



UNIVERSIDADE
FEDERAL
DE PERNAMBUCO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

EPIDEMIOLOGIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNTAS E A INFLUÊNCIA DE FATORES SÓCIO-AMBIENTAIS NO ESTADO DA PARAÍBA

Aluna: Renata Grigorio Silva Gomes

Orientador: Prof.Dr. Luiz Bezerra de Carvalho Junior

Co-orientador: Profa. Dra. Sandra da Silva Mattos

**Recife-PE
2016**

RENATA GRIGORIO SILVA GOMES

**Epidemiologia das Cardiopatias Congênitas e a Influência de Fatores
sócio-ambientais no Estado da Paraíba**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biologia Aplicada à Saúde, do Laboratório de
Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal
de Pernambuco, como requisito para a obtenção do
título de Doutora em Biologia Aplicada à Saúde.

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Bezerra de Carvalho Junior

Departamento de Bioquímica, CCB/UFPE;

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA.

Co-orientador:

Profa. Dra. Sandra da Silva Mattos

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA.

Recife-PE

2016

Catálogo na fonte
Elaine Barroso
CRB 1728

Gomes, Renata Grigório Silva

Epidemiologia das cardiopatias congênitas e a influência de fatores sócio-ambientais no Estado da Paraíba / Renata Grigório Silva Gomes- Recife: O Autor, 2016.

96 folhas : il., fig., tab.

Orientador: Luiz Bezerra de Carvalho Júnior

Coorientadora: Sandra da Silva Mattos

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.

Centro de Biociências. Biologia Aplicada à Saúde, 2016.

Inclui referências

- 1. Cardiopatias congênitas 2. Epidemiologia 3. Paraíba I. Carvalho Júnior, Luiz Bezerra de (orientador) II. Mattos, Sandra da Silva (coorientadora) III. Título**

616.12

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2017-153

RENATA GRIGORIO SILVA GOMES

**Epidemiologia das Cardiopatias Congênitas e a Influência de Fatores
sócio-ambientais no Estado da Paraíba**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovado(a) em: 21/12/2016

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Enéas Ricardo de Moraes Gomes
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Prof. Dr. Jones Oliveira de Albuquerque
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

Prof. Dr. Luciano Bezerra Gomes
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

A Deus

por me conduzir ao longo desta
caminhada, sempre me dando forças para não
desistir jamais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, por todo o ensinamento no decorrer da elaboração deste trabalho, pela convivência, entusiasmo e incentivo principalmente nos momentos de desânimo. Cada um de sua forma contribuiu bastante!

Aos meus amigos pelo apoio e paciência. Todos vocês foram essenciais!

Aos meus familiares que torceram e rezaram por mim todos os dias, meus pais, minha avó querida, meus tios e primos.

E a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

À FACEPE [IBPG-0344-4.01/12] pelo suporte financeiro.

Ao Governo do Estado da Paraíba e ao Círculo do Coração de Pernambuco por viabilizarem a realização deste trabalho.

“Aqui, no entanto nós não olhamos para trás por muito tempo,
Nós continuamos seguindo em frente, abrindo novas portas e
fazendo coisas novas,
Porque somos curiosos... e a curiosidade continua nos
conduzindo por novos caminhos.”

Walt Disney

RESUMO

Cardiopatía congênita é um termo utilizado para descrever anormalidades do coração e dos grandes vasos que ocorrem enquanto o feto está se desenvolvendo no útero. Considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal, apesar da sua importância, muitas vezes é sub-notificada levando a má documentação da sua verdadeira incidência. Este trabalho tem por objetivo descrever o perfil epidemiológico das CC no estado da Paraíba a partir da implantação da rede de cardiologia pediátrica; e relacionar a distribuição espacial de sua incidência através da identificação de padrões espaciais de seu aparecimento e os fatores de risco associados. Trata-se de um estudo ecológico com abordagem quantitativa e exploratória utilizando dados de neonatos diagnosticados com CC de Jan-2012 a Dez-2015 na Paraíba. A análise dos dados foi exploratória e espacial onde mapas de razão de incidência foram gerados para comparar casos com CC entre os municípios e mapas cloropléticos foram criados para demonstrar espacialmente a razão de incidência. Bolsões de CC foram identificados através do método de varredura espacial Scan e índices sóciodemográficos foram comparados entre as áreas. Foram avaliados 110.219 neonatos os quais foram diagnosticados 1.486 CC comparado com 41 casos reportados no SINASC. Para a razão de incidência (RI), 58 municípios (26,00%) apresentaram $RI > 1,5$, e em 8 (3,58%) ele foi maior do que 4,0. Por outro lado, 121 municípios (54,26%) demonstraram menor RI para CC ($RI < 1,0$). O método de varredura espacial Scan identificou várias áreas significativa de ocorrência CC no estado. Esses bolsões estavam associados com áreas de grande desigualdade social. Este estudo documentou uma incidência muito mais alta de CC na Paraíba, do que aquela reportada nos sites oficiais. Ele também identificou bolsões de CC no estado e apontou para novos fatores de risco. Esses achados podem ser utilizados para apoiar o desenvolvimento de estratégias públicas para promover a saúde e prevenir a doença.

Palavras-chave: Cardiopatía Congênita. Epidemiologia. Paraíba.

ABSTRACT

Congenital heart disease (CHD) is a term used to describe abnormalities of the heart that occur while the fetus is developing in the womb. It is one of the major causes of neonatal morbidity and mortality, however it is often under-reported leading to poor documentation of its true incidence. The objective of this study is to describe the epidemiological profile of CHD in the state of Paraíba from the implementation of a pediatric cardiology network; and also to list the impact from its spatial distribution and associated risk factors. Ecological study with quantitative and exploratory approach using data from neonates diagnosed with CHD from Jan-2012 to Dec-2015 in Paraíba, northeast Brazil. Data analysis was exploratory and spatial. Relative incidence (RI) maps were generated to compare CHD cases among municipalities. Choropleth maps were created to spatially portray the RI. Clusters of CHD were identified via spatial scanning method and sociodemographic indices were compared among areas. Exactly 110,219 neonates were screened in the period. The Network team diagnosed 1,486 CHD as compared to 41 reported by the Brazilian official statistic site. For the RI, 58 municipalities (26.00%) presented $RI > 1.5$, and in 8 (3.58%) it was greater than 4.0. Conversely, 121 municipalities (54.26%) presented lower RI for CC ($RI < 1.0$). The Scan spatial methods identified various clusters for CHD in the state. These clusters were associated with areas of high socioeconomic inequalities. The present study identified a much higher incidence of CHD, in Paraíba, than what has been reported in the official sites. It also pointed to clusters of CHD within the State and to novel risk factors. These findings can be used to develop public strategies to promote health and prevent disease.

Key words: Congenital heart disease. Epidemiology. Paraíba.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Registro de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015.	55
Figura 2. Variação da taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015.	57
Figura 3. Variação dos componentes da taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015.	58
Figura 4. Variação da taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015 segundo suas macrorregiões.	60

LISTA DE MAPAS

Mapa 1. Distribuição dos centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB ao longo do estado da Paraíba.	25
Mapa 2. Cobertura dos nascimentos ocorridos nos 12 centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2012 e 2013.	27
Mapa 3. Cobertura dos nascimentos dos 21 centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2014 e 2015.	28
Mapa 4. Taxa de incidência de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre 2012 e 2015.	48
Mapa 5. Razão de incidência de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre 2012 e 2015.	49
Mapa 6. Mapa Scan espacial dos casos de cardiopatias congênitas nos municípios da Paraíba, Brasil, entre 2012 e 2015 (com 0,05 de significância, não superando 0,1% da população de neonatos triados).	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais Síndromes associadas às Cardiopatias Congênitas.	17
Tabela 2. Estimativa da Incidência das Cardiopatias Congênitas no Brasil em 2014 conforme dados oficiais disponibilizados pelo Ministério da Saúde - Brasil.	21
Tabela 3. Estimativa de Subtipos de Cardiopatias Congênitas mais frequentes conforme dados oficiais disponibilizados pelo Ministério da Saúde - Brasil.	22
Tabela 4. Perfil dos neonatos avaliados no estudo.	45
Tabela 5. Cardiopatias mais recorrentes diagnosticadas por ano no estado da Paraíba.	47
Tabela 6. Conglomerados espaciais dos casos de cardiopatias congênitas nos municípios da Paraíba, Brasil, entre 2012 e 2015 (com 0,05 de significância, não superando 0,1% da população de neonatos triados).	51
Tabela 7. Modelo de Regressão Logística ajustado para áreas de risco de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre os anos de 2012 a 2015.	54
Tabela 8. Comparação das incidências das cardiopatias congênitas por continentes e no estado da Paraíba segundo tipos mais recorrentes.	56
Tabela 9. Variação da redução da Taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba nos períodos de 2008-2011 e 2012-2015.	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2012 e 2013.	26
Quadro 2. Centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2014 e 2015.	27
Quadro 3 - Interpretação da significância do índice local de <i>Getis Ord</i> .	38

LISTA DE ABREVIACÕES

Ao	Arco Aórtico
CC	Cardiopatia Congênita
CIA	Comunicação Interatrial
CIV	Comunicação Interventricular
CoAo	Coarctação da Aorta
DASIS	Departamento de Análise de Situação de Saúde
DSAV	Dupla Via de Saída Ventricular
E Ao	Estenose Aórtica
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
EP	Estenose Pulmonar
IAo	Interrupção do Arco Aórtico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MS	Ministério da Saúde
MSD	Membro superior direito
MI	Membro inferior
O²	Oxigênio
OPA	Oximetria de Pulso Arterial
OR	<i>Odds Ratio</i>
PB	Paraíba
PCA	Persistência do Canal Arterial
PVM	Prolapso da Valva Mitral
PE	Pernambuco
RI	Razão de Incidência
ROC	Receiver Operating Characteristic
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
T4F	Tetralogia de <i>Fallot</i>
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
UCI	Unidades de Terapia Intermediárias

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 TIPOS DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS.....	12
2.2 ETIOLOGIA DA CARDIOPATIA CONGÊNITA.....	15
2.3 INCIDÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS.....	18
2.4 DADOS OFICIAIS NO BRASIL.....	20
2.5 SUBNOTIFICAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NO BRASIL.....	23
2.6 ESTRUTURA DA REDE DE CARDIOLOGIA PEDIÁTICA PE-PB.....	24
2.7 ESCOLHA DOS CENTROS NÍVEL 1 E NÍVEL 2 NO ESTADO DA PARAÍBA.....	25
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 OBJETIVO GERAL.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4 JUSTIFICATIVA.....	30
5 METODOLOGIA.....	31
5.1 TIPOLOGIA DO ESTUDO.....	31
5.2 CENÁRIO DA PESQUISA.....	31
5.3 POPULAÇÃO.....	31
5.4 INSTRUMENTOS.....	31
5.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	32
5.6 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS DADOS.....	32
5.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS UTILIZADOS.....	34
6.1 MEDIDA DE RAZÃO DE INCIDÊNCIA.....	34
6.2 ANÁLISE ESPACIAL E APLICAÇÕES NA SAÚDE.....	34
6.3 MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE CONGLOMERADOS ESPACIAIS.....	36
6.3.1 Índice de Getis Ord.....	37
6.3.2 Estatística Scan.....	39
6.4 MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA.....	41
7 RESULTADOS.....	45
7.1 PERFIL DOS PACIENTES TRIADOS.....	45
7.2 PERFIL DOS PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA.....	46
7.3 INCIDÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NO ESTADO DA PARAÍBA.....	46
7.4 ANÁLISE ESPACIAL.....	48
7.4.1 Mapas de Incidência de Cardiopatia Congênita.....	48
7.4.2 Métodos de Varredura Espacial.....	49
7.5 AVALIAÇÃO DOS INDICADORES SÓCIO DEMOGRÁFICOS.....	52
7.5.1 Avaliação por Meso-região.....	52
7.5.2 Modelo de Regressão Logística.....	53

7.6 SITUAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNTAS NOS PERÍODOS DE 2001-2011 E 2012-2015	54
7.7 IMPACTO SOBRE INDICADORES DE MORTALIDADE INFANTIL.....	57
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	61
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO 1 - A telemedicine network for remote paediatric cardiology services in north-east Brazil.....	71
ANEXO 2 - Sub-notification, geographical distribution and risk factors for congenital heart disease in Northeast Brazil.....	79
APÊNDICE A – Outras Publicações.....	96

1 INTRODUÇÃO

Cardiopatias congênicas consistem em um termo utilizado para descrever anormalidades do coração e dos grandes vasos que ocorrem enquanto o feto está se desenvolvendo no útero. Considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal (TANDON et al., 2010), este tipo de malformação corresponde a aproximadamente 10% de todas as malformações notificadas no Brasil, e 16,76% do total de óbitos infantis registrados entre os anos de 2001 a 2014 (BRASIL, 2014a; ROSA et al., 2013).

