

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**FREQÜÊNCIA DE DEFEITOS CONGÊNITOS EM
REGIÃO CARBONÍFERA: UM ESTUDO NO RIO
GRANDE DO SUL**

JÚLIO CÉSAR LOGUERCIO LEITE

Prof. Dr. Lavínia Schüler- Faccini
Orientadora

A apresentação desta dissertação é
Exigência do Programa de Pós-gradu-
ação em Medicina: Pediatria, da Uni-
versidade Federal do Rio Grande do
Sul, para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre - Brasil
2000

L533f Leite, Júlio César Loguercio

Freqüência de defeitos congênitos em região carbonífera: um estudo no Rio Grande do Sul / Júlio César Loguercio Leite; orient. Lavínia Schüler-Faccini. – Porto Alegre, 2000.

78 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria.

1. Anormalidades: Epidemiologia. 2. Minas de Carvão. 3. Rio Grande do Sul. I. Schüler-Faccini, Lavínia. II. Título.

NLM: QS 675

Catálogo: Bibliotecária Helen R. F. de Flores

001 05185490
1
001 05185490
1
1. Anormalidades: Epidemiologia. 2. Minas de Carvão. 3. Rio Grande do Sul. I. Schüler-Faccini, Lavínia. II. Título.

Agradecimentos

- A minha amada companheira de todas as horas, **Jussara**, cujos pés não estão no chão, estão no núcleo do planeta. Apoio, críticas e incentivos.
- As minhas duas contribuições biológicas ao universo: meus amados filhos, **Fernando** e **Augusto**, agradeço por sua preocupação sincera quanto ao andamento do trabalho. Perdoem-me por não compartilhar com vocês alguns momentos importantes de suas vidas.
- Aos meus familiares: **Pais, irmão e irmãs** cujas vidas estão entrelaçadas a minha. Sem eles não teria “evoluído” até aqui.
- A minha colega e orientadora, Profa. Dra. **Lavínia Schüler Faccini**, cuja dedicação, paciência e sabedoria só podem ser encontradas em algumas mentes privilegiadas. Minhas desculpas por ter roubado alguns momentos que poderias estar desfrutando com tua família.
- Ao Prof. Dr. **Roberto Giuliani**, por seus primeiros ensinamentos e por ter me oferecido a possibilidade de ser médico-contato do A25.
- Ao Prof. Dr. **Moacir Wajner**, pelas conversas, pela amizade, e meus primeiros ensinamentos em hebraico.
- Aos meus colegas do Serviço de Genética Médica: Profa. **Laura Jardim**, Dra. **Maria Teresa Sanseverino**, Dra. **Temis Félix** e ao parceirão Dr. **Ricardo Pires** (cuja semelhança física com o Roy Orbison, fez com que eu começasse a gostar da música *country*). A todos que souberam com grande companheirismo suportar meus momentos de inquietação e dúvidas.
- Às acadêmicas(os), agora colegas, **Erica, Cíntia, Suzan, Andréia** e outros(as) que não posso lembrar, mas cujos atos ficarão para sempre em minha memória. Pela ajuda e desprendimento ao me acompanharem pelas estradas gaúchas.

- A todos(as) os médicos(as) residentes, que não deixaram de ser meus enteados(as), e que devem ter sofrido nas mãos deste “padrasto”.
- Ao Prof. Dr. Eduardo Enrique “Bubi” Castilla, por sua grande sabedoria em vigilância epidemiológica, seus conselhos e sua “tradição” *porteña* .
- Ao Prof. Dr. Jorge Lopez-Camello, *que desde La Plata me brindo con sus conocimientos. Gracias Jorge!*
- A todos(as) acadêmicos(as) que passaram pelo ECLAMC e aqueles que atualmente fazem do A25 um de seus melhores hospitais vinculados na América Latina.
- A amiga e colega de pós-graduação, Wakana Momino, cuja ajuda na pesquisa e organização bibliográfica. foi enorme.
- Agradeço com muito apreço a Irmã Ilza Ernesta Pizzolato, sem a sua compreensão, não teria alcançado meus resultados (Diretora do Hospital de Caridade São Jerônimo).
- Aqueles que injustamente esqueci.

Sumário	página
1. Introdução	1
1.1. Anomalias congênitas	1
1.2. Teratogênese	5
1.2.1. Definição, princípios de teratogenicidade	5
1.2.2. Estudos de teratogenicidade	7
1.2.3. Contaminação ambiental	9
1.3. Epidemiologia dos defeitos congênitos	13
1.3.1. Generalidades	13
1.3.2. Programas de vigilância epidemiológica no Brasil	15
1.4. Carvão	18
1.4.1. A extração do carvão no Rio Grande do Sul	18
1.4.2. Carvão: teratogenicidade	22
1.5. Projeto PADTC/CIAMB: energia e meio/ambiente, a questão carvão	24
2. Objetivos	26
3. Material e métodos	28
3.1. A região	28
3.2. Delineamento do estudo: seleção dos hospitais	29
3.3. Amostra	30
3.4. Análise dos dados	31
4. Resultados	32
4.1. Características demográficas da população estudada	32
4.1.1. Nascimentos e procedência	33
4.1.2. Idade materna	34
4.1.3. Frequência de gestações	35

4.2. Análise das malformações	36
5. Discussão	41
5.1. Generalidades ambientais	41
5.2. O carvão e seus efeitos ambientais	43
5.3. Vigilância epidemiológica: uma rápida vista na história	47
5.4. O projeto PMDC/ na micro-região carbonífera do RS	48
5.5. O estudo no HCSJ	50
5.5.1. A população e suas características demográficas	51
5.6. Os defeitos congênitos estudados	52
5.6.1. Onfalocele	52
5.6.2. Gastrosquise	52
5.6.3. Anencefalia	53
5.6.4. Hidrocefalia	53
5.6.5. Defeitos de fechamento do tubo neural	54
5.6.6. Palato fendido	54
5.6.7. Lábio fendido	55
5.6.8. Síndrome de Down	55
5.7. Distribuição de malformados por município	57
5.8. Conclusões e perspectivas	58
Referências bibliográficas	59

Anexos

Tabelas	página
Tabela 1.1. Etiologia dos defeitos congênitos	1
Tabela 1.2. Agentes teratogênicos de efeito conhecido	7
Tabela 1.3. Alguns efeitos disfuncionais reprodutivos	10
Tabela 1.4. Rumores de riscos ambientais	12
Tabela 1.5. Relação dos defeitos congênitos examinados no HCPA	16 e 17
Tabela 3.1. Anormalidades congênitas e suas frequências	30
Tabela 4.1. Características demográficas da população hospitalar estudada	32
Tabela 4.2. Distribuição etária materna na população estudada	34
Tabela 4.3. Frequência de gestações	35
Tabela 4.4. Distribuição da frequência das malformações entre as regiões	36
Tabela 4.5. Proporção de malformados e sua procedência	37
Tabela 4.6. Distribuição dos defeitos congênitos por município	39
Tabela 4.7. Número de casos observados e esperados por período	40
Tabela 5.1.	42

Figuras e Mapas	página
Figura 1. Localização da jazida de Candiota	19
Figura 2. Localização das jazidas de Ijuí e Leão-Butiá	20
Mapa 4.1. Origem dos nascimentos por município	33
Mapa 4.2. Sedes dos municípios e sua relação com as lavras	38

Abreviaturas e Siglas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

AL: América Latina.

BIREME: Biblioteca Regional de Medicina.

CADEM: Consórcio Administrativo de Empresas de Mineração.

CIA: Comunicação Interatrial.

CIAMB: Programa de Ciências Ambientais.

CIV: Comunicação Interventricular.

CMCAR: Companhia das Minas de Carvão de Pedra de Arroios dos Ratos.

DC: Defeitos Congênitos.

ECEMC: Estudo Colaborativo Espanhol de Malformações Congênitas.

ECLAMC: Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênitas.

EE: Em estudo.

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

HCSJ: Hospital de Caridade de São Jerônimo.

HPA: Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos.

ICBDMS: *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.*

MAC: Múltiplas Anomalias Congênitas.

MF: Malformações.

NE: Não Especificada.

PADTC: Plano de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

PDA: Persistência do Ducto Arterioso.

PMDC: Programa de Monitorização dos Defeitos Congênitos.

PR: Paraná.

RM: Retardo Mental.

RN: Recém-nascidos.

RS: Rio Grande do Sul.

SC: Santa Catarina.

Sínd: Síndrome.

SP: São Paulo.

SPSS: Statistical Packet for Social Science.

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

O presente estudo é o resultado das investigações executadas por um grupo multidisciplinar que em 1996 reuniu-se com o objetivo de determinar o impacto ambiental da extração carbonífera sobre as populações residentes em alguns municípios da região centro-sul do estado do Rio Grande do Sul. Esta área se caracteriza por estar sobre as jazidas carboníferas Leão-Butiá e de Charqueadas.

Estudos sócio-econômicos e a determinação das condições de saúde destas populações foram objetivadas. A verificação dos prováveis danos reprodutivos em humanos ficou a nosso cargo.

O conhecimento de que os dejetos do carvão mineral contém hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) e que estes são capazes de promover danos carcinogênicos e mutagênicos em seres vivos, tem sido mundialmente monitorado. Em nosso país são poucos os estudos em humanos e a maioria concentra-se em outras espécies.

A determinação de um provável dano reprodutivo na população teve como base a avaliação dos registros hospitalares de 10592 recém-nascidos dentro de um período de 10 anos (1985 a 1995), no Hospital de Caridade São Jerônimo. A partir destes registros, definimos pela análise de 7 grandes defeitos congênitos e mais a síndrome de Down e suas freqüências ao nascimento nesta população, que foram comparadas com as observadas pelo ECLAMC na América Latina.

Outros marcadores antropométricos, como peso ao nascimento, idade materna e paridade, permitiu- nos comparar esta população com outras geograficamente próximas e assim inferir semelhanças biológicas que pudessem estar influenciando as taxas dos defeitos estudados.

Através da análise pela distribuição de POISSON e do teste do Qui-quadrado foram observados variações significativas em duas situações apenas, peso ao nascimento ($< 2500\text{g}$) e natimortalidade, ambos com frequências inferiores às observadas em Porto Alegre e América Latina. As outras variáveis analisadas não evidenciaram qualquer alteração de suas frequências em relação às taxas base dos demais hospitais envolvidos, com exceção de uma pequena elevação no número total de crianças malformadas, originárias da cidade de Butiá e nascidas no hospital de São Jerônimo, em relação às oriundas das cidades mais próximas. Este achado merece um estudo de vigilância diretamente realizado neste município.

Os resultados obtidos mostraram-se negativos para qualquer aumento nas frequências dos defeitos estudados e afastam em princípio um risco teratogênico para nossa espécie nesta região. Obviamente, o pequeno número de crianças avaliadas pode conter uma série de vieses que somente poderão ser afastados em um estudo populacional de maior magnitude.

ABSTRACT

The present study is the result of a research project carried out by a multidisciplinary group, which in 1996 gathered together to determine the ambient impact of coal-mining in populations residents in some small towns from middle-South region of Rio Grande do Sul state. This area is characterized for being located on coal-mines called Leão-Butiá and Charqueadas.

Social-economic studies and determination of health conditions from these populations were established. Investigation of probable reproductive damages in humans was the subject of our research group.

The knowledge that coal residues have polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and that these compounds are capable of causing mutagenic and carcinogenic effects in human beings, have been monitored worldwide. In our country, there are few studies in humans, and the majority is restricted to other species.

The determination of a probable reproductive damage in the population was based on an evaluation of medical records of 10592 newborns within a period of 10 years (from 1985 to 1995), in the São Jerônimo Charity Hospital. From these records, analysis of 7 major congenital defects and Down syndrome, and their frequencies at birth in this population were selected, and these frequencies were compared to observed frequencies registered by ECLAMC in Latin America.

Other anthropometric markers, as weight at birth, maternal age and parity, allow us to compare this population with others that are closely located geographically, and in this way to deduce biological similarities that could be having an influence on rates of studied defects.

Through POISSON distribution analysis and Chi-Square test, significant variations were observed in two situations only, weight at birth (< 2500g) and perinatal mortality, both at

lower frequencies than those observed in Porto Alegre and Latin America. The other analyzed parameters do not show any change when comparing to rates obtained in local hospitals, apart from a slight rise in the total number of children with birth defects, from Butiá and that were born in São Jerônimo Hospital, when compared to children from neighboring towns. This result deserves a specific monitoring study to be carried out in this town.

The results here obtained show no raise in the frequencies of studied defects, and rule out a major teratogenic risk to our species in this region. Obviously, the small number of children evaluated can imply some tendencies, which can only be proved by a population study of a wider magnitude.

1. Introdução

1.1. Anomalias congênitas

As anomalias congênitas humanas caracterizam-se por alterações estruturais e/ou funcionais, ocorridas antes do nascimento, devidas a fatores genéticos, ambientais ou desconhecidos. Afetam cerca de 2% dos nascidos vivos (Monteleone-Neto *et al*, 1991). Do ponto de vista biológico, as anomalias congênitas representam um grupo muito heterogêneo de distúrbios do desenvolvimento embrio-fetal, sendo que em cerca de 60% dos casos as causas são desconhecidas (Tabela 1.1.).

Tabela 1.1. Etiologia dos defeitos congênitos

Etiologia genética	
- herança monogênica	20%
- alterações cromossômicas	3-5%
Etiologia ambiental	
- radiação ionizante*	< 1 %
- infecções pré-natais**	2-3%
- doença materna crônica***	1-2%
- agentes ambientais e fármacos****	4-5%
- combinações e interações	?
Causas desconhecidas	60 – 65%

Fonte: Castilla et al, 1991.* – terapêutica, explosões nucleares ;**- rubéola, toxoplasmose, citomegalovirus ***- hipotireoidismo endêmico, diabetes, fenilcetonúria; ****- talidomida, alcoolismo materno, anticonvulsivantes, carência de folatos, etc.

As causas genéticas (gênicas ou cromossômicas) são as mais conhecidas, tendo sido as cromossômicas as primeiras a serem reconhecidas como capazes de alterar o desenvolvimento embrionário humano (Monteleone-Neto,1991). Há alguns termos usados em *dismorfologia*, palavra cunhada pelo Dr. David Smith em 1960 e que provê a capacidade de estudar e reconhecer as anormalidades do desenvolvimento embrionário e fetal humanos, bem

como suas implicações estéticas, clínicas e sociais (Aase, 1990). Três conceitos básicos são de grande importância no estudo das anomalias congênitas:

- a) **malformação**: processo anômalo dos primórdios do desenvolvimento embrionário tendo como conseqüências alterações da forma e estrutura de uma única região anatômica, de um sistema orgânico inteiro e muitas vezes de vários sistemas corporais, caracterizando uma síndrome malformativa. Sua etiologia tanto pode ser genética quanto ambiental.
- b) **disrupção ou ruptura**: trata-se da destruição de estruturas anteriormente formadas, cujo desenvolvimento era (*anlage* = primórdio) normal. Vários tipos de alterações estruturais e da forma podem ocorrer, assim como defeitos segmentários antes não existentes. Embora sua etiologia seja geralmente ambiental, causas genéticas (p. ex. a programação alterada do suplemento sangüíneo de determinada região, promovendo um processo isquêmico destrutivo de estruturas dela dependente) também podem ocorrer (Aase, 1990).
- c) **deformidade**: seria o efeito produzido na forma de uma dada estrutura, através da ação de forças mecânicas por um período de tempo prolongado ao longo da gestação. A perda da simetria ou alinhamento, posicionamento anormal e forma distorcida de um órgão ou estrutura anatômica, servem como exemplo deste fenômeno (Stevenson *et al*, 1993).

