de praticamente todos os órgãos, constituindo-se um período de grande susceptibilidade a efeitos teratogênicos, propiciando a possibilidade

do surgimento de importantes malformações congênitas (Moore,2008; Sadler et al.,2001).

Define-se como malformação congênita a anomalia estrutural presente ao nascimento. Uma definição mais ampla seria a expressão "defeito congênito" (tradução do inglês *birth defect*), inclui toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto decorrente de fator originado antes do nascimento, podendo ser genético, ambiental ou desconhecido, mesmo quando o defeito não for aparente no recém-nascido e só manifestar-se após algum tempo de vida (Sadler et al.,2001; Zugaib et al.,1998).

Embora se conheça cada vez mais sobre as origens moleculares das malformações, a determinação de sua etiologia não é tarefa simples. Em cerca de 50% a 60% dos casos ela é desconhecida. No restante dos casos, as causas comuns de malformações podem ser agrupadas em três categorias principais: genéticas, ambientais e multifatoriais (Cotran *et al.*,2000).

Estimam-se em 3% os recém-nascidos no mundo com algum tipo de malformação expressiva (Cotran *et al.*,2000). Este índice pode variar conforme o tipo de estudo realizado ou os diferentes métodos utilizados para a coleta de dados. No Brasil, não são muitos os estudos epidemiológicos que avaliam a ocorrência de malformações.

No período de janeiro 1992 a dezembro de 1995, foram atendidos 357 casos de malformação fetal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. As malformações mais comuns foram as relacionadas ao sistema nervoso central (41%), seguidas do sistema geniturinário (19%) e das

malformações envolvendo vários aparelhos (15%) (Zugaib et al.,1998), (Tabela 1)

Tabela 1 - Número de casos de malformações fetais atendidos no setor de medicina fetal da FMUSP - janeiro de 1992 a dezembro de 1995

Aparelho	n	%
Sistema nervoso central	145	41
Malformações relacionadas ao sistema geniturinário	67	19
Malformações envolvendo vários aparelhos	54	15
Malformação do sistema cardiovascular	24	7
Malformação gastrointestinal	17	5
Malformação de parede abdominal	14	4
Malformação pulmonar	4	1
Outros	32	9
Total	357	100

FONTE: Zugaib M. Medicina Fetal. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 1998.

Pesquisadores da Universidade Federal do Paraná (UFPR) (Noronha et. al.,2000) conduziram um estudo que avaliou a ocorrência de malformação do sistema nervoso central em população de 5.837 necropsias pediátricas realizadas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas-UFPR, entre 1960 e 1995. Nesta população, os pesquisadores encontraram 157 ocorrências de malformações do sistema nervoso central, correspondendo a 2,69% das necropsias. As malformações mais comuns do sistema nervoso central foram os defeitos do tubo neural (61%).

Maciel et al., (2006) desenvolveram trabalho cujo objetivo foi traçar um perfil epidemiológico das malformações congênitas ocorridas em nascidos vivos

e natimortos, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004, no município de Vitória, Espírito Santo. Foram utilizados dados secundários obtidos a partir da Declaração de Nascido Vivo e da Declaração de Óbito. Os pesquisadores encontraram os seguintes resultados: a ocorrência de 0,40% de malformações congênitas entre 17.432 nascidos vivos e de 5,5% entre 109 natimortos.

No presente trabalho, as avaliações foram concentradas nas seguintes malformações: defeito no sistema nervoso central, defeito do tubo neural, defeitos cardíacos, fenda labial e fenda palatina e anomalias cromossômicas.

1.6.1 Defeito no sistema nervoso central e defeito do tubo neural

As malformações do sistema nervoso central (SNC) têm alta incidência, atingindo de 5 a 10 casos para 1000 nascidos vivos.

O encéfalo é afetado com maior frequência que os outros órgãos durante a vida intra-uterina, devido a sua formação complexa e prolongada, tornando-se suscetível a anomalias de desenvolvimento por um longo período, que vai da terceira à 16ª semana.

Os defeitos do tubo neural resultam da falha de fechamento do tubo neural. Ocorrem até o 26º e 28º dia de vida embrionária, tendo um padrão de herança genética multi-fatorial. Há estudos que estimam incidências que oscilam entre 0,36 e 1,7/1.000 nascimentos (Zugaib, 1998; Moore, 2008).

1.6.2 Defeitos cardíacos

As alterações cardíacas mais importantes encontradas nas crianças são as cardiopatias congênitas. Sabe-se que a formação do coração ocorre com menos de oito semanas após a concepção. Sendo assim, as malformações estruturais se fazem precocemente no embrião. Entretanto, uma das dificuldades encontradas no diagnóstico precoce é o quadro ecocardiográfico clássico de algumas cardiopatias, só aparente após o nascimento. Há estudos indicando que as cardiopatias afetam cerca de 8/1.000 nascidos vivos (Allan,1993; Zugaib,1998).

1.6.3 Fenda labial e fenda palatina

Lábio e palato fendidos são anomalias congênitas comuns. Embora estejam frequentemente associadas, são anomalias etiologicamente distintas, que envolvem processos do desenvolvimento diferentes. Este evento resulta da não fusão das massas mesenquimais das saliências nasais mediais e das maxilares. Este acidente pode ocorrer entre a quarta e a oitava semana do embrião.

A incidência da fenda labial é 1/1.000 nascimentos, com maior frequência em indivíduos do sexo masculino (80%), e há aumento da incidência com o avanço da idade materna. A fenda palatina isolada apresenta uma incidência de 1/2.500, sendo maior em indivíduos do sexo feminino (67%), sem relação com

idade materna. As fendas são mais frequentes em asiáticos e menos comuns em negros (Moore,2008).

1.6.4 Anomalias cromossômicas

As alterações cromossômicas resultam geralmente em síndromes de malformações múltiplas. Entende-se por síndrome uma combinação de dismorfismo e/ou malformações produzidos provavelmente pelo mesmo agente etiológico. A presença de malformações fetais múltiplas, já durante o exame pré-natal, é um indicativo de anormalidade cromossômica fetal. Cerca de 33% das crianças com anormalidade cromossômica apresentam algum tipo de defeito cardíaco congênito (Zugaib,1998). As aberrações cromossômicas são geralmente caracterizadas como numéricas, quando o número de cromossomos está alterado, ou estruturais, quando a forma do cromossomo está corrompida. Estudos indicam que as anormalidades cromossômicas representam cerca de 0,6% de todas das malformações congênitas. Segundo Cha (2004), as anomalias cromossômicas estão associadas à ocorrência de malformação do coração.

1.7 Justificativa

Estudos relatam níveis de THM superior a 100 µg/L nas estações de tratamento na cidade de São Paulo (Santos,1988; Santos,2006). Como

consequência, estes compostos também estão presentes nas redes de distribuição. Não foram identificadas até o presente momento, publicações de estudos no Brasil que utilizem as mensurações realizadas diretamente nas redes de distribuição da cidade de São Paulo e que sirvam de informação para avaliar a ocorrência de efeitos na saúde humana. Conforme relatado, houve pesquisas que encontraram evidências de que o THM esteja associado à ocorrência de efeitos mutagênicos em animais, e carcinogênicos e teratogênicos em animais e nos humanos. No entanto, esses resultados não são suficientemente conclusivos (WHO,2006; Bove et al.,2002). Sendo assim, é necessário que novos estudos descritivos e analíticos sejam conduzidos para confirmar ou refutar as hipóteses existentes acerca dos efeitos do THM nos seres humanos.

O presente estudo se propôs a explorar o potencial efeito sobre a saúde do recém-nascido, quando a mãe está exposta ao THM presente da cidade de São Paulo.

2 Objetivo

Avaliar se existe associação entre a exposição ao THM presente na água de abastecimento, com mensurações realizadas nas redes de distribuição da cidade de São Paulo, e a ocorrência das seguintes malformações congênitas: defeitos cardíacos, fenda labial e fenda palatina, anomalias cromossômicas, defeito no sistema nervoso central e dentro desta classe avaliaremos também o defeito do tubo neural, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006.

3 Materiais e Métodos

3.1 Desenho do estudo

Nesta pesquisa foi desenvolvido um estudo observacional do tipo caso-controle.

3.2 Fonte de dados

A população de estudo foi composta por recém-nascidos de mães residentes na cidade de São Paulo, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2006.

3.2.1 Fonte de dados da população

Os dados da população em estudo foram extraídos do banco de dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC), referente a informações da cidade de São Paulo.

O SINASC foi implantado em 1990 e apresenta cobertura crescente de eventos no país. As informações contidas no banco de dados do SINASC foram obtidas por meio da Declaração de Nascido Vivo (DN). São elas: data de nascimento, sexo, índice de Apgar, peso ao nascer, presença de malformação congênita, duração da gestação, tipo de gravidez, tipo de parto, número de consultas de pré-natal, idade da mãe, estado marital, escolaridade, ocupação, paridade e local de residência.

A DN é preenchida na maternidade onde a criança nasce. As crianças que não nasceram em ambiente hospitalar, mas receberam atendimento imediato neste local, também têm suas informações devidamente preenchidas. As crianças nascidas em suas residências e que não tiveram atendimento imediato em um ambiente hospitalar têm este documento preenchido no Cartório de Registro Civil. O documento é emitido em três vias: a primeira fica na maternidade, para ser fornecida à Secretaria Estadual de Saúde, a segunda e a terceira são entregues à família. No ato do registro do nascimento, uma delas será entregue no Cartório. A terceira via deve ser entregue na primeira consulta, na Unidade de Saúde (Monteiro et al.,2000; Ministério da Saúde,2001).

O processamento das informações neste banco de dados pode ser feito considerando-se o nível distrital, municipal e estadual. No Estado de São Paulo, a segunda via, enviada ao Cartório, é encaminhada à Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), onde os dados das mães e dos recém-nascidos são computados (Monteiro et al.,2000).

3.2.2 Fonte de dados da medição do THM

As concentrações de THM totais em $\mu\text{g/L}$ encontradas nas redes de distribuição de água foram obtidas por meio de medições rotineiras realizadas pela Companhia de Saneamento Básico de São Paulo (SABESP).

Neste estudo foram utilizadas as informações mensuradas nas redes de distribuição, no período de 2001 a 2006, respeitando os respectivos limites dos setores de abastecimento na cidade de São Paulo. O valor medido no ponto da rede, segundo a SABESP, é representativo para o respectivo setor de abastecimento, e este é composto por diversas ruas de uma determinada região da cidade de São Paulo (SABESP, 2007). Os limites geográficos dos setores de abastecimento são estabelecidos pela Companhia (Figura 2).

Um exemplo da abrangência da representatividade das mensurações do THM é apresentado na Figura 2, em que todos os endereços inseridos no setor de abastecimento de Santana possuem aproximadamente o mesmo valor de THM (valor este que, em 13 de dezembro de 2002 foi de $40 \mu\text{g/L}$).

Figura 2. Exemplo dos limites dos setores de abastecimento, com destaque para os limites do setor Santana*

FONTE: Mapa construído com dados disponibilizados pela SABESP.

* Os setores coloridos com a cor cinza não participaram do estudo por não abastecerem ruas pertencentes ao município de São Paulo.

Vale relatar que os setores de abastecimento Itapeverica-Campestre e Taboão da Serra, mesmo abastecendo principalmente as residências dos seus respectivos municípios, também abastecem algumas ruas que fazem parte da cidade de São Paulo. Por isso, foram incluídos no estudo.

Vale ressaltar ainda que os limites dos setores de abastecimento definidos pela SABESP não correspondem aos limites distritais do município de São Paulo (Figura 3).

Figura 3. Exemplo da não correspondência entre os limites dos setores de Abastecimento disponibilizados pela SABES e os limites distritais do município de São Paulo

FONTE: Mapa construído com dados disponibilizados pela SABESP.

A medição na rede justifica-se pelo fato de a quantidade de THM tender a aumentar, à medida que se afasta da ETA. Desse modo, este procedimento permitiu obter os níveis de TTHM mais próximos dos consumidos pela população. A elevação dos níveis de THM ocorre porque, durante o trajeto entre a ETA e o ponto de distribuição, pode haver o contato do cloro com mais matéria orgânica, o que faz com que os níveis de TTHM continuem a aumentar. Este evento é influenciado principalmente pela temperatura, concentração de cloro e pelo pH da água (Azevedo,1987; Macedo et al.,1999; Macedo,2007).

As mensurações de THM foram realizadas pela SABESP com intervalos irregulares, variando entre nenhuma, uma, duas ou três vezes ao ano para cada setor de abastecimento.

Os níveis das concentrações de THM apresentam grande variabilidade em suas medições ao longo do ano, o que ocorre principalmente por ocasião dos períodos de chuvas, quando as concentrações de matéria orgânica presentes nas águas de rios e córregos tendem a aumentar. A chuva carrega consigo o material orgânico do solo para os mananciais, fazendo com que esse material, em contato com o cloro, propicie um aumento dos níveis de THM. O período do ano em que a presença de THM é mais crítica é, portanto, o período de chuvas, ultrapassando a época do verão e abrangendo os meses de setembro a março, na região metropolitana de São Paulo. Após esse período, os níveis de THM tendem a diminuir (OPAS,1994; Santos,1988; Wright et al.,2003).

3.3 População em estudo

3.3.1 Definição dos casos

Os casos são recém-nascidos vivos a termo e gestação única, que apresentem pelo menos uma das seguintes anormalidades congênitas, enquadradas na Classificação de Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão, Volume I (CID-10): defeito no sistema nervoso central, (Q00 a Q07) e, nesta classe, também o defeito do

tubo neural (Dirafismo) (Q00, Q01 e Q05); defeitos cardíacos (Q20-Q26); fenda labial ou fenda palatina (Q35 a Q37); e anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte (Q90-Q99). A escolha em avaliar estas malformações citadas se deu pelo fato de a literatura apresentá-las como os possíveis desfechos nos neonatos potencialmente associado com à exposição materna ao THM.

3.3.2 Definição dos controles

Os controles foram recém-nascidos sem malformação congênita, nascidos a termo e gestação única, escolhidos aleatoriamente. Para cada caso incluído no estudo foram selecionados três controles, pareados por ano da concepção, sexo e intervalo de mais ou menos 1 ano da idade da mãe.

3. 4 Determinação da exposição ao THM

O valor de exposição considerado no trabalho foi o valor de TTHM em µg/L, mensurado pela SABESP na rede de distribuição de água do setor de abastecimento que atendia a residência da mãe, no intervalo de 30 dias antes e até 90 dias após a data estimada da concepção. Caso encontrado mais de um valor, foi utilizada a média destas mensurações.

O banco do SINASC não disponibiliza o valor exato do número de semanas de gestação, mas apresenta os seguintes intervalos como duração gestacional: menos de 22 semanas, de 22 a 27 semanas, de 28 a 31 semanas, de 32 a 36 semanas, de 37 a 41 semanas, e mais de 42 semanas. Como foram incluídos no estudo somente os neonatos nascidos a termo, utilizou-se o intervalo de 37 a 41 semanas.

Para determinar a data da concepção, foram retrocedidas 39 semanas a partir da data de nascimento dos neonatos. Foi utilizado este número de semanas por ser este o valor da mediana do intervalo da duração gestacional dos recém-nascidos a termo. Por exemplo, caso a data de nascimento de um determinado recém-nascido fosse 1º de abril de 2005, retrocedendo 39 semanas, a data estimada da concepção seria 2 de julho de 2004.

Quando não foi possível encontrar o nível de exposição ao TTHM, o recém-nascido foi excluído do estudo.

3.4.1 Procedimento para associar o valor de THM ao setor de abastecimento

Os dados de THM foram obtidos por meio de uma base de dados fornecidos pela SABESP (Base 1), (ver seção Fontes de dados da Medição do THM). A Base-1 contém 923 registros e as seguintes variáveis: nível de THM total, endereço (rua e número), data da mensuração.

A empresa de saneamento disponibilizou uma segunda base de dados (Base 2), contendo informações sobre a localização dos 93 setores de abastecimento, com limites por ela estabelecidos. Esta base possui os registros que contêm as variáveis: nome do setor de abastecimento, ruas (contidas no respectivo setor de abastecimento), número (inicial à esquerda, final à esquerda, inicial à direita e final à direita), código de endereçamento postal (CEP, par e ímpar), Região (Norte, Sul, Leste, Oeste, Centro) (ver Figura 4).

Figura 4. Variáveis das bases de dados das informações referente ao THM

Ambas as bases estão no formato DBF e foram manipuladas, utilizando-se o software SAS.

Como as medidas de THM são representativas para os setores de abastecimento, o passo seguinte foi identificar em qual setor de abastecimento foi realizada a medição e, em seguida, relacionar o valor da medição a todos os endereços que compõem o respectivo setor de abastecimento (Figuras 5 e 6).