O impacto das anomalias congênicas na mortalidade infantil depende de vários fatores, além da prevalência, a qualidade e disponibilidade de tratamento médico e cirúrgico, e a efetividade de medidas de prevenção de complicações (HOFFMAN, 1995; ROSANO et al., 2000). Apesar da sua importância, nas regiões em desenvolvimento esta malformação muitas vezes é sub-notificada, levando a má documentação da sua verdadeira incidência (ARAUJO et al., 2014). A distribuição espacial desses defeitos é ainda menos explorada, no entanto, a sua herança multifatorial apoiaria a necessidade de se avaliar seu comportamento em diferentes partes do mundo.

Semelhante a outras condições de saúde, a falta de informações precisas limitam a alocação de recursos para assegurar uma gestão eficiente (ARAUJO et al., 2016). Isto porque o conhecimento não apenas da incidência e prevalência assim como da sua distribuição espacial e associação com fatores de risco podem ser de grande valia para o desenvolvimento de estratégias eficazes de saúde pública.

O diagnóstico tardio da cardiopatia congênita é geralmente seguido por complicações médicas que pioram a condição do paciente e podem comprometer os resultados do tratamento (ATIK, 2009; BELTRÃO, 2011; STROBEL e LU, 2015). No total, esses fatores se combinam para aumentar a carga médica e social da sub-notificação de graves problemas de saúde.

Localizado na região nordeste do país, o estado da Paraíba possui área de 556.469.778 km² e população de 3.914.418 habitantes distribuída em 223 municípios. Até meados do ano de 2011, assim como nos demais estados da federação, as únicas estatísticas oficiais de incidência de cardiopatias congênicas existentes eram oriundas do SINASC (BRASIL, 2014b) e das bases de dados do ECLAMC - Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (CASTILLA e ORIOLI, 2004).

Em virtude das dificuldades de assistência na cardiologia pediátrica, por todo um contexto como a falta de centros e profissionais especializados e qualificados, houve neste estado a necessidade da criação de estratégias de ações que pudessem minimizar todo o déficit assistencial.

A partir da assinatura de convênio entre o governo do Estado da Paraíba e a associação não governamental Círculo do Coração de Pernambuco em 2011 foi criada uma rede de assistência em cardiologia pediátrica chamada Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB com o objetivo de realizar uma triagem efetiva e fornecer tratamento adequado aos pacientes com cardiopatias congênitas (MATTOS et al., 2015).

Devido aos motivos acima expostos, este trabalho tem por objetivo descrever o perfil epidemiológico das cardiopatias congênitas no estado da Paraíba a partir da implantação desta rede de cardiologia pediátrica; e relacionar a distribuição espacial de sua incidência através da identificação de padrões espaciais de seu aparecimento e os fatores de risco associados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TIPOS DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Cardiopatias Congênicas são definidas como anormalidades do coração e dos grandes vasos presente antes mesmo do nascimento (MATTOS, 2004) podendo produzir sintomas no nascimento, durante a infância, ou apenas na idade adulta (RIVERA et al., 2009). Incluem-se entre as mais comuns:

- Defeitos em valvas cardíacas: o defeito mais comum desta condição é a valva aórtica bicúspide, que ao invés de ser constituída por três folhetos ou valvas, é formada por apenas dois. Podemos ter também o estreitamento (estenose) das valvas ou um fechamento completo (atresia), que impede ou dificulta o fluxo de sangue. Outros defeitos nas valvas incluem vazamento ou não oclusão completa, permitindo assim que o sangue retorne, em vez de seguir seu fluxo (insuficiência);
- Defeitos nas paredes entre os átrios e ventrículos do coração levando aos *shunts*: furos ou passagens entre as câmaras direita e esquerda do coração provocando a mistura de sangue oxigenado com sangue não oxigenado. Estes defeitos podem provocar o fluxo de sangue da esquerda para direita, ou quando não tratados evoluir para o sentido contrário conseqüente a elevação da pressão pulmonar. Podemos ter a comunicação entre os átrios (CIA), comunicação entre os ventrículos (CIV), persistência do canal arterial (PCA) entre outras;
- Anomalias complexas quando a malformação engloba vários defeitos, por exemplo na formação de ventrículo único ou um único grande vaso (*truncus arteriosus*);
- Anormalidades no músculo cardíaco que leva a disfunção do órgão e podem acometer primariamente o ventrículo direito, o esquerdo ou ambos;
- Anomalias do ritmo cardíaco ou arritmias que podem se manifestar como um ritmo muito acelerado (taquicardias), muito lento (bradicardias) ou irregular.

Existem vários tipos de cardiopatia congênita (CERNACH, 2012; MATTOS, 2004). Os tipos mais comuns são:

- **Comunicação Interatrial (CIA):** esta cardiopatia consiste em uma abertura no septo interatrial, que permite a passagem do sangue do átrio esquerdo (alta pressão) para o átrio direito (baixa pressão);
- **Comunicação Interventricular (CIV):** consiste na abertura da parede que separa os dois ventrículos, o septo interventricular.
- **Persistência do Canal Arterial (PCA):** é uma má formação caracterizada pelo não fechamento do duto arterioso (canal arterial) após o nascimento. O duto arterioso é um desvio da artéria pulmonar para a aorta, e é importante para a circulação fetal uma vez que o feto não usa os pulmões para oxigenar o sangue. Ao nascimento, a partir do momento que o recém-nascido começa a respirar, várias modificações ocorrem na circulação e o fechamento do duto arterioso ocorre entre doze horas e dois dias após o nascimento.
- **Estenose Pulmonar (EP):** consiste em um estreitamento da abertura da válvula pulmonar que provoca uma resistência à passagem de sangue do ventrículo direito para as artérias pulmonares.
- **Estenose Aórtica (EAo):** é um estreitamento da válvula aórtica que a impede de abrir corretamente, forçando o coração a trabalhar mais para bombear o sangue. A válvula aórtica é a que permite o fluxo de sangue desde o ventrículo esquerdo do coração até a aorta, e dela para o corpo.
- **Coarctação da Aorta (CoAo):** consiste em um estreitamento do canal arterial em sua porção torácica descendente resultando em uma maior dificuldade da passagem do sangue por este estreitamento, causando aumento da pressão nas artérias do cérebro e braços e diminuição da pressão nas víceras e pernas.
- **Tetralogia de Fallot (T4F):** responsável por alterar o fluxo sanguíneo normal, este defeito abrange quatro anormalidades anatômicas, que se apresentam concomitantemente: diminuição de diâmetro do trato de saída do ventrículo direito que pode ocorrer na valva pulmonar ou abaixo dela, aorta que se sobrepõe ao defeito septal ventricular, defeito septal ventricular e hipertrofia do ventrículo direito.
- **Anomalia de Ebstein:** é caracterizado por uma malformação da válvula tricúspide (a válvula que separa o átrio do ventrículo direito), onde o átrio direito se torna muito mais largo e o ventrículo direito muito menor que o normal.
- **Síndrome de Eisenmenger:** consiste no aumento da resistência vascular pulmonar e hipertensão pulmonar, que resulta na inversão do curto circuito (da direita à esquerda) ou que seja bidirecional.
- **Hipoplasia do Coração Esquerdo:** este tipo de malformação é caracterizado pelo pouco desenvolvimento (hipoplasia) das estruturas do lado esquerdo do coração.

- **Transposição dos grandes vasos:** as artérias do coração têm sua origem invertida, fazendo que a Aorta fique ligada ao ventrículo direito e a artéria pulmonar ao ventrículo esquerdo, o oposto da anatomia normal do coração.
- **Atresia tricúspide:** caracterizado pela ausência completa da válvula tricúspide, na maioria das vezes, este defeito está associado ao mau desenvolvimento do ventrículo direito, a um defeito do septo atrial, hipoplasia da artéria pulmonar ou estenose da valva pulmonar.
- **Truncus Arterial:** defeito no qual a artéria pulmonar e a aorta, normalmente distintas, estão unidas num único grande vaso (*truncus*), que se origina em ambos os ventrículos

Clinicamente, podem ser divididas em dois grupos: acianóticas e cianóticas (BORN, 2009).

As **Cardiopatias Acianóticas** são constituídas por malformações ligadas às comunicações das circulações sistêmicas e pulmonares, isto é, "shunts" esquerdo-direito aos níveis atrial, ventricular ou dos grandes vasos e alterações valvares. Os tipos mais comuns são: Comunicação Interatrial, Comunicação Interventricular, Persistência do Canal Arterial, Estenose Pulmonar, Estenose Aórtica e Coarctação da Aorta.

Já as **Cardiopatias Cianóticas** são alterações mais complexas onde existem mais de um defeito associado. Os tipos mais comuns são: Tetralogia de *Fallot*, Anomalia de *Ebstein*, Síndrome de Eisenmenger, Hipoplasia do Coração Esquerdo, Transposição dos grandes vasos, Atresia tricúspide e *Truncus* Arterial.

2.2 ETIOLOGIA DA CARDIOPATIA CONGÊNITA

A maioria dos defeitos cardíacos são formados quando o bebê ainda está no útero, durante o primeiro mês de gestação quando coração do feto começa a bater. O período mais comum para alterações na formação do sistema cardiovascular está compreendido entre a 2ª e a 7ª semana de gestação (MATTOS, 2004).

É sabido que fatores de risco genéticos e ambientais desempenham um papel relevante ao desenvolvimento da cardiopatia congênita. É multifatorial em 87% dos casos e nos outros 13% ocasionada por fatores exclusivamente genéticos ou ambientais (LOFFREDO, 2000; FERENCZ et al., 1998).

Segundo Mattos (2004) a hereditariedade configura um risco de recorrência estimado em aproximadamente 13% quando a mãe é portadora de cardiopatia congênita e 7% quando o portador é o pai.

Costa e Osella (2006) reportaram que a exposição a drogas teratogênicas, infecções virais, collagenoses, abortos de repetição, história familiar e gestação tardia (idade materna acima de 35 anos) são também fatores maternos considerados responsáveis pelo aumento do risco de seu aparecimento.

Avaliando os fatores de risco de aparecimento de cardiopatias congênitas na província de Shandong - China, Liu e colaboradores (2009) identificaram que estavam associados significativamente ao aparecimento das cardiopatias congênitas o nível de escolaridade materna, asfixia neonatal ou hipóxia, número de gestações anteriores, infecção do trato respiratório superior materna e estresse mental materno durante a gravidez precoce.

Tandon e colaboradores (2010) avaliaram os prováveis fatores de risco de aparecimento das cardiopatias congênita na Índia e identificaram que em 90% dos casos diagnosticados a causa é multifatorial sendo demonstrado que a idade materna e paterna, residência rural, número de gestações anteriores e o peso ao nascer eram significativos.

Segundo Robbins (2001), menos de 1% dos defeitos congênitos são claramente de origem ambiental, afirmando que o caso mais bem documentado é o da rubéola materna no primeiro trimestre da gestação, a qual resulta em malformações como persistência do canal arterial, estenose pulmonar e aórtica, tetralogia de *Fallot* e outros defeitos. Outros fatores externos tais como o consumo excessivo de álcool e o tabagismo também são fatores de risco para o aparecimento de cardiopatia congênita (BRAUNWALD, 1996).

Além destes fatores, doenças cromossômicas como Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de *Noonan*, Síndrome de *Marfan*, Trissomia 13, Trissomia 18, Síndrome de Di George e Síndrome de Williams podem estar associados a causar defeitos congênitos no coração (MATTOS, 2004). A Tabela 1 a seguir apresenta a probabilidade de um paciente portador de uma síndrome genética ter uma cardiopatia congênita.

Tabela 1. Principais Síndromes associadas às Cardiopatias Congênitas.

SÍNDROME	PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGENITA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DEFEITO CARDÍACO PREDOMINANTE
Down	50%	Hipotonia, retardo mental, anomalias vertebrais.	DSAV, CIV, T4F
Turner	20%	Baixa estatura, linfedema congênito (transitório) e "pescoço alado".	CoAo, Valva Aórtica bicúspide ou Estenose Aórtica
Noonan	65%	Baixa estatura, retardo mental, pescoço curto e hemivertebrais.	EP, CIA, Hipertrofia Septal
Marfan	60%	Aracnodactilia, retardo mental, hiperextensibilidade, subluxação de cristalino e dilatação de aorta.	PVM, Aneurisma Ao, Insuficiência Aórtica
Trissomia 13	80%	Elevada letalidade e múltiplas malformações congênitas.	CIV e PCA
Trissomia 18	90%	Dismorfologia facial, comprometimento neurológico e sobreposição dos dedos.	CIV e PCA
DiGeorge	80%	Hipoplasia tímica (déficit na imunidade celular) e hipoplasia de paratireóides (hipocalcemia).	IAo e <i>Truncus</i>
Williams	75%	Aumento da distância naso-labial, lábios inferiores protuberantes, hipercalcemia e hipercalcúria	Estenose Subaórtica e Estenose Pulmonar

Fonte: MATTOS, 2004.

2.3 INCIDÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Diferentes incidências das cardiopatias congênitas são descritas na literatura dependendo do local, da idade da população analisada e dos tipos de malformações incluídas (RIVERA et al., 2007). Em análise de 56.109 nascimentos nos Estados Unidos da América, Mitchel e colaboradores (1971) identificaram a incidência de 8,14 casos de cardiopatia congênita por 1.000 nascimentos.

