UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Cecília Guimarães Ferreira Fonseca

Exposição a poluentes do ar e da água durante a gestação e risco de desfechos adversos perinatais no Estado de São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre (a) em Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Vinícius César Moterani

Botucatu
2024

Cecília Guimarães Ferreira Fonseca

Exposição a poluentes do ar e da água durante a gestação e risco de desfechos adversos perinatais no Estado de São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre (a) em Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Vinícius César Moterani

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Fonseca, Cecília Guimarães Ferreira.
Exposição a poluentes do ar e da água durante a gestação e risco de desfechos adversos perinatais no Estado de São Paulo / Cecília Guimarães Ferreira Fonseca. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Vinícius César Moterani
Capes: 40103005

1. Anormalidades Congênitas. 2. Gravidez - Complicações. 3. Água - Poluição. 4. Ar -Poluição.

Palavras-chave: Anomalia congênita ; Desfechos adversos do nascimento; Poluição da água; Poluição do ar.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE CECÍLIA GUIMARÃES FERREIRA FONSECA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 01 dias do mês de março do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CECÍLIA GUIMARÃES FERREIRA FONSECA, intitulada **Exposição a poluentes do ar e da água durante a gestação e risco de desfechos adversos perinatais no Estado de São Paulo**. A Comissão Examinadora foi constituida pelos seguintes membros: Prof. Dr. VINICIUS CESAR MOTERANI (Co-orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ROBERTO ANTONIO DE ARAUJO COSTA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. THIAGO CERQUEIRA SILVA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medical Statistics / London School of Hygiene and Tropical Medicine. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA.

Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. VINICIUS CESAR MOTERANI

Agradecimentos

Ao meu querido orientador, Professor Joelcio Francisco Abbade, por toda sua experiência e otimismo. Obrigada por me guiar ao longo desses anos com sua didática admirável.

Ao meu querido coorientador, Professor Vinicius César Moterani, por toda paciência e entusiasmo com a pesquisa. Obrigada pelas discussões que tanto me fizeram crescer.

Aos meus colegas de residência médica e principalmente aos meus colegas de mestrado, que viveram tantas angústias e conquistas comigo.

Ao meu parceiro, Rafael, que caminhou ao meu lado nessa jornada e deixou os dias mais leves.

Aos meus pais, Regina e Walter, que sempre me apoiaram e torceram por mim em todas as minhas escolhas.

Ao meu irmão Lucas e minha cunhada Vitória, que sempre me inspiraram a estudar e a crescer.

À minha pequena e amada sobrinha Olívia, que com sua curiosidade de criança me recorda todos os dias a graça de descobrir o mundo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 16
2. OBJETIVOS 22
   2.1. Objetivos gerais 22
   2.2. Objetivos específicos 22
3. MÉTODOS 23
   3.1. Desenho do Estudo 23
   3.2. Cenário 23
   3.3. Participantes 24
      3.3.2. Critérios de exclusão 24
   3.4. Variáveis 25
      3.4.1. Variáveis de exposição 25
      3.4.2. Atribuição de exposição 26
      3.4.3. Variáveis confundidoras 27
      3.4.4. Mensuração de desfechos 27
   3.5. Fontes de dados 29
   3.6. Construção e análise da coorte 29
   3.7. Viés 30
   3.8. Tamanho da amostra 31
   3.9. Análise estatística 31
   3.10. Construção do modelo 33
4. ASPECTOS ÉTICOS 34
5. RESULTADOS 34
   5.1. População da coorte 34
   5.2. Descrição da coorte 35
   5.3. Concentração de poluentes no Estado de São Paulo 37
   5.4. Exposição da coorte aos poluentes 40
   5.5. Relação entre exposição aos poluentes e desfechos 43
      5.5.1. Análise por subtipos de anomalias congênitas 46
6. DISCUSSÃO 53
   6.1. Síntese dos principais resultados 53
   6.2. Interpretação e comparação com a literatura 54
   6.3. Forças e limitações 56
7. CONCLUSÃO 57
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 59

Lista de figuras

Figura 1 A área e a densidade demográfica do Brasil (A) e do Estado de São Paulo (B)

Figura 2 Distribuição de pontos de coleta de informação de poluição do ar e da água no Estado de São Paulo, de acordo com a CETESB, entre 2015 e 2020

Figura 3 Número de municípios com informação de coleta de poluição da água e do ar (A) e sua correspondente população (B)

Lista de tabelas

Tabela 1 Níveis médios anuais de poluentes do ar e da água conforme níveis aceitáveis e não aceitáveis de acordo com o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA)

Tabela 2 Descrição de variáveis de mensuração individual

Tabela 3 Descrição das fontes de dados

Tabela 4 Descrição da análise estatística realizada

Tabela 5 Características sociodemográficas da coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 e a frequência dos desfechos estudados

Tabela 6 Concentração de poluentes do ar e da água no Estado de São Paulo entre 2015 e 2019. Concentrações verdadeiras de poluentes do ar expressas em $\mu g/m^3$ e de poluentes da água expressas em mg/L.

Tabela 7 Concentração de poluentes do ar e da água no Estado de São Paulo entre 2015 e 2019. Porcentagem de medidas não-conformes dos poluentes do ar e da água.

Tabela 8 Frequência de gestantes da coorte no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 expostas a concentrações de poluentes maiores que a concentração máxima estabelecida pelo CONAMA

Tabela 9 Risco relativo (IC 95%) de prematuridade, pequeno para idade gestacional, natimorto e malformação congênita para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020

Tabela 10 Risco relativo de anomalias congênitas (AC) por subtipo baseado no CID-10 para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020

Lista de abreviações

Anomalia congênita (AC)
Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB)
Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA)
Dióxido de enxofre (SO_2)
Dióxido de nitrogênio (NO_2)
Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA)
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
Manganês (Mn)
Material particulado (MP)
Ozônio (O_3)
Produto Interno Bruto (PIB)
Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)
Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC)

RESUMO

Introdução: O feto é altamente suscetível à influência de elementos extrauterinos em sua formação. A exposição a agentes poluentes do ar e da água pode afetar seu desenvolvimento, acarretando potencial morbidade e mortalidade. Como a exposição a esses elementos é potencialmente modificável por intervenções governamentais, é necessário aprofundar o conhecimento sobre o impacto da poluição nos desfechos perinatais.

Objetivo: Verificar a possível correlação entre níveis de exposição a poluentes do ar e da água e desfechos perinatais adversos (prematuridade, pequenos para a idade gestacional, anomalias congênitas e mortalidade perinatal) no Estado de São Paulo, entre 2015 e 2020.

Método: Estudo de coorte retrospectiva com base populacional. Avaliamos se há diferença nas taxas de parto prematuro, pequeno para idade gestacional, presença de anomalias congênitas e fetos natimortos de acordo com a exposição gestacional a poluentes do ar (material particulado, dióxido de nitrogênio, dióxido de enxofre e ozônio) e da água (cádmio, cobre, chumbo, mercúrio, níquel, zinco, manganês, ferro, alumínio, nitrato e fósforo).

Resultados: Foram estudados 2.349.161 de partos que ocorreram no Estado de São Paulo entre 2015 e 2020. Não encontramos relação entre os poluentes do ar e da água com os desfechos prematuridade, pequeno para idade gestacional e natimorto. Para o desfecho anomalia congênita, os principais resultados foram ozônio como fator de risco para anomalias de órgãos genitais com RR de 2,17 (IC 95% 1,72 – 2,73, p <0,01) e fósforo como fator de risco para anomalias do sistema urinário com RR de 2,15 (IC 95% 1,77 – 2,60, p <0,01). A frequência de gestantes da coorte expostas a concentrações maiores que a máxima estabelecida pelos órgãos regulatórios no Estado de São Paulo entre 2015 e 2020 foi 87,8% para ozônio e 75,9% para fósforo.

Conclusão: Dentre os resultados obtidos, destaca-se a relação positiva entre a exposição ao ozônio e anomalias congênitas dos órgãos genitais e a exposição ao fósforo e as anomalias urinárias. Nossos resultados podem guiar pesquisas futuras e políticas públicas no que diz respeito ao controle de poluição ambiental e combate a desfechos perinatais adversos.

Palavras-chave: poluição do ar, poluição da água, desfechos adversos do nascimento, anomalia congênita

ABSTRACT

Introduction: The fetus is highly susceptible to the influence of extra-uterine elements in its formation. Exposure to air and water polluting agents can affect its development, leading to potential morbidity and mortality. Since exposure to these elements can be modified through governmental interventions, it is essential to deepen our understanding of pollution's impact on perinatal outcomes.

Objective: To verify the possible correlation between exposure levels to air and water pollutants during pregnancy and adverse perinatal outcomes (preterm delivery, small for gestational age, birth defects, and stillbirth) in the State of São Paulo between 2015 and 2020.

Method: This study was designed as a retrospective population-based cohort study. We assessed differences in the rates of preterm delivery, small for gestational age, presence of congenital anomalies and stillbirths according to gestational exposure to air pollutants (particulate matter, nitrogen dioxide, sulfur dioxide, ozone) and water pollutants (cadmium, copper, lead, mercury, nickel, zinc, manganese, iron, aluminum, nitrate and phosphorus).

Results: We studied 2,349,161 deliveries that occurred in the state of São Paulo between 2015 and 2020. No relationship was found between air and water pollutants and the outcomes of prematurity, small for gestational age and stillbirth. For congenital anomalies, ozone was identified as a risk factor for genital organ anomalies with an RR of 2.17 (95% CI: 1.72 – 2.73, p <0.01) and phosphorus was identified as a risk factor for urinary system anomalies with an RR of 2.15 (95% CI: 1.77 – 2.60, p <0.01). The frequency of pregnant women in the cohort exposed to concentrations higher than the maximum established by regulatory agencies in the state of São Paulo between 2015 and 2020 was 87.8% for ozone and 75.9% for phosphorus.

Conclusion: The study highlights a positive relationship between ozone exposure and congenital anomalies of the genital organs, as well as between phosphorus exposure and urinary anomalies. These findings may guide future research and public policies regarding environmental pollution control and the prevention of adverse perinatal outcomes.

Keywords: Air Pollution, Water Pollution, Pregnancy Complications, Congenital Abnormalities

1. INTRODUÇÃO

A vida intrauterina é um período de elevada vulnerabilidade a exposições ambientais. Modificações neste período estão associadas a riscos imediatos e de longo prazo para o futuro recém-nascido. Nesse contexto, crescem as pesquisas que investigam as consequências da poluição no desenvolvimento do feto.

São diversos os meios pelos quais os seres humanos entram em contato com agentes poluentes. Destacam-se a fumaça ambiental do tabaco, a poluição aérea de ambientes abertos por diversos elementos, a poluição do ar doméstico pela queima de combustível sólido, contaminação da água por diversas substâncias e subprodutos de descontaminação, poluentes orgânicos persistentes, exposição ocupacional e pesticidas.

Muitos são os impactos conhecidos e já bem estabelecidos da poluição na saúde em todas as faixas etárias [1,2]. A poluição tem relação com doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão e aterosclerose e com doenças pulmonares como asma e câncer de pulmão. Atualmente é a principal causa ambiental de doença e morte, responsável em 2016 por 940 mil mortes de crianças, sendo dois terços dessas mortes de crianças com menos de 5 anos e 92% em países em desenvolvimento, a maioria por doenças respiratórias e gastrointestinais causadas por poluição do ar e da água [2]. O universo de substâncias amplamente disseminadas com potencial de efeitos nocivos é elevado e uma parcela significativa não foi testada em termos de segurança para a saúde de crianças, sendo o feto particularmente susceptível a exposições tóxicas. Atualmente, se pesquisa a relação dos poluentes do ar e da água com desfechos perinatais adversos, destacando-se a prematuridade, o recém-nascido pequeno para a idade gestacional, a malformação congênita e o óbito fetal.