Este procedimento foi desenvolvido para todos os registros da Base 1.

3.4.1.1 Algoritmo para associar o valor de THM ao setor de abastecimento

Para cada registro da Base 1:

1. Para a Base 1 foi criada a variável Região = (Norte, Sul, Leste, Oeste ou Centro);
2. Chave 1 (Base 1) = (rua+número+região);
3. Chave 2 (Base 2) = (rua+número+região);
4. Se Chave 1 = Chave 2 todas as informações das variáveis da Base 2, referentes a este registro foram adicionados na Base 1.
5. Base 1, alimentada das informações da Base 2, passou a ser denominada de Base 3.

Figura 5. Exemplo do desenvolvimento do algoritmo da associação do nível de THM aos endereços que compõem os setores abastecimento

Figura 6. Mapa do exemplo do resultado final do procedimento que associa o valor de THM ao respectivo setor de abastecimento

FONTE: Mapa construído com dados disponibilizados pela SABESP.

3.4.2 Procedimento para associar o valor de THM aos casos

O processo de associar o valor de THM aos casos foi realizado em dois passos: Passo 1, associar os casos aos respectivos setores de abastecimento a que pertenciam; e Passo 2, relacionar os setores de abastecimento do qual os casos faziam parte com o valor de THM mensurado neste mesmo setor, na data estimada da concepção.

Isso foi possível, pois o valor mensurado na rede de distribuição é representativo para todos os endereços que compõem o respectivo setor de abastecimento.

Passo 1 – Associar os casos aos respectivos setores de abastecimento ao qual pertenciam.

Primeiramente, todos os casos de malformação congênita de interesse para o estudo e contidos na base de dados do SINASC foram alocados na Base 4.

Cada caso da Base 4, por meio do endereço (rua, número e CEP) foi associado ao endereço da Base 2. Esta mesma base, já utilizada para associar o valor de THM ao setor de abastecimento, contém informações sobre as ruas que compõem os 93 setores de abastecimento.

Além do CEP, o número também foi considerado, pois, em algumas circunstâncias, o mesmo CEP era abastecido por mais de um sistema de distribuição. Sendo assim, neste caso o número da rua foi a característica para identificar o sistema que abastecia este endereço (Figuras 7 e 8).

Passo 1 – Associar os casos aos respectivos setores de abastecimento ao qual pertenciam .

Figura 7. Exemplo do procedimento para associar o valor de THM aos casos - Passo1

Figura 8. Mapa do exemplo do procedimento para associar o valor de THM aos casos - Passo1

FONTE: Mapa construído com dados disponibilizados pela SABESP.

3.4.2.1 Algoritmo para a realização do Passo 1

Para cada caso da Base 4;

1. Chave 4 (da Base 4) =

- CEP+número;
- ou rua+número;
- ou CEP
- ou rua;

2. Chave 2 (da Base 2) =

- CEP+número;
- ou rua+número, na ausência do CEP.No entanto, essas ruas são únicas no município;
- ou CEP, na ausência da rua e do número. No entanto, o sistema de abastecimento era o único para o CEP;
- ou rua, na ausência do CEP e da numeração. No entanto, essas ruas são únicas no município e somente um sistema abastecia este endereço;

3. Se Chave 4 = Chave 2: todas as informações das variáveis da Base 2, referentes a este registro foram adicionados à Base 4.
4. Base 4, associada com as informações da Base 2, passaram a ser denominadas de Base 5.

Os registros da Base 4 que não foram encontrados na Base 2 e, portanto, não foram encontrados os seus respectivos setores de abastecimentos, foram excluídos.

Os programas desenvolvidos para a realização dos Passos 1 estão apresentados no Apêndice A.

Passo 2 – Relacionar os setores de abastecimento do qual os casos fizeram parte, com o valor de THM mensurado neste mesmo setor, na data estimada da concepção.

3.4.2.2 Algoritmo para a realização do Passo 2

Cada registro da Base 5, foi associado à Base 3, por meio do setor de abastecimento e da data estimada da concepção, considerando-se também a data da mensuração.

Para cada caso da Base 5:

1. Chave 6 (da Base 5)= setor de abastecimento;
2. Chave 3 (da Base 3) = setor de abastecimento;

3. Se Chave 3 = Chave 5, e se a data da mensuração do THM estava entre 30 dias antes e 90 dias após a concepção, então este registro da Base 5 recebeu o valor de THM encontrado neste período. Caso encontrado mais de um valor, este registro recebeu a média dos valores encontrados neste período (Figura 9).

Passo 2 – Identificar o valor de exposição de THM nos casos, considerando o nome do setor, a data da mensuração e a janela de exposição para respectivo defeito congênito.

Figura 9. Exemplo do procedimento para associar o valor de THM aos casos - Passo 2

3.4.3 Procedimento para associar o valor de THM aos controles

Seguindo a mesma metodologia dos casos, o procedimento para associar o valor de THM a que os controles foram expostos foi realizado em dois passos: Passo 1, associar os controles aos respectivos setores de abastecimento a que pertenciam; e Passo 2, relacionar os setores de abastecimento dos quais os controles faziam parte com o valor de THM mensurado neste mesmo setor, na data estimada da concepção.

3.5 Procedimento do pareamento entre os casos e controles

A partir da base de controles, após a identificação da medida de exposição, foram selecionados três controles para cada caso contido na Base 5, pareados por ano da concepção, sexo e intervalo de mais ou menos 1 ano da idade da mãe do caso.

O procedimento foi desenvolvido da seguinte forma:

1. a de controles (Base 6) foi aleatorizada;
2. para cada caso da Base 5 foi selecionado aleatoriamente três controles na Base 6, seguindo a regra de pareamento;
3. a Base 6 contém o ID do controle pareado.

Os programas estão apresentados no Apêndice A.

3.6 Métodos estatísticos

Objetivando analisar descritivamente as medidas de THM, bem como, verificar se as variáveis relacionadas à mãe e aos recém-nascidos eram homogêneas entre os grupos (casos e controles), foi realizada para as variáveis quantitativas, uma análise exploratória dos dados por meio do cálculo de medidas descritivas e intervalo de confiança (Bussab, 2002). Para as variáveis qualitativas foram construídas tabelas de contingência, e realizado o teste Qui-quadrado (χ^2). Quando, nestas tabelas, houve alguma categoria com $n < 5$, utilizou-se o teste exato de Fisher (Agresti, 2002; Bussab, 2002).

Para avaliar se existia associação entre a exposição materna ao THM e malformação congênita, foram estimados *odds ratios* e calculados os seus respectivos intervalos de confiança, por meio de ajuste de modelos de regressão logística condicional, considerando-se uma resposta binária para a ocorrência de malformação. Para controlar possíveis variáveis de confusão, um modelo multivariado foi ajustado pelas variáveis que não apresentaram distribuição homogênea. Adotou-se o procedimento para a seleção das variáveis, incluindo-se no modelo as variáveis que apresentaram maior significância estatística, considerando-se um valor de $p < 0,20$ (Hosmer e Lemeshow, 2000). Para avaliar a possível tendência do efeito da exposição nos recém nascidos foi utilizado o teste de Cochran-Armitage (Margolin, 1988).

Todas as decisões foram baseadas em um nível de 5% de significância (Bussab, 2002). As análises foram realizadas com o software SAS.

3.7 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo foi baseado nas equações 1 e 2, que determinam o tamanho amostral de duas amostras desbalanceadas, para encontrar um OR significativo, por meio dos percentuais de expostos entre os casos e controles (Fleiss, 1981; O'Brien et al., 1984).

Os percentuais de expostos para cada grupo de casos de malformação congênita e respectivos controles foram baseados em dados da literatura.

Quando, na literatura pesquisada, não foi encontrado o percentual de expostos entre os controles, utilizou-se a mesma variação percentual de exposição encontrada no estudo de Klotz e Pyrch (1999). Neste trabalho, a exposição dos controles representa aproximadamente 67% da exposição dos casos. Por exemplo, se, para uma determinada anormalidade, a exposição dos casos for de 52%, e seja necessário estimar a exposição nos controles, o valor desta estimativa, considerando-se este percentual de exposição, será de $34,84\% = 52\% * 67\%$.

Os percentuais de exposição dos casos e controles, o poder e o nível de significância entram como parâmetros para cálculo, tanto do tamanho amostral como para o OR esperado.

Esquema do teste de hipóteses:

H_0 : Proporção de expostos é semelhante entre casos e controles

(OR não é significativo)

H_a : Proporção de expostos é diferente entre casos e controles

(OR é significativo)

Equação 1:

$$m' = \frac{\left[c_{\alpha/2} \sqrt{(r+1)\bar{P}\bar{Q}} - c_{1-\beta} \sqrt{rP_1Q_1 + P_2Q_2} \right]^2}{r(P_2 - P_1)^2}$$

Equação 2:

$$m = \frac{m'}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{m'r|P_2 - P_1|}} \right]^2$$

Onde:

$$\bar{P} = (P_1 + rP_2)/(r+1)$$

$$\bar{Q} = 1 - \bar{P}.$$

$C_{\alpha/2} = 1,96$, pois consideraremos α de 5% bicaudal

$C_{1-\beta} = 0,84$, pois consideraremos um poder de 80%

P_1 : Proporção de expostos entre os controles;

P_2 : Proporção de expostos entre os casos;

r : para este estudo o $r=0,333$, pois para cada caso incluiremos 3 controles.

O total da amostra é $N=(r+1)m$ e denominaremos $n_1=m$ e $n_2=r m$, de modo que $N=n_1+n_2$.

3.7.1 Defeito do tubo neural

A determinação do tamanho amostral, para este desfecho, baseou-se nos achados do trabalho de Klotz e Pyrch (1999), no qual, por meio de um estudo de caso-controle, os autores avaliaram a associação entre ocorrência de recém-nascidos com defeito do tubo neural e exposição da mãe ao THM. Eles encontraram um OR de 2,1 [IC 95%: 1,1 – 4,0], para mães expostas a $40+\mu\text{g/L}$ de THM, apresentando, para esta faixa, um percentual de casos e controles de 47,32% e 31,85%, respectivamente. Assumiu-se que estes são os percentuais esperados entre os casos e controles para o presente trabalho. Considerou-se também que, para cada caso, fossem incluídos três controles (Fleiss,1981; Cohen,1988).

Com estes valores para a determinação do cálculo do tamanho amostral, o OR esperado foi de 1,9, entre os casos de defeito do tubo neural e os controles, com poder de 80% e α de 5% bicaudal. E, para obter este OR, é necessário incluir 330 controles e 110 casos de recém-nascidos, totalizando 392 unidades amostrais.

3.7.2 Defeito no sistema nervoso central

Em trabalho de Bove et. al. (1995) foi encontrado um OR de 2,0 [IC 90%: 1,53 – 4,30]. Considerou-se a faixa de exposição de ($40+\mu\text{g/L}$). O percentual de expostos entre os casos encontrados foi de 58,5%. Com isso, a estimativa do percentual esperado entre os controles, foi de 39,2%. Com estes valores para a determinação do calculo do tamanho amostral, o OR esperado foi de 2,2, entre os casos e os controles, com poder de 80% e α de 5% bicaudal. E, para obter este OR, é necessário incluir 228 controles e 76 casos de recém-nascidos (Fleiss,1981; Cohen,1988).

3.7.3 Defeitos cardíacos

EM estudo de Nieuwenhuijsen et. al. (2008) foi encontrado um OR de 1,2 [C 95%: 1,00 – 1,39]. Considerou-se a faixa de exposição de ($30+\mu\text{g/L}$) e um percentual de expostos, entre os casos, de 67%. Com isso, a estimativa do percentual esperado, entre os controles, foi de 45,2%. Com estes valores para a determinação do calculo do tamanho amostral, o OR esperado foi de 2,4, entre os casos e os controles, com poder de 80% e α de 5% bicaudal. E, para obter este OR, é necessário incluir 180 controles e 60 casos de recém-nascidos (Fleiss,1981; Cohen,1988).

3.7.4 Fenda labial ou fenda palatina

Em trabalho de Bove et. al. (1995) foi encontrado um OR de 3,17 [IC 95%: 1,18 – 7,26]. Considerou-se a faixa de exposição de (40+ μ g/L) e um percentual de expostos, entre os casos, de 45,8%. Com isso, a estimativa do percentual esperado, entre os controles, foi de 30,7%. Com estes valores para a determinação do cálculo do tamanho amostral, o OR esperado foi de 1,9, entre os casos e os controles, com poder de 80% e α de 5% bicaudal. E, para obter este OR, é necessário incluir 342 controles e 114 casos de recém-nascidos (Fleiss,1981; Cohen,1988).

3.7.5 Anomalias cromossômicas

Em estudo de Dodds et. al. (1999) foi encontrado um OR de 1,38 [IC 95%: 0,73 – 2,59], para a faixa de 50+ μ g/L. O percentual de expostos, entre os casos encontrados, foi de 39,6%. Com isso, a estimativa do percentual esperado, entre os controles, foi de 26,5%. Com estes valores para a determinação do cálculo do tamanho amostral, o OR esperado foi de 1,8, entre os casos e os controles, com poder de 80% e α de 5% bicaudal. E, para, obter este OR, é necessário incluir 423 controles e 141 casos de recém-nascidos (Fleiss,1981; Cohen,1988).

Os resultados de todos os tamanhos amostrais estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Tamanho da amostra calculado para as anormalidades avaliadas no estudo*

Anormalidade	Tamanho amostral	
	Caso	Controle
Defeito do tubo neural	110	330
Defeito no sistema nervoso central	76	228
Defeitos cardíacos	60	180
Fenda labial ou fenda palatina	114	342
Anomalia cromossômica	141	423

*Para todos os cálculo: poder de 80% e α de 5%

Foram utilizados, para os cálculos, os seguintes softwares: SAS v.9.1. e EpilInfo.

3.8 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 30/01/2008 sob o Protocolo de Pesquisa nº 1216/07.

4 Resultados

A SABESP forneceu duas bases de dados: a Base 2 e a Base 1. A Base 2 continha apenas informações sobre a localização dos setores de abastecimento e possuía 156.997 registros. Já Base 1 continha 923 registros referentes às medições de THM realizadas nas redes de distribuição. No final do processo realizado para obter o setor de abastecimento de cada medição de THM, foram encontrados 814 registros de medições de THM, os quais permitiram identificar o respectivo setor de abastecimento (Figura 10, Figura 11).

Figura 10. Diagrama do número de registros das Bases 1 a 3, ao longo do desenvolvimento do procedimento para associar o valor de THM ao setor de abastecimento

Figura 11. Mapa temático da média do THM dos setores de abastecimento considerado no estudo

FONTE: Mapa construído com dados disponibilizados pela SABESP.

As medidas mais frequentemente obtidas estavam abaixo de $20\mu\text{g/L}$. À medida que os valores aumentam, diminui a sua frequência de ocorrência. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Gráfico de perfil das mensurações de THM ($\mu\text{g/L}$), mensurados nos setores de abastecimento ao longo do período de estudo

Os anos de 2001, 2002, 2005 e 2006 apresentaram níveis médios inferiores à média geral, e, com exceção de 2002, estes anos apresentaram valores para mediana igual ou inferior ao valor da mediana, considerando-se todas as medições. Já os anos de 2003 e 2004 apresentaram valores para média e para mediana superiores ao total (Tabela 3).

Tabela 3 – Média e IC das medidas de THM por ano, mensurados nos setores de abastecimento considerados no estudo

Ano	N	Média	IC a 95%		DP	Mediana
			Inf	Sup		
2001	107	21,80	15,90	27,71	30,80	3,00
2002	104	30,04	23,94	36,14	31,36	25,00
2003	170	44,13	38,64	49,62	36,28	40,00
2004	159	45,48	37,83	53,13	48,83	30,00
2005	133	22,85	17,31	28,39	32,28	3,00
2006	141	30,28	24,92	35,64	32,20	20,00
Total	814	33,78	31,18	36,38	37,74	20,00

Observando-se o Gráfico 2, nota-se que, de meados de dezembro a fevereiro, os níveis médios de THM apresentaram valores mais elevados. Após o mês de fevereiro, os níveis de THM apresentaram uma tendência de queda até maio; elevaram-se de junho a agosto; e uma nova tendência de queda foi verificada de agosto a novembro. Esta variação no perfil médio dos níveis de THM se assemelha ao comportamento dos níveis médios das precipitações que ocorreram na cidade de São Paulo, no período de 1998 a 2003.