Kenna e colaboradores (1975) analisaram a incidência das cardiopatias congênitas em Liverpool entre os anos de 1960 a 1969. Através da análise dos nascimentos ocorridos verificaram que a incidência foi de 6,6 casos por 1.000 nascimentos questionando a possibilidade de pequena subnotificação.

Em estudo realizado por Fischer e colaboradores (1991) no período de 2005 e 2008 em Tyrol, Áustria, foi reportada incidência de 8,17 casos por 1.000 nascimentos. Já na Austrália Ocidental, Bower e Ramsay (1994) reportaram a incidência de 7,65 casos de cardiopatias congênitas por 1.000 nascimentos.

Em 2002, Hoffman e Kaplan (2002) revisaram estudos publicados depois de 1955 com o objetivo de determinar a incidência das cardiopatias congênitas e de seus principais tipos. Observaram que a incidência variava entre 4 e 50 casos por 1.000 nascidos vivos e perceberam que parte desta grande variabilidade se dava principalmente pelos tipos de cardiopatias que eram consideradas no cômputo da incidência geral, pelas áreas de abrangência e idades dos pacientes considerados nos estudos analisados. Relataram que a incidência de tipos moderados e graves da doença era de cerca de 6 casos para 1.000 nascidos vivos aumentando para 75 casos para 1.000 nascidos vivos se cardiopatias simples e lesões triviais fossem consideradas.

Tan e colaboradores (2006) reportaram que a incidência das cardiopatias congênitas na China era de 7 a 8 casos por 1.000 nascidos vivos.

Em outro estudo, Wren e colaboradores (2008), avaliando todas as malformações cardíacas diagnosticados em população infantil nascida entre 1985 e 2004 em uma região inglesa, reportaram uma incidência de 6,4 casos por 1.000 nascidos.

Em estudo de 44.985 nascimentos consecutivos em 11 hospitais da Colômbia, Baltaxe e Zarante (2006) reportaram uma incidência de 1,22 casos de cardiopatias congênitas por 1.000 nascimentos.

Avaliando 5.487 nascimentos consecutivos ocorridos em um hospital em Kerala, Índia no período de entre junho de 2006 e fevereiro de 2009, Vaidyanathan e colaboradores (2011) reportaram a incidência de 77,45 casos de cardiopatia congênita por 1.000 nascimentos.

Dolk e colaboradores (2011) analisaram os registros de anomalias congênicas de 16 países europeus entre os anos de 2000 e 2005. Este estudo identificou a incidência média de 8,0 casos por 1.000 nascimentos, e entre nascidos vivos a incidência de 7,2 casos por 1.000. Entre os países analisados, a incidência variou entre 5,36 (Croácia) e 15,32 (Áustria) casos por 1.000 nascimentos.

Em estudo publicado em 2011, Benavides-Lara e colaboradores (2011) descreveram as cardiopatias congênicas na Costa Rica através da avaliação dos registros de nascimentos de um hospital de referência entre Maio de 2006 e Maio de 2007. O estudo apontou uma incidência: 6,13 casos por 1.000 nascidos vivos a idade materna como o maior fator de risco para o aparecimento das cardiopatias no país (menos de 20 anos e mais de 34 anos).

Van der Linde e colaboradores (2011) em uma revisão sistemática de 114 estudos publicados entre 1930 e 2009 verificaram que ao longo do tempo, a incidência das cardiopatias aumentaram substancialmente, passando de 0,6 casos por 1.000 nascidos vivos em 1930-1934 para 9,1 casos por 1.000 nascidos vivos depois de 1995. Diferenças geográficas significativas foram observadas sendo a maior incidência de cardiopatia encontrada no continente asiático (9,3 casos por 1.000 nascidos vivos) seguido do continente europeu (8,2 casos por 1.000 nascidos vivos). Segundo os autores, as menores incidências foram registradas no continente africano (1,9 casos por 1.000 nascidos vivos).

No Brasil, poucos são os estudos encontrados que reportam a incidência das cardiopatias congênicas. Amorim e colaboradores (2008) avaliaram registros de recém-nascidos com diagnóstico de cardiopatia congênita oriundos das bases de dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) entre agosto de 1990 e dezembro de 2003 em um hospital de referência no estado de Minas Gerais reportando uma incidência de 11,82 casos de cardiopatias congênicas por 1.000 nascimentos. O estudo ainda demonstrou que existe associação entre o aparecimento de cardiopatia e peso ao nascer (≤ 2.500 g) em todas as apresentações, idade materna elevada nas cardiopatias sindrômicas e com gênero feminino nas cardiopatias isoladas.

Em estudo retrospectivo de crianças nascidas em Londrina entre os anos de 1989 e 1998, Guitti reportou uma incidência de 5,49 casos de cardiopatias para 1.000 nascidos vivos (GUITTI, 2000).

Nogueira (2002) avaliando as características epidemiológicas das cardiopatias congênitas em duas maternidades de Florianópolis-SC nos anos de 1998 a 2000 reportou incidência de 7,17 casos por 1.000 nascimentos.

Em estudo publicado no ano de 2013, Santos e colaboradores (2013) avaliaram o perfil dos neonatos com diagnóstico confirmado de cardiopatia congênita durante o ano de 2011 em uma maternidade pública de referência do estado de Sergipe e reportaram uma incidência de 21,62 casos por 1.000 nascimentos.

Silva (2014) reportou incidência de 59,79 casos por 1.000 nascimentos em estudo realizado em recém-nascidos com diagnóstico de cardiopatia nos anos de 2012 e 2013 em uma maternidade referência na cidade de Salvador-BA.

Estudo relacionados a incidência das cardiopatias congênitas e fatores de risco relacionados no estado da Paraíba não são de nosso conhecimento.

2.4 DADOS OFICIAIS NO BRASIL

Considerando uma incidência das cardiopatias congênitas entre 8 e 10 casos por 1.000 nascidos vivos e atualizando os dados apresentado no estudo realizado por Pinto Júnior e colaboradores (2015), estima-se que no Brasil a incidência das cardiopatias congênitas é de 23.834 novos casos/ano dos quais: 2.565 casos estão distribuídos na região Norte, 6.669 na região Nordeste, 9.470 na região Sudeste, 3.169 na região Sul e 1.962 na região Centro-Oeste. De acordo com a Tabela 2, apenas 2.194 casos (9,1% do total de casos esperados) foram notificados no Brasil (BRASIL, 2014b).

Considerando os subtipos de cardiopatias mais frequentes segundo a literatura (VAN DER LINDE, 2011) estima-se que no Brasil no mesmo período, os subtipos mais frequentes foram: Comunicação Interventricular (7.806); Comunicação Interatrial (4.886); Persistência do Canal Arterial (2.592); Estenose Pulmonar (1.490); Tetralogia de *Fallot* (1.013); Coarctação da Aorta (1.013); Transposição das grandes artérias (924); e Estenose Aórtica (655) (Tabela 3).

Tabela 2. Estimativa da Incidência das Cardiopatias Congênitas no Brasil em 2014 conforme dados oficiais disponibilizados pelo Ministério da Saúde - Brasil.

Região/Unidade da Federação	Nascimentos	Incidência (8-10:1.000 nascidos vivos)	Notificações (SINASC/MS)	% do casos Esperados
Região Norte	320.674	2.565 a 3.207	42	1,6%
Rondônia	27.598	221 a 276	6	2,7%
Acre	17.846	143 a 178	-	0,0%
Amazonas	80.584	645 a 806	21	3,3%
Roraima	11.100	89 a 111	2	2,3%
Pará	141.521	1.132 a 1.415	7	0,6%
Amapá	17.566	141 a 176	1	0,7%
Tocantins	24.459	196 a 245	5	2,6%
Região Nordeste	833.592	6.669 a 8.336	180	2,7%
Maranhão	115.235	922 a 1.152	13	1,4%
Piauí	50.457	404 a 505	5	1,2%
Ceará	128.827	1.031 a 1.288	36	3,5%
Rio Grande do Norte	48.635	389 a 486	6	1,5%
Paraíba	57.148	457 a 571	13	2,8%
Pernambuco	145.024	1.160 a 1.450	54	4,7%
Alagoas	50.888	407 a 509	2	0,5%
Sergipe	36.040	288 a 360	9	3,1%
Bahia	201.338	1.611 a 2.013	42	2,6%
Região Sudeste	1.183.689	9.470 a 11.837	1.507	15,9%
Minas Gerais	266.425	2.131 a 2.664	110	5,2%
Espírito Santo	56.194	450 a 562	21	4,7%
Rio de Janeiro	233.681	1.869 a 2.337	76	4,1%
São Paulo	627.389	5.019 a 6.274	1.300	25,9%
Região Sul	396.105	3.169 a 3.961	355	11,2%
Paraná	159.380	1.275 a 1.594	100	7,8%
Santa Catarina	93.285	746 a 933	106	14,2%
Rio Grande do Sul	143.440	1.148 a 1.434	149	13,0%
Região Centro-Oeste	245.199	1.962 a 2.452	80	4,1%
Mato Grosso do Sul	43.588	349 a 436	17	4,9%
Mato Grosso	56.386	451 a 564	15	3,3%
Goiás	86.316	691 a 863	26	3,8%
Distrito Federal	58.909	471 a 589	22	4,7%
Total	2.979.259	23.834 a 29.793	2.164	9,1%

Fonte: BRASIL, 2014b.

Tabela 3. Estimativa de Subtipos de Cardiopatias Congênitas mais frequentes conforme dados oficiais disponibilizados pelo Ministério da Saúde - Brasil.

Região/Unidade da Federação	Nascimentos	VSD	ASD	PDA	Pulm. Stenosis	T4F	AoCo	TGA	Ao Stenosis
Região Norte	320.674	840	526	279	160	109	109	99	71
Região Nordeste	833.592	2.184	1.367	725	417	283	283	258	183
Região Sudeste	1.183.689	3.101	1.941	1.030	592	402	402	367	260
Região Sul	396.105	1.038	650	345	198	135	135	123	87
Região Centro-Oeste	245.199	642	402	213	123	83	83	76	54
Brasil	2.979.259	7.806	4.886	2.592	1.490	1.013	1.013	924	655

Fonte: BRASIL, 2014b.

2.5 SUBNOTIFICAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NO BRASIL

Apesar da divergência das incidências reportadas nos estudos presentes na literatura (0,6 a 77,45 casos por 1.000 nascimentos), muitos são os autores que colocam a questão da subnotificação como principal causa dessas divergências (KENNA et al., 1975; PINTO JUNIOR et al., 2015).

Segundo Guitti (GUITI, 2000) a verdadeira incidência e distribuição das cardiopatias congênicas nas regiões em desenvolvimento não é conhecida. No Brasil, notadamente na Regiões Norte por exemplo, não existem dados sobre a incidência de cardiopatias congênicas. Além da gravidade da doença, esta região apresenta maior dificuldade na assistência e populações com percentuais elevados de indivíduos de baixa renda, com déficit nutricional; fatores que se somam para elevar os índices de morbimortalidade neonatal.

Pinto Junior e colaboradores reportam que existe a necessidade de adequações na metodologia destes registros e uma política de atenção cardiovascular pediátrica no Brasil de forma a considerar as diferenças regionais em um país de dimensões continentais como o Brasil e, conseqüentemente, adoção de parâmetros de cobertura populacional de forma a ter uma rede de assistência organizada em todos os seus níveis em todas as regiões do país (PINTO JUNIOR et al., 2009; PINTO JUNIOR et al., 2015; BRASIL, 2004a; BRASIL, 2004b).

Oficialmente no Brasil os dados de incidência de cardiopatias congênicas são oriundos do SINASC. Dados do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas) são comumente utilizados para mensurar sua real incidência.

Desde 1967 o ECLAMC coordena pesquisas sobre anomalias congênicas e suas causas a partir de nascimentos que ocorrem em hospitais do Brasil, Chile, Uruguai e Argentina (CASTILLA e ORIOLI, 2004). Trata-se de um programa voluntário de base hospitalar, que realiza a busca ativa seguindo uma abordagem de caso-controle de anomalias congênicas em nascidos vivos ou natimortos. Participam deste estudo 267 serviços localizados em 11 países latino-americanos dos quais 47 (17,60%) são unidades hospitalares brasileiras.

2.6 ESTRUTURA DA REDE DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA PE-PB

Horizontalmente estabelecida, a Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB trabalha com diferentes níveis de complexidade atuando desde a triagem cardiológica fetal e neonatal até a realização de cirurgias cardíacas e acompanhamento ambulatorial (MATTOS et al, 2015).