A prematuridade é definida como nascimento antes das 37 semanas completas de gestação. É a principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos [3]. Em 2020, estima-se que 13,4 milhões de bebês nasceram prematuros no mundo. Está relacionada com risco aumentado de infecções, atraso no crescimento e no desenvolvimento, morte e maior risco de doenças crônicas na idade adulta. O recém-nascido pequeno para idade gestacional é definido como recém-nascido com peso inferior a um percentil especificado de peso ao nascer para uma determinada idade

gestacional, frequentemente inferior ao décimo percentil. Pode ser resultado de uso de tabaco, comorbidades maternas, anomalias congênitas e déficit nutricional e é um indicador clínico de potencial morbidade neonatal e fator de risco para atraso no desenvolvimento e mortalidade [4]. Já a malformação congênita é definida como anomalia estrutural ou funcional que ocorre durante a vida intrauterina e que geralmente é identificada no pré-natal ou ao nascimento. Pode ser causada por anormalidades genéticas e por fatores ambientais como infecção por alguns vírus, deficiência nutricional, doenças como diabetes, uso de drogas, exposição à radiação e à poluentes; no entanto geralmente é difícil se identificar a causa exata. Nove a cada dez recém-nascidos com malformação nascem em países de baixa e média renda – a pobreza é um fator indireto para sua ocorrência, por falta de acesso a alimentos, maior exposição a infecções e poluentes e pior acesso ao sistema de saúde. É por esse motivo que algumas malformações podem ser prevenidas [5]. As malformações têm grande morbidade associada e são causa importante de óbitos fetais e de crianças até 5 anos de idade. Por fim, o óbito fetal é o desfecho mais grave de uma gestação e é definido como a morte de um produto de concepção antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe, sendo considerado tardio quando ocorre após 28 semanas de gestação. No mundo acontecem cerca de 2 milhões de óbitos fetais por ano, que geram grandes custos psicológicos e consequentemente grande repercussão econômica [6].

Esses desfechos são, hoje, problemas de saúde pública no Brasil. No Estado de São Paulo, de acordo o Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), em 2021 foram 11,49% de partos prematuros. Das 525.233 crianças nascidas vivas no mesmo período, 6.698 (1,3%) nasceram com alguma malformação. Dentre os 5.029 óbitos fetais registrados no mesmo ano no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), 419 tinham em sua declaração de óbito menção sobre alguma malformação. Todos esses desfechos podem ser consequência de múltiplas causas, sendo que uma causa muito estudada atualmente é a poluição do ar e da água.

Dentre os principais poluentes do ar estudados estão o material particulado (MP), ozônio (O_3), dióxido de enxofre (SO_2) e dióxido de nitrogênio (NO_2).

O MP não é uma única substância, mas um conjunto heterogêneo de partículas sólidas e gotículas líquidas que possuem composição química variável e diâmetro

aerodinâmico menor que determinado valor. O MP, dessa forma, pode ser subdivido em MP_{10} e $MP_{2,5}$, sendo que o primeiro grupo inclui partículas com diâmetro inferior a 10 μm, e o segundo grupo, com diâmetro inferior a 2,5 μm - 40 vezes menor que um grão de areia ou 3 vezes menor que uma hemácia [7]. As principais fontes de emissão de MP para a atmosfera são veículos automotores, processos industriais, operações minerais, queima de biomassa e ressuspensão de poeira do solo [8,9]. Essas partículas atravessam o epitélio pulmonar e atingem via corrente sanguínea diversos órgãos [8] - já foram documentadas inclusive na face fetal da placenta humana [10]. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o MP pode influenciar a saúde reprodutiva ainda não são completamente compreendidos. Dentre os mecanismos estudados, destacam-se o dano a interface placentária, comprometendo a entrega de sangue e nutrientes para o feto em desenvolvimento, e o estresse oxidativo e a resposta inflamatória desencadeada pelo poluente, com aumento de citocinas inflamatórias como a IL-6, IL-8 e IL-1β [8,11]. Estudo com ratos mostrou que a exposição ao material particulado levou a diminuição do peso, tamanho e superfície da placenta, além de menor concentração de fatores de crescimento, o que pode estar relacionado a menor ganho de peso do feto [12].

Nos últimos anos, diversos estudos pesquisaram a relação entre o MP e eventos perinatais adversos. Em estudo transversal chileno com 595.369 recém-nascidos, o MP_{10} foi associado com prematuridade e com baixo peso ao nascer quando a exposição ao poluente ocorreu em qualquer trimestre da gestação, enquanto o $MP_{2,5}$ foi associado com aumento no risco de baixo peso quando a exposição ocorreu no segundo trimestre [13]. A concentração média de MP_{10} foi 55,3 μm/m³ e de $MP_{2,5}$ 25,5 μm/m³. Uma coorte retrospectiva chinesa que estudou 12.314 gestações encontrou relação entre prematuridade e exposição a MP_{10} no terceiro trimestre de gestação [14].

Uma revisão de literatura que estudou a associação entre exposição a poluição durante a gestação e aborto espontâneo e óbito fetal encontrou quatro estudos que relacionaram MP com aborto com fortes evidências; já os estudos que relacionaram MP com óbito fetal foram controversos [11]. Com relação às malformações, uma revisão sistemática encontrou que a exposição a MP_{10} aumenta o risco de defeitos do septo atrial [15].

O ozônio (O_3) é um gás que, embora componha uma camada protetora contra a radiação ultravioleta na estratosfera, em camadas mais baixas da atmosfera tem efeitos tóxicos devido seu alto poder oxidativo. Não é emitido diretamente de recursos primários, mas formado na atmosfera em reações complexas a partir do dióxido de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis emitidos por processos de combustão, principalmente industriais e veiculares [16,17]. No contexto de desfechos perinatais adversos tem sido relacionado a prematuridade. Estudo que analisou 979.306 nascimentos em São Paulo entre 2011 e 2016 e teve taxa de prematuridade de 9,3% mostrou que um aumento de exposição em 10 µg/m3 de O_3 durante toda a gestação foi associado a um aumento da chance de parto prematuro. Nesse estudo, a concentração média de O_3 foi próxima a 65 µg/m3 [18]. Coorte retrospectiva chinesa também associou a exposição materna ao O_3 à prematuridade quando a exposição ocorreu no terceiro trimestre da gestação [14]. Já estudo conduzido na Flórida teve resultados inconsistentes – O_3 foi associado a prematuridade, mas foi fator protetor para baixo peso em recém-nascidos a termo [19].

Os óxidos de nitrogênio são formados principalmente em processos de combustão. Formado pelo óxido nítrico quando exposto ao ar, o dióxido nítrico (NO_2) absorve radiação solar visível, o que prejudica a visibilidade atmosférica e contribui para mudanças climáticas. Além disso, sofre reação fotoquímica que culmina na síntese do ozônio [17]. Em revisão sistemática o NO_2 foi relacionado ao aumento do risco para coarctação de aorta e tetralogia de Fallot [15].

O dióxido de enxofre (SO_2) também tem como principal fonte de emissão a queima de combustíveis fósseis que contém enxofre, como óleo diesel, óleo combustível industrial e gasolina. É um dos componentes principais da chuva ácida [9,17]. Assim como o NO_2, foi relacionado ao aumento de risco para coarctação de aorta e tetralogia de Fallot [15]. Em coorte chinesa, o SO_2 foi associado a prematuridade quando a exposição ocorreu no segundo e terceiro trimestre da gestação [14].

Os poluentes da água corrente e subterrânea são numerosos e, apesar de menos estudados, também podem trazer impactos à saúde do feto em desenvolvimento. As principais fontes potenciais de contaminação das águas subterrâneas são o descarte inadequado de lixo em lixões e aterros e vazamento de redes de esgoto; manipulação e descarte de substâncias em diversas atividades

industriais; atividades agrícolas com uso incorreto de agrotóxico e fertilizantes, além da irrigação que aumenta a lixiviação de contaminantes para a água subterrânea e atividades minerárias que expõe o aquífero [20].

O nitrato é um indicador de poluição difusa de água subterrânea. Ocorre naturalmente no ambiente a partir de rochas e da decomposição de matéria orgânica, mas sua origem também está relacionada a atividades agrícolas e esgotos sanitários [20]. Muito usado em fertilizantes, é o contaminante mais comum encontrado nos aquíferos de todo o mundo [21]. Já é bem estabelecido que em altas concentrações apresenta grande toxicidade por ser responsável pela oxidação da hemoglobina em metahemoglobina, podendo levar a cianose, hipotensão, taquicardia e vômitos [22], mas pouco se sabe sobre seus efeitos no feto em desenvolvimento. Estudo populacional realizado nos Estados Unidos mostrou que a exposição ao nitrato na água potável foi associada a aumento na taxa de parto prematuro abaixo de 32 semanas e peso muito baixo ao nascer (menor que 1500g) [21]. Outra pesquisa conduzida nos Estados Unidos encontrou associação entre a ingesta de maior quantidade de nitrato na água durante o mês que antecedeu a concepção e o primeiro trimestre da gestação com malformações como espinha bífida, deficiência em membros e fenda palatina [23].

O manganês (Mn) é um metal que não ocorre na forma pura, mas combinado com outras substâncias como oxigênio, enxofre e cloro. A água subterrânea frequentemente contém níveis elevados de manganês dissolvido [24]. É um nutriente essencial em pequenas quantidades, uma vez que atua como cofator no metabolismo de carboidratos e proteínas e é constituinte de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase [25,26]. No entanto, discute-se efeitos tóxicos quando ingerido em água em grandes quantidades. Alguns estudos foram realizados para investigar a relação entre Mn e desfechos perinatais adversos. Um estudo na China pesquisou a associação entre malformações congênitas cardíacas e a concentração de Mn no cabelo da mãe; com 322 casos e 333 controles apresentou uma correlação significativa [27]. Outro estudo realizado em Bangladesh investigou a associação entre o manganês na água potável ingerida pelas gestantes e o crescimento fetal. Apresentou como resultado que os recém-nascidos de mulheres que ingeriram água no tercil de maior concentração de Mn eram em média 0,49cm mais curtos do que aqueles das mães que ingeriram água no tercil de menor concentração de Mn,

sugerindo que o consumo de água com concentrações elevadas de Mn pode prejudicar o crescimento fetal [26].

O chumbo é um metal pesado que é tóxico quando ingerido em altas doses. Estudo de coorte chinês que avaliou 7.299 gestações mostrou que a chance de prematuridade é maior com a maior exposição do feto ao chumbo quando acontece em mulheres entre 25 e 36 anos [28].

Além dos supracitados, outros poluentes da água que quando ingeridos em altas concentrações podem causar efeito nocivo são fósforo, níquel, zinco, cádmio, mercúrio, alumínio, ferro e cobre. Estudos iniciais foram realizados para estabelecer sua relação com desfechos perinatais adversos, muitos com resultados conflitantes.

Uma questão que permeia toda essa discussão é a relação intrínseca da poluição com a pobreza. A globalização realocou indústrias em países em desenvolvimento, onde a regulamentação ambiental e trabalhista tendem a ser menos rigorosas e o sistema de saúde mais frágil. A concentração de poluentes nesses países tende a ser maior que nos países desenvolvidos e maior que o estabelecido por órgãos reguladores. Desta forma, a poluição associa-se a pobreza não apenas como consequência, mas também como causa, ao provocar morbidade e morte prematura [2]. A exposição a poluentes e desfechos como parto prematuro e baixo peso ao nascimento de termo estão associadas a baixo nível socioeconômico. Estudo na Califórnia mostrou que, além do $MP_{2,5}$ e MP_{10} estarem associados a baixo peso ao nascer, as associações foram mais fortes entre mães negras e pais sem diploma universitário [29]. Em São Paulo, pesquisa mostrou que mães com baixa escolaridade e morando em áreas de baixo nível socioeconômico têm maior chance de terem filhos prematuros quando expostas à O_3, NO_2 e MP_{10}. Nessa mesma pesquisa, mães morando em áreas de baixo nível socioeconômico tiveram maior chance de terem filhos a termo baixo peso quando expostas a MP_{10} [18].

. Além do ciclo poluição-pobreza, destaca-se que os valores estabelecidos como concentração máxima de cada poluente pelos órgãos reguladores é baseado primordialmente em desfechos e mortalidade na população de adultos [17], e pouco se sabe valores tóxicos para o desenvolvimento do feto.

As pesquisas em curso possuem diversas limitações. Um exemplo são pesquisas conduzidas em países desenvolvidos, nos quais os níveis máximos dessas

substâncias frequentemente são inferiores a medidas identificadas em países em desenvolvimento ou pobres. Além disso, existem poucas pesquisas realizadas no Brasil e ainda mais especificamente no Estado de São Paulo, o que pode ser de grande importância para melhor compreensão da distribuição da poluição e de desfechos perinatais no território.