Gráfico 2. Perfil da média de THM ($\mu\text{g/L}$) por mês para todos os setores de abastecimento considerando no estudo e a média das precipitações pluviométricas ($\text{mm} \cdot 10^1$) por mês realizadas em São Paulo no período de 1998 a 2003 pelo Instituto Astronômico e Geofísico da USP

(*) FONTE: Instituto Astronômico e Geofísico – USP

Os setores de abastecimento que apresentaram os níveis médios mais elevados foram Cidade Tiradentes, Ermelino Matarazzo e Santa Etelvina, entre $90\mu\text{g/L}$ e $116\mu\text{g/L}$. Os que apresentaram os menores valores médios foram: Morumbi, Vila Sônia, Carrão, Terceira Divisão, Sacomã e Taboão da Serra-Jardim Record, abaixo de $4\mu\text{g/L}$. As medidas descritivas para cada setor de abastecimento está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Medidas descritivas do THM na Base disponibilizada pela SABESP, após identificar os setores de abastecimento

SETOR DE ABASTECIMENTO	N	Média	DP	Mediana	Min	Max
AMERICANOPOLIS	14	81,43	19,94	90	40	110
ARTUR ALVIM	9	51,11	16,16	50	30	80
BUTANTA	1	5	,	5	5	5
CAMBUCI	8	13,5	23,59	3	3	70
CAMPO BELO	17	67,82	27,74	70	3	110
CANGAIBA	13	46,92	38,38	30	20	150
CARRAO	4	3	0	3	3	3
CASA VERDE	15	12,33	15,08	3	2	40
CIDADE TIRADENTES	10	116	33,4	100	70	160
CONSOLACAO	12	8,08	9,52	3	3	30
CURSINO	6	12,5	23,27	3	3	60
DERIV BROOKLIN	20	47,6	29,84	50	3	110
DERIV BUTANTA	3	4	1,73	5	2	5
DERIV CHACARA FLORA	19	63,68	22,16	60	30	100
DERIV FREGUESIA DO O	13	7,15	9,53	2	2	30
DERIV IPIRANGA	11	4,55	5,13	3	3	20
DERIV PARQUE CANTAREIRA	19	9,47	13,87	2	2	50
DERIV PENHA	1	20	,	20	20	20
DERIV PIRES DA MOTA	1	30	,	30	30	30
DERIV SACOMA	4	25,75	17,86	30	3	40
DERIV SANTO AMARO	12	57,5	20,06	60	30	90
DERIV TERCEIRA DIVISAO	1	3	,	3	3	3
EDU CHAVES	19	9,26	13,86	3	2	40
ERMELINO MATARAZZO	14	93,57	43,25	100	30	150
GRAJAU	25	83,6	27,22	80	10	140
GUAIANAZES	14	92,86	34,96	105	30	150
INTERLAGOS	21	70	25,5	70	30	130
ITAIM PAULISTA	9	82,22	43,24	80	10	150
ITAPECERICA - CAMPESTRE	1	80	,	80	80	80
ITAQUERA	10	89	36,65	85	30	150
JABAQUARA	21	26,57	20,28	20	3	70
JAGUARE	10	10,6	20,92	5	2	70
JARAGUA	25	11,56	14,51	3	2	40
JARDIM AMERICA	11	16,55	16,67	3	3	44
JARDIM ANGELA	27	75,19	28,2	70	20	150
JARDIM ARPOADOR	11	4,45	1,21	5	2	5
JARDIM DA CONQUISTA	6	29,67	42,69	3	3	100
JARDIM POPULAR	11	57,27	39,77	40	20	150
JARDIM SAO LUIZ	30	44,03	36,39	55	2	100
JARDIM SAO PEDRO	3	57,67	47,61	80	3	90
LAPA	8	7,25	9,51	3	3	30
MIRANTE	12	10,92	16,3	2,5	2	50
MOOCA	21	8,62	12,83	3	3	50
MORUMBI	11	3,73	1,49	5	2	5
PAULISTA	14	9,29	10,68	3	3	30
PENHA	8	38,75	26,42	30	20	100
PERDIZES	8	11,88	12,63	3	3	30
PERUS	13	7,92	10,95	2	2	30
PINHEIROS	8	9,75	13,59	3	3	40
PIRAJUSSARA	11	4,27	1,27	5	2	5
PIRITUBA	14	8,21	11,81	2	2	30
RAPOSO TAVARES	6	12,33	23,38	2,5	2	60
SACOMA	2	3	0	3	3	3
SANTA ETELVINA	3	90	34,64	70	70	130
SANTANA	15	10,8	13,36	2	2	40
SAO MATHEUS	4	7,25	8,5	3	3	20
SAO MIGUEL	10	85	33,42	80	40	150
SAOPEMBA	10	34,8	45,76	3	3	120
SUMARE	15	18,47	20,82	3	3	60
TABOAO DA SERRA - JARDIM RECORD	1	2	,	2	2	2
TUCURUVI	11	8,91	12,53	2	2	40
VILA ALPINA	13	14,15	14,91	3	3	40
VILA BRASILANDIA	11	9,91	12,91	3	2	30
VILA DO ENCONTRO	14	52,14	19,29	50	30	80
VILA FORMOSA	8	15,63	17,7	3	3	40
VILA JAGUARA	14	12,86	16,01	2,5	2	50
VILA MARIA	13	11,77	18,15	2	2	50
VILA MARIANA	14	24,07	30,77	3	3	80
VILA MEDEIROS	12	8,5	12,75	3	2	40
VILA NOVA CACHOEIRINHA	9	12,78	15,69	3	2	40
VILA ROMANA	14	8,5	11,91	3	3	40
VILA SONIA	6	3,17	1,47	2,5	2	5
Total	814	33,78	37,74	20	2	160

A base de recém-nascidos (RN) disponibilizada pelo SINASC (Base 4), possui 183.316 registros para o ano de 2002; 179.441 registros para 2003; 181.112 registros para 2004; 178.907 registros para 2005; e 173.566 para o ano de 2006. Totalizam 896.342 registros de nascidos vivos, considerando-se o período do estudo. Deste total, 168.888 registros foram excluídos por apresentarem, no campo de malformação, o *status* Ignorado ou *missing*. Desta forma, ficaram os seguintes totais: 5.920 registros de RN com algum tipo de malformação e 721.534 registros de RN sem malformação. No entanto, somente 1.134 registros se constituíram em casos potencialmente elegíveis, e 634.550 em controles potencialmente elegíveis. Os casos e controles potencialmente elegíveis foram os RN que atenderam às respectivas definições de caso e controle utilizadas neste estudo. No entanto, estes ainda puderam ser excluídos por não ser possível identificar a medida de exposição.

Do total de casos potencialmente elegíveis, 921 foram identificados nos setores de abastecimento, e, destes, somente em 553 foi possível identificar a exposição. Os respectivos percentuais de perda foram de 18,8% e 40,0%. Já para os controles, o total de potencialmente elegíveis foi de 634.550, dos quais 514.168 foram identificados nos setores de abastecimento, e, em 305.245 registros, foi possível identificar a exposição, destes, foram selecionados os controles que foram pareados com os casos. Os respectivos percentuais de perda foram de 18,9% e 40,6% (Figura 12).

Os percentuais de perdas apresentaram valores semelhantes entre os grupos (caso e controle), indicando que o processo não trouxe prejuízo com perda sistemática para nenhum dos grupos.

Figura 12. Diagrama do arrolamento dos dados

4.1 Descritivas dos casos e controles

4.1.1 Avaliação do pareamento

Para verificar a efetividade do pareamento entre os recém-nascidos contidos nos casos e controles foram estudadas as distribuições das variáveis idade da mãe e sexo.

Observou-se que a idade da mãe, entre os casos e controles, não apresentou diferença significativa, tanto para todos os casos quanto para todos os controles ($p=0,968$). Também não foram encontradas diferenças significativas quando avaliada a distribuição por tipo de malformação em relação aos seus respectivos controles. Os valores de p encontrados foram superiores a 0,940. A variável sexo também não apresentou diferença significativa entre casos e controles, tanto para todos os casos como por tipo de malformação. Os valores de p encontrados foram superiores a 0,900 (Tabela 5).

4.1.2 Variáveis relacionadas à mãe

Pôde-se observar que a ocorrência de anormalidade cromossômica foi mais frequente em mães com idade de 32 a 39 anos. Para o fenda labial e palatina, defeito do tubo neural e sistema nervoso central a faixa etária mais freqüente foi de 18 a 25 anos e para malformação cardíaca foi de 26 a 31 anos, apresentando nestas faixas percentuais superiores a 35% dos casos. No entanto, como já relatado, a distribuição idade da mãe não apresentou

diferenças significativas para o total de casos e controles, independentemente do tipo de malformação.

A escolaridade apresentou distribuição homogênea, quando avaliados todos os casos e controles, independentemente do tipo de malformação. Os valores: $p > 0,168$ (Tabela 5).

4.1.3 Variáveis relacionadas à gestação

Em relação ao tipo de parto, casos e controles não apresentaram uma distribuição homogênea ($p < 0,001$). Um percentual de 67% dos casos e 52% dos controles tiveram o cesariano como tipo de parto. A distribuição do tipo de parto entre casos e controles para malformação cardíaca, defeito do tubo neural e sistema nervoso central, não foi homogênea ($p < 0,001$). A anormalidade cromossômica e a fenda palatina não apresentaram diferença significativa com relação ao tipo de parto. Os valores de p foram respectivamente 0,228 e 0,379.

A distribuição, entre casos e respectivos controles, das anormalidades cromossômicas e malformação cardíaca apresentaram diferença significativa em relação à distribuição das consultas pré-natal. Os valores de p encontrados foram inferiores a $< 0,01$. Já o defeito do tubo neural ($p = 0,135$), fenda palatina ou labial ($p = 0,368$) e sistema nervoso central ($p = 0,001$) não apresentaram variações significativas em relação a distribuição do número de consultas (Tabela 5).

4.1.4 Variáveis relacionadas ao recém-nascido

A raça mais frequente, independentemente do tipo de malformação, foi a branca, apresentando um percentual superior a 45%. Não foi constatada associação entre raça e ocorrência de malformação, independentemente do tipo de malformação (Tabela 5).

O peso, quando avaliado para todos os casos e controles, apresentou uma distribuição significativamente heterogênea ($p=0,001$). Nota-se que, independentemente do tipo de malformação, pôde ser constatada essa heterogeneidade ($p<0,001$). Os casos apresentaram um percentual maior de RN com baixo peso ao nascer ($< 2,5$ kg) (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição de frequência das variáveis idade da mãe(anos), escolaridade (anos), sexo, raça, peso(kg), tipo de parto e pré-natal em relação aos casos e controles

	Total				P	Anomalias cromossômicas					P*
	Caso N=553	(%)	Controle N=1659	(%)		Caso N=163	(%)	Controle N=489	(%)		
Idade da mãe (anos)											
< 18	31	5,6	90	5,4	0,968	6	3,7	19	3,8	0,981	
18 a 25	177	32,0	544	32,8		23	14,1	73	14,9		
26 a 31	133	24,0	383	23,1		27	16,6	75	15,3		
32 a 39	153	27,6	475	28,6		63	38,6	198	40,5		
>=40	59	10,6	167	10,1		44	26,9	124	25,4		
Escolaridade (anos)											
0	14	2,7	24	1,5	0,168	3	1,9	10	2,1	0,606	
de 1 a 3	24	4,6	103	6,3		11	6,9	39	8,0		
de 4 a 7	127	24,4	397	24,1		32	20,1	120	24,7		
de 8 a 11	244	46,8	802	48,7		71	44,6	214	44,0		
12 ou mais	112	21,5	319	19,4		42	26,4	103	21,2		
Sexo											
Feminino	267	48,3	801	48,3	>0,990	87	53,4	261	53,4	>0,990	
Masculino	286	51,7	858	51,7		76	46,6	228	46,6		
Raça											
Branca	287	51,9	906	54,6	0,094	98	60,1	278	56,8	0,074	
Negra	3	0,5	25	1,5		1	0,6	9	1,8		
Amarela	2	0,4	15	0,9		0	0,0	5	1,0		
Parda	100	18,1	392	23,6		25	15,3	108	22,1		
Indígena	0	0,0	2	0,1		0	0,00	0	0,0		
Missing	161	29,1	319	19,2		39	23,9	89	18,2		
Peso (kg)											
< 2,500	91	16,5	63	3,8	0,001	32	19,7	23	4,7	0,001	
>= 2,500	459	83,4	1596	96,2		130	80,2	466	95,3		
Tipo de parto											
Vaginal	180	32,6	792	47,9	0,001	60	37,0	207	42,4	0,228	
Cesariano	372	67,4	860	52,1		102	62,9	281	57,6		
Pré-Natal											
Nenhuma	9	1,7	20	1,2	0,001	4	2,4	10	2,1	0,001	
1 a 6	168	31,3	741	45,5		35	21,6	216	44,9		
>= 7	359	66,9	867	53,3		123	75,9	255	53,0		

*Teste Qui-quadrado (χ^2). Quando nesta tabela, houve alguma categoria com $n < 5$, utilizou-se o teste exato de Fisher

Continuação da Tabela 5

	Defeito do Tubo Neural					Fenda labial ou fenda palatina				
	Caso		Controle		P	Caso		Controle		P*
	N=126	(%)	N=378	(%)		N=97	(%)	N=291	(%)	
Idade da mãe										
(anos)										
< 18	9	7,1	26	6,9	>0,990	7	7,2	22	7,6	0,997
18 a 25	58	46,0	177	46,8		37	38,1	107	36,8	
26 a 31	33	26,2	96	25,4		24	24,7	74	25,4	
32 a 39	24	19,0	73	19,3		26	26,8	77	26,5	
>=40	2	1,6	6	1,6		3	3,1	11	3,8	
Escolaridade										
(anos)										
0	3	2,6	3	0,8	0,641	3	3,1	7	2,4	0,834
de 1 a 3	5	4,3	23	6,1		3	3,1	13	4,5	
de 4 a 7	32	27,3	101	26,9		24	25,3	69	23,9	
de 8 a 11	60	51,3	192	51,2		42	44,2	142	49,1	
12 ou mais	17	14,5	56	14,9		23	24,2	58	20,1	
Sexo										
Feminino	66	52,4	198	52,4	>0,990	36	37,1	108	37,1	>0,990
Masculino	60	47,6	180	47,6		61	62,9	183	62,9	
Raça										
Branca	63	50,0	219	57,9	0,822	45	46,4	146	50,2	0,393
Negra	1	0,8	4	1,1		0	0,0	5	1,7	
Amarela	1	0,8	1	0,3		1	1,0	5	1,7	
Parda	22	17,5	88	23,3		19	19,6	74	25,4	
Indígena	0	0,0	1	0,3		0	0,0	0	0,0	
Missing	39	30,9	65	17,2		32	32,9	61	20,9	
Peso (kg)										
< 2,500	26	20,6	14	3,7	<0,001	9	9,4	11	3,8	0,058
>= 2,500	100	79,4	364	96,3		87	90,6	280	96,2	
Tipo de parto										
Vaginal	37	29,4	204	54,1	<0,001	53	54,6	143	49,5	0,379
Cesariano	89	70,6	173	45,9		44	45,4	146	50,5	
Consulta										
Nenhuma	2	1,6	5	1,3	0,135	1	1,0	2	0,7	0,368
1 a 6	40	32,5	159	42,6		38	40,0	137	48,2	
>= 7	81	65,8	209	56,0		56	58,9	145	51,1	

*Teste Qui-quadrado (χ^2). Quando nesta tabela, houve alguma categoria com $n < 5$, utilizou-se o teste exato de Fisher

Continuação da Tabela 5

	Malformações cardíacas					Malformações congênitas do sistema nervoso				
	Caso		Controle		P	Caso		Controle		P*
	N=81	(%)	N=243	(%)		N=86	(%)	N=258	(%)	
Idade da mãe										
(anos)										
< 18	0	0,0	1	0,4	0,945	9	10,5	22	8,5	0,979
18 a 25	22	27,2	69	28,4		37	43,0	118	45,7	
26 a 31	29	35,8	80	32,9		20	23,3	58	22,5	
32 a 39	22	27,2	72	29,6		18	20,9	55	21,3	
>=40	8	9,9	21	8,6		2	2,3	5	1,9	
Escolaridade										
(anos)										
0	2	2,7	2	0,8	0,156	3	3,9	2	0,8	0,070
de 1 a 3	1	1,3	15	6,3		4	5,3	13	5,1	
de 4 a 7	13	17,6	43	17,9		26	34,2	64	25,0	
de 8 a 11	35	47,3	125	52,3		36	47,4	129	50,4	
12 ou mais	23	31,1	54	22,6		7	9,2	48	18,7	
Sexo										
Feminino	37	45,7	111	45,7	>0,990	41	47,7	123	47,7	>0,990
Masculino	44	54,3	132	54,3		45	52,3	135	52,3	
Raça										
Branca	42	51,8	139	57,2	0,586	39	45,3	124	48,1	0,546
Negra	0	0,0	2	0,8		1	1,2	5	1,9	
Amarela	0	0,0	0	0,0		0	0,0	4	1,5	
Parda	15	18,5	48	19,7		19	22,1	74	28,7	
Indígena	0	0,0	0	0,0		0	0,0	1	0,4	
Missing	24	29,6	54	22,2		27	31,4	50	19,4	
Peso (kg)										
< 2,500	14	17,5	6	2,5	<0,001	10	11,6	9	3,5	0,011
>= 2,500	66	82,5	237	97,5		76	88,4	249	96,5	
Tipo de parto										
Vaginal	16	19,7	98	40,3	<0,001	14	16,3	140	54,9	<0,001
Cesariano	65	80,2	145	59,7		72	83,7	115	45,1	
Pré-Natal										
Nenhuma	1	1,4	1	0,4	<0,001	1	1,2	2	0,8	0,942
1 a 6	15	20,5	107	45,3		40	48,2	122	48,0	
>= 7	57	78,1	128	54,2		42	50,6	130	51,2	

*Teste Qui-quadrado (χ^2). Quando nesta tabela, houve alguma categoria com $n < 5$, utilizou-se o teste exato de Fisher

4.2 Modelo inferencial

Foi utilizado um modelo logístico condicional univariado e multivariado, Adotou-se no modelo multivariado o procedimento para a seleção das variáveis, incluindo-se no modelo as variáveis que apresentaram maior significância estatística, considerando-se um valor de $p < 0,20$ (Kleinbaum e Lemeshow,2000).