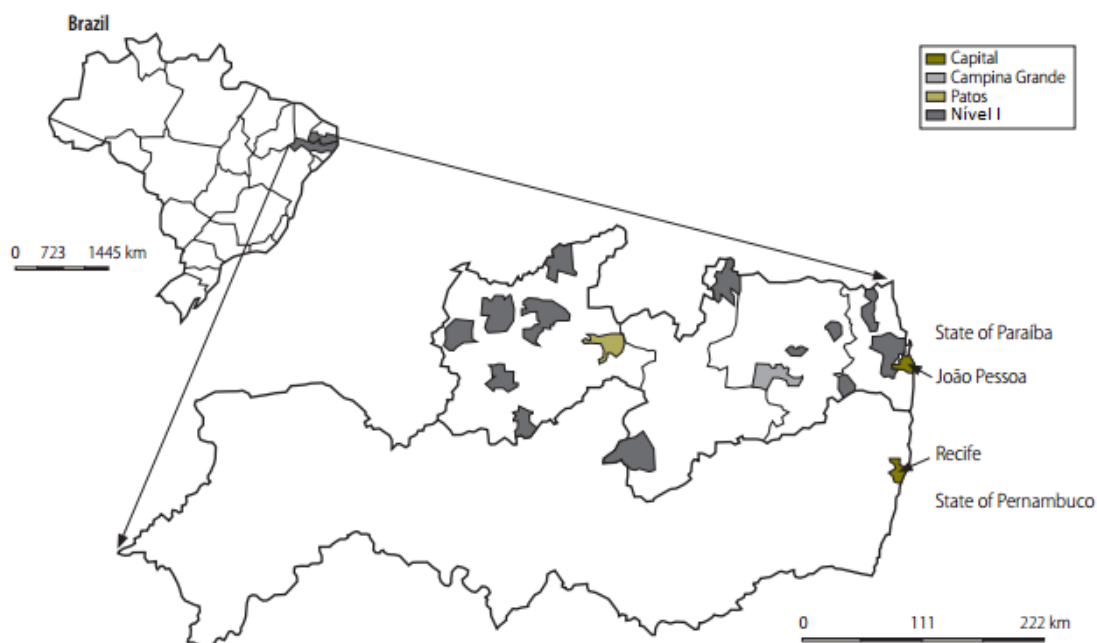
Estruturalmente compõe-se de um centro especializado regional, um complexo especializado local que presta assistência de alta complexidade e 20 maternidades de nível 1 e 2. O centro especializado regional está localizado no estado de Pernambuco e se propõe a implementar uma estrutura física e uma logística de comunicação entre os centros participantes; desenvolver ensino e pesquisa para produzir protocolos entre os centros; e propor protocolos de triagem fetal, neonatal e pediátrico das doenças cardíacas na infância. O complexo especializado local está localizado no município de João Pessoa e se propõe a realizar cirurgias cardíacas e tratamento clínico especializado das crianças com cardiopatias do estado.

As maternidades de nível 1 realizam a triagem de neonatos com mais de 34 semanas através de (a) exame de oximetria de pulso arterial e (b) exames físicos. Nestes centros, os neonatos com exames alterados são encaminhados para o centro de nível 2 mais próximo para a realização de (c) exames de triagem ecocardiográfica.

O *exame de oximetria de pulso arterial* consiste na aferição do percentual de O² presente no membro superior direito (MSD) e em algum membro inferior (MI) de um neonato com mais de 24 horas de vida, idade gestacional maior ou igual a 34 semanas que não estejam em uso de O². Um exame é considerado normal quando o percentual de O² aferidos sejam superiores a 95% e, que a diferença entre MSD e MI seja menor ou igual a 2%. Já o *exame físico* se trata da ausculta cardíaca para palpação dos pulsos periféricos, sopros, bulhas e etc.

Assim como as maternidades de nível 1, as maternidades de nível 2 também realizam os mesmos exames de triagem diferenciando-se dos centros nível 1 por possuírem estrutura com Unidades de Terapia Intensiva e/ou Intermediárias (UTIs e UCIs, respectivamente). Estes centros são referência para os centros nível 1 na realização de *exames de triagem ecocardiográfica* que consiste na captura de imagens de 4 câmaras e das vias de entrada e saída dos ventrículos nos eixos longo e curto paraesternal do coração dos neonatos por um neonatologista que as enviam para avaliação de um especialista em cardiologia infantil. Em caso de confirmação de diagnóstico de cardiopatia congênita os centros de nível 2 são responsáveis pela condução dos casos encaminhando-os ou não para os centros de nível 3 de acordo com o nível de complexidade da cardiopatia.

Especialmente, os centros integrantes desta rede estão dispostos ao longo do estado da Paraíba, Brasil, conforme o Mapa 1 a seguir.



Fonte: MATTOS et al, 2015.

Mapa 1. Distribuição dos centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB ao longo do estado da Paraíba.

2.7 ESCOLHA DOS CENTROS NÍVEL 1 E NÍVEL 2 NO ESTADO DA PARAÍBA

Para a escolha dos centros de nível 1 e nível 2 foram identificados em todo o estado os estabelecimentos de saúde que detinham o maior número de nascidos vivos. Para isso foram utilizados os dados disponíveis no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC (IBGE-DATASUS).

O procedimento de escolha se deu em duas etapas:

Etapas 1: Foram escolhidos os doze estabelecimentos com maior número de nascimentos (Quadro 1) os quais foram instalados equipamentos e realizados treinamentos para implantação do protocolo de triagem. Todos estes estabelecimentos de saúde seriam responsáveis por triar neonatos e, portanto, centros de nível 1. Após a escolha dos estabelecimentos de saúde, foi observado quais possuíam estrutura com Unidades de Terapia Intensiva e/ou Intermediárias (UTIs e UCIs,

respectivamente). Estes centros receberiam equipamentos e treinamento para a realização de exames de ecocardiograma de triagem e foram classificadas como centros de nível 2.

Quadro 1. Centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2012 e 2013.

Nível	Nome do Centro	Município
Nível 1	Maternidade Frei Damiao	João Pessoa
	Hospital Edson Ramalho	João Pessoa
	Complexo de Saúde do Município de Guarabira	Guarabira
	Hospital Regional de Cajazeiras	Cajazeiras
	Hospital Materno Infantil de Sousa	Sousa
	Hospital Regional de Picuí	Picuí
	Hospital Distrital de Itaporanga	Itaporanga
	Hospital Regional Santa Filomena	Monteiro
	Hospital Municipal de Esperança Dr. Manuel Cabral de Andrade	Esperança
	Hospital Universitário Lauro Wanderley	João Pessoa
Nível 2	Maternidade Cândida Vargas	João Pessoa
	Instituto de Saúde Elpídio de Almeida	Campina Grande
	Maternidade Peregrino Filho	Patos

Fonte: Dados da Pesquisa.

Etapa 2: Após 2 anos de implantação, os estabelecimentos de saúde escolhidos na etapa 1 foram reavaliados sendo verificados se ainda detinham o maior percentual de nascimentos da rede pública no estado (> 90% dos nascimentos na rede pública) e se abrangiam todos os municípios do estado. Novamente as séries históricas dos nascimentos ocorridos no estado foram avaliadas e se verificou a necessidade de inclusão de mais centros sendo dada prioridade as regiões com baixo percentual de cobertura. O percentual de cobertura dos estabelecimentos de saúde foi calculado através da relação entre o número de nascimentos ocorridos em determinado período no estabelecimento de saúde de mães residentes em uma região e o número total de nascimentos ocorridos de mães residentes na mesma região.

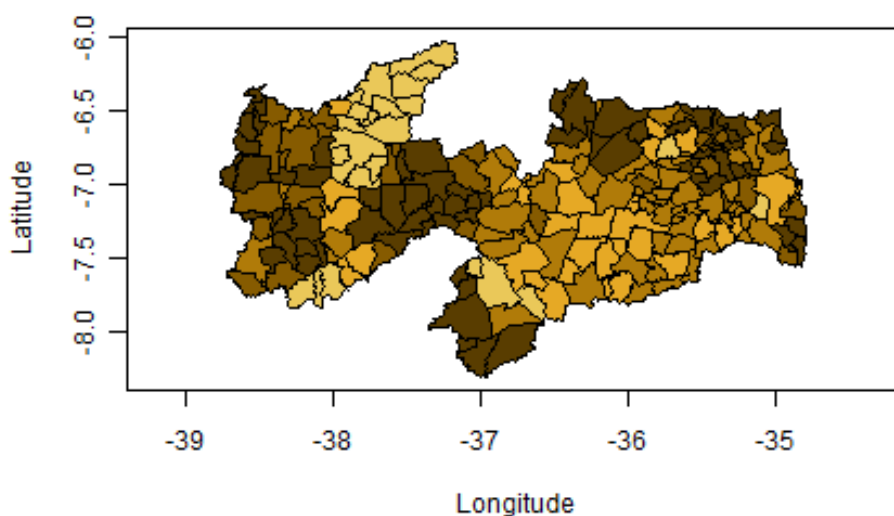
A partir da avaliação feita, foram incluídos mais nove estabelecimentos de saúde (Quadro 2) dentre os quais não foi identificado nenhum com a estrutura mínima necessária para classificá-los como nível 2. Os Mapas 2 e 3 a seguir apresentam as coberturas dos nascimentos dos centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB durante as etapas 1 e 2.

Quadro 2. Centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2014 e 2015.

Nível	Nome do Centro	Município
Nível 1	Maternidade Frei Damiao	João Pessoa
	Hospital Edson Ramalho	João Pessoa
	Complexo de Saúde do Município de Guarabira	Guarabira
	Hospital Regional de Cajazeiras	Cajazeiras
	Hospital Materno Infantil De Sousa	Sousa
	Hospital Regional de Picuí	Picuí
	Hospital Distrital de Itaporanga	Itaporanga
	Hospital Regional Santa Filomena	Monteiro
	Hospital Municipal de Esperança Dr. Manuel Cabral de Andrade	Esperança
	Hospital Universitário Lauro Wanderley	João Pessoa
	CLIPSI Hospital Geral	Campina Grande
	Hospital e Maternidade Flavio Ribeiro Coutinho	Santa Rita
	Hospital Escola da FAP	Campina Grande
	Hospital Municipal Dr. Américo Maia de Vasconcelos	Catolé Do Rocha
	Hospital Distrital Senador Ruy Carneiro	Pombal
	Hospital Regional de Itabaiana	Itabaiana
	Hospital Regional de Princesa Isabel	Princesa Isabel
	Hospital Regional de Mamanguape	Mamanguape
Nível 2	Maternidade Cândida Vargas	João Pessoa
	Instituto de Saúde Elpídio de Almeida	Campina Grande
	Maternidade Peregrino Filho	Patos

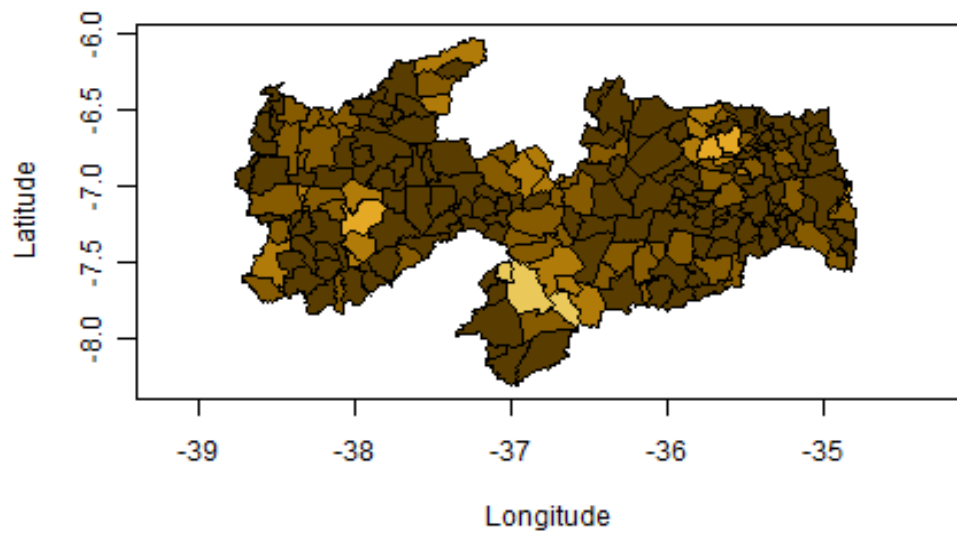
Fonte: Dados da Pesquisa

Mapa 2. Cobertura dos nascimentos ocorridos nos 12 centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2012 e 2013.



Fonte: Dados da Pesquisa

Mapa 3. Cobertura dos nascimentos dos 21 centros integrantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB entre os anos de 2014 e 2015.



Fonte: Dados da Pesquisa

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever o perfil epidemiológico das cardiopatias congênitas no Estado da Paraíba a partir da implantação da rede de cardiologia pediátrica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir a prevalência e a incidência das cardiopatias congênitas no estado;
- Investigar a associação de variáveis que possam ser determinantes para sua ocorrência nas diversas áreas do estado,
- Relacionar a distribuição espacial da incidência das cardiopatias congênitas através da identificação de áreas de risco de seu aparecimento.

4 JUSTIFICATIVA

A implantação de uma rede de triagem em cardiologia permite evidenciar não apenas a incidência das cardiopatias congênitas como também seu padrão espacial que podem apontar fatores de risco envolvidos na gênese desta malformação levando ao desenvolvimento de estratégias de saúde pública para o melhor enfrentamento do problema.

Ao final deste estudo espera-se que a metodologia utilizada indique as áreas de maior risco de aparecimento das cardiopatias congênitas e os possíveis determinantes desta ocorrência em todo o estado da Paraíba.

Os resultados desta pesquisa serão encaminhados na íntegra para a Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba a fim de servirem de subsídio para a elaboração de políticas públicas de manejo de pacientes em áreas críticas e pactuações entre os municípios para melhoria das áreas afetadas.