Considerando o conhecimento disponível, é necessário conduzir pesquisas adicionais a respeito de potenciais associações entre poluentes e desfechos obstétricos, em especial fora de países desenvolvidos. Adicionalmente, achados nesta pesquisa podem revelar o potencial impacto de intervenções ambientais dentro da saúde pública, guiando futuras pesquisas e políticas públicas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

• Verificar se existe associação entre exposição a diferentes poluentes do ar e da água e desfechos adversos perinatais (prematuridade, pequeno para idade gestacional, anomalias congênitas e natimorto) no Estado de São Paulo.

2.2. Objetivos específicos

• Descrever as características sociodemográficas da coorte de gestantes e frequência dos desfechos perinatais adversos: feto natimorto, anomalia congênita segundo sistema anatômico, parto pré-termo e recém-nascido pequeno para idade gestacional.

• Definir o número absoluto e relativo de gestantes no Estado de São Paulo expostas a níveis acima do aceitável dos poluentes do ar e da água estudados.

• Determinar se há aumento do risco de cada um dos desfechos perinatais adversos conforme exposição a cada um dos poluentes do ar e da água incluídos nesta pesquisa.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de base populacional com exposição atribuída ecologicamente.

3.2. Cenário

O Estado de São Paulo, que é uma das 27 unidades federativas do Brasil, é dividido em 645 municípios, com uma área total de 248.219.481 km², com uma população residente em 2022 de 44.411.238 habitantes. Seu Índice de Desenvolvimento Humano é 0,806 [30]. A Figura 1 mostra a área e a densidade demográfica do Brasil (A) do Estado de São Paulo (B) em 2022, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

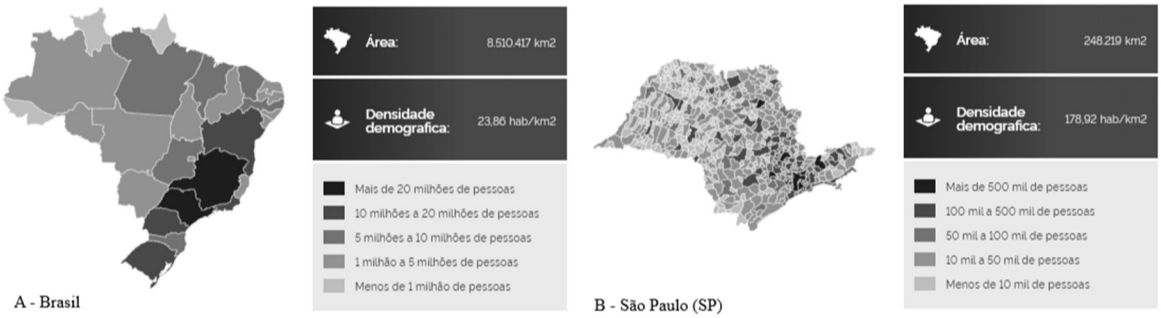


Figura 1 – A área e a densidade demográfica do Brasil (A) e do Estado de São Paulo (B). (IBGE, 2022)

Foram usados dados de nascimentos que ocorreram no Estado de São Paulo entre 2015 e 2020 com pelo menos uma variável de exposição conhecida, tal como identificado pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), que possui pontos de coleta de informação distribuídos em diferentes cidades do Estado (Figura 2).

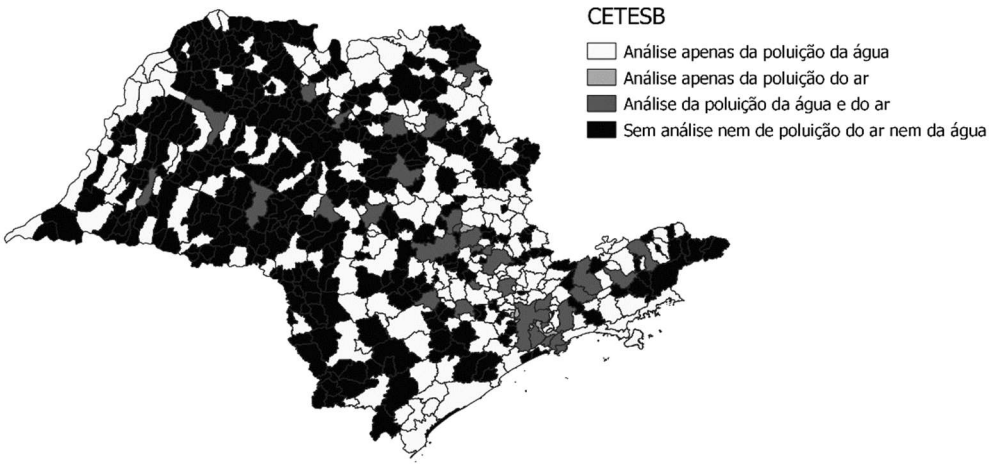


Figura 2 – Distribuição de pontos de coleta de informação de poluição do ar e da água no Estado de São Paulo, de acordo com a CETESB, entre 2015 e 2019.

3.3. Participantes

3.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos os dados dos nascidos vivos e dos óbitos fetais ocorridos no Estado de São Paulo, com gestante residente também no Estado, no período de 2015 a 2020. Foi incluída informação para cada cidade, para cada um dos anos do estudo, dos níveis médios anuais de poluentes do ar, incluindo material particulado (tanto menor que 10 quanto menor que 2,5 micrômetros de diâmetro), dióxido de nitrogênio, dióxido de enxofre e ozônio; e de poluentes da água, incluindo nitrogênio-nitrato, fósforo, manganês, níquel, zinco, cádmio, mercúrio, chumbo, alumínio, ferro e cobre.

3.3.2. Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados:

(i) pacientes que não tiveram medidas existentes para nenhuma das variáveis de exposição escolhidas na cidade de residência durante sua gestação. Medidas só foram consideradas válidas quando consideradas representativas pela agência governamental e quando realizadas em estação de medida em cidade de residência de paciente;

(ii) pacientes não classificáveis devido à ausência de informação a respeito de cidade de residência ou duração da gestação;

(iii) pacientes com idade gestacional registrada como sendo menor que 20 semanas ao nascimento;

(iv) pacientes sem nenhum desfecho mensurável.

3.4. Variáveis

3.4.1. Variáveis de exposição

Os níveis médios anuais de poluentes do ar e da água considerados aceitáveis são apresentados na Tabela 1. Valores máximos são definidos pela resolução 491/2018 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) [31]. Essa resolução define valores para qualidade do ar calculados como médias aritméticas anuais para todos os poluentes, bem como valores intermediários, baseados nas recomendações de 2005 da Organização Mundial de Saúde (OMS). Para todas as variáveis, o valor definitivo de qualidade do ar foi utilizado, exceto para o dióxido de enxofre, que tem valores apenas intermediários. As medidas de ozônio disponibilizadas não são de valores quantitativos, mas de porcentagem de medições que ultrapassaram o valor intermediário de qualidade no ar; portanto, não foi possível usar valores definitivos de qualidade para ozônio. Valores máximos de poluentes da água são definidos pela resolução 357/2005 do CONAMA [32], modificado pela resolução 430/2011 [33], e são atribuídos automaticamente de acordo com o tipo de corpo de água medido. Corpos de água no Estado de São Paulo são definidos de acordo com Decreto Estadual 10.755/1977. Essas fontes de água são consideradas adequadas para o consumo humano, mas diferentes corpos de água requerem diferentes métodos de tratamento de água. Valores para poluentes de água foram disponibilizados como média aritmética anual para nitrogênio-nitrato e fósforo total, e como porcentagem de valores não-conformes para todos os outros poluentes da água.

Tabela 1 – Níveis médios anuais de poluentes do ar e da água conforme níveis aceitáveis e não aceitáveis de acordo com o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA)

	Limite máximo aceitável	Não aceitável
Poluentes do ar		
Material particulado fino ($MP_{2.5}$)	10 μg/m^3	> 10 μg/m^3
Material particulado (MP_{10})	20 μg/m^3	> 20 μg/m^3
Dióxido de enxofre (SO_2)	20 μg/m^3	> 20 μg/m^3
Dióxido de nitrogênio (NO_2)	40 μg/m^3	> 40 μg/m^3
Ozônio (O_3) *	140 μg/m^3	140 μg/m^3
Poluentes da água		
Nitrogênio-nitrato	10 mg/L	> 10 mg/L
Fósforo total	0,15 mg/L	> 0,15 mg/L
Manganês total**	0,1-0,5 mg/L	> 0,5 mg/L
Níquel total**	0,025 mg/L	> 0,025 mg/L
Zinco total**	0,18-5 mg/L	> 0,18-5 mg/L
Cádmio total**	0,001-0,01 mg/L	> 0,01 mg/L
Mercúrio total**	0,0002-0,002 mg/L	> 0,002 mg/L
Chumbo total**	0,01-0,033 mg/L	> 0,033 mg/L
Alumínio solúvel**	0,1-0,2 mg/L	> 0,2 mg/L
Ferro solúvel**	0,3-5 mg/L	> 5 mg/L
Cobre solúvel**	0,009-0,013 mg/L	> 0,013 mg/L

* Ozônio (O_3) é expressado como uma porcentagem de medidas não-conformes; média de 8 horas consecutivas abaixo de 140 μg/m^3. ** Expresso como uma porcentagem de medidas não-conformes.

3.4.2. Atribuição de exposição

Duas variáveis foram utilizadas para definir os níveis de exposição a poluentes. O local foi definido como a cidade de residência da gestante vinculado à paciente no certificado de nascido vivo ou de óbito. Como tempo, foi usado o ponto médio da duração da gestação para definir o ano de exposição. Nas cidades que têm múltiplas estações de medição com resultados distintos para o mesmo poluente utilizamos o valor médio de todas as estações para aquela cidade no ano. Estações de aferição

de poluentes do ar possuem o número de medidas por estação, o que permitiu, nesta etapa, realizar média ponderada dos valores. Estações de água não possuem esta informação, e portanto foi utilizado média simples.

3.4.3. Variáveis confundidoras

Não foi possível obter um número maior de variáveis de confusão para nossa análise em função de não serem disponibilizadas nos bancos de dados públicos oferecidos pelo governo brasileiro. Portanto, utilizamos as seguintes variáveis disponíveis:

(i) sexo do recém-nascido;

(ii) grupo de faixa etária materna ao nascimento, classificado como menos que 20 anos, entre 20 e 35 anos e mais que 35 anos;

(iii) nível de educação materno, definido como até 8 anos de estudo, entre 8 e 11 anos, e 12 ou mais anos de estudo;

(iv) Produto Interno Bruto (PIB) per capita. Essa variável foi atribuída ecologicamente, usando a cidade de residência e o ponto médio da gestação para determinar local e tempo. Valores nominais de PIB foram usados para o último ano do estudo, que é 2019, e valores para os anos prévios foram ajustados pela medida principal de inflação do Brasil, o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA). A correção pelo IPCA será calculada utilizando valores do primeiro mês de cada ano do estudo, através de dados públicos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Valores nominais de PIB per capita também são disponibilizados pelo IBGE e apresentados em moeda nacional, o Real.

3.4.4. Mensuração de desfechos

Os desfechos principais são

(i) recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG), como definido por Alexander et al. (1996) [4];

(ii) parto prematuro (PP);

(iii) natimorto;

(iv) anomalias congênitas (AC). Essa variável é definida na certidão de nascidos vivos como identificação de uma malformação ao nascer ou anomalia cromossômica; ela pode ser considerada presente, ausente ou ignorada para nascidos vivos. Quando qualquer campo da declaração de óbito de um natimorto indicava uma doença com código da Classificação Internacional de Doenças, décima revisão (CID-10) começando com a letra “Q”, que indica malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas, a variável foi considerada presente. Para cada parto, os dados das declarações de nascido vivo e de óbito foram analisados para verificar a presença de código do CID-10 referindo-se a subgrupos de anomalias congênitas, definido pelo manual do CID-10. Portanto, um único paciente poderia ter mais de um subgrupo simultaneamente. Os subgrupos de anomalias congênitas e seus códigos no CID-10 são sistema nervoso (Q00-Q07); olho, orelha, face ou pescoço (Q10-Q18); sistema circulatório (Q20-Q28); sistema respiratório (Q30-Q34); lábio leporino e fenda palatina (Q35-Q37); sistema digestivo (Q38-Q45); órgãos genitais (Q50-Q56); sistema urinário (Q60-Q64); sistema musculoesquelético (Q65-Q79); outras malformações (Q80-Q89) e sem classificação (Q90-Q99).