A adição de novos grupos conceituais, como os propostos pelo Estudo Colaborativo Espanhol de Malformações Congênitas (ECEMC, Martinez-Frias *et al*, 1989), pode confundir em um primeiro momento, mas é válida pois permite uma avaliação mais adequada de crianças portadoras de Múltiplas Anomalias Congênitas (MAC). Além dos conceitos já descritos, os seguintes são de grande importância e devem ser considerados na avaliação de recém-nascidos com MAC:

- a) *defeitos isolados*
- b) *síndromes específicas*
- c) *padrões não sindrômicos de MAC*, podendo ser subdivididos em:
 - 1- *defeitos de campos de desenvolvimento*
 - 2- *associações*
 - 3- *espectros*
 - 4- *padrões não reconhecíveis de múltiplos defeitos*

No primeiro grupo, defeitos isolados, incluem-se as *seqüências*, aqueles casos em que um padrão dismórfico observado é o desfecho de um processo desencadeado a partir de uma alteração morfológica primária, por exemplo, a seqüência de Pierre-Robin, onde o pequeno tamanho da mandíbula (micrognatia) provoca a glossoptose e a conseqüente impossibilidade de aproximação das duas placas palatinas laterais, levando ao aparecimento do palato fendido. As síndromes seriam as entidades de causa definida: cromossômicas, monogênicas, ambientais ou mesmo desconhecidas. O terceiro grupo inclui todas as crianças com MAC que não representem uma síndrome conhecida. A subdivisão deste item em quatro categorias tem, como salientam os autores, propósitos *heurísticos*. A primeira lida com o conceito de campo de desenvolvimento, padrões de MAC como resultado de uma resposta coordenada de uma região ou parte do embrião em desenvolvimento a um agente ou fator causador, como exemplo a síndrome oto-branquio-renal associa anormalidades otológicas, remanescentes dos arcos branquiais e renais. A ocorrência ao acaso de várias anomalias que não constituem uma síndrome específica ou uma seqüência caracterizariam as associações. A categoria dos espectros inclui um grupo de anomalias heterogêneas com sobreposição de características e de difícil classificação etiológica. O espectro fácio-aurículo-vertebral (que inclui a síndrome de Goldenhar) exemplificaria este grupo. A última categoria

envolve as crianças portadoras de MAC não classificáveis nas categorias anteriores (Martinez-Frias *et al*, 1989).

1.2. Teratogênese

1.2.1. Definição, princípios de teratogenicidade

O termo foi inicialmente empregado para definir distúrbios da morfogênese. Um agente teratogênico é qualquer substância, organismo vivo, agente físico ou estado de deficiência que, atuando agudamente na vida embrionária ou fetal, pode produzir alterações estruturais e/ou funcionais na descendência. Seu efeito depende de vários fatores. Alguns princípios teratológicos são importantes no estudo da teratogênese:

- a) **genótipo materno-fetal:** a suscetibilidade a um teratógeno é influenciada por sua absorção, metabolismo e distribuição na circulação materna, transferência placentária e metabolismo fetal, características únicas de cada par mãe-feto em função da diversidade genética. Isto significa que diferentes binômios mãe-feto, apresentam respostas morfológicas diferentes na forma ou intensidade de acordo com suas características genéticas, em resposta a um mesmo agente teratogênico.
- b) **estágio do desenvolvimento embrio-fetal:** nas duas primeiras semanas de desenvolvimento, o zigoto encontra-se no período blastogênico, com 8 células, as quais têm caráter total e potencial de diferenciação, e a exposição neste período produz um efeito de *tudo ou nada*, isto é, pode ser letal ao embrião ou não produzir nenhuma anomalia. Já o período que compreende da terceira à oitava semanas, período da organogênese, é considerado o mais crítico em relação à resposta aos agentes teratogênicos. Após a oitava semana a diferenciação de quase todos os tecidos já está completa e os efeitos danosos de agentes externos afetam principalmente o crescimento fetal. Alguns tecidos como, cerebral, ocular e gonadal, ainda continuam diferenciando-se durante o segundo e terceiro trimestres

da gestação , portanto passíveis de sofrerem a ação de alguns agentes teratogênicos.

- c) **patogênese:** os agentes teratogênicos atuam através de mecanismos específicos, que incluem: morte celular excessiva e/ou reduzida, interferência nas relações intercelulares, biossíntese diminuída, alteração dos movimentos morfogênicos e efeitos disruptivos teciduais.
- d) **manifestações:** as manifestações finais do desenvolvimento anormal incluem morte, defeitos congênitos, retardo de crescimento e desordens funcionais.
- e) **relação efeito-dose:** as alterações finais no desenvolvimento estão diretamente relacionadas ao aumento da dose e/ ou exposição ao agente teratogênico, variando desde a ausência de efeito até um desfecho letal (Wilson,1977).

Determinados termos para a definir a influência ambiental sobre o período gestacional são de grande utilidade no estudo dos defeitos congênitos. Com raízes latinas o termo *teratogênico* (*teratos* = monstro, *gen* = produção) tem sido amplamente usado e com uma variedade de significados (Friedman, 1987). Definir três características deste termo nos ajuda a compreensão de sua ação sobre as estruturas embrionárias: (1) o resultado final da ação *teratogênica* seria morfológico e não funcional; (2) são agentes ambientais e não genéticos; sua ação ocorre logo após a fertilização e sua atuação pode estender-se até o final do período gestacional. Sua maior influência estaria no período embrionário, entre a 4ª e 8ª semanas da embriogênese, provocando malformações; no final da gestação agiria promovendo o aparecimento de disrupções e deformidades. Influências ambientais que alteram a função mas não a forma receberiam o nome de *hadegênico* (referindo-se ao deus Grego *Hades*, possuidor de um elmo capaz de conferir- lhe a invisibilidade); sendo capazes de alterar a função de um organismo. O termo *trofogênico* é empregado quando os agente ambientais envolvidos afetam o crescimento, desde que o crescimento possa ser entendido como um processo

estrutural e funcional; seria usado para o distinguir daqueles agentes que isoladamente produzem distúrbios estruturais e funcionais. O vírus da rubéola é um agente hadegênico, teratogênico e trofogênico no primeiro trimestre; após o 4º mês é somente hadegênico (Stevenson *et al*, 1993).

1.2.2. Estudos de teratogenicidade

Existem cerca de 5 milhões de agentes aos quais os seres vivos podem estar expostos. Cerca de 1600 foram testados em nível experimental em animais, sendo que 55% apresentaram algum grau de teratogenicidade. Em humanos um pouco mais de trinta são comprovadamente teratogênicos (Tabela 1.2.).

Tabela 1.2. Agentes teratogênicos com conhecido efeito sobre o homem

1. Fármacos	2. Substâncias Químicas
Ácido Retinóico	Álcool
Ácido Valpróico	Bifenis policlorados
Alquilantes	Cocaína
Andrógenos	Metilmercúrio
Antimetabólicos	
Captopril/Enalapril	3. Doenças Maternas
Ciclofosfamida	Diabete Melito
Cumarínicos	Fenilcetonúria
Dietilbestrol	Hiperplasia Adrenal Materna
Difenil-hidantoína	Hipotireoidismo
Lítio (carbonato)	Lupus Eritematoso
Metimazol	
Misiprostol	4. Radiações
Penicilamina	Hipertermia (várias fontes)
Talidomida	Rad. Ionizante (acidentes nucleares.
Trimetadiona/Parametadiona	terapêutica, radioisótopos)

Fonte: Shepard, 1992.

A grande maioria dos estudos sobre teratógenos é feita experimentalmente em animais. Contudo, a diferença fisiológica entre as espécies impede a extrapolação direta para a espécie humana. Os estudos realizados em seres humanos obedecem uma série de tratados e

regras internacionais éticas. Com relação aos trabalhos encontrados na literatura sobre teratogenicidade em humanos, eles são classificados em:

- a) relatos de casos: descrições de casos isolados de malformações em indivíduos supostamente expostos a um possível teratígeno humano. Podem sugerir uma associação mas nunca provar uma relação causa-efeito.
- b) revisão de casuística: sintetiza a experiência de vários pacientes com um padrão malformativo similar e que foram expostos a um mesmo agente *in utero*. Quando o defeito congênito é raro, estes estudos podem ser suficientes para implicar uma droga como de efeito teratogênico.
- c) estudos epidemiológicos: são os mais indicados para confirmar ou não a hipótese de teratogenicidade. Há dois tipos:
 - 1- estudos caso-controle: estimam a ocorrência de uma determinada exposição em um grupo de casos com um determinado evento específico, relacionando os resultados com os obtidos em um grupo controle comparável na maioria das variáveis envolvidas e consideradas, exceto quanto a presença das malformações em investigação.
 - 2- estudos de coorte: medem a frequência de um evento (malformação congênita) entre um grupo com uma exposição definida e um outro não exposto ao agente.

Com base nisto, definem-se os seguintes critérios para estabelecer a teratogenicidade em humanos:

- a) Estudos epidemiológicos bem controlados, consistentes ou repetidos que demonstrem associação estatística entre a exposição ao agente e os defeitos congênitos estudados.
- b) A exposição ao agente deve ocorrer em um estágio da gestação, no qual as malformações observadas tenham sido produzidas de acordo com o previsto para esta determinada etapa do desenvolvimento embrionário (Shepard, 1992).

1.2.3. Contaminação ambiental

O desenvolvimento industrial proporcionou à humanidade uma qualidade de vida jamais alcançada nos séculos precedentes e trouxe também um aumento provável de risco de exposição a substâncias nunca antes presentes no ambiente (Tabela 1.3.). O conhecimento de que fatores ambientais apresentariam risco reprodutivo data do início do século XX, quando um aumento no número de recém-nascidos mortos, abortos espontâneos e morte neonatal começou a ser registrado em vários países da Europa e no Japão. Isto deveu-se a uma alta taxa de exposição ocupacional de mulheres ao chumbo (Rom, 1980). Os efeitos da radiação ionizante foram relatados pela primeira vez em 1920, os da rubéola em 1941, os da aminopterina em 1952, a contaminação de Minamata pelo metilmercúrio em 1959 (primeiro relato de malformação em humanos por contaminação ambiental) e os da talidomida em 1961 (Kalter & Warkany, 1983).

Tabela 1.3. Alguns dos efeitos disfuncionais reprodutivos decorrentes de agentes teratogênicos

-
- Disfunção sexual: alterações da libido e impotência
 - Alterações nos espermatozoides: número, forma, motilidade
 - Diminuição da fertilidade
 - Perdas gestacionais precoces e tardias : aumento no número/frequência de embriões/ fetos afetados
 - Morte fetal durante o parto
 - Baixo peso ao nascimento
 - Aumento na taxa de defeitos congênitos
 - Mortalidade infantil aumentada
 - Morbidade aumentada
 - Aumento na frequência de neoplasias na infância
-

Fonte: modificado de Monteleone-Neto et al, 1991.

A avaliação dos riscos ambientais e de seu impacto em determinada região deve estar isenta de qualquer caráter ideológico e basear-se apenas, no mais puro método científico. A normatização do uso de agentes com provável efeito teratogênico deve ser o objetivo principal de qualquer grupo envolvido nesta questão. As normas devem acompanhar o progresso científico e sofrer constantes revisões e atualizações (Rabello-Gay et al, 1991).

A população não duvida que possa haver relação entre a contaminação ambiental e o aparecimento de malformações congênitas e tal crença deriva mais de uma imprensa sensacionalista do que de evidências científicas (Castilla *et al*, 1996). Como observa Castilla sobre o caso de Chernobyl, em 1986, “O único resultado concreto sobre os efeitos do acidente radioativo sobre os países afetados pela chuva radioativa posterior ao fato, foi um aumento no número de abortos na Suécia, fortemente relacionados com o enfoque dado ao fato na imprensa local. O dano reprodutivo provocado pela informação alarmista foi maior que o próprio acidente nuclear...” (Castilla *et al*, 1996). No acidente de Goiânia, em 1987, com o Cs¹³⁷ não se confirmou o comprometimento reprodutivo da população afetada, não

havendo comprovação do aumento na taxa de malformações para esta população (Nenot,1990).

O episódio de Cubatão, em 1980, ficou sendo um dos mais conhecidos da imprensa internacional. Considerada uma região com elevada concentração de poluentes industriais, surgiu um rumor sobre altos índices de nascimentos de recém-nascidos portadores de defeitos de fechamento do tubo neural, principalmente anencefalia (Monteleone-Neto *et al*, 1991). Como foi provado posteriormente as frequências destas anormalidades em Cubatão eram semelhantes as de outras regiões do mundo, e mais baixo do que aquelas onde este tipo de defeito têm taxas extremamente altas, como na Irlanda do Norte, País de Gales, Escócia e outras regiões britânicas (Monteleone-Neto & Castilla, 1994).

Outros episódios de rumor ocorreram no Brasil ao longo dos anos, sendo que nenhum deles foi confirmado (Tabela 1.4.).

Tabela 1.4. Rumores de riscos ambientais para defeitos congênitos no Brasil - 1980 a 1995

Ano	Local	Motivo	Fator associado	Comprovação
1981	Cubatão (SP)	Anencefalia	Contaminação Industrial	Não
1982	Rio Grande (RS)	Anencefalia	RX dentário	Não
1983	Criciúma (SC)	Anencefalia	Carvão mineral	Não
1985	Araucária (PR)	Anencefalia	Contaminação Industrial	Não
1986	Tijucas	Sínd. Roberts	Endocruzamento	Não
1987	Paulo Afonso	Amputações	Alta Voltagem	Não
1987	Ipatinga	Malformações	Siderurgia	Não
1987	Jundiá	Anencefalia	Agrotóxicos	Não
1987	Poços de Caldas	Malformações	Contaminação Industrial	Não
1987	Rio de Janeiro	Arnold Chiari	Nenhum	Não
1987	Natal	Malformações	Nenhum	Não
1987	Goiânia	Césio ¹³⁷	Malformações	Não
1987	Passo Fundo	Anencefalia	Agrotóxicos	Não
1988	Bombinhas	RM/MF	Endocruzamento	Não
1988	Caçapava	Anencefalia	Chumbo Industrial	Não
1992	Campinas	Anencefalia	Nenhum	EE
1995	São Jerônimo	Malformações	Carvão mineral	EE
1995	Triunfo	Malformações	Polo petroquímico	Não

Fonte: modificada de Castilla et al, 1996. RM: retardo mental; EE: em estudo; Sínd.: síndrome; MF: malformações

1.3. Epidemiologia dos defeitos congênitos

1.3.1. Generalidades

A diminuição da taxa de mortalidade infantil no primeiro ano de vida baseada no controle das doenças infecto-contagiosas e da melhora da assistência pré-natal com diminuição de casos de prematuridade e problemas no parto, fez com que nos países desenvolvidos as anormalidades congênitas assumissem o primeiro lugar como causa de morte neste período. Este fato exigiu a realização de estudos mais profundos, já que um novo e pouco pesquisado assunto estava surgindo como um problema de saúde pública (Monteleone-Neto *et al*, 1991).