5 METODOLOGIA

5.1 TIPOLOGIA DO ESTUDO

Trata-se de um estudo misto (parcialmente ecológico) com enfoque quantitativo e exploratório.

É parcialmente ecológico, pois compara a ocorrência de determinada doença/condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados de indivíduos verificando a possível existência de associação entre elas.

A abordagem é quantitativa, pois caracteriza a ocorrência de cardiopatias nos municípios paraibanos, e exploratória, pois avalia como a incidência das cardiopatias congênitas varia de acordo com determinadas características (ex.: indicadores sócio demográficos) assim como diferenças identificadas segundo tempo ou lugar.

5.2 CENÁRIO DA PESQUISA

O estudo foi realizado com crianças nascidas na rede pública do estado da Paraíba que foram incluídos no programa de triagem da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB.

5.3 POPULAÇÃO

A população estudada é composta de neonatos com diagnóstico clínico de cardiopatia congênita triados entre os anos de 2012 e 2015 nas 21 unidades paraibanas participantes da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB (RCP-Circor).

5.4 INSTRUMENTOS

Neste estudo foram utilizados dados oriundos dos prontuários médicos dos sistemas da RCP-CirCor que fornecem informações a respeito dos neonatos triados e cardiopatias diagnosticadas, tais como município de procedência do paciente, ano do diagnóstico, resultado de exame clínico e por Oximetria de Pulso Arterial (OPA), sexo, etnia, peso, idade gestacional e cardiopatia congênita diagnosticada.

Também foram utilizados dados oriundos de bases de dados oficiais (IBGE e DATASUS) referentes à indicadores sócio-demográficos que reportam as condições de vida em toda a área avaliada além de dados ambientais disponíveis relacionados à qualidade da água consumida e o uso de agrotóxicos. Com relação a estes dados, inicialmente foi avaliado se existiam informações disponíveis para todos os municípios paraibanos, sua qualidade e a pertinência com o tema em estudo (verificada através da revisão da literatura).

Após avaliação inicial, percebeu-se que boa parte dos dados avaliados não estavam disponíveis para todo o estado e devido a isso, em todo o estudo foi utilizado os seguintes indicadores: IDH (Índice de Desenvolvimento Humano); Índice de Gini; Renda per capita; Densidade demográfica; Taxa de analfabetismo; Percentual de população residente em áreas rurais; Percentual de população em idade fértil (população com idade entre 10 e 49 anos); Percentual de população materna com idade extrema (população com idade menor que 20 ou maior que 45 anos); Percentual de domicílios abastecidos por água encanada, poços e nascentes; Percentual de domicílios com rede de esgoto; Percentual de domicílios com energia elétrica; Percentual de domicílios com coleta de lixo.

5.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os dados foram manipulados mediante autorização da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB. Esta Rede possui sistema próprio de prontuário dos pacientes contendo as informações que foram compiladas em um banco de dados para a análise proposta por esse estudo.

Por se tratar de dados de livre acesso, os dados oriundos de bases de dados oficiais (IBGE-DATASUS) foram coletados a partir dos seus repositórios eletrônicos e também compilados em um banco de dados para posterior análise.

5.6 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS DADOS

Para processamento dos dados, os mesmos foram armazenados em planilha eletrônica e, em seguida, transferidos para o *software* R versão 3.1.2 para análise estatística e espacial.

A análise de dados constituiu-se de 3 etapas:

Etapas 1: Composta da análise exploratória e descritiva dos dados, onde foi realizado o monitoramento e ajustes dos dados coletados para garantir cobertura dos nascimentos e a identificação do perfil dos pacientes cardiopatas.

Etapa 2: Foram gerados mapas de incidência e razão de incidência e avaliados métodos de detecção de aglomerados espaciais (Índice de *Getis Ord* e Estatística *Scan*) com o objetivo de se identificar a existência de padrão espacial de ocorrência de áreas de risco para a ocorrência de cardiopatias congênitas. A razão de incidência foi obtida pela divisão entre a taxa de incidência de cardiopatias congênitas do município pela taxa de incidência de cardiopatia total do estado.

Etapa 3: Nesta etapa, as incidências das cardiopatias congênitas foram comparadas entre as diversas regiões geográficas do estado da Paraíba e os indicadores sócio-demográficos. Devido a não normalidade dos dados, verificada através do teste de *Lilliefors*, foram utilizados os seguintes testes não-paramétricos: *Kruskal-Wallis*, *Wilcoxon* e *Kendall*. O nível de significância adotado em todo o estudo foi de 5%.

Posteriormente, foi aplicada a técnica de Regressão Logística para medir a associação entre os determinantes responsáveis pela ocorrência de regiões significativas de alto risco para as cardiopatias congênitas (identificados na Etapa 2 através da avaliação entre as diversas regiões geográficas do estado da Paraíba) e os indicadores sócio-demográficos.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

Atendendo às normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), para a pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/ MS), este projeto foi submetido para apreciação tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB sob o número 0114/11.

6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS UTILIZADOS

6.1 MEDIDA DE RAZÃO DE INCIDÊNCIA

Este indicador descreve a intensidade de ocorrência de um fenômeno em uma sub-região com relação a toda região de estudo. Sendo uma região geográfica G formada por áreas contínuas e disjuntas, denotadas por $A_1, A_2, \dots, A_k$, e sendo x uma variável aleatória, definida como o número de ocorrências do evento, então, as observações das n áreas serão denotadas por $x_1, x_2, \dots, x_n$, estando associadas à área A_i , com população n_i ($i = 1, 2, \dots, k$).

A incidência de uma região é definida como número de novos casos numa região em um determinado tempo dividido pela população exposta ao risco em adquirir a doença. É definida por:

$$Inc = \frac{x_i}{n_i}$$

em que x_i é o número de novos casos que surgiram e n_i é a população exposta ao risco (ROUQUAYROL; FILHO, 2003).

Já a razão de incidência de uma área A_i , denotada por θ_i consiste no quociente entre a incidência do fenômeno estudado sobre a região A_i , e a incidência correspondente a toda região de estudo conforme a relação a seguir:

$$\theta_i = \frac{x_i/n_i}{\sum x_i / \sum n_i}$$

6.2 ANÁLISE ESPACIAL E APLICAÇÕES NA SAÚDE

A análise espacial é uma ferramenta da estatística espacial utilizada quando o objetivo está na localização espacial de determinado evento (MEDRONHO et al., 2008). Amplamente utilizados na área de saúde, os métodos de análise espacial vêm sendo utilizados na detecção de aglomerados espaciais ou espaço-temporais, na avaliação e monitoramento ambiental e aplicados ao planejamento e avaliação de uso de serviços de saúde (CÂMARA e MONTEIRO, 2001; CARVALHO e SOUSA-SANTOS, 2005).

Estudos sobre a distribuição espacial das doenças são reportados desde o século XIX com John Snow que, buscando analisar a epidemia da cólera na região de Soho em Londres em 1854, encontrou uma associação dos mortos por cólera e as bombas públicas que abasteciam a cidade (MEDRONHO et al., 2008).

Os avanços tecnológicos ocorridos nas últimas décadas contribuíram para o desenvolvimento das técnicas de análise de dados, mapeamento e espacialização da ocorrência de eventos principalmente após o final da década de 1980 (BAILEY, 2001). Desde então, muitos estudos vêm sendo publicados não só nos mais diversos periódicos internacionais, a exemplo do *American Journal of Epidemiology* e *Biometrika*, como no Brasil.

Por exemplo, Mandal e colaboradores (2009) analisaram a incidência dos casos de dois tipos de câncer (mama e próstata) entre os anos de 2000 a 2005 nos Estados Unidos da América. Ao final do estudo identificaram a existência de correlação espacial entre ambas as doenças e a existência de padrão espacial de sua ocorrência.

Em outro estudo, analisando a distribuição espacial e grupos potenciais de risco para mortes intencionais e não intencionais entre os jovens com idades entre 15-24 anos em Goiânia-GO, Minamisava e colaboradores (2009) utilizaram métodos de varredura espacial para identificar grupos de setores censitários com alta taxa de mortalidade em razão de lesões intencionais e acidentes de trânsito.

Victoria e colaboradores (1994) analisaram os dados gerados no estado do Rio Grande do Sul para descrever tendências temporais e distribuição espacial de indicadores de saúde infantil entre os anos de 1980 e 1992. Através destes estudo desigualdades regionais foram identificadas.

No período de 1996 a 2000, Castro e colaboradores (2004) avaliaram os padrões espaço-temporais de câncer de pulmão em quatro Estados brasileiros (Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná e São Paulo). Ao final do estudo verificaram que no sul do Brasil existe um padrão espacial nas razões de mortalidade por câncer de pulmão para homens além de áreas específicas com riscos mais elevados.

Assim como para outras doenças, a utilização de métodos de análise espacial em estudos epidemiológicos das malformações congênitas também já é disseminada existindo diversos trabalhos publicados na literatura acerca deste tema.

Bentov e colaboradores (2006) avaliaram a associação de malformações congênitas em áreas residenciais próximas à fábricas de produtos químicos no Sul de Israel entre os anos de 1995 e 2000. O estudo identificou o aumento das taxas de malformações congênitas entres as populações residentes nestas áreas residenciais relacionado com a proximidade destas áreas industriais.

Em 2008, Hess e Trevisan (2008) analisaram os padrões espaço-temporais da mortalidade por malformações congênitas e causas mal definidas em estados brasileiros (MS, MT, GO, MG, SP, PR, SC e RS) e no Distrito Federal no período de 2000 a 2004. Os resultados indicaram a existência de fatores ambientais de risco para estas doenças apesar do número elevado de óbitos por causas mal definidas.

Gouveia e Prado (2010) avaliaram a associação entre residência próxima a aterros de resíduos sólidos e a ocorrência de câncer e malformações congênitas nessas populações vizinhas.

Fujimori e colaboradores (2013) analisaram a prevalência e a distribuição espacial de defeitos do tubo neural, antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico no Estado de São Paulo através de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) em dois períodos distintos. Ao final do estudo, os resultados evidenciaram um quadro epidemiológico marcante de declínio na prevalência destes defeitos em todo o estado após a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico.

Com relação as cardiopatias congênitas, não é de nosso conhecimento a realização de estudos que avaliem sua distribuição espacial.

6.3 MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE CONGLOMERADOS ESPACIAIS

Segundo Costa et al. (2006),

“Um conglomerado espacial pode ser definido como um conjunto de áreas que apresentam um risco significativamente elevado, quando considerada a hipótese nula de que os eventos são gerados aleatoriamente sobre a região de estudo. O conglomerado pode ser caracterizado como temporal, espacial ou espaço-temporal, dependendo da variável (espaço e/ou tempo) sobre a qual é realizada a análise de contagem dos eventos”.

A autocorrelação espacial está associada a ideia de que os valores observados em áreas geográficas adjacentes mostram-se mais similares do que o esperado. Desta forma, a dependência espacial ocorre quando áreas próximas tendem a ter valores similares (autocorrelação positiva) ou valores discrepantes (autocorrelação negativa). Neste estudo serão utilizados dois métodos: Índice de *Getis Ord* e a Estatística *Scan*.

6.3.1 Índice de *Getis Ord*

O índice de *Getis Ord* (G) é uma medida de associação espacial não paramétrica, cuja função é medir as dependências espaciais (ANSELIN, 1992). Essa estatística foi proposta com o intuito de verificar a associação espacial local, a partir de uma matriz de vizinhança, que apresentam valores de alto e baixo agrupamentos, diferentemente dos outros métodos de aglomeração espacial, que não apresentam este tipo de associação espacial (valores positivos e valores negativos). São estimadas a partir de grupos vizinhos da distância crítica d de cada área i com base em uma matriz de proximidade W , em que cada elemento é dito em função da distância crítica $w_{ij}(d)$.

Neste método foram propostas duas funções estatísticas: (i) a estatística global $G(d)$ que é similar às medidas tradicionais de aglomeração espacial e que se resume a um único valor, e (ii) as estatísticas locais G_i e G_i^* que são medidas de associação espacial para cada área i (ANSELIN, 1992).

A estatística global $G(d)$, para uma determinada distância crítica é dada por:

$$G(d) = \frac{\sum_i \sum_j w_{ij}(d) x_i x_j}{\sum_i \sum_j x_i x_j}$$

em que x_i é o valor observado na posição i e $w_{ij}(d)$ é um elemento da matriz de proximidade. Este índice fornece um valor que caracteriza a associação espacial existente em toda a região de estudo medindo a autocorrelação espacial de todas as áreas que estão a uma distância d_{ij} inferior a d .

A partir de um nível de significância, que é definido como a probabilidade de rejeitar a hipótese nula (existência de autocorrelação espacial) sendo ela verdadeira, o p -valor é confrontado com a significância adotada definindo a significância do índice *Getis Ord* gerado. Sua avaliação é feita com base no valor do índice e de sua significância onde o valor positivo e significativo de $G(d)$ indica aglomeração espacial de valores elevados, enquanto valores negativos e significantes de $G(d)$ indicam aglomeração espacial de valores pequenos (ANSELIN, 1992).