Um sumário das variáveis de nível individual pode ser encontrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Descrição de variáveis de mensuração individual.

Variável	Tipo de variável
Sexo do recém-nascido	Binário (masculino ou feminino)
Faixa etária materna	Categórico, de acordo com anos de estudo
Grupo de peso ao nascer	Binário (pequeno para idade gestacional ou não)
Idade gestacional ao parto	Binário (parto prematuro ou a termo)
Vitalidade do recém-nascido	Binário (nascido vivo ou natimorto)
Anomalia congênita	Binário (presente ou ausente)
Anomalia congênita por sítio anatômico	Para cada sítio anatômico de anomalia congênita, uma variável binária foi utilizada para descrever como presente ou ausente, segundo critérios do CID-10. Um único indivíduo pode ter mais de um sítio anatômico com anomalia congênita.

3.5. Fontes de dados

Os dados foram obtidos através de fontes públicas. Os dados sobre nascidos vivos foram obtidos pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), e os dados sobre óbitos fetais foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Ambos estão disponíveis através do Ministério da Saúde do Brasil. Já dados referentes a níveis de poluentes no Estado de São Paulo foram extraídos de relatórios públicos periódicos da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB). Detalhes sobre os bancos de dados estão disponíveis na Tabela 3.

Tabela 3 – Descrição das fontes de dados

Nome do banco de dados	Conteúdo do banco de dados	Localização do banco de dados
SINASC	Informação de nível individual demográfica e clínica para todos nascidos vivos	https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/
SIM	Informação de nível individual demográfica e clínica para todos óbitos	https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/
CETESB	Informação agregada anual para nível de poluentes	https://cetesb.sp.gov.br/
IBGE	PIB per capita de cada cidade do Estado de São Paulo, em valores nominais, por ano	https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/contas-nacionais/9088-produto-interno-bruto-dos-municipios.html?=&t=resultados
Calculadora de inflação do IBGE	Calculadora online para inflação monetária no Brasil	https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php

SINASC – Sistema de Informação de Nascidos Vivos; SIM – Sistema de Informação de Mortalidade; CETESB – Companhia Ambiental do Estado de São Paulo; IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas

3.6. Construção e análise da coorte

Dados para poluentes do ar estão disponíveis entre 2015 e 2018, enquanto dados de poluentes da água estão disponíveis de 2016 a 2019. Dados de poluentes são a variável de exposição que foi avaliada para associação com os seguintes desfechos: pequeno para idade gestacional, parto prematuro, natimorto e anomalias congênitas.

Foi estudado a interação entre natimortos e o desfecho de anomalia congênita, uma vez que natimorto é um potencial desfecho de exposição a poluição [11]. Contudo, não é claro se há uma relação causal. A prevalência de anomalias congênitas tende a ser maior entre populações de natimortos quando comparadas a de nascidos vivos, potencialmente devido identificação de anomalias congênitas que se manifestariam apenas mais tarde durante a vida [34]. Desta forma, é possível encontrar uma maior incidência de malformações congênitas dentre natimortos sem necessariamente concluir que a exposição a poluição foi a causa primária.

Ainda é importante destacar que há uma maior prevalência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional dentre aqueles com anomalias congênitas [35,36], entre recém-nascidos com anomalias congênitas e parto prematuro[36], bem como entre natimortos e recém-nascidos pequenos para idade gestacional [37]. As limitações de informações que tenham registro tanto na declaração de nascido vivo quando na declaração de óbito fetal, contudo, impedem a condução da análise combinada dessas variáveis, principalmente pela pouca disponibilidade de dados obstétricos dentre os natimortos.

3.7. Viés

Os desfechos desta pesquisa tem diversos potenciais confundidores, tais como idade materna, índice de massa corpórea, comorbidades obstétricas, consultas pré-natais, estado conjugal e nível educacional [38–43]. Nem todas as variáveis são diretamente identificáveis através de bancos de dados públicos. Adicionalmente, como um estudo retrospectivo utilizando bancos de dados administrativos, a informação pode estar registrada de forma imprecisa. A variável de exposição foi atribuída ecologicamente. Essas limitações podem levar a erro de classificação do tipo aleatório. Poluição também pode estar associada a atividade econômica, que pode, pelo menos no curto prazo, aumentar os ganhos econômicos e melhorar desfechos perinatais. A combinação desses fatores leva a um viés com potencial de subestimar os resultados.

3.8. Tamanho da amostra

Durante desenho desse estudo, foram levadas em conta as taxas no Brasil dos desfechos estudados, sendo eles a de 11,1% para parto prematuro[39], 9,2% para pequeno para idade gestacional [41], 8,3 por 1.000 nascimentos para anomalias congênitas [40], e 8,34 natimortos para 1000 nascimentos na região Sudeste do Brasil [42], onde localiza-se o Estado de São Paulo. Considerando-se esses valores, e estimando que mais de 1.000.000 pacientes seriam incluídos na pesquisa, considerou-se que a amostra seria suficiente, uma vez que temos menos de dez variáveis no modelo de regressão logística ajustado.

3.9. Análise estatística

Os dados foram detalhados utilizando-se estatística descritiva. Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. Variáveis contínuas foram representadas por médias com correspondente desvio padrão. Regressão logística ajustada para poluentes do ar e da água e seus potenciais confundidores foram utilizados para analisar os desfechos. O risco relativo com intervalo de confiança de 95% foi informado.

O desfecho prematuridade foi ajustado por sexo do recém-nascido, grupo de faixa etária materna, grupo de nível de educação materna, PIB per capita e por natimorto. Já o desfecho pequeno para idade gestacional foi ajustado por sexo do recém-nascido, grupo de faixa etária materna, grupo de nível de educação materna, PIB per capita; não foi possível ajustar por natimorto, uma vez que a declaração de óbito fetal não tem campo peso para preenchimento, sendo desconhecida a informação se os natimortos são pequenos para idade gestacional. O desfecho natimorto foi ajustado por sexo do recém-nascido, grupo de faixa etária materna, grupo de nível de educação materna e PIB per capita. E por fim o desfecho anomalias congênitas foi ajustado por sexo do recém-nascido, grupo de faixa etária materna, grupo de nível de educação materna, PIB per capita e natimorto. Os poluentes do ar foram ajustados um pelo outro. Os poluentes da água do grupo produtos de lixiviação foram ajustados um pelo outro (alumínio, manganês e ferro). Por fim, os poluentes da água do grupo metais pesados foram ajustados um pelo outro (cádmio, cobre, chumbo, mercúrio, níquel e zinco).

A descrição da análise realizada encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4 – Descrição da análise estatística realizada

Objetivo **Investigar a associação entre:**	**Desfecho**	**Exposição**	**Método de análise**
Poluentes do ar e PIG	PIG	Poluentes do ar	Regressão logística *
Poluentes do ar e PP	PP	Poluentes do ar	Regressão logística #
Poluentes do ar e natimorto	Natimorto	Poluentes do ar	Regressão logística *
Poluentes do ar e AC	AC	Poluentes do ar	Regressão logística #
Poluentes da água e PIG	PIG	Poluentes da água	Regressão logística *
Poluentes da água e PP	PP	Poluentes da água	Regressão logística #
Poluentes da água e natimorto	Natimorto	Poluentes da água	Regressão logística *
Poluentes da água e AC	AC	Poluentes da água	Regressão logística #

PIG – pequeno para idade gestacional; PP – parto prematuro; AC – anomalia congênita.

* Ajustado para Sexo do recém-nascido, Faixa etária materna, Nível de educação e PIB per capita e poluentes de origem comum.

Ajustado para Sexo do recém-nascido, Faixa etária materna, Nível de educação, PIB per capita e natimorto e poluentes de origem comum.

3.10. Construção do modelo

Variáveis de exposição (de poluentes de ar e água) foram consideradas como variáveis binárias. O limite de aceitabilidade a exposição de poluentes, como definido na Tabela 1, foi o critério para definir a exposição.

Risco relativo, com intervalo de confiança de 95%, foi calculado através do desenvolvimento de modelo de regressão logística para cada variável de exposição e cada desfecho testado, incluindo variáveis de confusão previamente discutidas. Natimortos são mais comumente associados com fetos com maiores taxas de malformações congênitas, possivelmente devido identificação de anomalias congênitas que só seriam identificadas ao longo da vida [34–36]. Além disso, natimortos são mais frequentes no período pré-termo e anteparto [37], e potencialmente impactam a decisão do médico de resolver a gestação antes do termo. Portanto, modelos verificando associação entre exposição a poluentes com parto prematuro e anomalias congênitas foram ajustadas por natimorto. O peso não pode ser incluído nesse processo, uma vez que os bancos de dados não fornecem valores de peso para óbitos fetais. PIB per capita também foi incluído em todos os modelos, uma vez que foi descrita correlação entre maior PIB per capita e níveis de poluentes [43], enquanto simultaneamente, efeitos deletérios da poluição podem pelo menos ser atenuados por níveis maiores de PIB per capita [44].

Adicionalmente, poluentes com origens orgânicas semelhantes foram incluídos como fatores de ajuste um do outro, uma vez que altos níveis de uma substância poderiam funcionar como fator de confusão com outro elemento que tenha origem pelo mesmo processo. Isso levou ao agrupamento dos poluentes em quatro categorias. Os poluentes do ar formam uma categoria única. Já na água, ferro, magnésio e alumínio formam um segundo grupo, uma vez que podem ser provenientes do processo de lixiviação, isto é, o transporte dessas substâncias do solo para água na ocorrência de chuvas, particularmente agravado quando ocorre desmatamento adjacente aos rios. Os demais metais, isto é, mercúrio, chumbo, níquel, zinco, cobre e cádmio, formam um terceiro grupo com possível origem comum industrial. O fósforo representa isoladamente um terceiro grupo, bem como o nitrogênio-nitrato isoladamente representa um quarto grupo. Poluentes não podem ser incluídos nos grupos de análise se a totalidade dos pacientes estiver em um único grupo, seja de medidas aceitáveis ou não aceitáveis.

Foram estabelecidos riscos relativos maior que 2 ou menor que 0,5 para os desfechos estudados, considerando nível de força de associação para sugerir causalidade, conforme os Critérios de Bradford-Hill [45].

4. ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo de registro utilizando dados públicos secundários. As pesquisas envolvendo apenas dados de domínio público que não identificam os participantes da pesquisa, ou apenas revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos, não necessitam aprovação por parte do Sistema CEP-CONEP, em conformidade com o artigo 1º, itens I e V, da resolução no 510, emitida pela CONEP, em 07 de abril de 2016 [46]

5. RESULTADOS

5.1. População da coorte

Em 2020, os 645 municípios de São Paulo tinham somados 46.289.333 habitantes.

No período estudado, os municípios que não tinham nenhum ponto de coleta de informação de poluição eram 394 (61%), correspondendo a 15% população. Já os municípios com informação apenas da poluição do ar eram 6 (1%) e os com apenas informações da poluição da água eram 210 (33%), correspondendo respectivamente a 5% e a 26% da população. Por fim, 35 municípios tinham pontos de coleta de informação de poluição do ar e da água, correspondendo a 54% da população.

Assim, estudamos os partos ocorridos em 251 municípios, onde habitavam aproximadamente 85% da população do Estado. Esses dados podem ser vistos na Figura 3.