Quando avaliada a ocorrência de todas as malformações agrupadas, o THM apresentou ser fator protetor, sendo que, para exposição de THM acima de $80\mu\text{g/L}$, o modelo multivariado apresentou OR significativo. Além disso, o teste de tendência foi significativo ($p=0,001$) indicando que o aumento da concentração de THM elevou o efeito de proteção para a ocorrência de malformação congênita.

Os resultados obtidos na avaliação da anormalidade cromossômica e da malformação congênita do sistema nervoso foram semelhantes aos encontrados, quando avaliadas todas as malformações agrupadas.

As demais avaliações também não apontaram o THM como fator de risco. No entanto, independentemente da faixa de exposição, os ORs calculados no modelo ajustado não foram significativos para a ocorrência das respectivas malformações (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação da exposição da mãe ao THM (no período de 30 dias antes até 90 dias após a data estimada da concepção) com a ocorrência de malformação congênita, no município de São Paulo – 2002 a 2006

Desfecho	Categorias do THM	Univariado			Multivariado			P*
		OR	IC (95%)		OR	IC (95%)		
			Inf.	Sup.		Inf.	Sup.	
Malformação congênita ^a	< 40	1,00			1,00			0,001
	>= 40 a 59	0,92	0,68	1,26	0,97	0,69	1,35	
	>= 60 a 79	0,68	0,50	0,94	0,73	0,52	1,03	
	>= 80	0,60	0,46	0,78	0,66	0,50	0,86	
Anormalidade cromossômica ^b	< 40	1,00			1,00			0,001
	>= 40 a 59	1,38	0,82	2,33	1,31	0,75	2,30	
	>= 60 a 79	0,83	0,47	1,46	0,80	0,44	1,46	
	>= 80	0,40	0,23	0,67	0,42	0,24	0,72	
Defeito do tubo neural ^c	< 40	1,00			1,00			0,458
	>= 40 a 59	0,61	0,30	1,22	0,68	0,31	1,48	
	>= 60 a 79	0,72	0,37	1,40	0,95	0,45	1,99	
	>= 80	0,83	0,50	1,38	1,03	0,58	1,82	
Fenda labial ou palatina ^d	< 40	1,00			1,00			0,156
	>= 40 a 59	0,86	0,41	1,83	0,77	0,36	1,66	
	>= 60 a 79	0,52	0,23	1,18	0,46	0,20	1,06	
	>= 80	0,72	0,40	1,30	0,71	0,40	1,29	
Malformação cardíaca ^e	< 40	1,00			1,00			0,300
	>= 40 a 59	1,27	0,57	2,82	1,27	0,53	3,05	
	>= 60 a 79	0,55	0,23	1,32	0,62	0,24	1,60	
	>= 80	0,78	0,41	1,51	0,77	0,37	1,61	
Malformações congênitas do sistema nervoso ^f	< 40	1,00			1,00			0,021
	>= 40 a 59	0,56	0,23	1,36	0,56	0,16	1,94	
	>= 60 a 79	0,69	0,32	1,50	0,54	0,20	1,48	
	>= 80	0,39	0,18	0,84	0,34	0,132	0,87	

P*: Teste de tendência

* Ajustado Modelo de regressão logística condicional ajustada para as respectivas covariáveis seguindo o método descrito na seção Métodos estatísticos (a,b,c,d,e,f).

a, c, e- Ajustado pelas variáveis peso do recém nascido, tipo de parto

b,d - Ajustado pelas variáveis peso do recém

f - Ajustado pelas variáveis peso do recém nascido, tipo de parto e escolaridade

5 Discussão

5.1 Principais achados

Para avaliar a associação entre THM e malformação congênita foi considerada a exposição materna por meio de mensurações dos níveis de THM na rede de distribuição de água que atendia a sua residência, no intervalo de 30 dias antes até 90 dias após a data estimada da concepção. Foram realizadas comparações entre todos os casos e controles, e comparações entre os casos de cada um dos tipos de malformações com os respectivos controles. Os resultados encontrados não indicaram que a exposição ao THM é um fator de risco para a ocorrência de malformação congênita, sendo que, quando avaliadas todas as malformações e os desfechos anormalidade cromossômica e malformação congênita do sistema nervoso, o THM apresentou ser fator protetor destes eventos.

Relativamente, poucos estudos toxicológicos e epidemiológicos têm sido desenvolvidos para avaliar associação entre a exposição materna ao THM e a ocorrência de eventos adversos na gravidez. Muitos dos resultados dessas pesquisas são inconclusivos e controversos.

Alguns estudos encontraram associação significativa entre a exposição ao THM e a ocorrência de defeito do tubo neural (Bove et al.,1995; Dodds e King,2001; Klotz e Pyrch,1999), defeito cardíaco (Cedergren et al.,2002; Hwang et al.,2002), defeito do trato urinário (Aschengrau et al.,1993; Hwang et

al.,2002) e defeito respiratório (Aschengrau et al.,1993; Hwang et al.,2002), baixo peso (Wright et. al.,2003) e natimorto (Dodds et al.,2004).

Há também pesquisas em que a exposição ao THM não apresentou excesso de risco para a ocorrência de defeito da parede abdominal (Nieuwenhuijsen et al.,2008), defeito cardíaco (Dodds et al.,1999; Dodds e King,2001) e fenda labial ou palatina (Dodds et al.,1999; Shaw et al.,2003; Nieuwenhuijsen et al.,2008). No estudo desenvolvido por Shaw et al. (2003), os autores concluem que o THM apresentou efeito de proteção para a ocorrência do defeito do tubo neural.

Nesta dissertação, em relação à anormalidade cromossômica, a exposição ao THM apresentou ser um fator de proteção para a ocorrência deste desfecho. Dodds e King (2001) também não encontraram aumento do risco para esta anomalia quando avaliada a exposição ao BDCM. Em outro estudo de Dodds et at. (1999), os autores encontram risco aumentado, mas não significativo, e concluem que encontraram poucas evidências da associação entre anormalidades congênitas e a exposição ao THM.

Para o defeito do tubo neural, o resultado encontrado foi semelhante ao encontrado por Dodds et at. (1999), em que os autores, avaliando a exposição ao THM de forma ecológica um mês antes e um mês após a concepção, não encontraram excesso de risco para exposição ao THM, até 99µg/L. Este resultado foi semelhante aos encontrados nos estudos de Shaw et al. (2003),

em que os autores concluem que os resultados não evidenciam ser o THM um fator de risco para as malformações estudadas.

A exposição ao THM também não apresentou excesso de risco para a ocorrência de fenda labial ou palatina. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Bove et al. (1995) e de Nieuwenhuijsen et al. (2008). Em ambos os trabalhos, como nesta pesquisa, foi realizada avaliação de exposição de maneira ecológica, no primeiro trimestre da gestação.

Outro trabalho que confirma estes achados são os de Dodds et al. (1999) e Dodds e King (2001). Dodds e King (2001) relatam em seus resultados que não há evidências da associação entre a exposição dos componentes do THM (BDCM e Clorofórmio) e a ocorrência de fenda labial.

Em relação à malformação cardíaca, esta pesquisa encontrou que a exposição ao THM apresentou ser fator protetor para a ocorrência deste desfecho. Este resultado foi encontrado no trabalho de Dood et al. (1999). Os autores Dodds e King (2001), também encontraram que a exposição apresentou-se como um fator protetor para ocorrência deste desfecho, para exposição de THM acima de 20µg/L. Já Nieuwenhuijsen et al. (2008) encontram risco aumentado para a ocorrência do defeito septo ventricular. No entanto, concluem o estudo dizendo que não encontraram evidências suficientes explicativas para a associação entre a exposição ao THM e a ocorrência da anormalidade congênita.

A ocorrência de malformações congênitas do sistema nervoso apresentou associação negativa com a exposição ao THM. Bove et al. (1995) encontraram excesso de risco, quando avaliaram este desfecho. No entanto, tal associação foi significativa somente para exposição de THM acima 80µg/L.

Em estudo de meta-análise desenvolvido por Hwang e Jaakkola (2003), os autores concluem ter encontrado associação significativa entre exposição ao sub-produtos da cloração e risco de defeito do tubo neural, além de defeito do sistema urinário. Entretanto, os resultados para os defeitos do sistema respiratório, anormalidade cardíaca e fenda labial foram heterogêneos e inconclusivos.

Outro aspecto importante é a ausência de provas consistentes da plausibilidade biológica para suportar ou refutar os achados dos estudos até então desenvolvidos (Nieuwenhuijsen et al,2000; Nieuwenhuijsen et al,2008).

Tanto as conclusões apresentadas pelos autores dos estudos sobre o assunto em questão, como os resultados encontrados nesta pesquisa apresentam que não há evidências conclusivas de que a exposição ao THM é um fator de risco para a ocorrência de eventos adversos na gravidez.

5.2 Outros achados

Foram observados neste trabalho níveis mais elevados de THM durante os meses de novembro a janeiro. Em mensurações feitas pelo Instituto Astronômico e Geofísico – USP (IAG), de 1980 a 2003, é possível observar

que, no período do ano compreendido de novembro a fevereiro, a cidade de São Paulo apresentou os níveis mais elevados de precipitações pluviométricas (Apêndice C). Segundo Santos (1988), a elevação dos níveis de precipitações potencializa o aumento de substâncias orgânicas nos mananciais e, conseqüentemente, nas redes de distribuição. Estes dados são concordantes com os resultados dos trabalhos de Bove et. al. (1995) e Wright et. al. (2003), em que os autores apresentam a variação das concentrações de THM em diferentes épocas do ano, sendo a sua variabilidade relacionada com a presença de matéria orgânica na água tratada para o consumo humano.

Em relação valor máximo permitido no Brasil, foram encontrados valores superiores a este limite, com medidas entre 100 e 160 µg/L para as redes de distribuição dos seguintes setores: Cidade Tiradentes, Ermelino Matarazzo, Guaianazes, Itaquera, São Miguel, Itaim Paulista, Jardim Angela, Jardim Popular, Cangaíba, Grajaú, Santa Etelvina, Interlagos, Sapopemba, Americanópolis, Campo Belo, Deriv Brooklin, Deriv Chácara Flora, Jardim São Luiz, Penha e Jardim da Conquista (Ministério da Saúde, 2004). Destes, o setor Cidade Tiradentes apresentou valores mais alarmantes, pois o nível médio de THM encontrado para as 10 mensurações realizadas neste setor foi de 116µg/L.

5.3 Limitações do trabalho

A inconsistência nos resultados dos trabalhos que avaliam associação entre a exposição ao THM e eventos adversos na gravidez, segundo estudo desenvolvido por Nieuwenhuijsen et al. (2008), é causada por vários fatores. Em especial, pelas diferentes metodologias das pesquisas, envolvendo a maneira de mensurar a exposição – que pode ser medida de forma ecológica ou individual –, a avaliação de diferentes vias de exposição, o tamanho amostral e a qualidade das informações referentes a mães e recém-nascidos.

O presente estudo apresentou várias limitações, relacionadas principalmente ao fato de as informações utilizadas para análise serem provenientes de base de dados secundárias. Este fato remete à necessidade de problematizar a qualidade das informações obtidas, tanto das mensurações do THM como as que se referem aos eventos adversos da gravidez.

5.3.1 Medidas de Exposição

Segundo a revisão feita por Nieuwenhuijsen et al. (2000), a mensuração da exposição ao THM tem sido uma das principais limitações dos estudos epidemiológicos realizados atualmente com objetivo de avaliar os efeitos desta substância na saúde humana. Há muitas dificuldades em fazer qualquer avaliação exata da exposição e absorção, por causa da variação da concentração do THM em diferentes partes do sistema de distribuição de água, nas diferentes épocas do ano, e dos diferentes comportamentos em relação ao

tempo que o indivíduo fica em sua casa, no trabalho; o tipo de trabalho e a prática de esportes náuticos.

Neste trabalho, a medida de exposição foi obtida de forma ecológica, por meio de mensurações realizadas rotineiramente nas redes de distribuição. A falta de uma periodicidade sistemática nessas leituras dificulta a avaliação temporal das medições e propicia número reduzido de observações dos níveis de THM. Este fato pode introduzir algum viés por possivelmente não representar as respectivas medidas associadas aos setores de abastecimento. Como consequência, pode não corresponder à verdadeira exposição da gestante incluída no estudo.

Outros fatores também podem ter contribuído para introduzir viés a exposição materna, por exemplo, não foi considerado o fato de a mãe mudar de residência no período gestacional, também não foi considerada a possibilidade da mãe poder ingerir a maior quantidade de água fora de sua residência, não se verificou o tipo de água ingerida pelas gestantes, podendo ser a água da torneira de sua residência e ou água adquirida já engarrafada. E outro fator importante foi a não mensuração da quantidade de água ingerida pela mãe no período gestacional.

Estas incertezas sobre a mobilidade, origem e quantidade de água clorada à qual a gestante foi exposta, pode ter conduzido a um erro de classificação. Como esta pesquisa utilizou o mesmo procedimento para a identificação da exposição em ambos os grupos (casos e controles), os possíveis erros de classificação associado à exposição, ocorreram independentemente de o

recém-nascido ser caso ou controle. Sendo assim, o potencial erro de classificação foi do tipo não-diferencial. O resultado usual deste erro é a diminuição das diferenças entre os grupos de comparação, enviesando os riscos em direção ao valor nulo (Rothman et al.,2008). Com isso, esse viés poderia explicar a ausência de associação positiva entre a exposição ao THM e a ocorrência das malformações estudadas, especialmente: defeito do tubo neural, fenda labial ou palatina; e malformação cardíaca, cuja associação foi estatisticamente insignificante.

Outra importante limitação é a impossibilidade de determinar as vias de exposição aos componentes do THM, pois a absorção dessas substâncias pode ser pela ingestão, inalação ou dermal (Kim et al,1998; Levesque et al,1994). O problema é ainda mais complexo devido à falta de informações sobre outros subprodutos do processo da desinfecção, além do THM. A ausência de informação impossibilita a avaliação do efeito individual e até mesmo combinado desses subprodutos nos desfechos estudados (Nieuwenhuijsen et al,2008; Toledano et al,2005). Segundo Nieuwenhuijsen et al. (2008), a obtenção da exposição por meio de diferentes vias pode influenciar os resultados e oferecer um melhor entendimento sobre a influência isolada dos componentes do THM.

Este trabalho esteve sujeito a essas limitações, pois os dados requeridos para uma avaliação mais aprofundada não estão disponíveis em nosso país. Também não foram utilizados instrumentos para mensurar a exposição por

diferentes vias de absorção. Isso demandaria mais tempo e investimento para a realização do estudo.

Há estudos que consideram métodos mais completos da avaliação ao THM, como Waller et al. (1998), que avaliam a exposição por meio da ingestão, e Klotz e Pyrch (1999), que consideram várias formas de absorção: por ingestão, por inalação e por via dérmica.

No entanto, assim como nesta pesquisa, há vários outros estudos conduzidos, avaliando-se a exposição ao THM com dados coletados rotineiramente. Utilizam abordagem ecológica e contam com poucas observações dos níveis de THM para estimar a exposição das gestantes a estes compostos, em período próximo da data da concepção até o terceiro mês de gravidez. Estes métodos são semelhantemente utilizados nos trabalhos de Dodds et al. (1999), Dodds e King (2001) e Nieuwenhuijsen et al. (2008).