O índice de *Getis Ord* global não informa a área exata de aglomeração espacial e por isto necessita-se calcular o índice local de *Getis Ord*. A estatística local mede a associação em cada unidade espacial para cada observação i , em que $G_i(d)$ e $G_i^*(d)$ mostram a posição cercada por valores altos ou baixos para a variável. A equação do $G_i(d)$ para cada observação i e distância d é apresentada a seguir:

$$G_i(d) = \frac{\sum_j w_{ij}(d) x_j}{\sum_j x_j}$$

em que a soma está em todas as posições de j excluindo i . Este índice é igual à razão da soma dos valores nas posições circunvizinhas pela soma de todos os valores na série de dados (ANSELIN, 1992). Na estatística de $G_i^*(d)$ apresentada através da equação a seguir:

$$G_i^*(d) = \frac{\sum_j w_{ij}(d)x_j}{\sum_j x_j}$$

a soma está sobre todas as posições, inclusive do i .

O índice local, que é associado a cada área A_i , permite uma análise mais detalhada da associação espacial dos dados e apresenta um p -valor que testa a significância da estatística gerada. Será considerada significativa se o p -valor for menor que a significância adotada.

Várias distâncias são testadas para verificar a significância dos resultados no teste global de correlação espacial de *Getis Ord*. Para os valores significantes, é possível então calcular o teste local que é interpretado da seguinte forma: valores padronizados positivos e significantes (p -valor<5%) indicam uma aglomeração espacial de valores altos. Os valores das estatísticas padronizadas negativas e significantes (p -valor<5%) apontam para uma aglomeração espacial de valores baixos.

O Quadro 3 a seguir apresenta a interpretação do índice local de *Getis Ord* onde quanto menor for o p -valor maior será o aglomerado espacial seja de valores positivos e negativos. Quanto maior a quantidade de asteriscos (*) menor é o p -valor denotando a existência de um aglomerado espacial com maior probabilidade, seja de valores positivos, seja de negativos. A significância sem asterisco, indica que nestas regiões não existem aglomerações espaciais, nem de valores positivos e nem de valores negativos.

Quadro 3 - Interpretação da significância do índice local de *Getis Ord*.

Significância	Estatística	p -valor
Negativo***	Negativo	p -valor<0,005
Negativo**	Negativo	$0,005 < p$ -valor <0,025
Negativo*	Negativo	$0,025 < p$ -valor <0,05
Negativo	Negativo	p -valor >0,05
Positivo	Positivo	p -valor >0,05
Positivo*	Positivo	$0,025 < p$ -valor <0,05
Positivo**	Positivo	$0,005 < p$ -valor <0,025
Positivo***	Positivo	p -valor <0,005

Fonte: Elaborado pelo autor.

6.3.2 Estatística Scan

A estatística *Scan* foi proposta por Kulldorff e Nagarwalla (1995) com o objetivo de detectar conglomerados em unidades cuja ocorrência de um determinado evento é mais provável dentro de uma área do que fora dela. Este método potencialmente encontra conglomerados ditos como “raros” em um mapa e analisa sua vizinhança podendo ser prevalência, incidência e razão de incidência de um determinado evento (ABRAMS et al., 2010).

O método faz uma varredura por toda região em busca de áreas cuja ocorrência de um fenômeno seja significativamente mais provável ocorrendo da seguinte forma: em cada centróide posiciona-se um círculo de raio variável e calcula-se o número de ocorrências dentro do círculo. Caso o valor observado seja maior que o esperado, a região z delimitada pelo círculo é chamada de *conglomerado*, caso contrário, o raio do círculo é aumentado até envolver um novo centróide. Este processo é realizado até que todos os centróides tenham sido testados. Formalmente, as hipóteses são:

H_0 : Não há conglomerados na região de estudo.

H_1 : A região z é um conglomerado.

As hipóteses são testadas por meio de um teste da razão de verossimilhanças, sendo na prática utilizada a simulação de Monte Carlo com nível de significância de 5%.

A estatística *Scan* também permite utilizar outras formas geométricas além da circunferência, como uma elipse ou outro formato arbitrário. Adicionalmente, pode-se determinar um tamanho máximo para a figura geométrica utilizada e assim evitar conglomerados tão grandes quanto a totalidade da região em estudo. Uma estratégia é limitar a figura geométrica para que contenha no máximo um determinado percentual da população total. Não há na literatura uma formulação específica que defina o percentual adequado a cada tipo de estudo, sendo este realizado de forma empírica (LUCENA e MORAES, 2009).

Para a aplicação da estatística *Scan* são utilizados dois modelos: o modelo de *Poisson* e o modelo de *Binomial*. Neste estudo foi utilizado o Modelo de *Poisson* uma vez que são utilizados dados de contagem. Tal modelo probabilístico requer a contagem de casos e da população para cada sub-região de localização dos eventos, assim como o conhecimento das coordenadas geográficas para cada uma destas localizações.

Modelo Poisson: Considerando que o número de eventos em cada área é considerado como distribuído de acordo com a população sob risco conhecida. Sob a hipótese nula (H_0), o número esperado de casos em cada área é proporcional ao tamanho de sua população.

Tal modelo probabilístico requer a contagem de casos e da população para cada sub-região de localização dos eventos, assim como o conhecimento das coordenadas geográficas para cada uma destas localizações. São computados os raios cujos valores da probabilidade de haver casos dentro do círculo $z(p(z))$ e da probabilidade de haver casos fora do círculo $z(q(z))$ maximizam a função de verossimilhança condicionada ao total de casos observados.

Sob a hipótese nula (H_0) de que não há nenhum conglomerado na região, tem-se que $p(z) = q(z)$. Já a hipótese alternativa (H_1) supõe a existência de pelo menos um círculo z , tal que $p(z) > q(z)$. Para o círculo z , considera-se a seguinte estatística (LUCENA e MORAES, 2009):

$$\lambda = \max_{z \in Z} \frac{L(z, \hat{p}(z), \hat{q}(z))}{L_0}$$

onde Z é o conjunto de todos os possíveis candidatos a conglomerados e $\hat{p}(z)$ e $\hat{q}(z)$ são estimativas de $p(z)$ e $q(z)$. L_0 é definido como

$$L_0 = \frac{C^C (M - C)^{M-C}}{M^M}$$

onde C é o total de casos observados em toda região de estudo e M é a população total. $L(z, \hat{p}(z), \hat{q}(z))$ é definido como:

$$L(z, \hat{p}(z), \hat{q}(z)) = \frac{\exp[-p(z)n_z - q(z)(M - n_z)]}{C!} p(z)^{c_z} q(z)^{C-c_z} \prod_i C_i$$

onde $\exp$ representa a função exponencial; c_z e c_i ($i, z = 1, 2, \dots, k$) são respectivamente o número de casos no círculo z e no círculo i e n_z é o número de indivíduos em risco no círculo z , ou seja, sob risco de cardiopatia congênita.

Com base na formulação apresentada, o círculo é iniciado em um único centróide e, a cada novo centróide envolvido, é calculado o valor de λ . Depois de calculados os valores de λ , registra-se aquele que possui o maior valor e a significância do teste é obtida via simulação de Monte Carlo (DWASS, 1957). Este procedimento é repetido para cada centróide (ABRAMS et al., 2010).

A restrição está relacionada ao percentual da população sob risco, determinando que o raio de busca aumente até que contenha no máximo $\beta\%$ da população. Porém, não há na literatura uma padronização para este percentual, apenas a recomendação de que seja menor que 50% da população, devendo-se analisar vários percentuais e compará-los com os mapas de risco. Os mapas *Scan* espacial que melhor representem os mapas de risco serão os mais adequados para o estudo.

6.4 MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Na estatística existe uma classe de modelos conhecidos como Modelos Lineares Generalizados (MLG) que são usados na solução de problemas em diversas áreas do conhecimento. Eles são baseados na família exponencial e foram criados por Nelder e Wedderburn em 1972. Dentre as distribuições mais importantes deste grupo, existem a distribuição Normal, Gama, Poisson, Binomial e a Normal Inversa, entre outras distribuições especiais (CORDEIRO e LIMA NETO, 2004).

A distribuição Binomial foi proposta por James Bernoulli em 1713, em seu tratado *Ars Conjectand*, sendo uma das mais antigas distribuições de probabilidade. A distribuição de Bernoulli é um caso especial desta distribuição e serve de base probabilística para o Modelo de Regressão Logística, utilizado neste estudo.

Os modelos de regressão logística possuem muitas aplicações na área da saúde e podem ser utilizados com finalidade descritiva (para descrever a relação entre variáveis) ou preditiva (para prever a probabilidade de ocorrência de um fenômeno, dado uma condição). Quando comparada a outras técnicas, este tipo de modelo oferece a vantagem de ser flexível quanto às suas suposições básicas, tais como normalidade das variáveis além de permitir uma fácil interpretação dos parâmetros estimados (FÁVERO et.al., 2009; PAULA, 2012). É caracterizado pelo seu tipo de resposta, dicotômica, e por uma função de ligação, a função Logística ou *logit*.

A literatura descreve três tipos de regressão logística: Binária, Ordinal e Nominal, onde a escolha, dentre elas, depende da natureza da variável resposta. Pelas características deste estudo será utilizado o modelo com uma variável resposta binária.

Modelo de Regressão com uma Variável Resposta Binária

Neste tipo de modelo há o envolvimento de um número k de variáveis independentes $(X_1, X_2, \dots, X_k)$, métricas ou não, que buscam explicar uma variável resposta binária Y . Considerando o modelo de regressão linear simples dado por:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \varepsilon_i$$

quando a resposta Y_i é binária, assumindo o valor 0 ou 1, o valor esperado $E(Y_i)$ tem um resposta especial. Logo, supondo que $E(\varepsilon_i) = 0$, temos:

$$E(Y_i | X = x_i) = \beta_0 + \beta_1 X_1$$

Considerando Y_i uma variável aleatória de Bernoulli, temos a seguinte distribuição de probabilidade:

$$Y_i = \begin{cases} P(Y_i = 1) = \pi_i & \text{para } Y_i = 1 \\ P(Y_i = 0) = 1 - \pi_i & \text{para } Y_i = 0 \end{cases}$$

e

$$E(Y_i) = 1(\pi_i) + 0(1 - \pi_i) = \pi_i = P(Y_i = 1)$$

temos,

$$E(Y_i) = \beta_0 + \beta_1 X_i = \pi_i$$

onde β_0 e β_1 são os parâmetros estimados desconhecidos. Utilizando a função logística, expressa pela seguinte equação:

$$\pi_i = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_{i1})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{i1})}$$

temos que $\pi_i \in [0,1]$.

Função Logística ou logit

Consiste em uma função de ligação na qual a variável resposta e a variável independente são limitadas a um intervalo unitário. O modelo de regressão logística simples, com sua respectiva ligação *logit*, é dado pela seguinte expressão:

$$\log\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_x$$

ou por,

$$\text{logit}(\pi) = \log\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k$$

onde:

$\text{logit}(\pi)$ ou $g(x)$ é o logaritmo da razão de chances;

π é a probabilidade de sucesso condicionada aos valores das variáveis explicativas;

β_0 é o intercepto do modelo;

β_j é o coeficiente angular e mostra o incremento (ou decréscimo) na $P(Y = 1) = \pi$ para cada unidade adicional de X_j ,

x_j são as variáveis explicativas ou independentes, $i = 1, \dots, k$.

Estimação dos parâmetros β

Para a estimação dos parâmetros de um modelo logístico, utiliza-se o método de máxima verossimilhança (EMV) o qual é expresso pelo seguinte processo iterativo:

$$\beta^{(m+1)} = (X^T W^{(m)} X)^{-1} X^T W^{(m)} z^{(m)}$$

onde:

β são os coeficientes estimados, iterativamente, por máxima-verossimilhança;

X é a matriz modelo;

W é a matriz de pesos;

z = variável dependente modificada,

A cada iteração, tem-se uma regressão ponderada para a variável dependente modificada Z contra as variáveis independentes X (CORDEIRO e LIMA NETO, 2004; PAULA, 2012).

Estimação da Odds Ratio (OR)

Também conhecida como *Razão de Chances*, é uma medida que permite interpretar diretamente os coeficientes estimados como medidas de associação, sendo obtida por meio da comparação de indivíduos que diferem apenas na característica de interesse e que tenham os valores constantes para as outras variáveis (HOSMER e LEMESHOW, 2000). É representada pela chance de se desenvolver a “doença” entre os expostos, dividida pela chance de se desenvolver a “doença” entre os não expostos, conforme exposto a seguir:

$$OR = \frac{\pi(1)/[1 - \pi(1)]}{\pi(0)/[1 - \pi(0)]}$$

Considerando o modelo de regressão logística, temos que:

$$\ln(OR) = \left(\ln \frac{\pi(1)/[1 - \pi(1)]}{\pi(0)/[1 - \pi(0)]} \right) = g(1) - g(0)$$

como,

$$OR = \frac{\frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1)} / \frac{1}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1)}}{\frac{\exp(\beta_0)}{1 + \exp(\beta_0)} / \frac{1}{1 + \exp(\beta_0)}} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{\exp(\beta_0)} = \exp(\beta_1)$$

O logaritmo da razão de chances é dado por:

$$\ln(OR) = \ln[\exp(\beta_1)] = \beta_1$$

Verificação da qualidade do modelo ajustado

Após a definição do modelo é necessário testar a sua validade. Para isso, utiliza-se a função desvio ou *deviance* que é uma medida de discrepância entre o logaritmo da função de verossimilhança do modelo saturado (com n parâmetros) e do modelo sob investigação (com k parâmetros). É dada pela seguinte expressão:

$$D * (y; \pi) = \emptyset D(y; \pi) = 2\{L(y; y) - L(\pi; y)\}$$

Conclui-se que o ajuste de um modelo é bom quando se obtém um valor pequeno para esta função para um número menor de parâmetros.