Em nosso país as diferenças regionais mostram dados conflitantes; algumas regiões com taxas de mortalidade próximas as do primeiro mundo e outras tão elevadas quanto as dos países subdesenvolvidos.

Alguns estudos mostram que a melhoria nos programas básicos de saúde e a conseqüente diminuição das taxas de mortalidade infantil, podem transformar as anomalias congênitas em um sério problema para a captação de recursos, dado os altos custos dos tratamentos e internações das crianças afetadas. A implementação de medidas preventivas básicas baseadas na educação materna, vacinação de crianças não afetadas (rubéola) e tratamento adequado de algumas patologias sabidamente teratogênicas minimizam estes custos.

A abordagem epidemiológica dos defeitos congênitos é a coluna dorsal da pesquisa das causas destes problemas. A observação dos efeitos teratológicos experimentais determina algumas hipóteses sobre os prováveis agentes causadores e técnicas epidemiológicas são normalmente necessárias para testar estas hipóteses. Algumas estratégias podem ser estabelecidas para propósitos mais amplos como o registro de outras variáveis: o uso de

medicação por parte da mãe durante o período gestacional, a saúde dos pais, sua profissão, o *status* sócio-econômico e a história familiar.

A maioria dos estudos de vigilância existentes cobrem o período pré-natal e pós-natal imediato, até a alta da criança, alguns ampliaram seus dados além do período neonatal, em alguns casos até o fim do primeiro ano de vida (WHO,1998). A teratogenicidade da talidomida foi notada primeiramente por um médico e rapidamente confirmada por outros (Smithells, 1992). Obviamente três dimensões epidemiológicas, tempo, lugar e pessoas, foram de grande ajuda nesta confirmação, com a observação de que os defeitos decorrentes do uso da talidomida haviam aumentado drasticamente com o início da venda desta droga e que a diminuição estava associada a sua retirada do mercado. Outros estudos demonstraram que o aumento havia ocorrido somente nos lugares em que a medicação estava disponível ou onde era mais amplamente usada como Alemanha por exemplo (WHO, 1998).

Desde a *catástrofe* “talidomídica” em 1961, vários esquemas para registro e identificação de defeitos congênitos têm sido estabelecidos em vários países do mundo. A maioria destes programas tem o propósito de identificar, tão logo quanto possível, qualquer agente contaminante do ambiente e que possa oferecer risco teratogênico no futuro. O caso do misoprostol (Cytotec[®]), usado no Brasil também como abortivo é um exemplo paradoxal das dificuldades de detectar um agente teratogênico. Um dos programas de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos que atua no país (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas - ECLAMC) não conseguiu detectar ao nascimento as alterações provocadas por este fármaco devido às sutilezas de seu diagnóstico e a necessidade de grande experiência clínica por parte dos examinadores. O quadro clínico é variável e na sua forma mais grave assemelha-se a Síndrome de Moebius (paralisia facial, paralisia de pares cranianos, malformação de membros). A confirmação de sua teratogenicidade deu-se através dos relatos de casos de diversas partes do país, como a

talidomida (Fonseca *et al*, 1991; Gonzales *et al*, 1993 e 1998) e, posteriormente, através de estudos epidemiológicos (Pastuszak *et al*, 1998; Schüler *et al*, 1999).

1.3.2. Programas de vigilância epidemiológica no Brasil

O Brasil, mais precisamente o Departamento de Genética do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, é a sede central da coordenação do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) que conta com 70 hospitais distribuídos em 10 países da América do Sul e Caribe. Criado na Argentina em 1967, visa o registro de defeitos congênitos em recém-nascidos (RN). Registrar suas freqüências e promove políticas de saúde para o estabelecimento de medidas preventivas. Trata-se de um estudo epidemiológico de base hospitalar, com duas modalidades de avaliação: a) coorte: de simples operacionalização, investiga e registra as freqüências de diferentes anomalias. Não existe a presença de um grupo controle e as variáveis registradas são: sexo, nativivo ou natimorto, peso ao nascimento, gemelaridade, idade materna, ordem de nascimento e óbito antes da alta, se houver (Castilla e Orioli, 1983). Há uma tendência no ECLAMC de abandonar esta modalidade devido a uma aceitação maior da modalidade caso-controle e por seu maior poder estatístico. b) caso-controle: tem as características clássicas de todo estudo caso-controle, para todo recém-nascido examinado que seja malformado, examina-se um controle que é o próximo recém-nascido vivo sem malformação e do mesmo sexo. O número de RN vivos avaliados até agora, ultrapassa os três milhões. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre passou a integrar o ECLAMC a partir de 1983, primeiramente na modalidade coorte e em 1986 assumiu a forma caso-controle. O Programa de Monitorização de Defeitos Congênitos do HCPA tem registrado em torno de 54.000 recém-nascidos até o ano de 1999. O grupo é coordenado por um médico contato (o autor) e executado por 16 acadêmicos de medicina, divididos segundo uma escala de plantões. Os mesmos são aceitos através de concurso e entrevista. São

treinados em dismorfologia e do exame físico do recém-nascido normal. Existem normas operacionais que determinam como devem ser descritas as anomalias e quais devem ser registradas (Tabela 1.5.). Em nossa cidade mais um hospital está vinculado ao ECLAMC (Sta. Casa de Misericórdia). No interior do estado algumas cidades como Montenegro, Pelotas e Passo Fundo estão ligadas ao estudo (ECLAMC, Relatório Anual, 1997). Como operamos na modalidade caso-controle, todo recém-nascido cujo parto tenha ocorrido dentro do hospital é examinado. Uma ficha padronizada é preenchida toda vez que uma das anomalias listadas é detectada, da mesma forma para o controle correspondente. Vários trabalhos foram desenvolvidos ao longo destes 17 anos de operação dentro do HCPA, permitindo o reconhecimento da qualidade do PMDC e de suas atividades acadêmicas.

Tabela 1.5. Relação dos defeitos averiguados pelo PMDC do HCPA

- Defeitos da parede abdominal:

Onfalocele

Gastrosquise

- Defeitos do sistema nervoso:

Anencefalia

Espinha bífida

Hidrocefalia

Cefalocelos

Microcefalia

- Defeitos da face e estruturas relacionadas

Microftalmia

Microtia

Palato/ Lábio fendido

continua

continuação

- Defeitos da face e estruturas relacionadas

Microftalmia

Microtia

Palato/ Lábio fendido

- Defeitos cardíacos

CIV - CIA - PDA

Dextrocardia - Cardiopatas NE

- Defeitos Gastrointestinais

Atresia esofágica - Atresia duodenal - Atresia jejuno/íleo

Anus imperfurado - Malrotação intestinal

- Genitais

Genitália ambígua - Hipospadia

- Defeitos renais

Agenesia renal - Rim policístico - Hidronefrose

- Defeitos de membros

Pés equinovaro - Talovalgo - Polidactilia pré e pós-axial - Sindactilia 2-3 artelhos

Amelias - Amputações - Hipoplasias - Defeitos de redução

Luxação do quadril - subluxação (Ortolani +)

Artrogrupos

- Miscelânea

Hérnia diafragmática

Síndrome de Down

Ciclopia

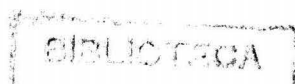
Sirenomelia

Acardiocefalia (bebê bola)

Fonte: Adaptado do manual operacional ECLAMC, edição 1995.

CIV: comunicação interventricular ; CIA: comunicação interatrial; PDA: persistência do ducto arterioso;

NE: não especificada



1.4. Carvão

1.4.1. A extração do carvão no Rio Grande do Sul

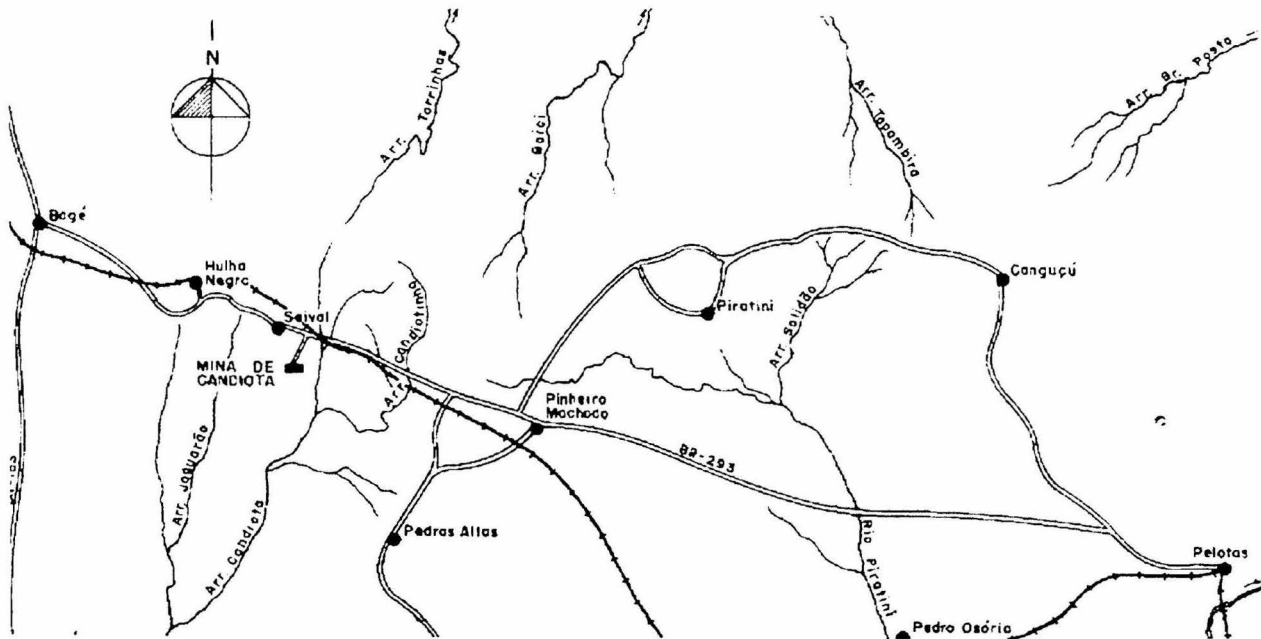
Os grandes depósitos de carvão mineral distribuídos em vários dos continentes atuais encontram-se entre as rochas formadas há 280 milhões de anos no período Carbonífero da Era Paleozóica. Grandes transformações ocorreram nesta época, como o surgimento de grandes cadeias montanhosas em todos os continentes com intensa atividade vulcânica. Apareceram os primeiros répteis, multiplicaram-se os anfíbios, desenvolveram-se os insetos de asas e houve a expansão da flora terrestre, formaram-se também importantes florestas em muitas regiões de terras emersas e principalmente em vastos trechos costeiros. Todo o ciclo vital destes seres vivos repetiu-se inúmeras vezes permitindo o surgimento de depósitos fósseis. Sobre estes, terremotos e outros fenômenos naturais terrestres acumularam camadas de areia, lama e cascalho. A forte compressão exercida sobre estes depósitos permitiu a formação das atuais jazidas através da carbonização (Schneider, 1978).

A transformação ou carbonização dos vegetais ocorre na ausência de ar e na presença de bactérias. Como são formados principalmente por compostos de carbono, no processo verifica-se um enriquecimento relativo de carbono, com perda de outros constituintes, principalmente hidrogênio e oxigênio.

Conforme a origem da jazida, o carvão encontra-se em diversas profundidades no subsolo, desde 300 metros até 4000 metros (País de Gales). No Brasil, as jazidas encontram-se a 900 metros na região de Araranguá-Torres, a 300m na região de Charqueadas e superficializam-se em Butiá e Candiota. As reservas brasileiras economicamente exploráveis localizam-se no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná. O Rio Grande do Sul possui 80% das reservas brasileiras. As jazidas gaúchas distribuem-se ao longo das principais bacias hidrográficas do estado. A maior jazida brasileira localiza-se em Candiota, com 8 bilhões de

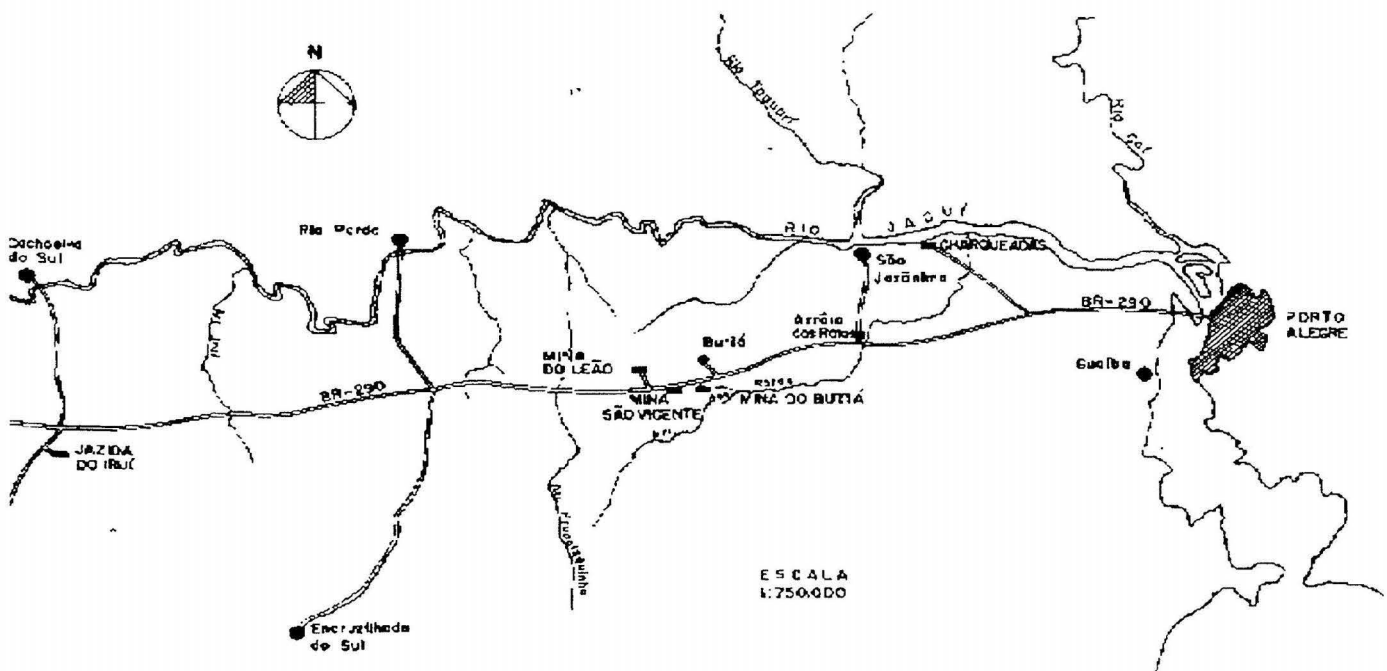
toneladas (Figura 1). As jazidas de Ijuí, Leão-Butiá, Charqueadas e Araranguá-Torres estão localizadas na região central do estado (Figura 2).