Quanto ao período em que a exposição ao THM é mais crítica para o desenvolvimento fetal, pouco se sabe, embora a maioria dos estudos tenha mensurado a exposição durante o primeiro trimestre, pressupondo que se trata do período mais crítico para a ocorrência de anormalidades estruturais e aborto espontâneo. Em relação à exposição paterna, os trabalhos não as têm considerado (Bove et al,1995; Dodds et al,1999; Hinckley et al,2005; Nieuwenhuijsen et al,2008).

A literatura não apresenta consenso entre autores sobre as formas de mensuração de exposição da gestante ao THM. Nieuwenhuijsen et al. (2000) sugerem que, para aumentar a acurácia e obter estimativas mais precisas da

exposição, os estudos poderiam combinar as formas de mensuração (ecológica e individual), e também utilizar modelagem estatística.

Empresas e órgãos responsáveis pelas medições de THM realizam as medições e análises sem uma periodicidade sistemática. Considerando-se o fato de que o THM sofre alterações sazonais, influenciado por fatores já relatados, muito provavelmente os níveis mensurados sempre trarão incertezas quanto à real exposição dos consumidores de água de clorada.

5.3.2 SINASC

Diversos trabalhos têm sido conduzidos para avaliar a qualidade, confiabilidade e a cobertura das informações do SINASC.

Em estudo realizado por Almeida et al. (2006), são avaliadas a qualidade e confiabilidade do SINASC, por meio da comparação dos dados contidos na DN (instrumento este, como já mencionado, que fornece as informações para o SINASC) com as informações obtidas em entrevistas com as mães e também por meio do registro nos prontuários hospitalares da Região Sul do município de São Paulo, em 2000 e 2001. Os autores constatam que as variáveis que apresentaram maior concordância ($Kappa > 0,91$) foram: tipo de parto, peso (baixo peso ou não baixo peso), duração da gestação (pré-termo ou não pré-termo). O número de consultas pré-natal e o nível de instrução da mãe apresentaram índices de confiabilidade mais baixos ($Kappa < 0,67$). Quanto à qualidade das informações, os autores encontram alta sensibilidade e

especificidade ($> 0,90$) para captar a idade e o tipo de parto. Identificam eles que algumas variáveis apresentaram boa completude e qualidade. No entanto, encontram que cerca de 30% das informações observadas no estudo, referentes ao registro da presença de anomalias congênitas, estavam ausentes.

Em estudo realizado por Theme-Filha et al. (2004) para avaliar a cobertura e a confiabilidade das variáveis contidas no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos no Município do Rio, as variáveis que apresentam maiores concordâncias (acima de 0,90) são: sexo do recém-nascido, peso ao nascer, idade da mãe, tipo de parto e tipo de gestação. As variáveis: situação conjugal, nível de instrução da mãe e número de consultas de pré-natal apresentam índices de confiabilidade mais baixos ($Kappa < 0,70$). Os autores constatarem alta concordância em anomalias congênitas. O Kappa ajustado é de 0,97. Quanto à cobertura, verifica-se excelente cobertura dos nascimentos hospitalares ocorridos no município do Rio de Janeiro, no período em estudo (96,5%).

Mello-Jorge et al. (1993) desenvolvem estudo para avaliar a cobertura e a fidedignidade das informações geradas pelo SINASC, analisando uma população de 15.142 nascidos vivos hospitalares ocorridos em cinco municípios do Estado de São Paulo (Itararé, Marília, Pariquera-Açu, Santo André e São José dos campos), no período de janeiro a julho de 1992. Os resultados permitem reconhecer excelente cobertura do SINASC (emissão de DN acima de 99,5%) e ótima fidedignidade do preenchimento das DN's, para a maioria das variáveis, quando comparadas aos documentos hospitalares. É observada

maior fragilidade para algumas características (Índice de Apgar, duração da gestação, nível de instrução da mãe, número total de filhos tidos e nome do pai).

Os estudos relatados mostram que os dados do SINASC apresentam boa completude, confiabilidade e excelente cobertura, permitindo análises válidas para o conhecimento de aspectos ligados à saúde materno-infantil.

Mesmo considerando as informações do banco de dados do SINASC como de boa qualidade e cobertura, o fato de utilizar dados secundários resultou em algumas limitações no desenvolvimento desta pesquisa, uma vez que não foram coletados como objetivo específico deste estudo. Um exemplo desta limitação é a ausência de informações a respeito do consumo de drogas, álcool, fumo, dieta alimentar durante o período gestacional, e informações quanto à história clínica da mãe.

Outra limitação esteve associada diretamente ao desfecho deste trabalho, pois o diagnóstico da ocorrência da malformação congênita nem sempre ocorre no momento do nascimento, salvo em casos mais evidentes. Watkins et al. (1996), em estudo realizado na Georgia, Estados Unidos, encontram maior preenchimento para anomalias congênitas mais facilmente identificáveis (alterações externas ou internas graves).

Ainda quando preenchida na DN, as informações a respeito da malformação congênita que alimentarão o banco do SINASC, enfrentam outros problemas. Como rotina, a DN é preenchida por meio do prontuário médico, baseado no exame físico da criança ao nascimento (feito pelo pediatra, na sala de parto) e

dados da mãe. No entanto, o preenchimento é frequentemente realizado por profissionais alheios à sala de parto, e sem qualquer contato com o médico para sanar eventuais dúvidas específicas sobre o nascimento de um bebê com alguma malformação. Estes fatos podem ocasionar perda da qualidade da informação e, principalmente, contribuem diretamente para a sub-notificação dos campos referentes a malformação congênita, subestimando-se o número de casos do presente estudo.

5.3.3 Viés de seleção

Esta pesquisa trabalhou primeiramente com todos os recém-nascidos que apresentaram os desfechos de interesse. Estes foram os potenciais casos. Todos os recém-nascidos sem anormalidade, pelo SINASC, de 2001 a 2006, foram os potenciais controles. No entanto, ao longo do processo de obtenção da exposição, ocorreram perdas de potenciais casos e controles.

O percentual de perdas dos casos potencialmente elegíveis, em que não foi possível identificar o setor de abastecimento que atendia a residência da mãe no período gestacional de interesse para o estudo, foi de 18,8%. O percentual de perda nos controles foi de 18,9%. Na identificação da exposição, houve uma perda de 40% dos casos e 40,6% dos controles.

Os percentuais de perdas apresentam valores semelhantes entre os grupos (caso e controle), indicando que não houve perdas sistemáticas de

potenciais casos e controles ao longo do processo utilizado para incluir os sujeitos na pesquisa.

5.3.4 Variáveis de confusão

Para avaliação da associação entre THM e os desfechos propostos neste trabalho, poder-se-ia apontar algumas variáveis de confusão não consideradas neste trabalho. Estas variáveis estariam possivelmente associadas tanto com a presença de THM como com a ocorrência de eventos adversos na gravidez. Por exemplo, a presença de pesticidas, ácidos haloacéticos (AH), clorofenóis (CLF), hidratos de cloral (HC), haloacetonitrilas (HAN).

Os pesticidas estão associados aos níveis de THM devido ao fato de liberarem fósforo, o qual, na presença do cloro, pode contribuir para o aumento dos níveis deste subproduto. Os compostos AH, CLF, HC e HAN podem apresentar uma relação com o THM por também serem subprodutos do processo da cloração (Singer,1993). No entanto, independentemente de níveis altos de THM, autores têm encontrado associação entre eventos adversos na gravidez e exposição a pesticidas (Nurminen,1995), e aos sub-produtos da cloração: AH, CLF, HC e HAN (Aschengrau et al,1993; Klotz e Pyrch,1999; Shalat et al,1996).

Outros fatores de risco – como consumo de drogas, álcool, fumo, dieta alimentar durante o período gestacional – também podem contribuir para a ocorrência de malformação congênita. No entanto, não são variáveis de

confusão neste trabalho, pois se relacionam apenas com os desfechos e não com o THM.

5.4 Recomendações

Este trabalho apresentou que o THM está associado inversamente com a ocorrência de malformação congênita. Embora existam pesquisas sobre efeitos do THM na saúde neonatal, os dados não são conclusivos.

Este fato fortalece a necessidade de novos trabalhos, que considerem um aprofundamento da investigação sobre a possibilidade de efeitos interativos dos compostos clorados contidos na água de abastecimento.

Alguns dos fatores que deveriam ser considerados em novos estudos seriam: a variabilidade espacial e temporal dos THM, o efeito de outros subprodutos tóxicos presente na água, bem como a correlação entre essas diferentes substâncias e a contribuição relativa das diferentes rotas de exposição (inalação, ingestão, absorção cutânea), o comportamento de consumo de água (incluindo a água da torneira e água engarrafada, alimentos, bebidas quentes e frias) e atividades diárias, incluindo banhos e prática de esportes náuticos. Embora seja improvável que um único estudo possa ser realizado, levando-se em conta todos estes aspectos, futuros estudos poderiam minimizar possíveis vieses, a partir de um melhor controle destes fatores. Isto deverá conduzir a uma melhor compreensão da absorção do THM, bem como os efeitos dessa exposição na saúde materna e do recém-nascido.

Os resultados desses estudos, realizados no Brasil, seriam fundamentais para contribuir para a definição de valores limites para os níveis de THM baseados nos dados do país, ainda que o estabelecimento deste valor seja uma questão cientificamente complexa.

Para que mais estudos possam ser desenvolvidos a fim de estudar os efeitos do THM, será necessário que a SABESP realize mensurações nas redes de distribuição com maior regularidade, incluindo nelas os níveis de outros subprodutos como os ácidos haloacéticos, halofenóis e haloacetônitrilas.

Como sugestão para diminuir os níveis de THM nas águas de abastecimento, poderiam ser implementadas ações de proteção ambiental, principalmente ao redor dos mananciais, envolvendo a preservação, recuperação e manutenção da vegetação, bem como a fiscalização e medidas educacionais para a população. Estas medidas contribuiriam para a diminuição da quantidade de matéria orgânica nos mananciais, substâncias precursoras do THM (Tominaga,1999). Outra forma, no entanto reativa, de diminuir a quantidade de THM na água doméstica para ingestão sugeridas pelos pesquisadores Bove et al (1995), seria a utilização de filtros de carbono ativo nos filtros domésticos.

Sugere-se também a adoção de estratégias para o monitoramento dos valores de THM de modo que, quando identificados valores superiores aos limites, ações proativas possam ser tomadas a fim evitar possíveis danos à saúde da população.

Recomenda-se que sejam avaliadas outras opções de novas técnicas de desinfecção que diminuam as concentrações dos THM. Como exemplo, cita-se o sistema *ActiFlo*, que trabalha com baixo consumo de produtos químicos (Macedo,2007). Sugere-se ainda o uso de cloro orgânico no processo de desinfecção, pois este não contribui para a formação do THM.

6 Referências Bibliográficas

Abdel-Rahman MS. The presence of trihalomethanes in soft drinks. Journal of Applied Toxicology. 1982;(2-3).

Acurio G, Rossin A, Teixeira PF, Zepeta F. Diagnóstico de la Situación de Manejo de Residuos Sólidos Municipales en América Latina y el Caribe. Washington, DC: Banco Interamericano de Desarrollo/Organización Panamericana de La Salud, 1997.

Agreste SA, Schor N, Heilberg IP. Atualização em nefrologia clínica: papel da constituição físico-químico da água potável na litogênese renal. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2001;23(1).

Agresti A. Categorical Data Analysis, 2. ed New York, John Wiley and Sons . 2002.

Akin EW, Hoff JC, Lippy EC. Waterborne Outbreak Control: Which Disinfectant? Environmental Health Perspectives. 1982;46.

Allan LD. Congenital heart disorders in the fetus. Fetal Medicine Review. 1993;(5).

Alves C. Tratamento de Águas de Abastecimento. 2.ed. Porto: Publindústria - Edições Técnicas; 2007.

Almeida MF, Alencar GP, França IJr, Novaes HMD, Siqueira AAF, Schoeps D, Campbell O, Rodrigues LC. Caderno de Saúde Pública. 2006;22(3).

Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quantity of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. Arch Environ Health. 1993;(48).

AWWA - American Water Works Association. Journal AWWA. 2005;97(5).

Azevedo NJM, Parlatore AC, Rossin AC, Manfrini C, Hespanhol I, Campos JR. Técnica de abastecimento e tratamento de água. 3.ed. São Paulo: CETESB; 1987.

Batalha BHL, Parlatore AC. Controle da qualidade da água para consumo humano: Bases conceituais e operacionais. São Paulo: Cetesb; 1994.

BIO. Água no mundo. Revista Brasileira de Saneamento e Meio Ambiente, [S.l.]. 1999;10(11).

Blatchley III ER. Disinfection and antimicrobial processes. Water Environment Research. 1995;.67(4).

Bloemen HJ, Th, Burn J. Chemistry and analysis of volatile organic compounds in the environment. London: Chapman & Hall; 1993.

Bove F, Shim Y, Zeitz P. Drinking Water Contaminants and Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. Environmental Health Perspectives. 2002;110.

Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB. Public drinking water contamination and birth outcomes. American Journal of Epidemiology. 1995;(141).

Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores básicos de Saúde. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 03/11/2008.

Bussab WO, Morettin, P.A. Estatística Básica. 5. ed. São Paulo: Atual. 2002.

Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J., Alavanja M, Craun G. Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. American Journal of Epidemiology. 1999;150.

Cha SC. Medicina fetal. 2 E.d. São Paulo: Roca; 2004.

Chang CC, Ho SC, Wang LY, Yang CY. Bladder Cancer in Taiwan: Relationship to Trihalomethane Concentrations Present in Drinking-Water Supplies Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2007;70.

Clark, RM. Evaluating costs and benefits of alternative disinfectants. Journal of American. Water Works Association. 1981;73.

Cedergren MI, Selbing AJ, Löfman O, Källén B. Chlorination byproducts and nitrate in drinking water and risk of congenital cardiac defects. Environmental Research. 2002;A 89.

Cochran, W. G. Some methods of strengthening the common χ^2 tests. Biometrics. 1954;10.

Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral scientist. 2.ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

Companhia de Saneamento Básico de São Paulo (SABESP). Plano Integrado Regional (PIR), SABESP. São Paulo; 2007.

Cotran RS, Kumar V, Collins TR. Patologia estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Di Bernardo L. Métodos e Técnicas de tratamento de água. Volumes 1 e 2. Rio de Janeiro: ABES; 1993.

Dodds L, King W, Allen AC, Armson BA, Fell DB, Nimrod C. Trihalomethanes in public water supplies and risk of stillbirth. *Epidemiology*. 2004;(15).

Dodds L, King WD. Relation between trihalomethane compounds and birth defects. *Occupational and Environmental Medicine*. 2001;58.

Dodds L, King W, Woolcott C, Pole J. Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes. *Epidemiology* . 1999;(10).

Dunnick JK, Melnic RL. Assesment of the carcinogenic potential of chlorinated water: experimental studies of chlorine, chloramine, and trihalomethanes. *Journal National Cancer Institute*. 1993; 85.

Oliveira JED, Marchini JS. Ciências nutricionais. São Paulo: Sarvier; 1998.

Dychdala GR. Chlorine and chlorine compounds. In: Block SS, editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.

Environment Canada, Health Canada. *Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List assessment report. Chloroform*. Ottawa, Ontario, Government of Canada. 2001.

EPA. Drinking Water Standards and Health Advisories. Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency. Edition. 2004.

EPA. Estimation of the Health Risks and Safety from Exposures to Chlorine and Chloroform for Swimmers in Pools. Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency. 2000.

Epstein DL, Nolen GA, Randall JL, et al. Cardiopathic effects of dichloroacetic acid in the fetal long-evans rat. *Teratology*. 1992;46.

Erdinger L et al. (2004) Pathways of trihalomethane uptake in swimming pools. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007(6).

Exon JH, Koller LD. Toxicity of 2-CP, 2,4,DCP and 2,4,6- TCP. In: Jolley RL et al (eds). *Water chlorination, chemistry and environmental impact and health effects*. Volume 5. Chelsea. MI: Lewis; 1985.

Farland WH, Gibb HJ. U.S. Perspective on balancing chemical and microbial risks of disinfection. In: Craun GF. *Safety of water disinfection: balancing chemical and microbial risks*. Washington (DC): ILSI Press; 1993.

Fleiss JL.. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, New York: John Wiley & Sons, Inc; 1981.

Gallagher MD, Nuckols JR, Stallones L, et al. Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes. *Epidemiology*. 1998;(9).

Gorgulho S. Cemitérios contaminam lençóis freáticos. *Folha do meio ambiente*, 1999;10:91.

Gray NF. Calidade Del água potable. Zaragoza: Acribia; 1994.