Neste estudo, foram utilizados ainda os seguintes métodos: Teste *Likelihood Value*, as medidas *Cox-Snell R²* e *Nagelkerke R²* e o Teste de *Hosmer Lemeshow*.

- i. O *Log Likelihood Value* trata-se de um indicador que busca aferir a capacidade do modelo estimar a probabilidade associada à ocorrência de um determinado evento. Como no modelo logístico a probabilidade máxima de um evento ocorrer é 1, valores ideais para o *Likelihood Value* é zero, ou próximo de zero;
- ii. As medidas *Cox-Snell R²* e *Nagelkerke R²* são medidas pseudo R^2 que permitem avaliar se o modelo melhora ou não a qualidade das previsões, quando comparado a outro que ignore as variáveis independentes. Demonstra o quanto um modelo ajustado varia e é usado quando se está comparando vários modelos,
- iii. O teste de *Hosmer e Lemeshow* é utilizado para indicar a significância estatística entre as classificações observadas e previstas pelo modelo. Um bom ajuste é indicado por um valor Qui-quadrado não significativo que avalia a diferença estatística entre a classificação observada na realidade e a obtida através do modelo (HAIR,1998).

7. RESULTADOS

7.1 PERFIL DOS PACIENTES TRIADOS

Exatamente 110.219 recém-nascidos foram avaliados entre os anos de 2012 a 2015 dos quais 20.071 foram em 2012, 21.609 em 2013, 32.071 em 2014 e 36.468 em 2015. A Tabela 4 apresenta o perfil dos neonatos avaliados, que é composto, em sua maioria, por neonatos o sexo masculino (50,3%), peso acima de 3.000 gramas (79,9%) e idade gestacional acima de 37 semanas (81,1%).

Tabela 4. Perfil dos neonatos avaliados no estudo.

Perfil	n = 110.2019	%
Sexo		
Feminino	51.389	46,6%
Masculino	55.493	50,3%
Não informado	3.337	3,0%
Peso		
< 1500	124	0,1%
1500 -- 2000	602	0,5%
2000 -- 2500	3.700	3,4%
2500 -- 3000	14.510	13,2%
> 3000	88.080	79,9%
Ignorado	3.203	2,9%
Idade Gestacional		
< 32 semanas	32	0,0%
32 -- 34 semanas	57	0,1%
34 -- 37 semanas	5.036	4,6%
> 37 semanas	89.342	81,1%
Ignorado	15.752	14,3%

Fonte: Dados da Pesquisa

Dentre os exames de triagem realizados, havia 1.684 (1,52%) neonatos com exames de oximetria de pulso arterial alterados, 1.220 (1,10%) com exames físicos alterados (presença de sopros, bulhas, etc.) e 104 (0,09%) neonatos simultaneamente com o exame físico e oximetria de pulso arterial alteradas. Todos estes pacientes foram submetidos ao exame de ecocardiograma de triagem para verificação de presença de algum tipo de cardiopatia congênita.

Do total de pacientes triados, 1.486 tiveram o diagnóstico de cardiopatia congênita sendo, portanto a população analisada. Dentre estes casos, 269 foram diagnosticados em 2012, 242 em 2013, 446 em 2013 em 2014 e 529 em 2015.

7.2 PERFIL DOS PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

Com relação ao tipo de doença, 1.115 foram lesões simples (75,01%), 129 lesões obstrutivas acianóticas ou regurgitantes (8,68%), 131 (7,47%) lesões complexas e 7,47% outras formas de doença coronariana. A Tabela 5 apresenta os tipos de cardiopatias mais recorrentes em cada um destes grupos durante o período deste estudo.

7.3 INCIDÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NO ESTADO DA PARAÍBA

Com relação aos casos diagnosticados entre 2012 e 2015, a incidência geral no período foi de 13,48 casos por cada 1.000 neonatos triados. Foi verificada diferença significativa na incidência das cardiopatias congênitas nas mesorregiões (p -valor $<0,001$). A maior incidência ocorreu nas regiões de Borborema e Mata Paraibana (média de 23,29 e 14,68 casos por cada 1.000 neonatos triados, respectivamente), enquanto a menor incidência ocorreu nas regiões de Agreste e Sertão (média de 13,12 e 11,19 casos por cada 1.000 neonatos triados, respectivamente).

Em uma comparação individual entre casos de municípios de cada região com outras regiões, observou-se que os municípios da Borborema (p -valor=0,0038) e do Sertão (p -valor $<0,001$) foram significativamente diferentes do Agreste (p -valor=0,7617) e da Mata Paraibana (p -valor =0,0786).

Tabela 5. Cardiopatias mais recorrentes diagnosticadas por ano no estado da Paraíba.

Grupo	Tipos de Cardiopatia	CID10	Ano 2012	Ano 2013	Ano 2014	Ano 2015
Lesões Complexas	<i>Comunicação atrioventricular</i>	Q21.2	6	7	13	8
	<i>Tetralogia de Fallot</i>	Q21.3	8	4	3	17
	<i>Ventrículo direito com dupla via de saída</i>	Q20.1	1	2	1	1
	<i>Ventrículo esquerdo com dupla via de saída</i>	Q20.2	0	0	1	0
	<i>Anomalia de Ebstein</i>	Q22.5	3	0	0	0
	<i>Comunicação venosa pulmonar anormal total</i>	Q26.2	1	2	0	0
	<i>Malformações dos vasos coronários</i>	Q24.5	0	0	0	2
	<i>Tronco arterial comum</i>	Q20.0	3	0	0	1
	<i>Síndrome do coração esquerdo hipoplásico</i>	Q23.4	2	1	1	1
	<i>Síndrome do coração direito hipoplásico</i>	Q22.6	4	3	32	9
	<i>Atresia da valva pulmonar</i>	Q22.0	0	2	4	3
	<i>Comunicação ventrículo-atrial discordante</i>	Q20.3	4	5	2	8
	<i>Isomerismo dos apêndices atriais</i>	Q20.6	0	1	0	0
	<i>Ventrículo com dupla via de entrada</i>	Q20.4	0	1	1	0
	<i>Outras malformações congênitas das câmaras e das comunicações cardíacas</i>	Q20.8	3	1	1	6
Lesões Acianóticas Obstrutivas ou Regurgitantes	<i>Estenose congênita da valva pulmonar</i>	Q22.1	4	5	10	20
	<i>Estenose congênita da valva aórtica</i>	Q23.0	2	1	4	2
	<i>Outras malformações congênitas das valvas aórtica e mitral</i>	Q23.8	1	3	7	6
	<i>Coartação da aorta</i>	Q25.1	6	3	6	1
Shunt	<i>Comunicação interatrial</i>	Q21.1	21	27	66	131
	<i>Comunicação interventricular</i>	Q21.0	67	53	102	88
	<i>Permeabilidade do canal arterial</i>	Q25.0	94	97	168	197
	<i>Outras malformações congênitas das grandes artérias</i>	Q25.8	1	2	1	0
Outros	<i>Bloqueio congênito do coração</i>	Q24.6	7	0	0	7
	<i>Cardiomiopatias</i>	I42	14	12	10	11
	<i>Pericardite em doenças classificadas em outra parte</i>	I32	1	4	4	2
	<i>Outras malformações congênitas especificadas do coração</i>	Q24.8	16	6	9	8

Fonte: Dados da Pesquisa

7.4 ANÁLISE ESPACIAL

Apenas 1.352 casos de cardiopatias congênitas foram georreferenciados, pois 131 não tiveram seu município de origem documentada. Em seguida foram calculadas as medidas de incidência dos municípios e gerados os mapas para avaliação da distribuição dos casos ao longo do estado da Paraíba.

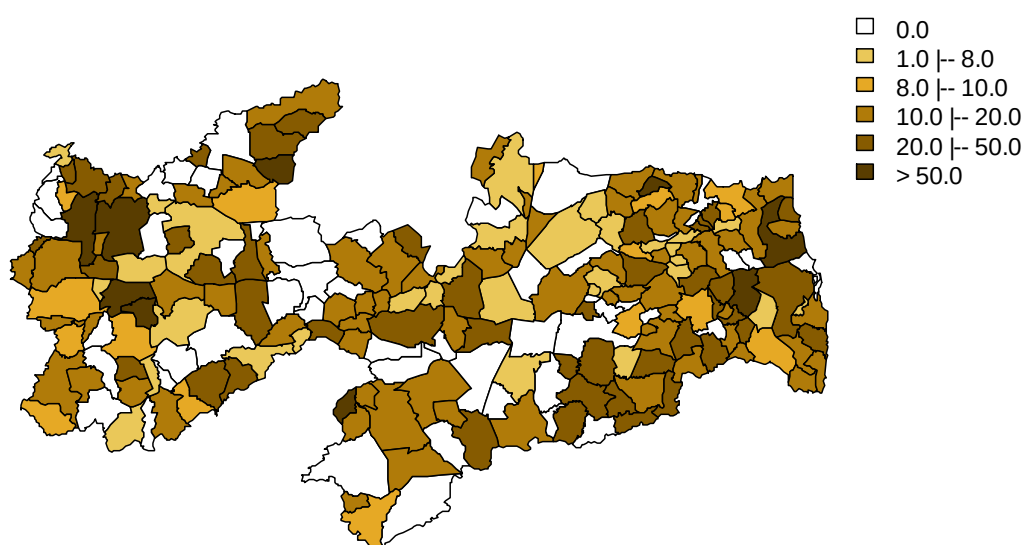
7.4.1 Mapas de Incidência de Cardiopatia Congênita

Uma avaliação mais detalhada da incidência das cardiopatias congênitas no estado da Paraíba demonstra (Mapa 4) uma maior incidência em 54 municípios (24,21%) atingindo até 20 por 1.000 neonatos triados. Por outro lado, outros 82 municípios (36,77%) apresentaram menor incidência (0-8 por cada 1.000 neonatos triados).

Quanto a razão de incidência (RI), 45 municípios (20,17%) apresentaram $RI > 1,5$ e em 5 (2,24%) superior a 4,0. Por outro lado, 123 municípios (55,15%) apresentaram menor RI para cardiopatias congênitas ($RI < 1,0$). O Mapa 5 a seguir demonstra a distribuição de RI para as cardiopatias congênitas no estado da Paraíba.

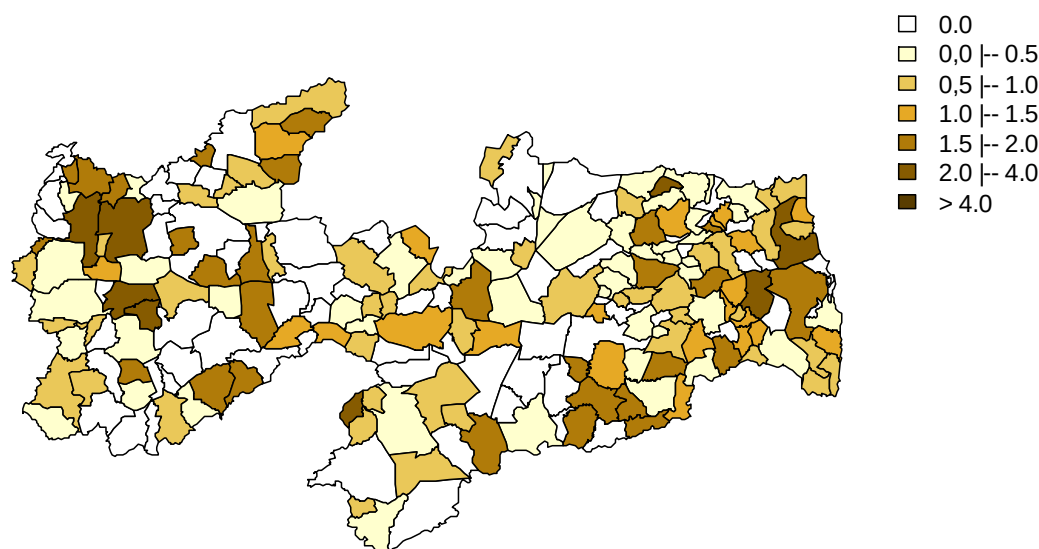
Percebeu-se em ambos os mapas que existem áreas ao longo do estado com altas incidências e altos valores de razão de incidência coincidentes. Este resultado corrobora para se destacar que estas áreas podem ser de alto risco de cardiopatias congênitas quando comparadas às regiões circunvizinhas.

Mapa 4. Taxa de incidência de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre 2012 e 2015.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Mapa 5. Razão de incidência de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre 2012 e 2015.