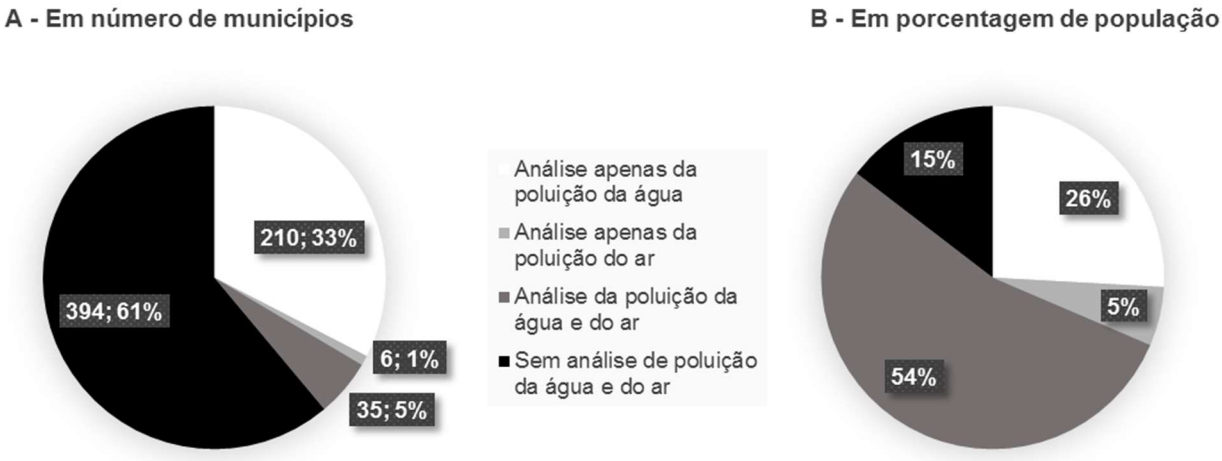


Figura 3 - Número de municípios com informação de coleta de poluição da água e do ar (A) e sua correspondente população (B)

5.2. Descrição da coorte

Foram obtidos dados de 2.349.161 partos entre 2015 e 2020. A maior parte das pacientes tinha entre 20 e 35 anos (73,8%) e entre 8 e 11 anos de estudo (64,3%) na ocasião do parto. O PIB per capita médio foi 56.900 reais. Entre os recém-nascidos dos partos estudados, 48,8% foram do sexo feminino e 51,2% do sexo masculino. De todos os partos, 11,6% foram prematuros e 0,8% foram natimortos. Encontramos um total de 13,4% de pequenos para idade gestacional e uma frequência de 14 por 1000 nascimentos de anomalias congênitas. As características sociodemográficas da coorte estão detalhadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Características sociodemográficas da coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 e a frequência dos desfechos estudados

	Total N = 2.349.161
Prematuridade	
Não	2.076.991 (88,4%)
Sim	272.170 (11,6%)
Sexo do recém-nascido	
Feminino	1.145.518 (48,8%)
Masculino	1.202.974 (51,2%)
Ausência de informação	669 (0,0%)
Pequeno para idade gestacional	
Não	2.015.285 (85,8%)
Sim	314.762 (13,4%)
Ausência de informação	19.114 (0,8%)
Vitalidade do recém-nascido	
Nascido vivo	2.331.215 (99,2%)
Natimorto	17.946 (0,8%)
Malformação congênita	
Não	2.303.007 (98,0%)
Sim	33.761 (1,4%)
Ausência de informação	12.393 (0,5%)
Faixa etária materna ao nascimento	
Entre 20 e 35 anos	1.732.940 (73,8%)
Menos que 20 anos	264.904 (11,3%)
Mais que 35 anos	350.328 (14,9%)
Ausência de informação	989 (0,0%)
Nível de educação materna	
12 ou mais anos	632.881 (26,9%)
Entre 8 e 11 anos	1.510.612 (64,3%)
Até 8 anos	197.390 (8,4%)
Ausência de informação	8.278 (0,4%)
PIB per capita	
Média (DP)	56.900 (33.500)
Mediana [Min - Max]	57.600 [9.250 – 437.000]

5.3. Concentração de poluentes no Estado de São Paulo

Quando estudamos a concentração dos poluentes no Estado de São Paulo, observamos concentração média de material particulado e material particulado fino de 28,5 e 16,8 μg/m^3, concentrações respectivamente 1,44 e 1,68 vezes maior que as recomendadas pelo CONAMA. A concentração média de fósforo na água foi 0,890 mg/L, 6 vezes maior que os 0,15 mg/L máximo recomendado. Já a concentração média de nitrogênio-nitrato na água foi 0,789 mg/L, 12 vezes menor que a máxima recomendada (10 mg/L). As concentrações verdadeiras de poluentes do ar e da água no período do estudo podem ser vistos na Tabela 6.

Para os poluentes cujas aferições foram disponibilizadas como porcentagem de valores não-conformes observamos maior exposição aos poluentes relacionados com a lixiviação - alumínio (23,6% de medidas maiores que 0,2mg/L orientados), manganês (23,7% de valores maiores que 0,5 mg/L) e ferro (42,3% de valores maiores que 5mg/L). Já para o cádmio, apenas 0,134% das medidas obtidas ultrapassaram a concentração 0,01 mg/L orientada. As porcentagens de medidas não-conformes das concentrações dos poluentes as quais a população da coorte foi exposta estão na Tabela 7.

Tabela 6 – Concentração de poluentes do ar e da água no Estado de São Paulo entre 2015 e 2019. Concentrações verdadeiras de poluentes do ar expressas em μg/m^3 e de poluentes da água expressas em mg/L.

	Concentrações verdadeiras dos poluentes
Material particulado (MP_{10})	
Média (DP)	28,5 (4,35)
Mediana [Min - Max]	28,2 [18,0 - 62,0]
Material particulado fino ($MP_{2.5}$)	
Média (DP)	16,8 (1,50)
Mediana [Min - Max]	16,6 [11,0 – 22,0]
Dióxido de nitrogênio	
Média (DP)	31,4 (8,67)
Mediana [Min - Max]	35,3 [8,00 – 49,0]
Dióxido de enxofre	
Média (DP)	2,73 (1,67)
Mediana [Min - Max]	2,63 [1,00 – 14,0]
Fósforo	
Média (DP)	0,890 (0,696)
Mediana [Min - Max]	0,910 [0,00700 – 6,39]
Nitrogênio-nitrato	
Média (DP)	0,789 (0,880)
Mediana [Min - Max]	0,581 [0,0500 – 12,1]

Tabela 7 – Concentração de poluentes do ar e da água no Estado de São Paulo entre 2015 e 2019. Porcentagem de medidas não-conformes dos poluentes do ar e da água.

	Porcentagem de medidas não-conformes
Ozônio	
Média (DP)	0,485 (0,902)
Mediana [Min - Max]	0,0976 [0 – 4,72]
Cádmio	
Média (DP)	0,134 (1,16)
Mediana [Min - Max]	0 [0 – 25,0]
Cobre	
Média (DP)	7,48 (8,72)
Mediana [Min - Max]	0 [0 – 75,0]
Chumbo	
Média (DP)	0,877 (4,03)
Mediana [Min - Max]	0 [0 - 75,0]
Mercúrio	
Média (DP)	0,575 (2,87)
Mediana [Min - Max]	0 [0 - 100]
Níquel	
Média (DP)	1,85 (6,08)
Mediana [Min - Max]	0 [0 - 100]
Zinco	
Média (DP)	0,481 (2,72)
Mediana [Min - Max]	0 [0 - 50,0]
Manganês	
Média (DP)	23,7 (19,7)
Mediana [Min - Max]	25,0 [0 - 100]
Ferro	
Média (DP)	42,3 (29,0)
Mediana [Min - Max]	33,3 [0 - 100]
Alumínio	
Média (DP)	23,6 (22,9)
Mediana [Min - Max]	14,3 [0 - 100]

5.4. Exposição da coorte aos poluentes

Por tratar-se de um grupo de pacientes com testagem para múltiplas medidas, e a maioria dos pacientes não possuir aferição para a totalidade das exposições testadas, optamos por representar os valores de exposição de forma proporcional a todas as pacientes com dados colhidos. Todos os poluentes foram avaliados como variável binária, sendo considerado que a paciente foi exposta quando a concentração do poluente excedeu a concentração máxima orientada pelo CONAMA. Todas as pacientes com aferição de material particulado fino tiveram aferições superiores ao aceitável, e, no caso do dióxido de enxofre, todas tiveram aferições dentro do aceitável. Isso impossibilitou a comparação entre desfechos para expostos e não expostos desses dois poluentes. Os poluentes do ar aos quais a população da coorte teve maior exposição em concentrações maiores que as aceitáveis foram, além do material particulado fino (100%), o material particulado (97,1%) e o ozônio (87,8%). Já os poluentes da água foram os associados ao processo de lixiviação - alumínio (86,9%), manganês (76,4%), ferro (88,9%) - e fósforo (75,9%), como mostra a Tabela 8.

Tabela 8 – Frequência de gestantes da coorte no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 expostas a concentrações de poluentes maiores que a concentração máxima estabelecida pelo CONAMA

	Total (N=2.349.161)
Material particulado (MP_{10})	
Aceitável	39.136 (2,9%)
Não aceitável	1.320.633 (97,1%)
Material particulado fino ($MP_{2.5}$)	
Não aceitável	933.878 (100%)
Dióxido de nitrogênio	
Aceitável	1.179.578 (96,2%)
Não aceitável	46.344 (3,8%)
Dióxido de enxofre	
Aceitável	868.259 (100%)
Ozônio	
Aceitável	155.267 (12,2%)
Não aceitável	1.115.998 (87,8%)
Cádmio	
Aceitável	1.744.485 (98,2%)
Não aceitável	31.373 (1,8%)
Cobre	
Aceitável	956.750 (53,5%)
Não aceitável	832.165 (46,5%)
Chumbo	
Aceitável	1.655.590 (92,5%)
Não aceitável	133.325 (7,5%)
Mercúrio	
Aceitável	1.560.786 (87,8%)
Não aceitável	216.523 (12,2%)
Níquel	
Aceitável	1.460.783 (81,7%)
Não aceitável	328.132 (18,3%)
Zinco	
Aceitável	1.570.015 (87,8%)
Não aceitável	218.900 (12,2%)

Tabela 8 – Frequência de gestantes da coorte no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 expostas a concentrações de poluentes maiores que a concentração máxima estabelecida pelo CONAMA

	Total (N=2.349.161)
Manganês	
Aceitável	422.004 (23,6%)
Não aceitável	1.366.911 (76,4%)
Ferro	
Aceitável	198.673 (11,1%)
Não aceitável	1.590.242 (88,9%)
Alumínio	
Aceitável	235.117 (13,1%)
Não aceitável	1.553.798 (86,9%)
Nitrogênio-nitrato	
Aceitável	1.876.845 (99,7%)
Não aceitável	5.799 (0,3%)
Fósforo	
Aceitável	454.312 (24,1%)
Não aceitável	1.428.332 (75,9%)

5.5. Relação entre exposição aos poluentes e desfechos

Analisamos a relação entre a exposição aos poluentes e os desfechos perinatais adversos considerando exposição presente valores que ultrapassaram as concentrações máximas orientadas pelo Conselho Nacional de Meio Ambiente (CONAMA).

Nenhum poluente apresentou risco relativo maior que 2 ou menor que 0,5 para os desfechos estudados, como mostra a Tabela 9. Foram estabelecidos esses cortes considerando nível de força de associação para sugerir causalidade, conforme os Critérios de Bradford-Hill. Cabe destacar que não se afirma que as demais associações, com força menor que esta, não tenham vínculo causal; as chances, contudo, aumentam no grupo selecionado.