Hard GC, Boorman GA, Wolf DC. Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats supports chronic renal tubule injury as the mode of action underlying the renal tumor response. *Toxicological Sciences*. 2000;53(2).

Health Canada. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. 2006.

Heikes DL, Jensen SR, Fleming-Jones ME. Purge and trap extraction with GC-MS determination of volatile organic compounds in table-ready foods. *Journal of Agricultural and. Food Chemistry*. 1995;43.

Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G. Drinking water source and chlorination by-products. II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology*. 998;9.

Hinckley AF, Bachand AM, Reif JS. Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environ Health Perspect*. 2006; 113.

Hosmer Jr DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000.

Hwang BF, Jaakkola JJK. Water chlorination and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Environmental Health*. 2003;58.

Hwang BF, Magnus P, Jaakkola JJK. Risk of specific birth defects in relation to chlorination and the amount of natural organic matter in the water supply. *American Journal of Epidemiology*. 2002;156.

International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water, chlorination by products, some other halogenated compounds, cobalt and cobalt compounds. Lyon. 1999.

Jones KL, David WS. Recognizable patterns of human malformation. 4.ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1988.

Keegan T, Whitaker H, Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Elliott P, Fawell J, et al. Use of routinely collected data on trihalomethane in drinking water for epidemiological purposes. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2001;58(7).

Kim H, Weisel CP. Dermal absorption of dichloro and trichloroacetic acids from chlorinated water. *J Exp Anal Environ Epidemiol*. 1998;8.

King WD, Marrett LD, Woolcott GG. Case Control study of colon and rectal cancers and chlorination by-products in treated water. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2000;9.

Klotz JB, Pyrch LA. Neural tube defects and drinking water disinfection by products. *Epidemiology*. 1999;10.

Koneman E W. Diagnóstico microbiológico. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001.

Krishnan K. Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes for developing drinking water guidelines for trihalomethanes. Submitted to Health Canada, Ottawa, Ontario. 2003.

Levesque B, Ayotte P, LeBlanc A, et al. Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans. *Environmental Health Perspectives*. 1994;102.

Macedo JAB, Andrade NJ, Chaves JBP, Araújo JMA, Coelho MTS, Jordão CP. Formação de trihalometanos em soluções santificantes utilizadas no processo de desinfecção de indústria de alimentação. Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes. 1999;54.

Macedo JAB. ÁGUAS & ÁGUAS. 2.ed. Juiz de Fora, MG: ORTOFARMA; 2007.

Maciel ELN, Gonçalves EP, Alvarenga VA, Polone CT, Ramos MC. Perfil Epidemiológico das Malformações Congênitas no Município de Vitória-ES. Caderno de Saúde coletiva. 2006;14(3).

Magnus P, Jaakkola JJK, Skrandal A, et al. Water chlorination and birth defects. Epidemiology. 1999;10.

Margolin BH. Test for Trend in Proportions. In: Klotz S, N.L. Johnson NL (eds.). Encyclopedia of Statistical Sciences, Volume 9. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1988.

Mello-Jorge MHP, Gotlieb SLD, Soboll MLMS, Almeida MF, Oliveira H. Avaliação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos: primeira avaliação dos dados brasileiros. Rev Saúde Pública 1993; 27 Suppl:1-45.

Ministério da Saúde. Portaria n.º 518 - Controle e Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano e seu Padrão de Potabilidade. Brasília, 2004.

Ministério da Saúde. Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Nascido Vivo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Brasília, DF; 2001.

Monteiro CA, França JI, Conde WL. Evolução da assistência materno-infantil na cidade de São Paulo (1984 -1996). Revista de Saúde Pública. 2000;34.

Moore P. Embriologia Clínica..Tradução da 8ª.edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

NAS. National Acedemy of Sciences. Drinking water and health. Washington (DC). 1987;7.

Nieuwenhuijsen M J, Toledano MB, Eaton NE, Fawell J, Elliott P. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. Occupational and Environmental Medicine. 2000;57.

Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Bennett J, Best N, Hambly P, Hoogh CV, Wellesley D, Boyd PA, Abramsky L, Dattani N, Fawell J, Briggs D, Jarup L, Elliott P. Chlorination Disinfection By-Products and Risk of Congenital Anomalies in England and Wales. Environmental Health Perspectives. 2008;116.

Nurminen T. Maternal pesticide exposure and pregnancy outcome. *Journal of Occupational Environmental Medicine*.1995;**37**.

Noronha L, Medeiros F, Martins VDM, Sampaio GA, Serapião MJ, Kasting G, Torres LFB. Malformações do Sistema Nervoso Central. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2000;58.

O'Brien RG, Lohr VI, Power Analysis for Linear Models: The Time Has Come, In: Proceedings of the Ninth Annual SAS Users Group International Conference, Cary NC: SAS Institute Inc.; 1984.

Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Programa Espacial de Salud Maternoinfantil y población/Programa Ampliado de Inmunización. Boletín Informativo PAI No 6 Washington DC: OPAS; 1994.

Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Guías para la calidad del agua potable. Washington (DC). 2000;2.

Ozkaynak H, Ryan PB, Wallace LA, Nelson WC, Behar JV. Sources and emission rates of organic chemical vapors in homes and buildings. *In*: Seifert B (ed.) Indoor Air '87. Vol. 1. Volatile organic compounds, combustion gases, particles and fibers, and microbiological agents. Institute for Water, Soil and Air Hygiene, Berlin; 1987.

Pereira JF. Saneamento de águas, Juiz de Fora de MG: UF JF – Universidade Federal de Juiz de Fora, 1979.

Pinto TJA, KanekoTM, OHARA MT. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2003.

Price K, Haddad S, Krishnan K. Physiological modeling of age-specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2003;66A.

Richardson ML. The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. Cambridge. 1996;2.

Rodriguez MJ, Serodes JB, Levallois P. 2004. Behavior of trihalomethanes and haloacetic acids in a drinking water distribution system. *Water Research*. 2004;38(20).

Rothman KJ, Greenland S, Lash, TL. Modern Epidemiology, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.

Royal Society of Chemistry. Organo chlorine solvents: health risks to workers. Cambridge; 1986.

Rook JJ. Formation of haloforms during chlorination of natural waters. Journal of Society for Water, Treatment and Examination. 1974;23.

Sadler TWL. Embriologia médica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

Santos, C.L. O controles de trihalometanos (THM) nas águas de abastecimento público. [**Mestrado**] São Paulo: Universidade de São Paulo; 1988.

Santos, SM Presença de Trihalometanos na Água e Efeitos Adversos na Gravidez. [**Doutorado**] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.

Selma G. Moderna visão da evolução da virulência, Revista de Saúde Pública. 1995;29(5).

Shalat SL, Walker DB, Finnell RH. Role of arsenic as a reproductive toxin with particular attention to neural tube defects. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1996;48.

Sharma RN, Goel S. Chlorinated drinking water, cancers and adverse health outcomes in Gangtok, Sikkim, India. Environmental Engineering and Management. 2007;49(4).

Singer PC. Formation and characterization of disinfection by-products. In: Craun GF. Safety of water disinfection: balancing chemical and microbial risks. Washington (DC): ILSI Press; 1993.

Smith MK, Randall JL, Read EJ, et al. Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat. *Teratology*. 1989;40.

Snow J. On the mode of communication of cholera. London. Churchill Livingstone; 1855.

Shaw GM, Ranatunga D, Quach T, Neri E, Correa A, Neutra R. Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations. *Epidemiology*. 2003;14.

Symons J M. National organics reconnaissance survey for halogenated organics. *Journal of American water works association*. 1975;634.

Strähle J et al. [Risk assessment of exposure of swimmers to disinfection by-products formed in swimming pool water treatment.] Final report on the research project of the DVGW 10/95. Stuttgart, Baden-Württemberg (in German). 2000.

Tardif RG, Hubner RP, Graves CG, Kirman CR, Galik SA. Estimation of the Health Risks and Safety from Exposures to Chlorine and Chloroform for swimmers in Pools - US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs. Washington (DC). 2000.

Tardiff RG, Hubner RP, Galik SA. Disinfection byproducts (DBP) and their developmental hazards and/or risks to human health. Virginia: The Chlorine Chemistry Council. 1999;36.

Tardiff RG, Hubner RP, Galik SA. Estimation of health risks and safety from exposures to chlorine and chloroform for swimmers in pools. Maryland: National Association of Gas Chlorinators. 2000;62.

Theme Filha MM, Gama SGN, Cunha CB , Leal MC. Confiabilidade do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos Hospitalares no Município do Rio de Janeiro, 1999-2001. Cadernos de Saúde Pública. 2004;20.

Toledano MB, Nieuwenhuijsen MJ, Best N, Whitaker H, Hambly P, Hoogh C, Fawell J, Jarup L, Elliott P. Relation of Trihalomethane Concentrations in Public Water Supplies to Stillbirth and Birth Weight in Three Water Regions in England. Environmental Health Perspectives. 2005;113.

Tominaga MY, Midio AF. Exposição humana a trihalometanos presentes em água tratada. Revista de Saúde Pública. 1999;33(4).

Tyl RW. Review of animal studies for reproductive and developmental toxicity assessment of drinking water contaminants: Disinfection by-products (DBPs). Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute (RTI Project No. 07639). 2000.

Vinceti AM, Fantuzzi G, Monici L, Cassinadri M, Predieri G, Aggazzotti G. A retrospective cohort study of trihalomethane exposure through drinking water and cancer mortality in northern Italy. Science of The Total Environment. 2004;(1-3).

Waller K, Swan SH, DeLorenze G, et al. Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. Epidemiology. 1998;9.

Wang RGM. Water contamination and health. New York: Marcel Dekker; 1994.

Watkins ML, Edmonds L, McClearn A, Mullins L, Mulinare J, Khoury M. The surveillance of birth defects: the usefulness of the revised US Standard Birth Certificate. *American Journal Public Health* 1996;86.

Wei C, Cook DL, Kirk JR. Use of chlorine compounds in the food industry. *Food Technol.* 1985;39.

World Health Organization (WHO). Trihalomethanes in drinking-water. Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality*. WHO/SDE/WSH/05.08/64, 2005.

World Health Organization (WHO). Chloroform. *Environmental Health Criteria*. Geneva. 1994;163.

World Health Organization (WHO). *Guidelines for drinking water quality*. 3 ed. Geneva; 2006.

World Health Organization (WHO). *Guidelines for drinking water quality*. 2 ed. Geneva. 1996;2.

Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. Effect of trihalomethane exposure on fetal development. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003;60.

Zugaib M. *Medicina Fetal*. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 1998.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Programa para o desenvolvimento da associação do o valor de THM ao setor de abastecimento

```
LIBNAME DADOSTHM "C:\ACADEMICO\MESTRADO\DADOS THM";
LIBNAME MAPA "C:\ACADEMICO\MESTRADO\DADOS M\MAPA";
LIBNAME BIRTH "C:\ACADEMICO\MESTRADO\DADOS M\SINASC\DATASETS";
LIBNAME MUNICIP "C:\ACADEMICO\MESTRADO\DADOS M\MUNICIPIO_SP";

/* BANCO DE DADOS DE REFERENCIA DE ENDEREÇO */

PROC IMPORT OUT= WORK.MAPA
    DATAFILE= "C:\ACADEMICO\MESTRADO\DADOS M\MAPA\LISTAGEM.DBF"
    DBMS=DBF REPLACE;
    GETDELETED=NO;
RUN;

/* IMPORTA A BASE DA SABESP */

PROC IMPORT OUT= DADOS
    DATAFILE= "C:\ACADEMICO\MESTRADO\DADOS THM\THMMARCUS_170108_30.XLS"
    DBMS=EXCEL REPLACE;
    SHEET="DADOS$";
    GETNAMES=YES;
RUN;

DATA DADOS;
SET DADOS;
KEY=COMPRESS(RUA);
DATA_MEDICAO=DATEPART(DATA);
FORMAT DATA_MEDICAO DDMMYY10.;
RUN;

PROC SORT DATA=DADOS ; BY KEY90 THMMG_L; RUN;

DATA DADOSTHM.DADOS;
    SET DADOS;
RUN;

/*****
/* SEGUNDO WANDERLEY A COLUNA SETOR COL PODE SER DESCONSIDERADA */
*****/
/* ASSOCIANDO OS ENDEREÇOS DE MEDICAO AOS SETORES DE ABASTECIMENTO */

DATA MAPA (DROP = RUAA WHERE =(RUA NE "")) ;
    SET MAPA.MAPA (RENAME=(RUA=RUAA));

    IF RUAA NE "";

    LENGTH KEY $90. RUA $80. ;
    RUA=TRANWRD(RUAA, 'AC ', "");
    KEY=COMPRESS(RUA);

RUN;
```

```

PROC SQL;
    CREATE TABLE TOTAL_1 AS
    SELECT A.*,
           B.NOME, B.SIGLA, B.FROMRIGHT, B.TORIGHT, B.FROMLEFT, B.TOLEFT,
    B.CEPPAR, B.CEPIMPAR
    FROM DADOSTHM.DADOS A,          MAPA B
    WHERE A.KEY = B.KEY AND A.SIGLA_THM = B.SIGLA;

CREATE TABLE MEDICAO AS
    SELECT *,
    CASE WHEN ((NUMERO) BETWEEN FROMRIGHT AND TORIGHT) OR
           ((NUMERO) BETWEEN FROMLEFT AND TOLEFT) THEN 1
    ELSE 0 END AS FLAG_1
    FROM TOTAL_1
    WHERE CALCULATED FLAG_1 =1 ;

QUIT;

DATA MEDICAO1 (DROP=ID_);
SET MEDICAO;
    ID_NEW=1;
    ID_=COMPRESS(ID !! MESANOS);
    ID_NEW=ID_;

RUN;

PROC SORT DATA=MEDICAO1 ; BY ID_NEW; RUN;

PROC MEANS DATA=MEDICAO1 NOPRINT ;
    BY ID_NEW;
    OUTPUT OUT=MEDICAO3 MEAN=MEDIA_THMUG_L N=N_MEDICOES_THM ;
    VAR THMUG_L;

RUN;

PROC SORT DATA=MEDICAO1 (DROP=THMUG_L) NODUPKEY OUT=MEDICAO2; BY ID_NEW; RUN;
PROC SORT DATA=MEDICAO3 (DROP=_TYPE_ _FREQ_ ) ; BY ID_NEW; RUN;

DATA MEDICAO_THM_FINAL ;
    MERGE MEDICAO2 MEDICAO3 ;
    BY ID_NEW;
    LABEL N_MEDICOES_THM='N_MEDICOES_THM';
    THMUG_L=MEDIA_THMUG_L;

RUN;

DATA DADOSTHM.MEDICAO_THM_FINAL ;
    SET MEDICAO_THM_FINAL (DROP=ID_NEW MEDIA_THMUG_L OBS) ;
    IF THMUG_L > 0 AND THMUG_L < 200 AND ANO > 2000;

RUN;

/*****/

```

Apêndice A.2

Procedimento para associar o valor de THM ao casos e aos controles

/* CASOS PASSO - 1 */

```
/* ASSOCIA O ENDERECO DA MAE AO RESPECTIVO SETOR DE ABASTEDIMENTO */
LIBNAME BIRTH "PATH\DATASETS";
LIBNAME MUNICIP "PATH\MUNICIPIO_SP";
LIBNAME DADOSTHM "PATH\DADOS THM";
LIBNAME MAPA " PATH\MAPA";
```

```
%INCLUDE "C PATH\PROGRAM_0_TRATAMENTO.SAS";
/* A BASE APOS ESTA ETAPA É BASE-6 (BIRTH.CASOS_FULL_WORK) */
```

/* CASOS PASSO - 2 */

```
/* ASSOCIA CADA CASO A EXPOSICAO DE THM E PARA OBS COM MAIS DE UMA
MEDICAO O REGISTRO RECEBE A MEDIA, QUANDO NÃO FOI ENCONTRADO O VALOR O
REGISTRO FOI ELIMINADO.
*/
```

```
%INCLUDE " PATH\PROGRAM_8_CASO_THM.SAS";
/* A BASE APOS ESTA ETAPA É BASE-6 (BIRTH.CASOS_FINAL) COM OS
RESPECTIVOS VALORES DE EXPOSIÇÃO AO THM
```

```
/* *****
***** */
```

/* CONTROLE PASSO - 1 */

```
/* ASSOCIA O ENDERECO DA MAE AO RESPECTIVO SETOR DE ABASTEDIMENTO */
```

```
%INCLUDE " PATH\PROGRAM_0_TRATAMENTO_CONTROLE.SAS";
/* A BASE APOS ESTA ETAPA É BASE-8 (BIRTH.CASOS_FULL_WORK) */
```