Figura 1. Localização da jazida de Candiota, RS



Fonte: (Schneider, 1978)

Figura 2. Localização das jazidas de Ijuí, Leão-Butiá e Charqueadas



Fonte: (Schneider, 1978)

A exploração do carvão mineral na região inicia-se com a descoberta da mina do Butiá em 1795 por um desconhecido soldado português. A vinda do engenheiro de minas inglês James Johnson em 1853, deveu-se ao fato de que o Império não possuía tecnologia adequada para a exploração do carvão mineral. Foi ele que descobriu a jazida da Serra do Herval, região hoje conhecida como Faxinal, próxima a Arroio dos Ratos e pertencente ao município. Devido a impossibilidade de explorar o mineral, o Império concedeu a James Johnson o direito de lavra. A extração começou em 1856 e para explorar a região, foi criada a *Brazilian Colliries Company Limited*. A obtenção de capital inglês e a contratação de mineiros também ingleses e de outras nacionalidades dá à exploração do carvão um caráter mais objetivo e a torna economicamente produtiva. Em 1878 o monopólio passa a uma companhia alemã *HoltzWeissig e Cia*. devido à quebra do grupo inglês. Em 1883 começa pela primeira vez a exploração subterrânea com a perfuração do primeiro poço (antes era somente de superfície) pela primeira companhia brasileira, **Companhia das Minas de Carvão de Pedra de Arroios dos Ratos (CMCAR)**. A vinda da Princesa Isabel em 1885, marca a

fundação do segundo poço de extração e o reconhecimento da boa qualidade do carvão, ao contrário do que diziam os ingleses. Em 1888, com a falência da Companhia de Minas, assume outra, chamada **Companhia Estrada de Ferro e Minas de São Jerônimo** (Nesta época Arroio dos Ratos era um distrito de São Jerônimo). Em 1908 abre-se o poço I, localizado nas proximidades da atual cidade de Arroio dos Ratos e sede do Museu do Carvão. Por volta de 1924, funda-se neste local a primeira usina termelétrica do Brasil. Em 1928, é construída uma usina em Porto Alegre, atual Usina do Gasômetro, para utilização do carvão de Arroio dos Ratos, que tinha sua produção excedente. As enchentes dos rios da região eram comuns e, em 1936 uma das maiores já ocorridas, interrompeu a produção das minas até meados de 1937.

Nesta mesma época, a exploração das minas de Arroio dos Ratos e Butiá, é assumida pelo CADEM (Consórcio Administrativo de Empresas de Mineração). Devido a falta de condições dignas de trabalho, 1946 é marcado pela greve mais importante dos mineiros, provocando falta de abastecimento do minério em Porto Alegre com conseqüente racionamento de energia por um período prolongado. A Segunda Guerra Mundial registra o desenvolvimento tecnológico da extração e a exportação para os países em conflito é intensa (Documentos do Museu do Carvão, 1999). A usina funcionou até 1962 e a exploração do carvão até 1967.

A legislação brasileira sobre os regimes de exploração e aproveitamento de substâncias minerais data da década de 30 (Decreto nº 24.642, de 10/07/1934 e Lei nº 94, de 10/09/1935). Atualmente a exploração é restrita e a utilização destina-se às usinas termelétricas existentes em algumas regiões do estado. As mais importantes são as do município de Candiota na região da Campanha (figura 1), onde também há jazidas superficiais que são utilizadas na produção de termelétricidade através das usinas de Candiota I e II.

1.4.2. Carvão: teratogenicidade

A diminuição das reservas petrolíferas tem levado alguns governos a pesquisar novas alternativas energéticas para alcançar a auto-suficiência. Os produtos da liquefação do carvão tem sido desenvolvidos como uma fonte de energia alternativa. Como trata-se de uma tecnologia nova, os dados sobre o impacto na saúde e ambiente destes materiais são escassos (Chu *et al*, 1990).

Os resultados encontrados referem-se geralmente aos efeitos carcinogênicos dos produtos do carvão, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA), sobre animais e humanos. Os efeitos dos HPA sobre linhagens celulares e o desenvolvimento fetal humanos têm sido estudados. Um aumento na frequência de células sanguíneas aberrantes, quebras cromossômicas e de cromátides, aumento na taxa de troca entre cromátides-irmãs e cromossomos dicêntricos, foi descrito em trabalhadores de minas de carvão na antiga Checoslováquia. Obviamente, estes resultados indicam um maior risco carcinogênico e não necessariamente dano para a sua prole (Šrám *et al*, 1985).

Em animais, um aumento da mortalidade perinatal na prole de ratos e camundongos expostos a produtos da liquefação do carvão, foi observado em alguns estudos. Uma alta taxa de toxicidade materna foi observada nestas espécies, com conseqüente grave toxicidade nos fetos. Também foi verificada a ocorrência de algumas malformações congênitas nestes animais, como hipoplasia pulmonar, alterações ósseas e renais entre outras (Zangar *et al*, 1989). Por outro lado um estudo realizado por Chu *et al* (1990) não demonstrou teratogenicidade. Estas contradições podem ser explicadas pela dosagem e via de administração utilizadas.

Um estudo foi realizado com 70 recém-nascidos oriundos da cidade de Krakow e 90 de Limanowa na Polônia, a primeira com alta taxa de poluição ambiental e a segunda com baixa poluição do ar, mas com alto índice de uso carvão como material combustível para

casas (uso interno). Estes autores analisaram a quantidade de adutos de ADN ocasionados por HPA nas placentas destes bebês, correlacionando-os com alguns polimorfismos genéticos. Observou-se que existe uma exposição da placenta aos HPA ambientais. A potencial carcinogenicidade, entretanto, depende da existência de alguns moduladores genéticos (Whyatt et al,1998). Um outro produto do processamento do carvão é sua cinza (*fly ash*), resultante de sua combustão e também contendo HPA. A presença de HPA foi demonstrada em placentas de ratas expostas por via inalatória às cinzas, mas como referido anteriormente, não foi possível determinar o mesmo risco para a espécie humana (Whyatt *et al*, 1998). A poluição das águas e do ar em regiões carboníferas devem ser consideradas como fontes potenciais de toxicidade para mães e conseqüentemente para os fetos (Agarkov *et al*, 1991).

A busca de um equilíbrio entre o desenvolvimento tecnológico e a preservação do ambiente deve ser o objetivo de todos nós. A adequada avaliação do impacto sobre o ambiente e sobre os seres vivos dele dependentes é benéfica para todos, para os que exploram e para os que se beneficiam.

1.5. Projeto PADTC/CIAMB: energia e meio ambiente a questão do carvão no Rio Grande do Sul

A presente dissertação fez parte de um projeto mais amplo que foi desenvolvido pelo Centro de Ecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sob a coordenação do Prof. Dr. Tuiskon Dick, intitulado **Energia e Meio Ambiente: A questão do Carvão no Rio Grande do Sul**.

Foi aprovado pelo programa de Ciências Ambientais (CIAMB) do plano de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADTC). O objetivo era o de avaliar as implicações da mineração, beneficiamento e do uso do carvão sobre os ambientes físico, biológico e social, bem como a busca de alternativas para o uso adequado do carvão como fonte energética.

Dado seu caráter interdisciplinar, mais de cinquenta pesquisadores de diversas áreas da UFRGS, tais como Instituto de Biociências, Instituto de Pesquisas Hidráulicas, Departamento de Solos da Faculdade de Agronomia, Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre através de seus Serviços de Genética Médica e Pneumologia e outros.

O estudo foi desenvolvido na região carbonífera de Charqueadas-São Jerônimo e Arroio dos Ratos-Butiá, onde dados foram coletados de todos os elementos ligados à exploração e uso do carvão mineral: exploração de superfície, de profundidade, o beneficiamento e a usinagem. O uso do carvão por uma termoelétrica (72MW) e por uma siderúrgica localizadas na mesma região também foram avaliados. A disposição dos rejeitos e cinzas e todas as formas de poluição decorrentes destas atividades estavam incluídas na pesquisa. O estudo visava também uma integração interdisciplinar do programa termo-carbonífero riograndense, através da integralização teórica e técnica das diferentes

disciplinas, para sua aplicação geo-social e em políticas de gerenciamento ambiental formação de recursos humanos capacitados em Ciências Ambientais.

O conhecimento dos processos físicos, químicos e biológicos que regulam a estabilidade dos ecossistemas da região carbonífera do RS, a utilização do carvão como fonte energética gerenciada de forma sensata e dentro da questão ambiental a partir dos conhecimentos científicos adquiridos pelos vários grupos participantes eram alguns dos objetivos específicos deste projeto.

2. Objetivos

Considerando o reduzido número de estudos em populações humanas que investigaram o possível potencial teratogênico através da contaminação ambiental em zonas de exploração e beneficiamento do carvão mineral (como combustível), fato este constatado durante nossa experiência no projeto PADTC/CIAMB, elaborou-se um projeto com os seguintes objetivos:

1. Determinar a prevalência ao nascimento de 7 defeitos congênitos mais a Síndrome de Down, escolhidos por sua importância clínico-epidemiológica, na região carbonífera de Charqueadas, São Jerônimo, Arroio dos Ratos e Butiá.
2. Avaliar as frequências obtidas e compará-las às de outras regiões geograficamente próximas.
3. Analisar as frequências por município procurando detectar zonas de maior ou menor risco.
4. Fornecer subsídios capazes de estabelecer uma quantificação dos efeitos sobre a saúde populacional na região carbonífera, bem como tornar possível a criação de um programa de monitoramento dos riscos reprodutivos e a possibilidade de fornecer mecanismos de manejo e controle sobre as alterações ambientais provocadas pela atividade termo-carbonífera nesta e em outras regiões do estado e do país.

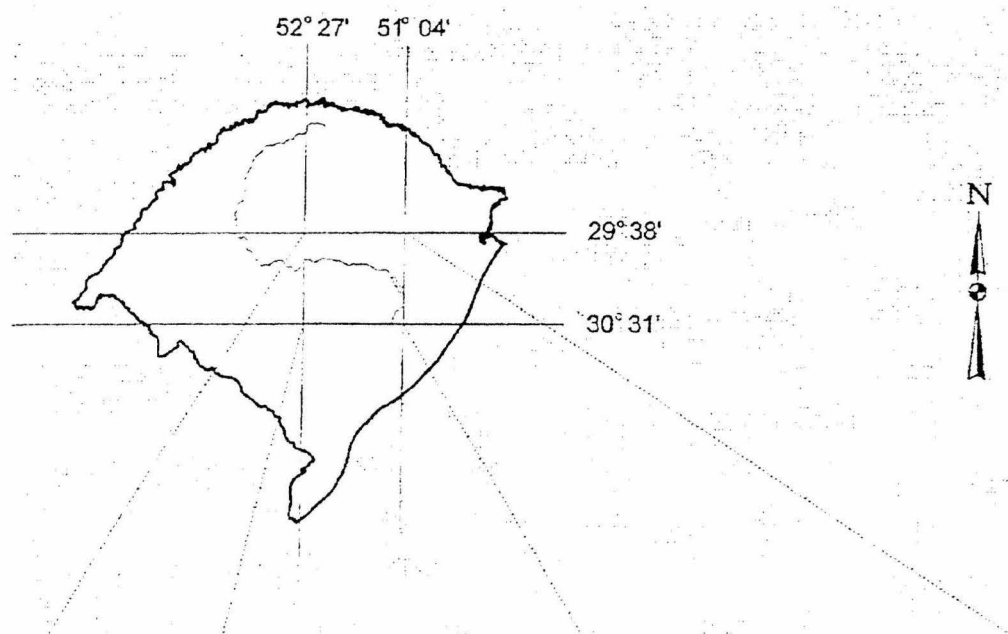
3. Material e métodos

3.1. A região

A região abrangida pelo estudo está situada no Baixo Jacuí que compreende os municípios de Eldorado do Sul, Charqueadas, São Jerônimo, Arroio dos Ratos, Butiá e Minas do Leão, sendo delimitadas pelas seguintes coordenadas geográficas:

- $51^{\circ} 15'$ até $52^{\circ} 15'$ de longitude W; e
- $29^{\circ} 45'$ até $30^{\circ} 15'$ de latitude S.

Segundo os dados do censo de 1991, os quatro principais municípios da região tem uma população em torno de 89.000 habitantes. Para uma taxa de natalidade de 2,5%, espera-se 2.225 nascimentos ao ano, permitindo-nos cobrir 50% dos nascimentos ocorridos nesta região durante o período do estudo.



3.2. Delineamento do estudo: seleção dos hospitais

Como anteriormente citado, nosso trabalho foi o resultado de um estudo mais amplo, executado junto ao grupo da Ecologia da UFRGS entre 1996/1997 e que visava medir o impacto ambiental da exploração e utilização carbonífera em algumas regiões do estado do RS. A brevidade do tempo em que o trabalho deveria ser executado obrigou-nos a uma avaliação mais criteriosa sobre a qualidade dos registros de nascimentos em cada um dos hospitais municipais da região. O estudo foi pensado de maneira a abranger um número expressivo de recém-nascidos e em um período de tempo considerável, **janeiro de 1985 a dezembro de 1995**, para que este tivesse um maior significado estatístico. Só seriam incluídos os hospitais cujos registros possuísem as seguintes características:

- tecnicamente completo e com dados confiáveis durante todo o período a ser coberto pelo estudo.

Dentre os quatro hospitais municipais, apenas um preencheu o que desejávamos, o Hospital de Caridade de São Jerônimo (HCSJ). Com uma taxa de nascimento, ao longo do período de tempo no qual o estudo foi desenvolvido, em torno de 1000 nascimentos/ano. Este número nos possibilitou cobrir 50% dos nascimentos ocorridos na região neste período (considerando uma taxa de natalidade em torno de 2,5% a 3), dados do IBGE de 1991.