Tabela 9 – Risco relativo (IC 95%) de prematuridade, pequeno para idade gestacional, natimorto e malformação congênita para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continua)

	RR Prematuridade	p	RR PIG	p
Material particulado (MP_{10})	0,91 (0,88 – 0,95)	<0,01	1,02 (0,98 – 1,05)	0,42
Dióxido de nitrogênio	1,05 (0,97 – 1,14)	0,24	0,91 (0,84 – 0,98)	0,01
Ozônio	0,94 (0,93 – 0,96)	<0,01	1,07 (1,05 – 1,09)	<0,01
Cádmio	1,02 (0,98 – 1,05)	0,35	1,00 (0,97 – 1,03)	1,00
Cobre	0,92 (0,91 – 0,93)	<0,01	1,07 (1,06 – 1,08)	<0,01
Chumbo	0,99 (0,98 – 1,01)	0,56	0,99 (0,97 – 1,00)	0,08
Mercúrio	0,99 (0,98 – 1,01)	0,28	0,99 (0,98 – 1,00)	0,15
Níquel	0,99 (0,97 – 1,00)	0,06	1,01 (1,00 – 1,03)	0,02
Zinco	1,01 (1,00 – 1,03)	0,05	1,00 (0,98 – 1,01)	0,59
Manganês	0,95 (0,94 – 0,96)	<0,01	1,03 (1,02 – 1,04)	<0,01
Ferro	1,03 (1,01 – 1,05)	<0,01	0,96 (0,95 – 0,98)	<0,01
Alumínio	1,00 (0,98 – 1,01)	0,80	1,02 (1,00 – 1,03)	0,01
Nitrato	1,12 (1,04 – 1,20)	<0,01	0,96 (0,89 – 1,03)	0,26
Fósforo	0,93 (0,92 – 0,94)	<0,01	1,05 (1,04 – 1,06)	<0,01

Tabela 9 – Risco relativo (IC 95%) de prematuridade, pequeno para idade gestacional, natimorto e malformação congênita para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continuação)

	RR Natimorto	p	RR Malformações	p
Material particulado (MP_{10})	0,96 (0,81 – 1,13)	0,61	0,98 (0,86 – 1,11)	0,71
Dióxido de nitrogênio	1,29 (0,93 – 1,79)	0,12	0,56 (0,43 – 0,73)	<0,01
Ozônio	1,15 (1,06 – 1,25)	<0,01	1,78 (1,67 – 1,89)	<0,01
Cádmio	0,70 (0,59 – 0,84)	<0,01	0,70 (0,62 – 0,80)	<0,01
Cobre	1,20 (1,14 – 1,25)	<0,01	1,66 (1,61 – 1,71)	<0,01
Chumbo	1,01 (0,93 – 1,09)	0,85	0,84 (0,79 – 0,89)	<0,01
Mercúrio	0,94 (0,88 – 1,00)	0,04	1,22 (1,17 – 1,26)	<0,01
Níquel	1,12 (1,06 – 1,18)	<0,01	1,01 (0,98 – 1,05)	0,48
Zinco	0,99 (0,93 – 1,05)	0,75	1,20 (1,16 – 1,25)	<0,01
Manganês	1,09 (1,04 – 1,15)	<0,01	1,34 (1,29 – 1,39)	<0,01
Ferro	0,87 (0,81 – 0,93)	<0,01	1,16 (1,10 – 1,22)	<0,01
Alumínio	0,95 (0,90 – 1,01)	0,11	1,12 (1,07 – 1,17)	<0,01
Nitrato	1,15 (0,84 – 1,57)	0,37	1,05 (0,85 – 1,30)	0,63
Fósforo	1,15 (1,10 – 1,21)	<0,01	1,57 (1,52 – 1,63)	<0,01

5.5.1. Análise por subtipos de anomalias congênitas

Para cada poluente, estudamos ainda sua relação com cada subtipo de anomalia congênita, informação obtida na declaração de nascido vivo e de óbito, separados por subtipos baseados no código da Classificação Internacional de Doenças, décima revisão (CID-10).

Dentre os poluentes do ar, o ozônio foi fator de risco para anomalias congênitas do sistema circulatório, sistema digestivo, face ou pescoço e órgãos genitais. Para sistema circulatório apresentou RR de 2,90 (IC 95% 2,49 – 3,39, p <0,01), para sistema digestivo RR de 3,29 (IC 95% 2,54 – 4,25, p <0,01), para anomalias da face ou pescoço RR de 2,60 (IC 95% 2,06 – 3,27, p <0,01) e para anomalias de órgãos genitais RR de 2,17 (IC 95% 1,72 – 2,73, p <0,01).

Já entre os poluentes da água, o cobre foi fator de risco para anomalias congênitas do sistema circulatório com RR de 3,45 (IC 95% 3,21 – 3,71, p <0,01) e para anomalias do sistema digestivo com RR de 2,58 (2,31 – 2,88, p < 0,01). O fósforo apareceu como fator de risco também para anomalias do sistema circulatório com RR de 3,22 (IC 95% 2,93 – 3,53, p <0,01) e para anomalias do sistema urinário com RR de 2,15 (IC 95% 1,77 – 2,60, p <0,01). O manganês teve correlação positiva também com as anomalias do sistema circulatório, com RR de 2,44 (IC 95% 2,22 – 2,69, p < 0,01).

O cádmio apresentou correlação negativa com RR menor que 0,5 para anomalias do sistema digestivo, com RR de 0,49 (0,28 – 0,85, p = 0,01). Dióxido de nitrogênio teve resultado semelhante, com RR de 0,12 (IC 95% 0,02 – 0,82, p = 0,03).

Os resultados descritos acima podem ser vistos na Tabela 10.

Tabela 10 - Risco relativo de anomalias congênitas (AC) por subtipo baseado no CID-10 para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continua)

	RR AC sistema circulatório	p	RR AC lábio leporino e fenda palatina	p
Material particulado (MP_{10})	1,23 (0,87 – 1,74)	0,24	0,79 (0,49 – 1,28)	0,34
Dióxido de nitrogênio	0,56 (0,33 – 0,98)	0,04	0,65 (0,21 – 2,02)	0,45
Ozônio	2,90 (2,49 – 3,39)	<0,01	1,23 (0,97 – 1,57)	0,09
Cádmio	0,61 (0,43 – 0,84)	<0,01	0,84 (0,52 – 1,37)	0,49
Cobre	3,45 (3,21 – 3,71)	<0,01	1,05 (0,93 – 1,2)	0,43
Chumbo	0,58 (0,49 – 0,67)	<0,01	0,90 (0,72 – 1,13)	0,37
Mercúrio	1,25 (1,16 – 1,35)	<0,01	1,14 (0,96 – 1,36)	0,12
Níquel	0,94 (0,87 – 1,01)	0,11	0,92 (0,78 – 1,08)	0,29
Zinco	1,24 (1,15 – 1,34)	<0,01	1,03 (0,86 – 1,23)	0,76
Manganês	2,44 (2,22 – 2,69)	<0,01	0,95 (0,82 – 1,09)	0,45
Ferro	0,98 (0,85 – 1,13)	0,80	1,13 (0,91 – 1,39)	0,27
Alumínio	1,72 (1,52 – 1,94)	<0,01	0,99 (0,83 – 1,18)	0,89
Nitrato	0,81 (0,48 – 1,37)	0,44	1,34 (0,60 – 2,98)	0,48
Fósforo	3,22 (2,93 – 3,53)	<0,01	1,11 (0,98 – 1,26)	0,11

Tabela 10 - Risco relativo de anomalias congênitas (AC) por subtipo baseado no CID-10 para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continuação)

	RR AC sistema digestivo	p	RR AC olho, orelha, face ou pescoço	p
Material particulado (MP_{10})	0,83 (0,51 – 1,35)	0,46	0,85 (0,54 – 1,33)	0,47
Dióxido de nitrogênio	0,12 (0,02 – 0,82)	0,03	0,38 (0,14 – 1,01)	0,05
Ozônio	3,29 (2,54 – 4,25)	<0,01	2,60 (2,06 – 3,27)	<0,01
Cádmio	0,49 (0,28 – 0,85)	0,01	0,57 (0,37 – 0,88)	0,01
Cobre	2,58 (2,31 – 2,88)	<0,01	1,57 (1,41 – 1,73)	<0,01
Chumbo	0,56 (0,44 – 0,71)	<0,01	1,01 (0,84 – 1,21)	0,93
Mercúrio	1,55 (1,38 – 1,75)	<0,01	1,36 (1,20 – 1,54)	<0,01
Níquel	1,20 (1,07 – 1,36)	<0,01	1,05 (0,93 – 1,18)	0,46
Zinco	1,41 (1,25 – 1,60)	<0,01	1,43 (1,26 – 1,61)	<0,01
Manganês	2,11 (1,83 – 2,43)	<0,01	1,27 (1,13 – 1,44)	<0,01
Ferro	1,25 (1,01 – 1,56)	0,04	1,19 (0,99 – 1,44)	0,07
Alumínio	1,14 (0,97 – 1,34)	0,11	1,24 (1,06 – 1,45)	0,01
Nitrato	0,40 (0,13 – 1,23)	0,11	1,84 (1,07 – 3,17)	0,03
Fósforo	2,81 (2,45 – 3,23)	<0,01	1,85 (1,64 – 2,08)	<0,01

Tabela 10 - Risco relativo de anomalias congênitas (AC) por subtipo baseado no CID-10 para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continuação)

	RR AC órgãos genitais	p	RR AC sistema musculoesquelético	p
Material particulado (MP_{10})	0,55 (0,37 – 0,80)	<0,01	0,99 (0,80 – 1,21)	0,89
Dióxido de nitrogênio	0,56 (0,21 – 1,49)	0,24	0,81 (0,54 – 1,21)	0,30
Ozônio	2,17 (1,72 – 2,73)	<0,01	1,36 (1,24 – 1,50)	<0,01
Cádmio	0,54 (0,33 – 0,90)	0,02	0,87 (0,72 – 1,05)	0,15
Cobre	1,75 (1,57 – 1,95)	<0,01	1,27 (1,21 – 1,34)	<0,01
Chumbo	0,79 (0,64 – 0,97)	0,03	0,95 (0,87 – 1,04)	0,24
Mercúrio	1,12 (0,98 – 1,28)	0,10	1,11 (1,04 – 1,19)	<0,01
Níquel	1,03 (0,90 – 1,16)	0,69	1,03 (0,97 – 1,10)	0,29
Zinco	1,17 (1,02 – 1,34)	0,03	1,03 (0,96 – 1,11)	0,35
Manganês	1,21 (1,07 – 1,37)	<0,01	1,08 (1,02 – 1,15)	0,01
Ferro	1,54 (1,25 – 1,89)	<0,01	1,15 (1,05 – 1,25)	<0,01
Alumínio	1,05 (0,90 – 1,23)	0,50	1,03 (0,96 – 1,1)	0,47
Nitrato	0,75 (0,31 – 1,82)	0,53	1,37 (1,00 – 1,89)	0,05
Fósforo	1,50 (1,33 – 1,68)	<0,01	1,28 (1,22 – 1,35)	<0,01

Tabela 10 - Risco relativo de anomalias congênitas (AC) por subtipo baseado no CID-10 para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continuação)

	RR AC sistema nervoso	p	RR AC sem classificação	p
Material particulado (MP_{10})	0,97 (0,66 – 1,44)	0,89	1,21 (0,69 – 2,11)	0,51
Dióxido de nitrogênio	0,74 (0,37 – 1,49)	0,40	0,80 (0,33 – 1,93)	0,61
Ozônio	1,47 (1,22 – 1,76)	<0,01	1,78 (1,40 – 2,26)	<0,01
Cádmio	0,72 (0,51 – 1,01)	0,06	0,85 (0,56 – 1,31)	0,47
Cobre	1,11 (1,01 – 1,22)	0,03	1,61 (1,43 – 1,80)	<0,01
Chumbo	1,24 (1,07 – 1,43)	<0,01	1,11 (0,91 – 1,36)	0,29
Mercúrio	1,00 (0,88 – 1,14)	0,99	1,25 (1,08 – 1,44)	<0,01
Níquel	0,88 (0,78 – 0,99)	0,03	0,98 (0,85 – 1,12)	0,72
Zinco	1,19 (1,06 – 1,35)	<0,01	1,19 (1,02 – 1,37)	0,02
Manganês	0,87 (0,79 – 0,96)	0,01	1,37 (1,19 – 1,58)	<0,01
Ferro	1,48 (1,26 – 1,73)	<0,01	1,13 (0,91 – 1,40)	0,28
Alumínio	0,98 (0,86 – 1,11)	0,73	1,00 (0,84 – 1,18)	0,98
Nitrato	1,02 (0,51 – 2,04)	0,96	0,34 (0,09 – 1,37)	0,13
Fósforo	1,12 (1,02 – 1,23)	0,02	1,88 (1,64 – 2,16)	<0,01

Tabela 10 - Risco relativo de anomalias congênitas (AC) por subtipo baseado no CID-10 para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continuação)