/* CONTROLE PASSO - 2 */

```
/* ASSOCIA CADA CONTROLE A EXPOSICAO DE THM E PARA OBS COM MAIS DE UMA
MEDICAO O REGISTRO RECEBE A MEDIA, QUANDO NÃO FOI ENCONTRADO O VALOR O
REGISTRO FOI ELIMINADO.*/
```

```
%INCLUDE " PATH\PROGRAM_8_CONTROLE_THM.SAS";
/* A BASE APOS ESTA ETAPA É BASE-8 (BIRTH.CONTROLE_FINAL) ALIMENTADA
COM OS RESPECTIVOS VALORES DE EXPOSIÇÃO AO THM, .
```

```
/* *****
***** */
```



```

/* EXECUTA O PAREAMENTO ENTRE OS CASOS E CONTROLES */
%INCLUDE " PATH \PAREAMENTO.SAS";

/* PROGRAMA PARA CASOS PASSO - 1 */

%put INICIO TRATAMENTO 1 - CASOS !!!! ;

/***** IMPORTA OS BANCOS DO SINASC *****/
PROC IMPORT OUT= WORK.banco_2002
    DATAFILE= "C:\academico\mestrado\Dados M\NVMSPO2.DBF"
    DBMS=DBF REPLACE;
    GETDELETED=YES;
RUN;
(...)
PROC IMPORT OUT= WORK.banco_2006
    DATAFILE= "C:\academico\mestrado\Dados M\NVMSPO6.DBF"
    DBMS=DBF REPLACE;
    GETDELETED=YES;
RUN;

%put INICIO TRATAMENTO 2 - CASOS !!!! ;

/* UNI AS BASES DE CASOS PARS OS DIFERENTES ANOS */

DATA CASOS_0 (COMPRESS=YES DROP=T1 TEMP_RES NUMRES_ );
    SET BIRTH.BD02 (WHERE =(IDANOMAL EQ "1" AND GRAVIDEZ ='1' AND GESTACAO IN
('5'))
    BIRTH.BD03 (WHERE =(IDANOMAL EQ "1" AND GRAVIDEZ ='1' AND GESTACAO IN ('5'))
    BIRTH.BD04 (WHERE =(IDANOMAL EQ "1" AND GRAVIDEZ ='1' AND GESTACAO IN ('5'))
    BIRTH.BD05 (WHERE =(IDANOMAL EQ "1" AND GRAVIDEZ ='1' AND GESTACAO IN ('5'))
    BIRTH.BD06 (WHERE =(IDANOMAL EQ "1" AND GRAVIDEZ ='1' AND GESTACAO IN ('5')));

    (... )

RUN;

%INCLUDE "PATH\TRATAMENTO 3.SAS";

/* PARA OS ENDEREÇOS SEM CEP ALIMENTA A BASE DE CASOS COM CEPs
VISANDO AUMENTAR O NUMEROS DE ENDEREÇOS CORRETOS PARA OS CASOS*/
PROC SQL;
    CREATE TABLE CASOS_AUX2 AS
    SELECT A.*,
        B.FROMRIGHT,
            B.TORIGHT,
            B.CEPPAR
    FROM CASOS_AUX A,
        RUASCEPS_5 B

    WHERE A.KEY = B.KEY;

    CREATE TABLE CASOS_AUX3 AS
    SELECT *,
        CASE WHEN (NUMERO) BETWEEN (FROMRIGHT-1) AND (TORIGHT+1) THEN 1
        ELSE 0
        END AS INSERIR
    FROM CASOS_AUX2

    WHERE CALCULATED INSERIR =1;
QUIT;

(... )

```

```

DATA BIRTH.CASOS;
    SET CASOs_FULL;
    IF CEPRES eq "" THEN DO;
        CEPIMPAR=CEPPAR;
    END;
    IF CEPRES NE "" THEN DO;
        CEPPAR=CEPRES;
        CEPIMPAR=CEPRES;
    END;
RUN;

%PUT INICIO TRATAMENTO 3 - CASOS !!!! ;
/* TRATAMENTO E LIMPEZA DA BASE QUE CONTEM OS NOMES DOS SETORES
DE ABASTECIMENTO */

DATA MAPA_TEMP (DROP = RUAA WHERE =(RUA NE "") COMPRESS=YES) ;
    SET MAPA.MAPA (RENAME=(RUA=RUAA)) ;

    IF RUAA EQ "" THEN DELETE;

    LENGTH KEY $90. RUA $80. ;
    RUA=TRANWRD(RUAA, 'AC ', "");
    KEY=COMPRESS(RUA);
    KEY_TEMP= COMPRESS(RUA || FROMLEFT || TOLEFT || FROMRIGHT || TORIGHT ||
    CEPPAR);
    KEY_CEP= COMPRESS(RUA || CEPPAR);
    AUX=_N_;

RUN;

PROC SORT DATA=MAPA_TEMP OUT=MAPA (COMPRESS=YES) NODUPKEY; BY KEY_TEMP;RUN;
PROC DELETE DATA=MAPA_TEMP; RUN;

PROC SORT DATA=MAPA
    ( WHERE =(RUA NE "") COMPRESS=YES) ;
    BY CEPPAR CEPIMPAR FROMRIGHT SIGLA; RUN;

DATA MAPA_4;
    SET MAPA ;
    IF ((FROMRIGHT+TORIGHT) > 0 ) OR ((FROMRIGHT+TORIGHT) > 0 );
RUN;

%PUT FIM PROGRAMA 3!!!! ;

%PUT INICIO TRATAMENTO 4 - CASOS !!!! ;

/**OBJETIVO É: IDENTIFICANDO O SETOR DE DISTRIBUIÇÃO DE REGISTRO
QUE POSSUEM NÚMEROS E CEPs *****/

DATA CASOS_NUM_CEP (COMPRESS=YES );
    SET BIRTH.CASOS ( KEEP= KEY KEY_2 CEPRES CEPPAR CEPIMPAR RUA ID NUMERO );
    IF CEPPAR EQ "" OR NUMERO EQ . THEN DELETE;

RUN;

/* TRABALHANDO COM NUMEROS PARES */
DATA CASOS_NUM_CEP_PAR;
    SET CASOS_NUM_CEP;
    IF (MOD(NUMERO,2)=0);

RUN;

PROC SORT DATA= CASOS_NUM_CEP_PAR (COMPRESS=YES );
    BY CEPPAR NUMERO; RUN;

PROC SQL;
    CREATE TABLE CASOS_NUM_CEP_PAR2 AS
    SELECT A.*,

```

```

        B.FROMRIGHT, B.TORIGHT, B.FROMLEFT, B.TOLEFT, B.NOME
FROM CASOS_NUM_CEP_PAR A, MAPA_4 B
WHERE A.CEPPAR = B.CEPPAR;

CREATE TABLE CASOS_NUM_CEP_PAR3 AS
SELECT *,
        CASE WHEN (NUMERO) BETWEEN (FROMRIGHT) AND (TORIGHT) THEN 1
        ELSE 0
        END AS PAR

FROM CASOS_NUM_CEP_PAR2
WHERE CALCULATED PAR =1;
QUIT;
/* TRABALHANDO COM NUMEROS IMPARES */

(...) SEMELHANTE AOS IMPAR

/* HA DUPLICIDADE PORQUE ALGUNS INTERVALOS NA TABELA MAPA SE REPETEM*/

PROC SORT DATA=CASOS_NUM_CEP_PAR3 NODUPKEY; BY ID;RUN;
PROC SORT DATA=CASOS_NUM_CEP_IMPAR3 NODUPKEY; BY ID;RUN;

DATA BIRTH.CASOS_FULL_NC (DROP=PAR IMPAR);
    MERGE CASOS_NUM_CEP_PAR3 (IN=A) CASOS_NUM_CEP_IMPAR3 (IN=B);
    BY ID;
RUN;

%PUT INICIO TRATAMENTO 5 - CASOS !!!! ;

/** SITUAÇÃO QUE SE TEM RUA E NÚMERO, MAS NÃO TEM CEP */

/** GARANTINDO QUE AS RUAS AVALIADAS NESTE TRECHO
    SÃO ÚNICAS E NÃO CONSTANDO EM OUTROS BAIRROS*/
DATA MAPA_;
SET MAPA_;
IF CEPPAR IN ("","99999999") OR CEPIMPAR IN ("","99999999") OR
    RUA EQ "" THEN DELETE;
    CEP_NUM=1; CEP_NUM=CEPPAR;
RUN;

PROC SORT DATA=MAPA_;BY KEY;RUN;

DATA MAPA_1 ;
RETAIN CEP_AUX ;
SET MAPA_ (KEEP=KEY RUA CEP_NUM);
BY KEY;
IF FIRST.KEY THEN DO;
    CEP_AUX=CEP_NUM;
END;
IF ((CEP_AUX - 1000) >= CEP_NUM) OR (CEP_NUM >= (CEP_AUX + 1000))
    THEN EXCLUI=1;
ELSE EXCLUI=0;
IF NOT FIRST.KEY THEN DO;
    OUTPUT MAPA_1;
END;
RUN;
PROC SORT DATA=MAPA_1 ;BY KEY DESCENDING EXCLUI ;RUN;

DATA MAPA_2 ;
SET MAPA_1;
BY KEY;
IF FIRST.KEY AND EXCLUI =1;

RUN;

```

```

PROC SORT DATA=MAPA_2; BY KEY; RUN;
PROC SORT DATA=MAPA_; BY KEY; RUN;

DATA MAPA_3;
    MERGE  MAPA_ MAPA_2 (IN=A KEEP=KEY);
    BY KEY;
    IF NOT A;
RUN;
/*****

DATA CASOS_NUM_RUA (COMPRESS=YES KEEP=ID KEY NUMERO RUA );
    SET CASOS_RESTANTES_1 ;
    IF RUA EQ " " OR NUMERO EQ . THEN DELETE;
RUN;

PROC SORT DATA= CASOS_NUM_RUA (COMPRESS=YES ); BY KEY NUMERO; RUN;
PROC SORT DATA=MAPA_3 ; BY KEY FROMRIGHT FROMLEFT; RUN;

/* TRABALHANDO COM NUMEROS PARES */
DATA CASOS_NUM_PAR;
    SET CASOS_NUM_RUA;
    IF (MOD(NUMERO,2)=0);
RUN;

PROC SORT DATA= CASOS_NUM_PAR (COMPRESS=YES );
    BY KEY NUMERO; RUN;

PROC SQL;
    CREATE TABLE CASOS_NUM_PAR2 AS
    SELECT A.*,
           B.FROMRIGHT, B.TORIGHT, B.FROMLEFT, B.TOLEFT,
           B.CEPPAR, B.CEPIMPAR, B.NOME
    FROM CASOS_NUM_PAR A, MAPA_3 B
    WHERE A.KEY = B.KEY;

    CREATE TABLE CASOS_NUM_PAR3 AS
    SELECT *,
           CASE WHEN (NUMERO) BETWEEN (FROMRIGHT) AND (TORIGHT) THEN 1
           ELSE 0
           END AS PAR
    FROM CASOS_NUM_PAR2
    WHERE CALCULATED PAR =1;
QUIT;

/* TRABALHANDO COM NUMEROS IMPARES */

(...) SEMELHANTE AOS PARES

/* HA DUPLICIDADE PORQUE ALGUNS INTERVALOS NA TABELA MAPA SE REPETEM*/

PROC SORT DATA=CASOS_NUM_PAR3 NODUPKEY; BY ID;RUN;
PROC SORT DATA=CASOS_NUM_IMPAR3 NODUPKEY; BY ID;RUN;

DATA BIRTH.CASOS_FULL_NR (COMPRESS=YES DROP=PAR IMPAR);
    MERGE CASOS_NUM_PAR3 CASOS_NUM_IMPAR3 ;
    BY ID ;

RUN;

```

```

%PUT INICIO TRATAMENTO 6 - CASOS !!!! ;
/* TEM CEP MAS PODE OU NAO TER RUAS E NUMEROS*/
/* PARA ISSO FORAM EXCLUÍDAS RUAS QUE POSSUEM O MESMO NOME E OU QUE
ESTÃO PRESENTES EM MAIS DE UMA REGIÃO DE DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO O SEU CEP
AVALIANDO O BANCO SABESP FOI CONSIDERADO DENTRO DO MESMO BAIRRO UMA
VARIAÇÃO NO CEP DE 1000 UNIDADE DE NUMEROS*/

/* GARANTINDO QUE AS RUAS AVALIADAS NESTE TRECHO
SÃO ÚNICAS E NÃO CONSTANDO EM OUTROS BAIRROS*/
(...)

PROC SORT DATA=MAPA_ ;BY KEY;RUN;
DATA MAPA_1 ;
RETAIN CEP_AUX NOME_AUX SIGLA_AUX;
    SET MAPA_ (KEEP=KEY RUA CEP_NUM NOME SIGLA);
    BY KEY;
    IF FIRST.KEY THEN DO;
        CEP_AUX=CEP_NUM;
        NOME_AUX=NOME;
        SIGLA_AUX=SIGLA;
    END;

    IF ((CEP_AUX - 1000) >= CEP_NUM) OR (CEP_NUM >= (CEP_AUX + 1000)) OR
    NOME_AUX NE NOME OR SIGLA_AUX NE SIGLA THEN EXCLUI=1;

    ELSE EXCLUI=0;
    IF NOT FIRST.KEY THEN DO;
        OUTPUT MAPA_1;
    END;
RUN;

PROC SORT DATA=MAPA_1 ;BY KEY DESCENDING EXCLUI ;RUN;

DATA MAPA_2 ;
    SET MAPA_1;
    BY KEY;
    IF FIRST.KEY AND EXCLUI =1;
RUN;

PROC SORT DATA=MAPA_2; BY KEY; RUN;
PROC SORT DATA=MAPA_ ; BY KEY; RUN;

DATA MAPA_3 ;
    MERGE MAPA_ MAPA_2 (IN=A KEEP=KEY);
    BY KEY;
    IF NOT A;
RUN;
/*****/

DATA CASOS_CEP (COMPRESS=YES );
    SET casos_restantes_2 ;
    IF CEPPAR EQ "" OR CEPIMPAR EQ "" then delete;
RUN;

PROC SORT DATA= CASOS_CEP (COMPRESS=YES ); BY CEPPAR ; RUN;
PROC SORT DATA=MAPA_3 ;
    BY CEPPAR; RUN;

proc sql;
    create table CASOS_CEP2 as
    select A.ID, B.CEPPAR, B.CEPIMPAR, b.nome
    from CASOS_CEP A, MAPA_3 B
    where a.CEPPAR = b.CEPPAR;
quit;

```

```

PROC SORT DATA= CASOS_CEP2
    out=BIRTH.Casos_full_CEP nodupkey; BY id;RUN;

%PUT INICIO TRATAMENTO 7 - CASOS !!!! ;
/* SITUAÇÃO QUE SE TEM RUA E PODE OU TER CEP E NÚMERO */

/*****GARANTINDO QUE AS RUAS AVALIADAS NESTE TRECHO SÃO ÚNICAS E NÃO CONSTANDO EM OUTROS
BAIRROS */

(...) TRATAMENTO DA BASE MAPA
/*****/

PROC SORT DATA= CASOS_RESTANTES_3
    ( KEEP=ID KEY RUA COMPRESS=YES WHERE=(RUA NE ""))
    OUT=CASOS_RUA;
    BY KEY;
RUN;

PROC SQL;
    CREATE TABLE CASOS_RUA2 AS
    SELECT A.*, B.FROMRIGHT, B.TORIGHT, B.FROMLEFT, B.TOLEFT,
           B.CEPPAR, B.CEPIMPAP, B.NOME
    FROM CASOS_RUA A,
         MAPA_3 B
    WHERE A.KEY = B.KEY;

QUIT;

PROC SORT DATA= CASOS_RUA2
    OUT=BIRTH.CASOS_FULL_RUA NODUPKEY;
    BY ID;
RUN;

/* FIM PASSO 1 CASOS */

```

```

/* CASOS PASSO - 2 */
/* ASSOCIA CADA CASO A EXPOSICAO DE THM E PARA OBS COM MAIS DE UMA
MEDICAO O REGISTRO RECEBE A MEDIA, QUANDO NÃO FOI ENCONTRADO O VALOR O
REGISTRO FOI ELIMINADO.*/

```

```

PROC SQL;
CREATE TABLE TOTAL_CASO AS
SELECT A.*,
      A.DATE_BABY-273 AS CONCEPCAO FORMAT DDMYY10. ,
      B.THMUG_L,
      B.DATA_MEDICAO ,
      (A.DATE_BABY-273)-30 AS DATA_INI FORMAT DDMYY10.,
      (A.DATE_BABY-273)+90 AS DATA_FIM FORMAT DDMYY10.

FROM BIRTH.CASOS_FULL_WORK A,
     DADOSTHM.MEDICAO_THM_FINAL B
WHERE A.NOME = B.NOME;

CREATE TABLE CASOS_FINAL AS
SELECT *,
      CASE WHEN (DATA_MEDICAO) BETWEEN DATA_INI AND DATA_FIM THEN 1
      ELSE 0
      END AS FLAG
FROM TOTAL_CASO
WHERE CALCULATED FLAG =1;
QUIT;