Os registros dos demais hospitais avaliados não possuíam as qualidades mínimas necessárias para serem incluídos no estudo, havendo ausência de dados básicos como: peso ao nascimento, medidas do perímetro cefálico e torácico, idade materna, etc. As Unidades Obstétricas dos outros hospitais não haviam funcionado regularmente ao longo dos dez anos.

3.3. Amostra

Os registros hospitalares de 10.592 recém-nascidos (RN), no período de janeiro de 1985 a dezembro de 1995 foram examinados e alguns dados transferidos para uma planilha previamente confeccionada e baseada na utilizada pelo PMDC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As variáveis coletadas foram: idade materna, número de gestações e viabilidade das mesmas (aborto, nativivo, natimorto), vitalidade do feto (nativivo ou natimorto), sexo do concepto, peso ao nascimento, perímetro cefálico e presença de malformação em fetos vivos.

A decisão sobre a seleção dos defeitos congênitos para análise baseou-se na padronização internacional e buscou evitar a inconsistência no diagnóstico de anomalias menores o que poderia tornar os dados pouco confiáveis (Monteleone-Neto *et al*, 1991). Os defeitos congênitos escolhidos fazem parte da lista verificada pelo *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* (ICBDMS), onde em torno de 13 malformações congênitas são monitorizadas em diferentes partes do mundo.

Os defeitos escolhidos estão representados na Tabela 3.1. com suas respectivas frequências ao nascimento na espécie humana.

Tabela 3.1. Anormalidades congênitas e suas frequências

Anencefalia	1/1600
Onfalocele	1/4500
Gastrosquise	1/14000
Hidrocefalia	1/1500
Espinha bífida *	1/5600
Lábio fendido	1/950
Palato fendido	1/2700
Síndrome de Down	1/650

Fonte: ECLAMC – Documento final XXVIII Reunião, 1996.

* Inclui: meningomieloccele, meningocele, mielosquise e mielocistocele.

3.4. Análise dos dados

Os resultados obtidos a partir dos registros hospitalares foram comparados com os dados gerais dos hospitais vinculados ao ECLAMC, e mais especificamente com outros três hospitais geograficamente mais próximos, o Hospital Municipal de Montenegro e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, também vinculados ao programa de vigilância epidemiológica ECLAMC. As frequências foram determinadas em 1/10.000 nascidos vivos.

As comparações entre as características demográficas dos diferentes hospitais foram realizadas utilizando-se o teste do Qui-quadrado com o auxílio do programa SPSS, versão 8.0. Para as comparações entre as frequências das malformações, por serem de ocorrência rara e muito baixas, utilizou-se a distribuição de POISSON, com um *software* desenvolvido pelo prof. Dr. Mário Wagner em 1992, e cedido pelo mesmo como contribuição ao nosso trabalho.

4. Resultados

4.1. Características demográficas da população estudada

Os resultados são oriundos da análise de 10.592 registros de nascimentos ocorridos no Hospital de caridade São Jerônimo (HCSJ), no período entre janeiro de 1985 a dezembro de 1995. Este número corresponde a aproximadamente 50% dos nascimentos esperados para a micro-região carbonífera para este mesmo período, considerando uma taxa de natalidade em 2,5% para estas populações.

As características demográficas da população estudada estão demonstradas na tabela 4.1.

Tabela 4.1. Características demográficas da população hospitalar estudada e de outros hospitais do ECLAMC (1985-1995)

Características demográficas	São Jerônimo		Montenegro		ECLAMC		p
	N	%	N	%	N	%	
Nascimentos	10.592		12.916		389.618		
Nascidos vivos	10.377		12.695		382.419		
Nascidos mortos	138	1,32	221	1,71	7074	1,81	<0,001
Razão sexual masculina	5.487	51,80	6.669	51,63	199.445	51,19	NS
Idade materna >= 35 anos	1.028	9,70	1.297	10,21	40.690	10,64	NS
Primíparas	3.540	33,42	4.537	35,12	133.273	34,20	NS
Múltiparas >= 4	1.868	17,63	2.433	18,83	77.593	19,91	NS
Peso ao nascer <= 2500gr	776	7,32	1.186	9,18	51.168	13,13	<0,001
Malformados vivos	45	0,43	56	0,44	2065	0,54	

Os dados do hospital de São Jerônimo foram comparados com os resultados de um estudo desenvolvido pelo ECLAMC para outros seis hospitais das regiões sul e sudeste do Brasil (Castilla *et al*, 1994) sendo este o único estudo com hospitais localizados em regiões de características geo-sociais similares aos da região em estudo. Foram encontradas

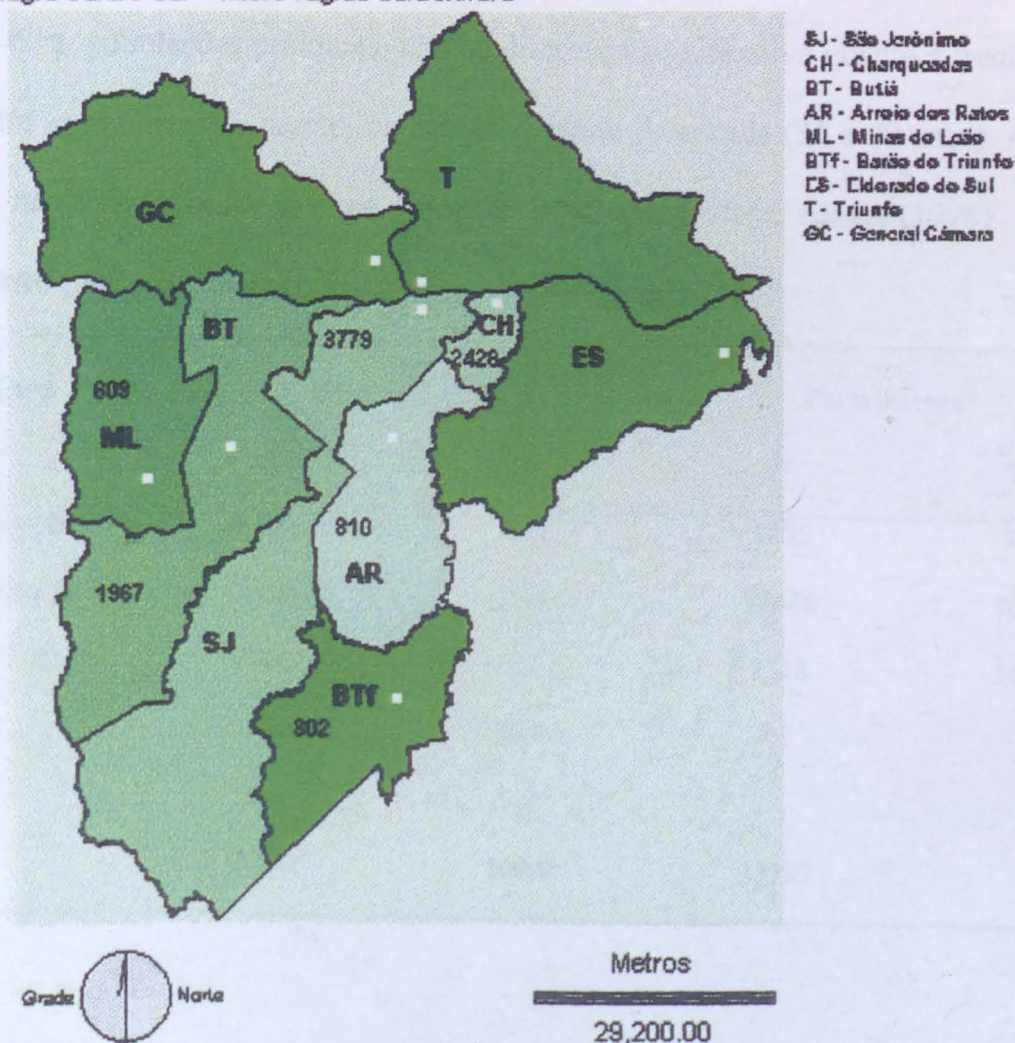
diferenças significativas para nascidos mortos e de baixo peso ao nascimento, ambos com freqüências inferiores ao observado nos outros hospitais.

4.1.1. Nascimentos e procedência

O número de nascimentos e a procedência ocorridos no HCSJ estão demonstrados no mapa 1. 1. Como era de se esperar, a maioria dos nascimentos provêm de SJ, onde localiza-se o HCSJ, sede deste estudo, seguido pelo município vizinho de Charqueadas, dada sua proximidade geográfica e comparando sua área possui uma densidade demográfica superior aos demais.

Mapa 4.1.

Região Centro-Sul - micro-região carbonífera



Fonte: Centro de Recursos IDRISI, 1999. Os números indicam o N de recém-nascidos de cada município

Os nascimentos ocorridos no Hospital de Caridade São Jerônimo de crianças oriundas dos municípios próximos podem ser explicados pelas melhores condições técnicas apresentadas pôr este hospital, bem como às várias mudanças nas políticas de saúde de cada município envolvido, fazendo com que a qualidade dos serviços básicos oferecidos ficasse reduzida. Sendo assim, há um fenômeno migratório regional em direção aos locais com serviços mais estáveis, no caso, o Hospital de São Jerônimo representa para esta região, o modelo adequado (observação pessoal).

4.1.2. Idade materna

Optamos por uma classificação da população em tres classes de idade a partir de nossos dados originais. A tabela 4.2. mostra esta distribuição e os intervalos cobertos. Comparados com populações próximas, não há diferença significativa quanto à frequência de gestações entre as mulheres da região na categoria idade Avançada (35 a 50 anos). As outras faixas etárias não diferem muito com os dados do município de Porto Alegre (1998).

Tabela 4.2. Distribuição etária materna na população amostrada

Faixa etária	São Jerônimo		Porto Alegre*	
	N	%	N	%
Jovem (12 – 18 anos)	1.304	12.7	2205	9.5
Normal (19 – 34 anos)	7.924	77.3	17648	76.1
Avançada (35 – 50 anos)	1.028	9.7	3318	14.3
Total	10.256	96.8		
Perdidos	336	3.2		
Total	10.592	100.0	23193	

* SINASC 1998

4.1.3. Frequência de gestações

Não se observaram diferenças significativas entre dados do presente estudo e os das populações de Montenegro, Triunfo e outros hospitais do ECLAMC, quanto à frequência de gestações entre as mulheres da região dentro da categoria Avançada (35 a 50 anos). As outras faixas etárias não diferem muito com os dados do município de Porto Alegre. A tabela 4.3. demonstra estas variações.

Tabela 4.3. Frequência de gestações

Faixa etária	São Jerônimo		Porto Alegre*	
	N	%	N	%
Gesta 1	3545	33,5	9605	41,4
Gesta 2	2883	27,2	6422	27,7
Gesta 3	1709	16,1	3418	14,7
Gesta > 4	1868	17,6	3731	16,1
Perdidos	587	5,5		
Total	10592	100,0	23193	

* SINASC 1998

4.2. Análise das malformações

Foram observadas discretas diferenças nas frequências dos 8 defeitos escolhidos em comparação com outras regiões próximas: Porto Alegre, Montenegro e dados do ECLAMC. Os valores podem ser observados na tabela 4.4.

Tabela 4.4. Distribuição da frequências entre regiões geograficamente próximas e o ECLAMC^c (1983- 1995)

Procedência	S.Jerônimo		Montenegro		Porto Alegre ^a		ECLAMC		n ^{od}	Distrib.
Nº nascidos vivos	10.377		14.025		62.667		2.595.064			Esp. POISSON 2a= 0,05
Malformação	n	taxa/10 ⁴	n	taxa/10 ⁴	n	taxa/10 ⁴	n	taxa/10 ⁴		
Onfaloccele	1	0,96	1	0,70	24	3,80	610	2,40	2	0 – 6
Gastrosquise	1	0,96	0	0,00	17	2,70	235	0,90	1	0 – 4
Anencefalia	3	2,90	4	2,90	37	5,90	1770	6,80	7	1 – 14
Hidrocefalia	8	7,70	15	10,70	57	9,10	1686	6,50	7	1 – 14
DTN ^b	8	7,70	2	1,40	12	1,90	2354	9,10	9	4 – 17
PalatoFendido	9	8,70	4	2,90	19	3,00	941	3,60	4	0 – 9
Lábio Fendido	5	4,80	21	15,00	76	12,10	2761	10,60	11	4 – 19
Sind. Down	10	9,63	12	8,60	104	16,50	3984	15,40	15	7 – 24
Total	45	43,36	59	42,06	346	55,21	12.462	48,02	48	34 – 63

^a Incluídos os números do HCPA e Santa Casa de Misericórdia.

^b Defeitos de Tubo Neural exceto anencefalia.

^c Dados do ECLAMC pertencem ao Documento Final do ano de 1995.

^d Número esperado de casos pelo ECLAMC para cada um dos defeitos.

Todos os números de malformações observados para o hospital de São Jerônimo estão dentro dos limites esperados considerando-se as frequências observadas pelo ECLAMC na América Latina. Não são diferentes também das taxas observadas em municípios próximos.

Uma análise da distribuição do total de malformados Por município de residência materna mostrou uma maior proporção de crianças com defeitos congênitos filhos de mães residentes em Butiá (8,64%), na época da gestação (Tabela 4.5.). Procuramos verificar se haveria alguma relação entre a localização das minas de carvão e a procedência das mães de

crianças com malformações, o que está apresentado no Mapa 4.2. é interessante observar que a sede do município de Butiá está em uma região de exploração ativa de carvão com minas a céu aberto. Por outro lado, o município de Charqueadas, que também contribui com um número significativo de nascimentos, tem uma proporção relativamente menor de malformados (4,11%) e também está localizado sobre uma região com minas a céu aberto. Quanto às duas outras sedes de municípios, próximas às minas (SJ e AR), seus números, apesar de pequenos, também não mostram excesso de defeitos congênitos.