	RR AC outras malformações	p	RR AC sistema respiratório	P
Material particulado (MP_{10})	0,89 (0,60 – 1,31)	0,54	2,15 (0,51 – 9,00)	0,30
Dióxido de nitrogênio	0,61 (0,23 – 1,65)	0,33	1,15 (0,28 – 4,68)	0,84
Ozônio	0,99 (0,82 – 1,19)	0,91	1,61 (1,01 – 2,58)	0,05
Cádmio	0,83 (0,53 – 1,32)	0,44	1,39 (0,69 – 2,80)	0,36
Cobre	1,22 (1,08 – 1,36)	<0,01	1,47 (1,17 – 1,86)	<0,01
Chumbo	0,73 (0,58 – 0,91)	<0,01	0,83 (0,54 – 1,26)	0,37
Mercúrio	1,15 (0,99 – 1,34)	0,07	1,27 (0,95 – 1,69)	0,11
Níquel	1,04 (0,90 – 1,19)	0,61	1,12 (0,86 – 1,47)	0,39
Zinco	1,15 (0,99 – 1,33)	0,08	1,03 (0,76 – 1,40)	0,83
Manganês	1,30 (1,13 – 1,49)	<0,01	1,33 (1,00 – 1,76)	0,05
Ferro	1,08 (0,89 – 1,32)	0,43	1,00 (0,65 – 1,54)	0,98
Alumínio	1,03 (0,88 – 1,21)	0,72	1,74 (1,17 – 2,59)	0,01
Nitrato	1,55 (0,80 – 2,98)	0,19	2,23 (0,72 – 6,96)	0,17
Fósforo	1,04 (0,93 – 1,16)	0,52	1,83 (1,40 – 2,40)	<0,01

Tabela 10 - Risco relativo de anomalias congênitas (AC) por subtipo baseado no CID-10 para exposição a cada poluente do ar e da água em uma coorte de gestantes no estado de São Paulo entre 2015 e 2020 (continuação)

	RR AC sistema urinário	p
Material particulado (MP_{10})	1,23 (0,56 – 2,70)	0,60
Dióxido de nitrogênio	0,27 (0,04 – 1,90)	0,19
Ozônio	1,99 (1,42 – 2,78)	<0,01
Cádmio	0,79 (0,43 – 1,47)	0,46
Cobre	1,69 (1,44 – 1,98)	<0,01
Chumbo	0,76 (0,56 – 1,03)	0,08
Mercúrio	1,25 (1,03 – 1,52)	0,02
Níquel	1,02 (0,84 – 1,22)	0,87
Zinco	1,30 (1,08 – 1,58)	0,01
Manganês	1,29 (1,07 – 1,56)	0,01
Ferro	1,09 (0,82 – 1,46)	0,54
Alumínio	1,38 (1,08 – 1,77)	0,01
Nitrato	0 (0 – >100)	0,92
Fósforo	2,15 (1,77 – 2,60)	<0,01

6. DISCUSSÃO

6.1. Síntese dos principais resultados

A força de associação entre os poluentes e os desfechos prematuridade, pequeno para idade gestacional e natimortos é fraca e não fortalece a ideia de relação causal. Em contrapartida, os resultados encontrados entre alguns dos principais poluentes do ar e da água com malformações congênitas específicas apontam elevada força de associação. Nesse sentido, podemos dividir os achados em dois grupos.

Em uma primeira instância, destaca-se a associação entre exposição a níveis elevados de ozônio e malformações do sistema genital, bem como a associação entre exposição a concentração elevada de fósforo e anomalias congênitas urinárias. É notável que, entre um amplo número de substâncias estudadas, apenas uma em cada grupo demonstrou correlação em alto nível com cada desfecho, sugerindo um mecanismo de especificidade e favorecendo a possibilidade de uma relação causal.

Já em um segundo grupo, encontram-se os riscos relativos significativos entre exposição a ozônio, cobre, manganês e fósforo com malformações tanto do sistema cardiocirculatório quando digestivo. O cádmio e dióxido de nitrogênio ainda apresentam um papel de redução do risco das malformações digestivas, e os riscos relativos de ambas para anomalias congênitas cardiocirculatórias aproximam-se do valor de corte estabelecido. Ambas, portanto, apresentam um comportamento semelhante, podendo sugerir um processo comum.

De todos os partos estudados, obtivemos incidências semelhantes às da literatura para os partos prematuros (11,6%) e para natimortos (0,8%) [39,42]. Para o desfecho pequenos para idade gestacional encontramos um total de 13,4%, o que contrasta com os 9,2% de estudo prévio [41]. Já para as anomalias congênitas encontramos uma frequência de 14 por 1000 nascimentos, maior que os 8,3 por 1000 nascimentos relatados na literatura [40]; este último resultado pode ser decorrente de tratar-se de uma coorte englobando todos os nascimentos, e não exclusivamente nascidos vivos ou natimortos.

6.2. Interpretação e comparação com a literatura

Nosso estudo não encontrou forte relação entre exposição aos poluentes e os desfechos prematuridade, pequeno para idade gestacional e natimorto. Tal achado vai na contramão de muitos outros estudos, principalmente no que diz respeito a prematuridade. Esta já foi relacionada, por exemplo, em coorte chinesa com 10.722 nascimentos, à exposição a material particulado, ozônio e dióxido de enxofre[14]. Estudo chileno transversal chileno com 595.369 recém-nascidos também mostrou a associação entre a exposição ao material particulado e a prematuridade, principalmente quando a exposição aconteceu no segundo e terceiro trimestres, com um *Ods Ratio* de 1,091 (IC 95% 1,067 – 1,115)[13]. Entre os poluentes da água, a exposição ao nitrato na água potável já foi associado a aumento na taxa de parto prematuro abaixo de 32 semanas em estudo nos Estados Unidos [21]. Esses estudos divergem dos nossos achados. É necessário considerar também os impactos da atividade industrial como um todo. O nosso estudo foi desenvolvido em uma região muito específica de um país em desenvolvimento, com particularidades sociodemográficas e econômicas que podem diferenciar os resultados daqueles que poderiam ser encontrados em outros cenários. Adicionalmente, as limitações inerentes ao desenho do estudo, como sua natureza retrospectiva e a atribuição ecológica da exposição, podem contribuir com vieses que reduzam a verdadeira força de associação entre exposição e desfecho. Destacamos também diferenças no desenho dos estudos - estabelecemos como significativos os riscos relativos maiores que 2,00 ou menores que 0,50, considerando nível de força para sugerir causalidade. Desta forma, a ausência destes achados não implica em comprovação de inexistência de associação.

É comum que a literatura discuta anomalias congênitas genitais e urinárias sob uma mesma ampla categoria, denominando-as malformações geniturinárias. Quando assim classificadas, elas correspondem a malformação mais comum dentre os neonatos. Elas não são apenas uma importante causa de óbito, mas também impõe prejuízos sobre a qualidade de vida e exercem pressão sobre os recursos da saúde pública. Uma revisão sobre o tema apontou a poluição do ar e da água como fatores de risco modificáveis a nível populacional, contudo sem delinear exatamente uma única substância [47]. Um estudo do tipo caso-controle realizado em Taiwan identificou um *Odds Ratio* de 1,40 para hipospádia em recém-nascidos cujas mães foram

expostas a poluição por ozônio durante o primeiro mês após a concepção [48]. Estes achados são convergentes com os identificados em nossa análise. Divergências na força de associação podem ser decorrentes das diferenças nos desenhos dos estudos, uso de critérios distintos para aferição do poluente e de período de exposição da gravidez, bem como a ênfase em uma malformação específica.

Até onde podemos identificar, este é o primeiro estudo a demonstrar uma correlação entre concentração elevada de fósforo total na água e malformações urinárias em recém-nascidos. O fósforo está associado ao esgoto sanitário e industrial, escoamento do campo, bem como indústrias de pesticidas e fertilizantes. Participa do processo de poluição conhecido como eutrofização, que ocorre quando há uma elevada concentração de nutrientes no corpo de água, levando a multiplicação excessiva de algas e que tem como consequências a inviabilização da água pela presença de cianotoxinas, aumento da mortalidade da fauna local e emissão de gases causadores do efeito estufa. A poluição pelo fósforo dos corpos de água no Brasil vem sendo recorrentemente discutida. Em 2019, duas das principais bacias hidrográficas do Estado de São Paulo apresentavam fósforo total em desconformidade com o padrão estabelecido[49], o que ilustra o cenário do nosso estudo. É possível que a correlação encontrada dependa dos valores substancialmente acima do limite aceitável encontrados nesse estudo, considerando a região e período analisado.

Quanto ao achado de riscos relativos significativos entre exposição a ozônio, cobre, manganês e fósforo com malformações tanto do sistema cardiocirculatório quando digestivo, conversa com a conhecida ocorrência simultânea de ambas malformações relatada na literatura. Pode estar correlacionado com a melhor investigação dos recém-nascidos com malformação cardíaca e digestiva por parte dos médicos assistentes. Recém-nascidos com cardiopatia congênita apresentam malformações em outros sítios em 7 a 50% das vezes [50]. Por exemplo, um estudo retrospectivo francês que estudou 4.005 recém-nascidos com malformação cardíaca encontrou uma associação com outras malformações em 26,3% dos casos, sendo que, excluindo as múltiplas malformações associadas a cromossomopatias, as anomalias do sistema urinário, musculoesquelético, digestivo e no sistema nervoso central foram as mais comuns [51]. Já um estudo com dados de Unidade de Terapia Intensiva na Itália com crianças com anomalias do trato gastrointestinal aparentemente isoladas encontrou associação com malformação cardíaca em 15,5%

dos casos. Devido risco de pior performance perioperatória dessas crianças, esse estudo sugeriu investigação cardíaca em todos os fetos com malformações digestivas [52]. Assim, não é incomum um recém-nascido com anomalia congênita ser submetido a investigação de anomalias em outros sítios, sendo inclusive essa prática orientada pela literatura, o que pode levar a um aumento de diagnósticos concomitantes. Também é possível que a atividade econômica associada a exposição a esses poluentes aumente a capacidade de diagnóstico dessas malformações. Por fim, é possível ainda que diferentes elementos partilhem um mesmo mecanismo biológico comum, o que pode explicar sua relação causal com malformações do mesmo subtipo[53]. Nosso resultado do cobre como fator de risco para anomalia congênita também se assemelha ao de estudos prévios. Por exemplo, estudo de caso-controle entre 2010 e 2011 realizado na China mostrou que quando a concentração de cobre no cabelo das gestantes era maior que 17,77 µg/g, as mesmas tinham maior chance de ter um filho com malformação cardíaca com *Odds Ratio* de 5,7 (IC 95% 2,58 0 12,61) [54].

Já os riscos relativos abaixo de 0,5 encontrados em nosso estudo para dióxido de nitrogênio e cádmio e anomalias do trato gastrointestinal, ao invés de verdadeira proteção, podem ser atribuídos ao “paradoxo da poluição”: poluentes mais nocivos podem aumentar a taxa de abortamentos espontâneos de forma seletiva, favorecendo o desenvolvimento de fetos sem malformações congênitas [55]. Outras associações negativas são encontradas na literatura, e esse paradoxo é recorrentemente discutido para explicar tais achados. Um achado que se assemelha ao de nosso estudo e que também pode ser explicado por esse paradoxo foi o encontrado por um estudo retrospectivo realizado em Tel Aviv, por exemplo, que encontrou correlação negativa entre exposição a material particulado fino e persistência do canal arterial [56].

6.3. Forças e limitações

Essa pesquisa possui diversas forças. Até onde pudemos identificar, este é a maior investigação de base populacional proposta no Brasil sobre a associação entre desfechos adversos perinatais e exposição da mãe a diferentes poluentes do ar e da água durante a gestação. O grande número de pacientes por um longo período de tempo em uma área geograficamente abrangente fortalece os resultados encontrados.

O uso de bancos de dados construídos através de documentos de caráter mandatório, como certidões de nascimento e óbito, reduz a possibilidade de perda de pacientes.

As limitações deste estudo advêm dos vieses de informação e confusão relativos a coorte retrospectiva populacional construída através de bancos de dados públicos e administrativos. Dados governamentais, coletados para finalidades outras que a pesquisa científica, podem trazer erros ou limitações na coleta dos dados. A atribuição ecológica dos poluentes bem como a determinação do ponto médio da gestação como tempo de atribuição podem também levar a imprecisões. Ademais, os bancos de dados públicos têm poucas variáveis de confusão disponíveis. Contudo, considerando o tamanho da amostra incluída nesta pesquisa, é possível que haja distribuição semelhante de alguns fatores entre os grupos estudados, como tabagismo e atividade física. As limitações discutidas não parecem invalidar os achados deste estudo.