```

```

PROC SORT DATA=CASOS_FINAL ; BY ID; RUN;

```

```

PROC MEANS DATA=CASOS_FINAL NOPRINT ;
BY ID;
OUTPUT OUT=CASOS MEAN=MEDIA_THMUG_L N=N_MEDICOES_THM ;
VAR THMUG_L;
RUN;

```

```

PROC SORT DATA=CASOS_FINAL(DROP=THMUG_L) NODUPKEY OUT=CASOS_FINAL2; BY ID; RUN;
PROC SORT DATA=CASOS (DROP=_TYPE_ _FREQ_ ) ; BY ID; RUN;

```

```

DATA BIRTH.CASOS_FINAL (DROP= FLAG);;
MERGE CASOS_FINAL2 CASOS ;
BY ID;
LABEL N_MEDICOES_THM='N_MEDICOES_THM';
RUN;

```

```

/*****

```

**OS PROGRAMAS PARA IDENTIFICAR AS EXPOSIÇÃO NOS CONTROLES
SÃO SEMELHANTES AOS DOS CASOS.**

```

*****/

```

Apêndice A.3

```
/* EXECUTA O PAREAMENTO ENTRE OS CASOS E CONTROLES */

/* EXECUTA O PAREAMENTO ENTRE OS CASOS E CONTROLES */
LIBNAME AMOSTRAS "C:\ACADEMICO\MESTRADO\DADOS M\SINASC\DATASETS\AMOSTRAS";

/* ALEATORIZA A BASE E SEPARA EM CINCO BANCOS */
DATA AMOSTRAS;
    SET BIRTH.CONTROLES_FINAL ;
    X=RANUNI(1);;
RUN;

PROC SORT DATA=AMOSTRAS ; BY DESCENDING X ; RUN;
PROC SORT DATA=BIRTH.CASOS_FINAL ; BY ID ; RUN;

DATA AMOSTRAS_CROMO      AMOSTRAS_DTL
    AMOSTRAS_FENDA      AMOSTRAS_CARD      AMOSTRAS_SN ;
    SET AMOSTRAS (RENAME=(IDADE=IDADE_AMOSTRA)
        WHERE=(SEXO IN ('M', 'F')));

    ID_CONTROLE=ID;
    X=RANUNI(2);
    IF _N_ <= 120000 THEN OUTPUT AMOSTRAS_CROMO;
    IF _N_ > 120001 AND _N_ <= (160000) THEN OUTPUT AMOSTRAS_DTL;
    IF _N_ > (160001) AND _N_ <= (200000) THEN OUTPUT AMOSTRAS_FENDA;
    IF _N_ > (200001) AND _N_ <= (240000) THEN OUTPUT AMOSTRAS_CARD;
    IF _N_ > (240001) THEN OUTPUT AMOSTRAS_SN;
RUN;

PROC SORT DATA=AMOSTRAS_CROMO ; BY DESCENDING X ; RUN;
PROC SORT DATA=AMOSTRAS_DTL ; BY DESCENDING X ; RUN;
PROC SORT DATA=AMOSTRAS_FENDA ; BY DESCENDING X ; RUN;
PROC SORT DATA=AMOSTRAS_CARD ; BY DESCENDING X ; RUN;
PROC SORT DATA=AMOSTRAS_SN ; BY DESCENDING X ; RUN;
/*****

/* PARA CADA CASO SELECIONA ALEATORIAMENTE 3 CONTROLES E GRAVA NA BASE DE CONTROLES */

%MACRO PAREAMENTO (ANOR,SN);

    DATA AMOSTRAS_TEMP_&SN. ;
        SET AMOSTRAS_&SN. (KEEP= NOME ID_CONTROLE ID SEXO X ANO IDADE_AMOSTRA );
    RUN;

    DATA CASOS (KEEP= NOME ID_CASO IDADE_CASO SEXO ANO_COPY ANOR_T );
        SET BIRTH.CASOS_FINAL ( WHERE=(ANOR_T= &ANOR) RENAME=(IDADE=IDADE_CASO));
        ID_CASO=ID;
        ANO_COPY=ANO;
    RUN;

    /* RETIRANDO OS SETORES DE ABASTECIMENTO QUE NAO EXISTEM NOS CASOS*/
    DATA SETORES;
        SET CASOS (KEEP=NOME);
    RUN;

    PROC SORT DATA=SETORES; BY NOME; RUN;

    PROC SORT DATA=AMOSTRAS_TEMP_&SN. ; BY NOME; RUN;

    DATA AMOSTRAS_TEMP_&SN.;
        MERGE AMOSTRAS_TEMP_&SN. (IN=A) SETORES (IN=B);
```



```

        BY NOME;
        IF A AND B;

RUN;
/*****/

DATA AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_&SN. ;
    SET AMOSTRAS_TEMP_&SN.; IF _N_=1; SAI=1;
RUN;
%LET I=1;
%LET CONT=0;
/*DEFININDO O NUMERO DE LINHAS QUE SERÃO LIAS*/
    PROC CONTENTS DATA=CASOS OUT=CONTEUDO NOPRINT; RUN;

    DATA _NULL_;
        SET CONTEUDO (KEEP=NOBS);
        IF _N_=1 ;
        CALL SYMPUT("CONT",NOBS);

    RUN;
    PROC DELETE DATA=CONTEUDO; RUN;

%DO I=1 %TO &CONT;

    DATA CASO_TEMP ;

        SET CASOS ;
        IF _N_ = &I THEN OUTPUT CASO_TEMP;

    RUN;

    PROC SQL ;
        CREATE TABLE AM_TEMP AS
        SELECT B.*,
            A.IDADE_CASO,
            A.ANO_COPY,
            A.ANOR_T,
            A.ID_CASO,
            CASE WHEN (IDADE_CASO) BETWEEN
                (IDADE_AMOSTRA-3) AND (IDADE_AMOSTRA+3)
                AND A.SEXO=B.SEXO AND B.NOME=A.NOME
THEN 1
            ELSE 0
            END AS FLAG_CASO
        FROM CASO_TEMP A,
            AMOSTRAS_TEMP_&SN. B

        WHERE CALCULATED FLAG_CASO =1;

    QUIT;

    OPTIONS OBS=3;
    DATA AM_TEMP;
        SET AM_TEMP;

    RUN;
    OPTIONS OBS=MAX;

    PROC SORT DATA= AM_TEMP ; BY ID_CONTROLE; RUN;
    PROC SORT DATA= AMOSTRAS_TEMP_&SN. ; BY ID_CONTROLE; RUN;

    DATA AMOSTRAS_TEMP_&SN.; /* ELIMINA DA BASE */
    MERGE AMOSTRAS_TEMP_&SN. AM_TEMP (KEEP=ID_CONTROLE IN=A);
        BY ID_CONTROLE;
        IF NOT A;

    RUN;

    PROC SORT DATA= AM_TEMP ; BY ID_CONTROLE; RUN;

    DATA AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_&SN.; /* CONSTROE A BASE CONTROLES PAREADOS*/

```

```

MERGE AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_&SN. (WHERE=(SAI NE 1)) AM_TEMP;
      BY ID_CONTROLE;
RUN;

%END;
%MEND;

%PAREAMENTO ("ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS",CROMO);
%PAREAMENTO ("MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO",SN);
%PAREAMENTO ("DEFEITO DO TUBO NEURAL",DTL);
%PAREAMENTO ("MALFORMAÇÕES CARDÍACAS",CARD);
%PAREAMENTO ("FENDA LABIAL E FENDA PALATINA",FENDA);
/*****/

PROC SORT DATA= AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_CROMO ; BY ID_CONTROLE; RUN;
PROC SORT DATA=AMOSTRAS_CROMO ; BY ID_CONTROLE; RUN;

DATA AMOSTRAS_CROMO ;
      MERGE AMOSTRAS_CROMO AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_CROMO (IN=A);
      BY ID;
      IF NOT A;
RUN;

/* COMPOEM AS BASES DE CONTROLES */
PROC SORT DATA=AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_CARD ; BY ID_CONTROLE; RUN;
PROC SORT DATA= AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_CROMO ; BY ID_CONTROLE; RUN;
PROC SORT DATA= AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_DTL ; BY ID_CONTROLE; RUN;
PROC SORT DATA= AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_FENDA ; BY ID_CONTROLE; RUN;
PROC SORT DATA= AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_SN ; BY ID_CONTROLE; RUN;
PROC SORT DATA= BIRTH.CONTROLES_FINAL ; BY ID; RUN;

DATA AMOSTRAS.AMOSTRAS_TOTAL;
MERGE AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_CARD (IN=A KEEP=ID ID_CASO ANOR_T )
      AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_CROMO (IN=B KEEP=ID ID_CASO ANOR_T)
      AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_DTL (IN=C KEEP=ID ID_CASO ANOR_T )
      AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_FENDA (IN=D KEEP=ID ID_CASO ANOR_T)
      AMOSTRAS.AMOSTRAS_SOMA_SN (IN=E KEEP=ID ID_CASO ANOR_T)
      BIRTH.CONTROLES_FINAL (IN=F);

      BY ID;
      IF (A AND F) OR (B AND F) OR (C AND F) OR (D AND F) OR (E AND F);
      GRUPO=0;
RUN;

/*****/

DATA AMOSTRAS.CASO_CONTROLE;
      SET AMOSTRAS.AMOSTRAS_TOTAL BIRTH.CASOS_FINAL (IN=A);
      IF A THEN GRUPO=1;
RUN;

DATA AMOSTRAS.CASO_CONTROLE_SN ;
      SET AMOSTRAS.AMOSTRAS_TOTAL
      BIRTH.CASOS_FINAL (IN=A);
      IF A THEN GRUPO=1;

      WHERE ANOR_T="MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO";
RUN;

```

```

DATA AMOSTRAS.CASO_CONTROLE_DTL;
      SET AMOSTRAS.AMOSTRAS_TOTAL
        BIRTH.CASOS_FINAL (IN=A);
      IF A THEN GRUPO=1;
      WHERE ANOR_T="DEFEITO DO TUBO NEURAL";
RUN;

DATA AMOSTRAS.CASO_CONTROLE_CARD;
      SET AMOSTRAS.AMOSTRAS_TOTAL BIRTH.CASOS_FINAL (IN=A);
      IF A THEN GRUPO=1;
      WHERE ANOR_T="MALFORMAÇÕES CARDÍACAS";
RUN;

DATA AMOSTRAS.CASO_CONTROLE_FENDA;
      SET AMOSTRAS.AMOSTRAS_TOTAL BIRTH.CASOS_FINAL (IN=A);
      IF A THEN GRUPO=1;
      WHERE ANOR_T="FENDA LABIAL E FENDA PALATINA";
RUN;

DATA AMOSTRAS.CASO_CONTROLE_CROMO;
      SET AMOSTRAS.AMOSTRAS_TOTAL BIRTH.CASOS_FINAL (IN=A);
      IF A THEN GRUPO=1;
      WHERE ANOR_T="ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS";
RUN;

```

APENDICE B

Tabela B.1 – Distribuição dos casos e controles segundo o setor de abastecimento o qual pertencem

Setor de Abastecimento	Caso		Controle	
	n	(%)	n	(%)
AMERICANOPOLIS	35	6,33	109	6,57
ARTUR ALVIM	11	1,99	11	0,66
BUTANTA	1	0,18	0	0,00
CAMBUCI	5	0,90	4	0,24
CAMPO BELO	5	0,90	13	0,78
CANGAIBA	10	1,81	27	1,63
CASA VERDE	2	0,36	4	0,24
CIDADE TIRADENTES	3	0,54	10	0,60
CONSOLACAO	6	1,08	12	0,72
CURSINO	2	0,36	4	0,24
DERIV BROOKLIN	2	0,36	1	0,06
DERIV BUTANTA	1	0,18	3	0,18
DERIV CHACARA FLORA	5	0,90	17	1,02
DERIV FREGUESIA DO O	4	0,72	11	0,66
DERIV IPIRANGA	4	0,72	4	0,24
DERIV PARQUE CANTAREIRA	20	3,62	42	2,53
DERIV SACOMA	1	0,18	2	0,12
EDU CHAVES	14	2,53	37	2,23
ERMELINO MATARAZZO	11	1,99	47	2,83
GRAJAU	21	3,80	122	7,35
GUAIANAZES	11	1,99	32	1,93
INTERLAGOS	20	3,62	94	5,67
ITAIM PAULISTA	10	1,81	61	3,68
ITAQUERA	26	4,70	54	3,25
JABAQUARA	12	2,17	44	2,65
JAGUARE	4	0,72	5	0,30
JARAGUA	29	5,24	99	5,97
JARDIM AMERICA	4	0,72	5	0,30
JARDIM ANGELA	17	3,07	96	5,79
JARDIM ARPOADOR	10	1,81	9	0,54
JARDIM DA CONQUISTA	3	0,54	2	0,12
JARDIM POPULAR	6	1,08	11	0,66
JARDIM SAO LUIZ	53	9,58	185	11,15
LAPA	2	0,36	0	0,00
MIRANTE	2	0,36	2	0,12
MOOCA	30	5,42	76	4,58

Continuação Tabela B.1

MORUMBI	18	3,25	45	2,71
PAULISTA	8	1,45	24	1,45
PENHA	2	0,36	7	0,42
PERDIZES	3	0,54	4	0,24
PERUS	8	1,45	13	0,78
PIRAJUSSARA	3	0,54	6	0,36
PIRITUBA	9	1,63	17	1,02
SACOMA	1	0,18	0	0,00
SANTANA	14	2,53	34	2,05
SAO MATHEUS	3	0,54	3	0,18
SAO MIGUEL	2	0,36	4	0,24
SAPOPEMBA	9	1,63	16	0,96
SUMARE	2	0,36	4	0,24
TUCURUVI	3	0,54	11	0,66
VILA ALPINA	11	1,99	36	2,17
VILA BRASILANDIA	5	0,90	33	1,99
VILA DO ENCONTRO	6	1,08	23	1,39
VILA FORMOSA	12	2,17	30	1,81
VILA MARIA	5	0,90	13	0,78
VILA MARIANA	4	0,72	16	0,96
VILA MEDEIROS	7	1,27	18	1,08
VILA NOVA CACHOEIRINHA	13	2,35	36	2,17
VILA ROMANA	3	0,54	11	0,66
Total	553	100,00	1659	100,00

APENDICE C

Tabela C.1 – Medições das precipitações pluviométrica (em mm) no município de São Paulo realizadas - 1980 a 2003

Meses	Média (1980 - 2001)	Observado
		(2003)
Janeiro	256	265,3
Fevereiro	238,6	160,7
Março	195	110,8
Abril	89,5	87,6
Maio	79,3	24,6
Junho	61,6	20,4
Julho	43	15
Agosto	39,4	26,1
Setembro	86,4	32,7
Outubro	127,2	106,5
Novembro	117,8	106,3
Dezembro	196,8	112,9

Fonte: Instituto Astronômico e Geofísico – USP
Estas informações estão disponibilizadas no site
http://ww1.prefeitura.sp.gov.br/portal/a_cidade/organogramas/index.php?p=475&more=1&c=1&tb=1&pb=1,
da Prefeitura do Município de São Paulo.

APENDICE D

Tabela D.1 – Lista de variáveis utilizadas no estudo

Fonte	Tipo da variável	Variável	Unidade/codificação
SINASC	Demográficas da mãe	Idade	anos
		Raça	Branca, negra, amarela, parda, indígena
		Estado marital da mãe	Solteira, casada, viúva, Separada, União Cons.
		Escolaridade	Anos de estudos concluídos
		Ocupação habitual da mãe	
		Localização da residência	Endereço, CEP.
	Dados da gestação e parto	Duração da gestação	Em semanas
		Tipo de gravidez	Única, Dupla, Tripla e mais
		Tipo do Parto	Vaginal, Cesariano
		Número de consulta Pré-Natal	
		Número de Filhos nascidos vivos	
		Número de Filhos nascidos mortos	
	Recém Nascido	Data do nascimento	data
		Sexo	
		Raça	Branca, negra, amarela, parda, indígena
		Apgar	Índice
		Peso	Kg
		Local de Nascimento	Hospital, Domicílio, outros
		Município de Nascimento	
		Tipo da malformação congênita	Sim (Código CID-10), não
SABESP	Variável de exposição	Nível de TRIHALOMETANOS Total (TTHM)	µg/L
		Endereço do ponto de medição	End. Número, CEP
		Limites do Setor de abastecimento	Região delimitada por ruas