Tabela 4.5. Proporção de malformados e sua procedência

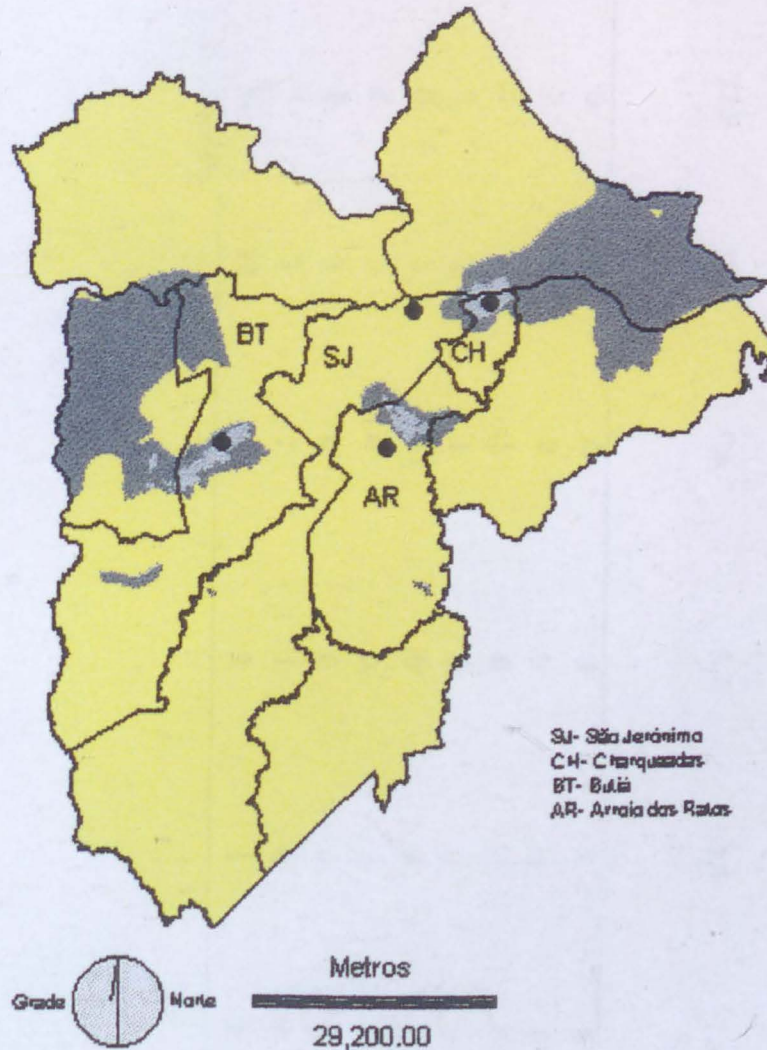
Procedência	Nº nascidos vivos no HCSJ	Malformados*	
		N	%
São Jerônimo	3779	12	0,31
Charqueadas	2428	10	0,41
Butiá	1967	17	0,86
Arroio dos Ratos	810	3	0,37
Minas do Leão	609	2	0,33
Barão do Triunfo	302	1	0,31
Outros	193	0	-
Indeterminados	289	0	0,28
Total	10377	45	0,43

χ^2 incluindo quatro categorias: SJ, CH, Butiá, AR e demais municípios agrupados - 11,14 ; 3gl ; p= 0.011

* Incluem-se aqui, apenas os indivíduos portadores de algumas malformações selecionadas.

O Mapa 4.2. Localização das sedes dos municípios em relação as minas escavadas, representadas no mapa com a cor cinza. As áreas escuras representam as jazidas não escavadas.

Mapa 4.2.



Na Tabela 4.6. está apresentada uma distribuição dos tipos individuais de malformações analisadas por municípios, onde procura-se verificar a existência de algum *cluster* de alguma malformação específica. A análise visual desta distribuição não evidencia aglomeramento de determinada malformação em alguma região específica.

Tabela 4.6. Distribuição dos defeitos congênitos e sua procedência

Procedência	São Jerônimo	Charqueadas	Butiá	A. dos Ratos	M. do Leão	B. Triunfo	Outros	Indeterminado	Total
Nasc. Vivos	3779	2428	1967	810	609	302	193	289	10377
%	35,7	22,9	18,6	7,6	5,7	2,9	1,8	2,7	-
Malformações									
Onfalocele	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Gastrosquise	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Anencefalia	0	1	1	1	0	0	0	0	3
Hidrocefalia	2	3	2	1	0	0	0	0	8
DTN	4	0	4	0	0	0	0	0	8
Palato Fendido	3	2	3	0	0	1	0	0	9
Lábio Fendido	1	1	3	0	0	0	0	0	5
Sínd. de Down	2	3	3	1	1	0	0	0	10
Total	12	10	17	3	2	1	0	0	45

DTN : defeito de fechamento do tubo neural, exceto anencefalia.

Com estes resultados, o que podemos oferecer para uma vigilância epidemiológica futura está apresentado na Tabela 4.7.

Tomando os dados de malformações observadas no período de dez anos como as frequências base para esta região, podemos calcular o número esperado para cada malformação a cada ano usando a distribuição de POISSON. Assim, um aumento repentino de algum defeito congênito em um determinado período de tempo seria detectado e poderia iniciar-se a busca imediata da causa desta alteração.

Tabela 4.7. Vigilância epidemiológica: número de casos observados durante 10 anos e esperados para os próximos anos (taxas por 10.000 nascimentos)

Malformações	1985 - 1995		Próximos anos
	N	Taxa/10 ⁴	Esperado/1000/ ano
	10377		
Onfalocele	1	0,9	0,9
Gastrosquise	1	0,9	0,9
Anencefalia	3	2,9	0,3
Hidrocefalia	8	7,7	0,8
DTN	8	7,7	0,8
Palato fendido	9	8,7	0,9
Lábio Fendido	5	4,8	0,5
Síndrome de Down	10	9,6	1,0

DTN : Defeitos de Fechamento do Tubo Neural, exceto anencefalia.

5. Discussão

5.1. Generalidades ambientais

O termo *Ambiente* é utilizado para definir a interação existente entre as forças naturais, biológicas e físicas presentes em nosso planeta. São capazes de atuar sobre todos os seres vivos. Trata-se de um sistema extremamente complexo resultante das forças naturais e que sofre a contribuição, nem sempre adequada do desenvolvimento humano. As primeiras atuações do homem sobre o ambiente datam do início de nossa história. O domínio do fogo, a domesticação dos animais e o desenvolvimento da atividade agro-pastoril mudaram drasticamente a relação existente entre as espécies e o ambiente. Ironicamente, o mesmo fogo que inicialmente nos aqueceu, começou a nos intoxicar (Strassner and Chyu, 1996). A utilização e o domínio do fogo por nossos antepassados permitiu o crescimento de nosso poder sobre o ambiente, talvez também tenha-nos fornecido o primeiro contato com os resíduos tóxicos resultantes da combustão.

Com a Revolução Industrial novas substâncias nunca antes presentes no planeta, começaram a ser descobertas e lançadas ao ambiente, com objetivo proposital e, às vezes inadvertido, de obter um progresso tecnológico e social.

A água, solo, ar, cadeias alimentares e exposição à radiações tem sido afetadas pela manipulação humana. Não podemos conceber o ambiente moderno sem incluir as contribuições humanas, sejam elas boas ou más. Como qualquer outro adulto e mesmo crianças, a mulher grávida e seu conceito podem ser afetados por agentes ambientais, o binômio mãe –feto está fisiologicamente diferentes de mulheres não gestantes. O ambiente pode ter um efeito na reprodução em qualquer estágio do ciclo reprodutivo. A Tabela 5.1. mostra alguns dos mecanismos que podem afetar o desempenho reprodutivo em nossa espécie.

Tabela 5.1. Mecanismos com conseqüências adversas à reprodução

Estágio	Evento	Efeito	Afetados
Estágio 1	número de gametas inadequado	infertilidade	ambos sexos
Estágio 2	mutações no ADN germinal antes da fertilização, mas capaz de impedi-la	perda precoce, natimorto, MF (teratogênese)	ambos sexos
Estágio 3	efeitos sobre a capacidade fertilizadora do gameta masc.	infertilidade	homem
Estágio 4	ovo fertilizado incapaz de implanta-se no útero	infertilidade	mulher
Estágio 5	desenvolvimento fetal anômalo	natimorto, aborto, MF	mulher ^a
Estágio 6	toxinas no leite materno	anormalidades do desenvolvimento	mulher

Modificado de Strassner and Chyu, *Environment and Pregnancy in Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*, 199

^a – talvez o homem.

A observação de que determinados hidrocarbonetos policíclicos halogenados podem bloquear a ovulogenese ou destruir oócitos, leva-nos a uma aproximação com o objeto de nosso estudo. Pode o carvão mineral em estado primário, por exemplo próximos às minas, ser teratogênico? Os trabalhos até hoje tratam de seus derivados pós-combustão. Os estudos realizados em áreas de risco são escassos e de difícil obtenção. De dois trabalhos recentes realizados na Rússia, Agarkov (1991) e Sidorova (1995), só o primeiro, que analisa a mortalidade infantil em crianças portadoras de defeitos congênitos em condições desfavoráveis de higiene foi conseguido através da BIREME, o outro, cujo título em inglês parecia-nos de maior importância foi impossível de ser conseguido.

5.2. O carvão e seus efeitos ambientais

Em correspondência enviada a minha orientadora pela Dra. Patricia McElhatton, do *The National Teratology Information Service*, Newcastle, Inglaterra. Conforme uma solicitação nossa sobre a existência de estudos nesta área. Sua resposta confirmou nossa observação anterior, não há muitos estudos sobre os efeitos teratogênicos do carvão. Os trabalhos disponíveis são estudos experimentais sobre a utilização de subprodutos da queima do carvão e da sua utilização para o aquecimento de residências e referem-se mais a seu efeito carcinogênico, através da inalação dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA).

Haverá um risco em regiões onde este processo não é utilizado? Nossa população não utiliza este método de obtenção de energia. As cinzas resultantes da combustão do carvão poderiam representar uma forma de agente poluente de alto risco, já que contém HPA. Em nossa história recente, os primeiros relatos dos efeitos poluentes do carvão mineral datam de 1775, quando Percival Pott, na Inglaterra, atribuiu a incidência de tumores genitais em limpadores de chaminés e sua exposição à fuligem (Dipple *et al*, 1984). Os primeiros testes experimentais com produtos provenientes da destilação do carvão foram realizados somente em 1912, por Yamagiwa e Ychigawa (IARC, 1985). Publicados em 1915, estes ensaios mostravam o aparecimento de tumores localizados nas orelhas de coelhos, após sucessivas aplicações desses produtos (Noll, 1993). Que substância existente nestes produtos tinha esta capacidade carcinogênica tão poderosa? Em 1931, foi publicado o isolamento e, posteriormente, a síntese dos Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (Phillips, 1983) sendo considerados atualmente como o maior grupo de carcinogênicos químicos conhecidos (Okutan *et al*, 1994). Após seu isolamento um grande número de testes tem sido desenvolvidos para estudar os efeitos nocivos destes compostos. O efeito carcinogênico dos HPA é bem conhecido, sendo o benzo(a)pireno altamente carcinogênico. A relação entre a poluição por particulados aéreos e alergias é bem conhecida. Os índices elevados de

particulados aéreos de carbono caracterizam os graves problemas de poluição ambiental em cidades desenvolvidas (Baiard, 1995).

Os HPA, como os compostos hetero-aromáticos policíclicos (formados por hetero-átomos como, oxigênio, nitrogênio e enxofre) são formados a partir dos processos pirolíticos, isto é, através da submissão de material orgânico à temperatura superior aos 700^o C. São introduzidos no ambiente através de fontes naturais e humanas, sendo estas as maiores contribuintes. Estudos realizados em roedores através da administração oral e inalação de produtos resultantes da liquefação do carvão, mostra um efeito danoso com alterações do desenvolvimento pulmonar, malformação do diafragma e palato (Springer *et al*, 1986).

Ao HPA são transportados para o organismo humano, via ingestão de água e de alimentos (provenientes de ambientes aquáticos contaminados), inalação ou absorção pela pele (Lee *et al*, 1983).

Há um efeito mutagênico provocado pelos HPA em humanos? Diferentemente dos derivados nitrogenados - que são agentes diretamente mutagênicos – os HPA necessitam de biotransformadores para se tornarem carcino-mutagênicos. Os metabólitos intermediários são os responsáveis pela atividade carcinogênica e são catalisados por reações no citocromo P450. Os epóxidos e diol-epóxidos são considerados os mais ativos. A reação do carbono benzílico do epóxido com o sítio nucleofílico do ADN, seria o evento inicial (Noll, 1993). A associação entre dois bio-marcadores deste citocromo P450IA1 (**CYP1A1 mARN**) e o polimorfismo genético **CYP1A1 MspI RFLP** com a bio-ativação dos PHA na placenta humana, foi testada recentemente, sem que se achasse evidências do aumento dos níveis de PHA –ADN aduto na placenta de crianças portadoras do bio-marcador **CYP1A1 mARN**, o que já havia sido encontrado no tecido pulmonar. Os portadores do polimorfismo com sítio de restrição **CYP1A1 MspI**, ao contrário daqueles sem o sítio, mostraram níveis mais elevados de PHA-ADN aduto no tecido placentário, demonstrando assim a implicação de um fator

genético na variação individual de resposta ao dano no ADN provocado pelos PHA na placenta (Whyatt *et al*, 1998). A explicação parcial oferecida por estes autores seria a de que o fato deve-se, a expressão coordenada no tecido pulmonar da enzima epóxido hidrolase e *CYP1A1*. Esta enzima está envolvida no metabolismo dos epóxidos, que como já referido, são uns dos metabólicos responsáveis pelo efeito carcinogénico dos PHA.

A avaliação de aberrações cromossômicas *in vitro* como ferramenta de medição dos prováveis efeitos deletérios de agentes ambientais já tem mais de 30 anos. Em um trabalho de 1982, Léonard alertava para os cuidados que deveríamos ter ao extrapolar resultados obtidos em espécies diferentes. Obviamente a metodologia foi aperfeiçoada e hoje já podemos medir com mais propriedade os efeitos de determinado agente mutagênico.

São poucos os estudos realizados em trabalhadores de minas, os resultados de Srám *et al* (1985) mostravam um aumento no número de alterações cromossômicas entre mineiros de duas plantas extratoras e controles. Os resultados de Al Sabit *et al* (1992) também revelaram aumento de danos nos cromossomos de mineiros da Eslovênia.

De grande importância são os estudos realizados por Agostini *et al* (1996) em Criciúma, Santa Catarina em mineiros. Diferentemente dos trabalhadores analisados por Srám (1985), os de Criciúma trabalham em minas de extração subterrânea. Os dados baseiam-se na avaliação de anormalidades cromossômicas e índice mitótico em cultura de linfócitos e micronúcleos em células da mucosa oral. Os resultados sugerem risco de dano genético, porém não estabelecem risco para a prole destes mineiros. Entre 1982-1984 houve um rumor de anencefalia nesta região, mas o ECLAMC não possui dados que o comprovem efeito teratogênico (Castilla, comunicação pessoal).

A inalação dos HPA e sua toxicidade é um fato conhecido. Em nosso estado, a região de Candiota, localizada na região da Campanha, distante aproximadamente uns 400Km de

Porto Alegre, possui duas usinas termelétricas Candiota I e II, onde são observadas grandes emissões de cinzas resultantes da combustão de carvão mineral.

Os trabalhos desenvolvidos por Silva (1999), em roedores do gênero *Ctenomys torquatus* (Tuco-tuco) habitante comum desta região e de outras áreas, utilizando como marcador o ensaio cometa e o teste dos micronúcleos, são pioneiros e de extrema relevância. Seus resultados mostraram que há um aumento no número de alterações no ADN e presença de lesões em determinados órgãos destes roedores nas áreas de extração de carvão quando comparados com os roedores controles de outras áreas. Ela sugere que o biomonitoramento seja uma ferramenta na prevenção do dano ambiental. Não há relato de estudos em humanos na região.