7. CONCLUSÃO

Apesar de desafios tecnológicos, estruturais e legais associados ao uso de dados secundários amplos para pesquisa, o Brasil tem um ambiente regulatório rigoroso que, ainda assim, abrange registros médicos de alta qualidade, uma rede expansiva de centrais de registros de dados e uma abordagem transparente e atualizada sobre o uso de dados para pesquisa e políticas públicas, incluindo avaliação de tecnologias em saúde [57,58]. Nosso estudo demonstra, contudo, que o principal desafio para o progresso da investigação obstétrica com grandes bancos de dados situa-se na distinção da coleta de informações relativas a nascidos vivos e natimortos. Tal situação origina-se de uma distinção jurídica na construção das declarações de nascido vivo e de óbito, que prejudica substancialmente a comparação de dados entre nascidos vivos e natimortos. Isso contribui para a invisibilidade de situações de vulnerabilidade associadas ao óbito fetal.

Não encontramos correlação entre os poluentes e os desfechos prematuridade, recém-nascido pequeno para idade gestacional e natimorto. No entanto esses resultados devem ser cuidadosamente analisados, tendo em vista que a análise foi feita com as poucas variáveis de confusão disponíveis e em território específico. A ausência de achados não comprova a ausência de associação e, considerando

estudos prévios com associações positivas, consideramos que mais estudos são necessários para ampliar a investigação.

Dentre os resultados obtidos, destaca-se a relação positiva entre a exposição ao ozônio e anomalias congênitas dos órgãos genitais e a exposição ao fósforo e as anomalias urinárias. Tais achados ganham ainda mais força quando consideramos que, dentre as gestantes com alguma medida de aferição para estes poluentes, 87,8% e 75,9% delas tinham exposição excessiva ao ozônio e ao fósforo, respectivamente. Esses desfechos podem impactar significativamente indivíduos, a sociedade e a saúde pública. Iniciativas em saúde pública e regulações objetivando reduzir esses desfechos podem ser mais eficazes se forem guiadas pelo conhecimento sobre os potenciais efeitos da poluição.

Apesar de suas limitações como estudo de atribuição ecológica e poucas variáveis de confusão disponíveis, nossos achados permitem direcionar futuras pesquisas, bem como direcionar ações e estratégias em saúde pública, com potencial de promover proteção ambiental e melhorias na saúde.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health*. 2013;12(1):6. doi:10.1186/1476-069X-12-6

2. Landrigan PJ, Fuller R, Fisher S, et al. Pollution and children's health. *Science of The Total Environment*. 2019;650:2389-2394. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.09.375

3. WHO. Preterm birth. Published online 2023. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth

4. Alexander G, Himes J, Kaufman R, Mor J, Kogan M. A united states national reference for fetal growth. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;87(2):163-168. doi:10.1016/0029-7844(95)00386-X

5. WHO. Congenital disorders. Published online 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects

6. WHO. Stillbirth. https://www.who.int/health-topics/stillbirth#tab=tab_1

7. Veras M, Waked D, Saldiva P. Safe in the womb? Effects of air pollution to the unborn child and neonates. *Jornal de Pediatria*. 2022;98:S27-S31. doi:10.1016/j.jped.2021.09.004

8. Du Y, Xu X, Chu M, Guo Y, Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis*. 2016;8(1):E8-E19. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.37

9. CETESB. Poluentes. https://cetesb.sp.gov.br/ar/poluentes/

10. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019;10(1):3866. doi:10.1038/s41467-019-11654-3

11. Grippo A, Zhang J, Chu L, et al. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. *Reviews on Environmental Health*. 2018;33(3):247-264. doi:10.1515/reveh-2017-0033

12. Soto SDF, Melo JOD, Marchesi GD, et al. Exposure to fine particulate matter in the air alters placental structure and the renin-angiotensin system. Ambrósio CE, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183314. doi:10.1371/journal.pone.0183314

13. Rodríguez-Fernández A, Ramos-Castillo N, Ruiz-De La Fuente M, Parra-Flores J, Maury-Sintjago E. Association of Prematurity and Low Birth Weight with Gestational Exposure to PM2.5 and PM10 Particulate Matter in Chileans Newborns. *IJERPH*. 2022;19(10):6133. doi:10.3390/ijerph19106133

14. He J, Cao N, Hei J, et al. Relationship between ambient air pollution and preterm birth: a retrospective birth cohort study in Yan'an, China. *Environ Sci Pollut Res*. 2022;29(48):73271-73281. doi:10.1007/s11356-022-20852-4

15. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2011;119(5):598-606. doi:10.1289/ehp.1002946

16. CETESB. Ozônio Troposférico. https://cetesb.sp.gov.br/solo/biomonitoramento/ozonio-troposferico/

17. WHO. WHO global air quality guidelines. In: ; 2021.

18. Do Nascimento FP, De Almeida MF, Gouveia N. Individual and contextual socioeconomic status as effect modifier in the air pollution-birth outcome association. *Science of The Total Environment*. 2022;803:149790. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.149790

19. Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, Haidong K, Roth J, Xu X. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environmental Research*. 2014;134:198-204. doi:10.1016/j.envres.2014.08.002

20. CETESB. Poluição das águas subterrâneas. https://cetesb.sp.gov.br/aguas-subterraneas/poluicao-das-aguas-subterraneas/

21. Stayner LT, Almberg K, Jones R, Graber J, Pedersen M, Turyk M. Atrazine and nitrate in drinking water and the risk of preterm delivery and low birth weight in four Midwestern states. *Environmental Research*. 2017;152:294-303. doi:10.1016/j.envres.2016.10.022

22. CETESB. Nitrato e Nitrito. Published online 2022.

23. Brender JD, Weyer PJ, Romitti PA, et al. Prenatal Nitrate Intake from Drinking Water and Selected Birth Defects in Offspring of Participants in the National Birth Defects Prevention Study. *Environ Health Perspect*. 2013;121(9):1083-1089. doi:10.1289/ehp.1206249

24. CETESB. Mangenês. Published online 2022.

25. Rahman SM, Åkesson A, Kippler M, et al. Elevated Manganese Concentrations in Drinking Water May Be Beneficial for Fetal Survival. Dastgiri S, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74119. doi:10.1371/journal.pone.0074119

26. Rahman SM, Kippler M, Ahmed S, Palm B, El Arifeen S, Vahter M. Manganese exposure through drinking water during pregnancy and size at birth: A prospective cohort study. *Reproductive Toxicology*. 2015;53:68-74. doi:10.1016/j.reprotox.2015.03.008

27. Wang M, Tian Y, Yu P, et al. Association between congenital heart defects and maternal manganese and iron concentrations: a case–control study in China. *Environ Sci Pollut Res*. 2022;29(18):26950-26959. doi:10.1007/s11356-021-17054-9

28. Cheng L, Zhang B, Huo W, et al. Fetal exposure to lead during pregnancy and the risk of preterm and early-term deliveries. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2017;220(6):984-989. doi:10.1016/j.ijheh.2017.05.006

29. C E, D P, K H, K E. Exposure to coarse Particle (PM10-2.5) and Term Low Birth Weight: Who Is More Vulnerable? *Environmental Epidemiology*. 2019;3:106. doi:10.1097/01.EE9.0000606876.93500.a0

30. São Paulo | Cities and States | IBGE. www.ibge.gov.br/en/cities-and-states/sp.html

31. Ministério do Meio Ambiente. Resolução 491 - CONAMA. Published online November 21, 2018.

32. Ministério do Meio Ambiente. Resolução 357/2005. Published online 2005.

33. Ministério do Meio Ambiente. Resolução 430/2011. Published online 2011.

34. Pinto CO, Nascimento LFC. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. *Rev paul pediatr*. 2007;25(3):233-239. doi:10.1590/S0103-05822007000300007

35. Montes-Núñez S, Chávez-Corral DV, Reza-López S, Sanin LH, Acosta- Maldonado B, Levario-Carrillo M. Birth weight in children with birth defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2011;91(2):102-107. doi:10.1002/bdra.20751

36. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, et al. The Contribution of Birth Defects to Preterm Birth and Low Birth Weight. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;110(2):318-324. doi:10.1097/01.AOG.0000275264.78506.63

37. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(6):499-507. doi:10.1016/j.ajog.2006.09.017

38. Saleem S, Tikmani SS, McClure EM, et al. Trends and determinants of stillbirth in developing countries: results from the Global Network's Population-Based Birth Registry. *Reprod Health*. 2018;15(S1):100. doi:10.1186/s12978-018-0526-3

39. WHO. Born too soon. In: ; 2023.

40. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: Brasil, 2015 a 2022. Published online 2022.

41. Paixao ES, Blencowe H, Falcao IR, et al. Risk of mortality for small newborns in Brazil, 2011-2018: A national birth cohort study of 17.6 million records from routine register-based linked data. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2021;3:100045. doi:10.1016/j.lana.2021.100045

42. Carvalho TS, Pellanda LC, Doyle P. Stillbirth prevalence in Brazil: an exploration of regional differences. *Jornal de Pediatria*. 2018;94(2):200-206. doi:10.1016/j.jped.2017.05.006

43. Gouveia N, Kephart JL, Dronova I, et al. Ambient fine particulate matter in Latin American cities: Levels, population exposure, and associated urban factors. *Science of The Total Environment*. 2021;772:145035. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.145035

44. Wang Y, Li J, Wang L, et al. The impact of carbon monoxide on years of life lost and modified effect by individual- and city-level characteristics: Evidence from a nationwide time-series study in China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;210:111884. doi:10.1016/j.ecoenv.2020.111884

45. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med*. 2009;102(5):186-194. doi:10.1258/jrsm.2009.090020

46. Ministério Da Saúde. RESOLUÇÃO CNS Nº 510/2016. Published online April 7, 2016.

47. Huang X, Tang J, Chen M, et al. Sex difference and risk factors in burden of urogenital congenital anomalies from 1990 to 2019. *Sci Rep*. 2023;13(1):13656. doi:10.1038/s41598-023-40939-3

48. Huang C chun, Pan S chun, Chen B yu, Guo YL. Periconceptional exposure to air pollution and congenital hypospadias among full-term infants. *Environmental Research*. 2020;183:109151. doi:10.1016/j.envres.2020.109151

49. Sasabuchi I, Krieger K, Nunes R, et al. SUSTENTABILIDADE NO USO DE FÓSFORO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA COM FOCO NA SITUAÇÃO ATUAL DO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL. *Quim Nova*. Published online 2023. doi:10.21577/0100-4042.20170967

50. Rosa RCM, Rosa RFM, Zen PRG, Paskulin GA. Cardiopatias congênitas e malformações extracardíacas. *Rev paul pediatr*. 2013;31(2):243-251. doi:10.1590/S0103-05822013000200017

51. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated noncardiac congenital anomalies among cases with congenital heart defects. *European Journal of Medical Genetics*. 2015;58(2):75-85. doi:10.1016/j.ejmg.2014.12.002

52. Schierz IAM, Pinello G, Giuffrè M, La Placa S, Piro E, Corsello G. Congenital heart defects in newborns with apparently isolated single gastrointestinal malformation: A retrospective study. *Early Human Development*. 2016;103:43-47. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.07.005

53. Nicoll R. Environmental Contaminants and Congenital Heart Defects: A Re-Evaluation of the Evidence. *IJERPH*. 2018;15(10):2096. doi:10.3390/ijerph15102096

54. Hu H, Liu Z, Li J, et al. Correlation between Congenital Heart Defects and maternal copper and zinc concentrations. *Birth Defects Research*. 2014;100(12):965-972. doi:10.1002/bdra.23284

55. Ritz B. Air pollution and congenital anomalies. *Occupational and Environmental Medicine*. 2010;67(4):221-222. doi:10.1136/oem.2009.051201

56. Agay-Shay K, Friger M, Linn S, Peled A, Amitai Y, Peretz C. Air pollution and congenital heart defects. *Environmental Research*. 2013;124:28-34. doi:10.1016/j.envres.2013.03.005

57. Junior AAG, Pereira RG, Gurgel EI, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *IJPDS*. 2018;3(1). doi:10.23889/ijpds.v3i1.446

58. Ali MS, Ichihara MY, Lopes LC, et al. Administrative Data Linkage in Brazil: Potentials for Health Technology Assessment. *Front Pharmacol*. 2019;10:984. doi:10.3389/fphar.2019.00984