A termelétrica do Jacuí, localizada a menos de 10 Km de Charqueadas, poderia ser uma fonte contaminante de características semelhantes. As demais condições de solo e água da região foram analisadas pelos demais grupos envolvidos no Projeto Carvão.

5.3. Vigilância epidemiológica de defeitos congênitos: uma visão histórica

Desde o início de nossa história cultural, o nascimento de uma criança portadora de defeitos congênitos mobilizava em nossos antepassados profundos sentimentos de culpa e medo. A crença de que entidades sobrenaturais fossem as genitoras de tais bebês era grandemente difundida nas mais variadas culturas. Ainda hoje, algumas pessoas, mesmo em nosso meio, atribuem a estas forças a origem dos problemas nos fetos. É de nosso conhecimento que eventos ocorridos durante a gestação, como o desejo das mães por determinados alimentos, sustos e outras barbaridades, podem ser consideradas como causadoras de defeitos congênitos. Em uma recente tese de doutorado este assunto foi debatido de forma muito interessante (Garcias, 1999).

A representação artística de indivíduos portadores de malformações era e ainda podemos encontrar fragmentos na arte contemporânea, uma forma de registrar estes fenômenos (Kunze & Nippert, 1986).

Em nosso século, mais precisamente nos meados dos anos 60, a tragédia da talidomida, fez com que vários grupos em diversos países passassem a criar mecanismos mais efetivos de vigilância para defeitos congênitos, já que por primeira vez a associação entre um defeito congênito e uma substância como provável causadora estava sendo verificada, como forma de prevenir o aparecimento dos mesmos.

Atualmente uma série de métodos descritivos e analíticos estão à disposição da comunidade interessada (ECLAMC).

5.4. O Projeto PADTC na micro-região carbonífera do RS

Como já anteriormente apresentado, este grupo pretendia estabelecer os riscos populacionais da extração do carvão na região referida. Um vasto grupo de profissionais das mais variadas áreas científicas, cobriu as cidades e municípios próximos às jazidas.

Seríamos capazes de determinar os riscos ambientais provocados pela extração do carvão mineral? O problema da contaminação ambiental e seus efeitos adversos na saúde da população tem sido o objetivo de vários estudos e isto constitui uma preocupação constante, chegando às vezes muito próximo da “paranóia coletiva”. Os riscos biológicos dos contaminantes ambientais traduzem-se através dos seus efeitos na reprodução agindo sobre o ciclo celular de forma muitas vezes sutis. A infertilidade, o aumento do número de abortos espontâneos, baixo peso ao nascimento e a ocorrência de defeitos congênitos na prole de mães expostas (Hemminki *et al*, 1980).

Embora um grande número de estudos tenha sido desenvolvido supondo um rol de agentes químicos causadores dos defeitos congênitos, poucos foram capazes de identificar o efeito específico desses agentes. Um exemplo histórico pode ser mencionado, o da Baía de Minamata no Japão. A contaminação dos peixes pelo mercúrio e seu conseqüente consumo levou ao aparecimento de crianças portadoras de malformações do sistema nervoso central (Harada, 1978). A contaminação da água por agentes químicos como: nitratos, solventes orgânicos cloridratados, arsênico, e outros, foram objeto de estudo como prováveis fatores etiológicos de defeitos congênitos (Dorsch *et al*, 1984, Zierler *et al*, 1988).

A observação empírica de determinado fenômeno, por exemplo aumento do número de crianças malformadas, e sua relação com um contaminante ambiental, muitas vezes uma fantasia coletiva criada a partir de populações não bem informadas é um risco maior que a própria presença de um possível agente contaminante.

O episódio bem conhecido em nosso País é o de Cubatão, São Paulo, que desde o início dos anos 80 é conhecida como uma das áreas de maior índice de poluição do mundo (Monteleone-Neto *et al*, 1985). Nesta época, através de denúncias de políticos locais, soube-se que a ocorrência incomum de vários casos de anencefalia, aumento da mortalidade infantil, etc. Em 1990, um estudo foi iniciado pela força tarefa do ECLAMC com o objetivo de averiguar a existência de um *cluster* geográfico para anormalidades congênitas na municipalidade de Cubatão. Os resultados publicados em 1994, afastaram a suspeita de uma elevada taxa de anencefalia, defeitos de tubo neural ou outras malformações maiores (Monteleone-Neto & Castilla, 1994). Este episódio nos mostra a importância de que estudos e registros neonatais adequados devem ser o objetivo de todo sistema de vigilância epidemiológica.

Os efeitos de outros produtos, principalmente de derivados petroquímicos tem sido avaliados em várias partes do mundo. Datubo-Brown (1989), consideraram a hipótese de que os defeitos orofaciais registrados em um hospital universitário de Port Harcourt, Nigéria, em sua maioria provinham de áreas com alta concentração de refinarias de petróleo. Na Suécia, Axelsson & Molin (1988) avaliaram a provável relação de contaminantes de indústrias petroquímicas e possíveis danos na gestação. Seus resultados não suportam a hipótese de correlação positiva.

Recentemente, um trabalho efetuado na região de Triunfo e Montenegro na região do polo petroquímico, com base nos dados hospitalares do ECLAMC, não encontrou evidências de aumento nas frequências de defeitos congênitos em um período de tempo semelhante ao nosso estudo (Minussi *et al*, 2000). O ECLAMC já produziu mais de um informe para esta região baseado nas tendências temporais e com resultados negativos (Camelo, 1994).

5.5. Estudos ambientais: como superamos as dificuldades

A grande dificuldade encontrada em estudos epidemiológicos ambientais são as dificuldades encontradas na determinação já que muitos fatores de confusão estão presentes em regiões muito extensas e com grande número de pessoas. Os resultados negativos de alguns estudos muitas vezes não são considerados, pois estão envolvidos outros interesses que não só os científicos, basta lembrar a polêmica dos transgênicos ocorrida recentemente em nosso Estado. Os resultados do estudo de Cubatão talvez não tenham sido do agrado de todos. O controle correto de determinadas variáveis de confusão podem melhorar em muito a qualidade do estudo.

Em nosso estudo os problemas encontrados eram de natureza estrutural. Sabíamos que variáveis deveriam ser controladas e que estratégias deveríamos usar, porém não imaginamos que a qualidade dos registros hospitalares seria de tão má qualidade. A decisão de limitar a um número reduzido de defeitos congênitos e mais uma síndrome conhecida, no caso a síndrome de Down por ser de reconhecimento relativamente fácil e servir como um medidor da qualidade dos registros de determinado hospital, deve-se ao fato de que a relativa variabilidade de frequências encontradas entre os diferentes estudos, deve-se também à inconsistência de diagnósticos das malformações menores. Isto fez com que se padronizasse a observação de apenas alguns defeitos, semelhante ao que é desenvolvido pelo *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)*, atualmente com sede em Roma e responsável pelo controle de vários programas de monitoramento de malformações congênitas (Monteleone-Neto *et al*, 1991).

Embora tenha-se optado pelos registros de apenas um hospital da região, como já referi antes devido às qualidades de seus registros, o número de nascimentos aí ocorridos durante o período do estudo foram representativos para o total de nascimentos/ano para os quatro municípios. Do total de habitantes da região, aproximadamente 75.000 segundo o

censo de 1991, e com uma taxa de nascimentos esperada em torno de 2,5%, mais de 10% havia nascido no HCSJ, durante os anos de 1985 a 1995, este fato confere poder estatístico ao analisarmos os dados.

5.5.1. A população e suas características demográficas

Algumas características populacionais e de interesse para traçar o perfil reprodutivo foram registradas. A Tabela 4.1. mostra com clareza estes dados. Quando foram comparadas às populações próximas, cujos dados estavam disponíveis, observamos que apenas dois tiveram significado estatístico: nascidos mortos ($p < 0,001$) e peso ao nascer $< 2500\text{gr}$ ($p < 0,001$).

Considerando os dados da literatura que afirmam uma maior taxa de baixo peso em recém-nascidos de regiões de risco (Berry and Bove, 1997), nossos dados mostraram-se contrários inclusive das populações hospitalares próximas, como Montenegro e Porto Alegre. Podemos considerar uma população com melhores condições sócio-econômicas? Provavelmente, porém estudos posteriores devem ser executados.

O número mais baixo de recém-nascidos mortos pode também, ser a expressão de melhores condições básicas de saúde nesta população, com taxas de morte neo e pré-natal próximas aos países desenvolvidos (1,3/10.000) ou estamos frente ao subregistro dessas mortes.

Os dados referentes a idade materna (> 35 anos) e ao número de gestações não mostraram diferenças das populações de Montenegro e Porto Alegre, mais uma vez demonstrando a semelhança entre estas populações. Um outro dado que nos parece importante ressaltar quanto a semelhança destas populações é o fato de que, ao agruparmos as mães por faixas etárias obtivemos dados muito parecidos, reforçando a qualidade de nossos dados.

5.6. Os defeitos congênitos estudados

A escolha destes sete defeitos congênitos (DC) deve-se, como já referido, ao seu mais fácil diagnóstico, mesmo por profissionais não treinados em dismorfologia e também pela possibilidade de podermos considerá-los isoladamente como não pertencentes a algum padrão de malformações múltiplas, como nas MAC, referidas na introdução. Ambos, DC e MAC, possuem heterogeneidade etiológica (Martinez-Frías et al, 1989). Isto funcionaria como um controlador frente a tantas variáveis ambientais, algumas com risco de serem agentes contaminantes, principalmente numa área de risco. A escolha de defeitos isolados em vivos permite um certo grau de confiabilidade, porém não é o ideal.

5.6.1. Onfalocele

Caracteriza-se por ser um defeito da parede abdominal, envolvendo o cordão umbilical coberta por uma membrana amniótica externamente e por peritônio internamente. Seu interior contém intestino e outros órgãos abdominais.

As taxas de nascimentos de crianças com este defeito mostram-se homogêneas em toda América Latina (AL), variando em nossa região de 1,53 a 2,23/10⁴.

O número de casos de bebês nascidos no HCSJ (1), ficou dentro do intervalo de POISSON, que foi de 0 a 6 casos para o período estudado, e não demonstrou diferença com o hospital de Montenegro, já que o número de recém-nascidos é semelhante como pode ser observado na Tabela 4.

5.6.2. Gastrosquise

Diferentemente da onfalocele, este outro defeito da parede abdominal não envolve o cordão umbilical, é paramedial e não possui nenhuma membrana de cobertura, fazendo com que o intestino e muitas vezes o fígado estejam exteriorizados. Nosso país apresenta a maior

taxa para a AL, concorrendo com isto as regiões Sudeste e Sul. As taxas variam de 0,61 a $1,82/10^4$. É um defeito que tem apresentado uma tendência de aumento secular, que pode estar associada a uma melhor capacidade diagnóstica. Em nosso hospital de estudo houve um único caso nos dez anos do estudo. O hospital mais próximo vinculado ao ECLAMC, o de Montenegro, não teve nenhum caso no mesmo período. Devido a natureza do defeito e sua gravidade, não cremos na existência de sub-registro nestes hospitais. A taxa ficou dentro do intervalo de POISSON, 0 a 4 casos.

5.6.3. Anencefalia

Trata-se de um defeito no desenvolvimento do crânio e do cérebro, parcial ou totalmente ausentes, que resulta do fechamento anormal do tubo neural em sua porção cefálica. Possui heterogeneidade etiológica e fenotípica (Khoury *et al*, 1982). A variação geográfica, temporal secular e sazonal de sua frequência e a associação com o nível sócio-econômico baixo, evidenciam a importância de fatores ambientais. Na América do Sul registram-se três aglomerados (*clusters*), Paraguai e regiões Centro e Norte da Argentina, costa do Caribe e regiões Centro-Sul do Chile. As taxas para a região Sul do Brasil, Uruguai e Sul da Argentina, são semelhantes e ficam em torno de 2,89 a $3,93/10^4$ (Castilla *et al*, 1995). Em nosso estudo, o número de casos de anencefalia observados no HCSJ (3) durante o período de dez anos, ficaram dentro das taxas previstas para os hospitais da região. A distribuição de POISSON mostrou um intervalo de 1 a 14 casos, portanto o número de casos está dentro do intervalo.

5.6.4. Hidrocefalia

Trata-se de um defeito congênito muitas vezes não detectado ao nascimento, principalmente se levarmos em conta o local de nascimento e o período estudado. Há um

marcado aumento em nosso continente no número de casos e que pode estar relacionado ao melhor diagnóstico ultrasonográfico pré-natal. Em nosso país, a região Sudeste possui uma taxa elevada (5,14 a 9,40/10⁴), enquanto que na região Sul, a taxa está em 3,64 a 5,13/10⁴.

Com 8 casos registrados no HCSJ, não houve diferença em relação aos hospitais da região. O intervalo de POISSON foi de 1 a 14 casos.

5.6.5. Defeitos de fechamento do tubo neural (DTN)

Decidimos incluir aqui os outros defeitos que não a anencefalia, ou sejam, encefalocelos e espinha bífida (meningocele, mielomeningocele, etc.), embora comportem-se de maneira semelhante do ponto de vista clínico e epidemiológico, o que não é muito aceito por alguns (Castilla *et al*, 1995). Sabemos que em países com altas taxas, o uso do ácido fólico ou folatos na dieta, reduz muito a ocorrência, principalmente para espinha bífida e provavelmente para os outros DTN.

A prevalência ao nascimento varia para cada um defeitos estudados isoladamente, quando agrupados sua taxa geral no ECLAMC é de 9,1/10⁴. No nosso estudo o número de casos foi 8, com distribuição heterogênea entre os locais de origem das crianças. A taxa não variou muito em relação ao total do ECLAMC e o intervalo de POISSON estabeleceu um número de casos entre 4 e 17.

5.6.6. Palato fendido

Esta malformação do palato mole e/ou duro caracteriza-se por uma fenda medial devido ao não fechamento adequado dos processos palatinos laterais. Tem etiologia e comportamento epidemiológico distintos do lábio fendido isolado. Sua prevalência ao nascimento em nossa região está em torno de 2,41 a 3,08/10⁴. A região Sudeste apresenta taxas mais altas. Não há verificação de aglomerados regionais. O número de casos em nosso

estudo ficou acima do esperado, porém com o limite máximo de POISSON em 9 casos e o mínimo de zero.

5.6.7. Lábio fendido

Esta anomalia congênita caracteriza-se pela presença de uma fenda facial, uni ou bilateral, paramedial, tem extensão variável e diversas classificações clínico-patológicas. Pode ou não ser acompanhada de fenda palatina. Tem uma característica distribuição em nosso continente, com maior concentração de casos no oeste do continente, zonas de altitude elevada e etnia indo-americana. A região de nosso estado apresenta índices que variam de 9,72 a 11,89/10⁴, enquanto que as regiões andinas tem taxas de 11,90 a 26,32/10⁴. O número de casos esperados para a população estudada era de 11 casos, o nosso hospital teve 5 casos e está dentro do intervalo de POISSON, com 4 a 19 casos.

5.6.8. Síndrome de Down

O uso da síndrome de Down, patologia de etiologia cromossômica, como parâmetro para detecção da boa qualidade dos dados é um procedimento de praxe. Trata-se de uma entidade de alto interesse em saúde pública. Com tendências seculares bem estabelecidas, sua relação com a idade materna avançada, permite-nos traçar o perfil epidemiológico de determinada população e sua relação à saúde reprodutiva. Sabemos que em nosso continente que as mulheres de 40 anos ou mais contribuem com 2% dos nascimentos e com 40% dos casos de síndrome de Down (Castilla *et al*, 1996).

O número de crianças portadoras de síndrome de Down, nascidas no HCSJ (10) não foi muito diferente das populações próximas. Quanto a sua distribuição com relação a faixa etária não houve possibilidade de correção para este dado. Provavelmente devido às semelhanças demográficas entre as populações comparadas esperamos dados semelhantes ao

resto dos hospitais. Com uma taxa de $15,4 / 10^4$ para o total do ECLAMC, o número de casos (10) ficou dentro dos limites determinados por POISSON , de 7 a 24 casos, com um número de 15 casos esperados.

5.7. Distribuição dos malformados por município

Ao analisarmos visualmente os dados da Tabela 4.5., observamos que o município de Butiá contribuindo com o terceiro lugar em número de nascimentos (18,6 %), apresenta 17 malformados, podendo-se pensar em algum risco teratogênico aí localizado. Mas se considerarmos cada um defeitos isoladamente (Tabela 4.6.) veremos que a distribuição assemelha-se a São Jerônimo e Charqueadas, com pequenas variações pontuais ao longo dos 10 anos.

O município de Butiá tem a sua sede sobre uma jazida com extração ativa, há depósitos de resíduos próximos às zonas urbanas, com algumas vilas diretamente assentadas nestas regiões. Estariam estas populações em maior risco? Provavelmente as condições básicas de saúde desta população está comprometida, as condições do solo e água próximas às áreas de despejo tem alto risco de serem contaminadas. O fato de não termos tido acesso ao local exato de origem de cada uma das mães, por exemplo, bairro, distrito ou rua, pode ter diminuído nosso poder de comparação em relação às áreas de maior risco.

Devido ao pouco número de casos levantados e a própria estrutura do estudo, dadas as condições em que foi iniciado, não temos como afastar a possibilidade de que esta seja uma zona de risco, o que deve ser melhor examinado em investigações futuras.

A possibilidade de estabelecer uma previsão dos próximos eventos, através da metodologia utilizada pelo ECLAMC, Tabela 4.7., definindo o número de casos esperados para os próximos anos, permite a esta população e aos serviços de vigilância sanitária monitorar a ocorrência de alarmes nesta região e estabelecer estratégias de controle frente a um eventual agente ambiental teratogênico.

5.8. Conclusões e perspectivas

Em conclusão nosso estudo demonstrou, de uma maneira geral, que as frequências das malformações congênitas selecionadas estão dentro do esperado para a população do Rio Grande do Sul e América Latina. Desta forma, não há evidência de um dano teratogênico maior nesta região. Por outro lado, uma proporção maior de crianças portadoras de defeitos congênitos oriundas de Butiá, ainda que possa ser apenas um evento casual, deve ser monitorada em investigações posteriores, especialmente em relação aos locais de residência das mães dos afetados. Uma determinação mais aproximada dos locais de moradia e sua relação com as áreas de escavação e de resíduos permitirá uma avaliação mais precisa dos riscos.

A vigilância de DTN nestas regiões será de vital importância não só para o monitoramento, mas também para o emprego de políticas de saúde que levem em consideração medidas de prevenção primária destes defeitos congênitos.

As características demográficas são muito semelhantes entre as populações analisadas. As taxas baixas de natimortalidade e de baixo peso ao nascimento podem refletir boas condições de saúde da região, ou falhas nos registros hospitalares.

Através deste estudo foi possível montar uma base de dados para monitoramento das frequências de defeitos congênitos nos próximos anos e esforços devem ser realizados para que se estabeleça o controle periódico das taxas de MF nesta região, já que há um projeto de expansão das termelétricas no nosso estado.

A associação com grupos que já vem desenvolvendo estudos com outras espécies irá produzir um perfil verdadeiramente completo de toda esta região.

A conscientização dos administradores e o uso racional dos resultados das investigações só virão beneficiar à comunidade.

Referências Bibliográficas

- Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. New York: Plenum Medical Book Company; 1990.
- Agarkov VI, Dotsenko TM, Shterliaev VN, Buteva LV, Severin GK, Pivneva TI, et al. Mortality among infants with congenital anomalies in unfavorable hygienic conditions. *Gig Sanit* 1991;12:41-3.
- Agostini JMS, Otto PA, Wajntal A. Chromosome damage in underground coal miners: detection by conventional cytogenetic techniques and by submitting lymphocytes of unexposed individuals to plasma from at-risk groups. *Br J Genet* 1996;19(4):641-46.
- Al-Sabti L, Lloyd DB, Edwards AA, Stegnar C. A survey of lymphocytes chromosomal damage in Slovenian workers exposed to occupational clastogens. *Mutat Res* 1992; 280: 215-223.
- Axelsson G, Molin Y. Outcome of pregnancy among woman living near petrochemical industries in Sweden. *Int J Epidemiol* 1988;17(2):363-69.
- Baiard C. Environmental chemistry. New York: W.H. Freeman and Company; 1995.
- Berry M, Bove F. Birth weight reduction associated with residence near a hazardous waste landfill. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (8):856-861.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Paz JE, Orioli IM. Prevención primaria de los defectos congénitos. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1996.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Paz JE. Atlas geográfico de las malformaciones congénitas en sudamérica. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1995.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS. The surveillance of birth defects in south-American: I- the search for time clusters. *Epidemics. Advances in mutagenesis research*, vol II.191-209.
- Castilla EE, Orioli IM. El estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas, ECLAMC/MONITOR. *Interciencia* 1983;8:271-78.

- Chu I, Villeneuve DC, Valli VE, Black WD, Robinson K, Beyrouthy P. A teratological assessment of coal liquefaction products in the rat. *J Appl Toxicol* 1990;10(6):411-16.
- Datubo-Brown DD, Kejeh BM. Congenital cleft deformities in rivers state off Nigeria: is there any association with environmental pollution? *J R Coll Surg Edimb* 1989;34:329-31.
- Dipple A, Moscher RC, Bigger CAH. Polynuclear aromatic carcinogens. In: Searle CE, editor. *Chemical carcinogens*. Washington: American Chemical Society; 1993. p.41-163. apud Vale MGR. *Hidrocarbonetos poliaromáticos em derivados de carvão brasileiro*. Porto Alegre: UFRGS; 1997,194p. Exame de qualificação- Programa de pós-graduação em engenharia metalúrgica e dos materiais (PPGEM), UFRGS.
- Documentos do Museu do Carvão, Prefeitura de Arroio dos Ratos; 1999.
- Dorsch MM, Scragg RKR, McMichael AJ, Baghurst PA, Dyer KF. Congenital malformation and maternal drinking water supply in rural south Australia: a case control study. *Am J Epidemiol* 1984;119:473-86.
- ECLAMC. Documento final XXVIII reunião; 1996.
- ECLAMC. Manual operacional; 1995.
- ECLAMC. Relatório anual; 1997.
- Fonseca WVC, Alencar AJC, Mota FSB, Coelho HLL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 1991;338:56.
- Friedman JM. Teratogens and growth. *Growth Gen Horm* 1987;3(4):6.
- Garcias GL. Situação atual dos nascimentos da cidade de Pelotas e nível de compreensão popular da causalidade das malformações congênicas. Dissertação (doutorado) programa de pós-graduação em genética e biologia molecular, UFRGS; 1999.

- Gonzales CH, Marques-dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, Da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998;351:1624-27.
- Gonzales CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-dias MJ. Limb deficiency with or without Möebius syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998;338(26):1881-85.
- Hemmink K, Saloniemi Y, Luonna K, Salonen T, Partunen T, Vainio K. Transplacental carcinogens and mutagens: childhood cancer, malformations and abortions as risk indicators. *J Toxicol Environ Health* 1980;6:1115-25.
- IDRISI: the idrisi project [computer program]. Version 2.010. St. Worcester (MA): University Graduate School of Geography; 1998.
- IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans, 1985;35.
- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations: etiological factors and their role in prevention. *N Engl J Med* 1983; 308(Pt1): 424-31.
- Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982;115:538-48.
- Kunze J, Nippert I. Genetics and malformationa in art. Berlin; Grosse Verlage; 1986.
- Lee ML, Vassilaros DL, Later DW. Cappillary column gas chromatography of environmental polycyclic aromatic compounds. In: Albaigis J, Frei RW, Merien E, editors. Chemistry and analysis of hidrocarbons in teh environment. New York: Gordon & Breach Scienee; 1993.
- Léonard A, Deknudt GH, Léonard ED, Decat G. Chromosome aberrations in employees from fossil-fueles and nuclear-power plants. *Mutat Res* 1984;138:205-12.

- Léonard A, Fabry L, Deknudt GH, Decat G. Chromosome aberrations as a measure of mutagenesis: cytogenetic extrapolation from animal to man. *Cytogenet Cell Genet* 1982;33:107-13.
- Lopez-Camelo J. Informe para a Fundação Estadual de Proteção Ambiental (FEPAM)- Instituto Multidisciplinário de Biologia Celular (IMBICE); 1994, La Plata, Argentina.
- Martinez-Frías ML, Frías JL, Salvador J. Clinical/epidemiological analysis of malformations. *Am J Med Genet* 1989;35:121-25.
- Monteleone-Neto R, Castilla EE, Lopez-Camelo JS. Reconhecimento do efeito teratogênico sobre o homem. In: Rabello-Gay MN, Rodrigues MAR, Monteleone-Neto R, editors. *Mutagênese, carcinogênese e teratogênese: métodos e critérios de avaliação*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 1991.
- Monteleone-Neto R, Castilla EE. Apparently normal frequency of congenital anomalies in the highly polluted town of Cubatão, Brazil. *Am J Med Genet* 1994;52:319-23.
- Mumford JL, Lee X, Lewtas J, Young TL, Santella RM. DNA adducts as biomarkers for assessing exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in tissues from Xuan Wei women with high exposure to coal combustion emission and high lung cancer mortality. *Environ Health Perspect* 1993;99:83-7.
- Nenot JC. Overview of the radiological accidents in the world, updated december 1989. *Int Radiat Biol* 1990;57: 1073-85.
- Noll IB. Avaliação da contaminação de carnes por hidrocarbonetos aromáticos. Dissertação (doutorado) Instituto de tecnologia de alimentos. Campinas: UNICAMP; 1993.
- Okutan N, Dilek D, Citiroglu M, Ekinçi E. Polycyclic aromatic compounds detected in pyrolysis residues of seyitomer oil shale and lignite. *Environ Technol* 1994;15:333-42.
- Oliveira LM. Fatores de risco para malformações congênitas, baixo peso ao nascimento e perdas gestacionais na população dos municípios de Montenegro e Triunfo, RS.

Dissertação (mestrado) programa de pós-graduação em genética e biologia molecular, UFRGS; 2000.

Phillips DH. Nature, 303:468. apud Vale MGR. Hidrocarbonetos poliaromáticos em derivados de carvão brasileiro. Porto Alegre: UFRGS; 1997,194p. Exame de qualificação- Programa de pós-graduação em engenharia metalúrgica e dos materiais (PPGEM), UFRGS.

Prá-saber: informações de interesse à saúde. Secretaria municipal de saúde, Centro de vigilância em saúde, Equipe de informação em saúde. Porto Alegre, RS: CEDIS; 1999, v4. n2 (out).

Rabello-Gay MN, Rodrigues MAR, Monteleone-Neto R. Mutagênese, teratogênese e carcinogênese: métodos e critérios de avaliação. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 1991.

Rom WN. Effects of lead on reproduction. In proceedings of a workshop on methodology for assessing reproductive hazards in the workplace. Infante PF, Legator MS, editors - DHHS, NIOSH publication n° 81-100, p. 33-42. U. S. Department of health and human services, Washington, D.C.

Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino MTV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13(2):147-51.

Silva J. Biomonitoramento de regiões mineradoras de carvão do Rio Grande do Sul – avaliação da genotoxicidade através de roedores nativos. Tese (Doutorado) programa de pós-graduação em genética e biologia molecular, UFRGS, 1999.

Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. Baltimore: John Hopkins University Press; 1992.

- Smithells RW, Newman CGH. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992;29:716-23.
- Springer DL, Hackett PL, Miller RA, Buschbom RL. Lung development and postnatal survival for rats exposed *In utero* to a high-boiling coal liquid. *J Appl Toxicol* 1986;6(2):129-33.
- Šrám RJ, Holá N, Kotesovec F, Vávra R. Chromosomal abnormalities in soft coal open-cast mining workers. *Mutat Res* 1985;144:271-75.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. Human malformations and related anomalies. New York:Oxford University Press; 1993.
- Strassner HT, Chyu JK. Environment and pregnancy. In: Buttino L, Elkayam U, Evans M, Galbraith RM, Gall SA, Sibai BM, editors. Principles e practice of medical therapy in pregnancy. Stamford: Appleton e Lange;1998. p.78-98.
- Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993;47:724-43.
- WHO. Guidelines for the development of national programmes for monitoring birth defects, Hereditary disease programme, World Health Organization. Rome; 1993.
- WHO. World atlas of birth defects, Human genetics programme, World Health Organization. Rome; 1998.
- Whyatt RM, Bell DA, Jedrychowski W, Santella RM, Garte SJ, Cosma G, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon - DNA adducts in human placenta and modulation by CYP1A1 induction and genotype. *Carcinogenesis* 1998;19(8):1389-92.
- Wilson JG. Current status of teratology. In: Wilson JG, Fraser FC, editors. The hand book of teratology. New York: Plenum Press; 1977.

Zangar RC, Springer DL, Buschbom RL, Mahlum DD. Comparison of fetotoxic effects of a dermally applied complex organic mixture in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1989;13:662-69.

Zierler S, Theodore M, Cohen A, Rothman KJ. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int J Epidemiol* 1988; 17(3): 589-94.

ANEXOS

PROJETO CARVÃO

Nº	Registro	Idade Materna	Gesta	NV/NM	Procedência	Sexo	Peso	PC	Estatura	Malformação
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										

Hospital / Localidade

Nascimentos do dia

Responsável



Impressão: Gráfica UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2705 - 1º andar
Fone: 3 16 5088 Fax: 3 16 5083 - Porto Alegre - RS
E-mail: grafica@vortex.ufrgs.br