Fonte: Dados da Pesquisa.

7.4.2 Métodos de Varredura Espacial

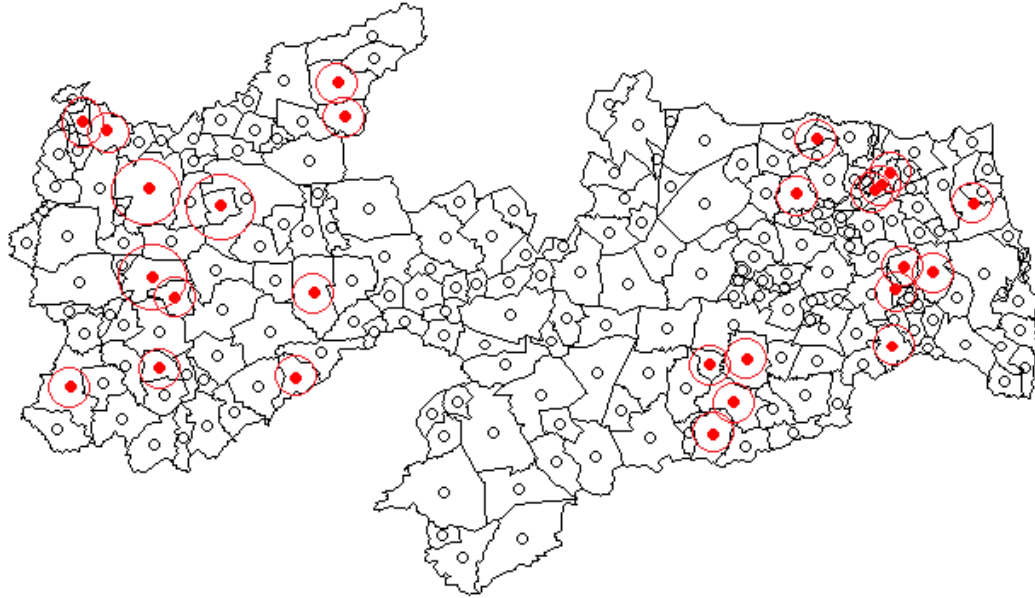
Após tratamento e geração dos mapas de incidência, procedeu-se com a avaliação de dois métodos de varredura espacial a fim de se identificarem áreas de risco para cardiopatias congênitas. Neste estudo foram utilizados os métodos de *Getis Ord* e a Estatística *Scan* onde a distribuição espacial tanto da incidência como da razão de incidência de cardiopatias congênitas foram avaliadas.

Para ambos os métodos foram necessários ajustes para a estimação de seus parâmetros e simulações. As simulações consistiram na avaliação da distribuição espacial dos casos anuais de cardiopatias congênitas diagnosticados onde se procurou identificar aglomerados estatisticamente significativos em todo o estado.

Quanto aos resultados obtidos, não foram identificados aglomerados significativos em todo o período avaliado para o método *Getis Ord* (2012 a 2015) ao contrário da Estatística *Scan*, onde foram identificados vários *clusters* de alto risco para cardiopatias congênitas. O Mapa 6 apresenta o resultado do modelo final ajustado, onde os pontos vermelhos representam os centróides significativos. Os municípios localizados nestas áreas demonstraram razão de incidência acima da incidência geral do Estado ($RI > 1,0$) não superando 0,1% da população de neonatos triados. Já a Tabela 6 apresenta a lista dos municípios pertencentes aos aglomerados identificados.

Vale salientar que o percentual da população de neonatos triados igual a 0,1% se deu a partir de simulações para ajuste dos parâmetros deste método que se dá a partir da comparação entre os mapas de razão de incidência de cardiopatia congênita no mesmo período.

Mapa 6. Mapa *Scan* espacial dos casos de cardiopatias congênitas nos municípios da Paraíba, Brasil, entre 2012 e 2015 (com 0,05 de significância, não superando 0,1% da população de neonatos triados).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 6. Conglomerados espaciais dos casos de cardiopatias congênitas nos municípios da Paraíba, Brasil, entre 2012 e 2015 (com 0,05 de significância, não superando 0,1% da população de neonatos triados).

Municípios	Número de Casos	Razão de Incidência	Sig.
Água Branca	11	2,34	0,010
Aguiar	5	3,82	0,010
Alcantil	5	2,49	0,020
Brejo do Cruz	7	4,72	0,010
Caaporã	18	1,77	0,020
Campina Grande	227	1,51	0,010
Caturité	4	3,16	0,030
Condado	8	3,09	0,020
Conde	19	1,36	0,050
Itapororoca	10	2,19	0,020
Lagoa Seca	16	1,55	0,020
Marizópolis	2	1,71	0,010
Queimadas	20	1,52	0,030
Riachão do Bacamarte	6	4,01	0,010
Salgadinho	4	3,85	0,010
Santana dos Garrotes	3	3,18	0,050
São Domingos	2	3,80	0,010
São João do Cariri	4	3,37	0,040
Seridó	6	5,30	0,010
Sobrado	5	2,28	0,030
Soledade	13	2,60	0,010
Sumé	7	5,19	0,010
Umbuzeiro	7	2,64	0,020
Várzea	2	2,97	0,050

Fonte: Dados da Pesquisa.

7.5 AVALIAÇÃO DOS INDICADORES SÓCIO DEMOGRÁFICOS

7.5.1 Avaliação por Meso-região

Identificadas as áreas de risco para o aparecimento de cardiopatias congênitas, procedeu-se com a avaliação do comportamento dos indicadores sócio demográficos ao longo do estado. Verificou-se que:

- O indicador IDH dos municípios paraibanos variou entre 0,51 e 0,76 e as macrorregiões com valores mais altos foram Borborema e Sertão (média de 0,60 e 0,59, respectivamente);
- Entre os municípios paraibanos, o percentual de população em domicílios com rede de esgoto variou entre 0% e 83,35% sendo as macrorregiões Borborema e Sertão as de maiores valores (média de 26,06% e 26,47%, respectivamente);
- O percentual de população em domicílios com rede de água encanada variou entre 0,15% e 99,51% sendo os municípios das macrorregiões Agreste e Borborema os de maiores percentuais (99,13% e 99,20%, respectivamente);
- Quanto a taxa de analfabetismo, a variação em todo o estado foi de 7,70 a 42,20 ao longo de todo o estado sendo a macrorregião Agreste a de pior taxa média (31,13);
- Com relação ao percentual de mães com idades extremas (< 20 anos e > 35 anos) o percentual dos municípios paraibanos variou entre 25,21% e 50,00% sendo os municípios das macrorregiões Mata e Agreste os de maiores valores (média de 38,35% e 37,54%, respectivamente),
- O indicador densidade populacional variou em todo o estado entre 5,43 e 3.742,46 Hab/Km² sendo as macrorregiões Mata e Agreste as de maiores densidades com valores médios de 402,64 e 109,12 Hab/Km², respectivamente.

Com relação a diferenças entre as macrorregiões paraíbanas, foram verificadas diferenças significativas para os seguintes indicadores:

- IDH (*p-valor* =0,0012);
- Percentual de população em domicílios com rede de esgoto (*p-valor* <0,001);
- Percentual de população com rede de água encanada (*p-valor* <0,001);
- Taxa de analfabetismo (*p-valor*<0,001);
- Idade materna extrema (*p-valor* =0,0081),
- Densidade populacional (*p-valor* <0,001).

Foi verificada ainda correlação significativa somente para o indicador ‘densidade demográfica’ ($p\text{-valor}=0,0293$; $\tau=0,10$). Este resultado demonstra que, apesar de fraca, existe relação positiva entre o aumento da incidência de cardiopatia congênita e o aumento da densidade demográfica nos municípios.

Comparados individualmente os municípios em cada uma das macrorregiões, verificou-se correlação significativa entre a incidência de cardiopatias congênicas e o percentual de população com esgoto na macrorregião da Mata Paraibana ($p\text{-valor}=0,0043$; $\tau=0,36$) e a densidade demográfica na macrorregião Sertão ($p\text{-valor}=0,0058$; $\tau=0,21$). Nestas duas macrorregiões, apesar de fraca, existe relação positiva entre o aumento destes dois indicadores e o aumento da incidência de cardiopatias congênicas.

7.5.2 Modelo de Regressão Logística

Após a identificação das áreas de risco de cardiopatias congênicas no estado da Paraíba, procedeu-se com o ajuste de um modelo de Regressão Logística a fim de serem identificadas quais indicadores, dentre os avaliados neste estudo, tinham associação significativa com a variável de interesse. Neste estudo a variável de interesse foi:

$$y_i = \begin{cases} 0, & \text{o município não pertence a área de risco} \\ 1, & \text{o município pertence a área de risco} \end{cases}$$

Foram incluídas como variáveis independentes: IDH (Índice de Desenvolvimento Humano); Índice de Gini, Percentual de população residente em áreas rurais; Percentual de população em idade fértil; Percentual de domicílios abastecidos por água encanada, poços e nascentes; Percentual de domicílios com rede de esgoto, energia elétrica, coleta de lixo.

O método de seleção de variáveis utilizado foi o de *Backward* que consiste em um algoritmo de inclusão de todas as variáveis pré-selecionadas seguido da eliminação, uma a uma, daquelas que não são estatisticamente significantes, segundo o $p\text{-valor}$ que neste estudo foi de 5%. Essa seleção geralmente é dada pelo *Teste de Wald*, que equivale ao *Teste t*.

A Tabela 7 a seguir apresenta o modelo final ajustado que demonstrou que os indicadores ‘IDH’ e ‘taxa de analfabetismo’ tiveram associação significativa com as áreas de risco identificadas através do método Scan, estão associadas com alto ‘IDH’ e altas ‘taxas de analfabetismo’ indicando áreas com grande desigualdade social.

Tabela 7. Modelo de Regressão Logística ajustado para áreas de risco de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre os anos de 2012 a 2015.

	Estimativa	OR	IC 95%	Sig.
IDH	23,02	9,90e+9	165,89 – 1136,430e+15	0,0126
Taxa de Analfabetismo	0,15	1,16	1,04 – 1,30	0,0098

IC: intervalo de confiança

Fonte: Dados da Pesquisa.

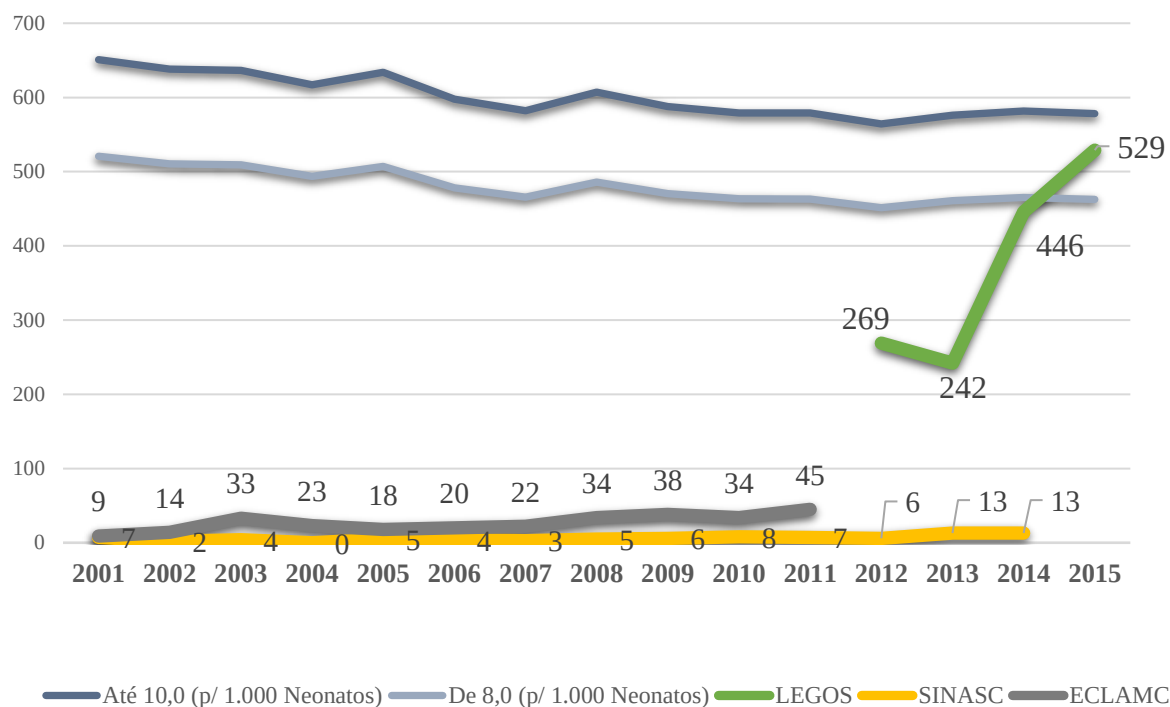
Quanto à adequação do modelo final, o mesmo foi avaliado por meio das estatísticas descritas na Seção 6.6 indicando que, o mesmo era significativo. A equação do Modelo Logístico para as áreas de risco para cardiopatias congênitas ficou definida por:

$$\pi_i = P(Y = 1) = \frac{\exp(-20,15 + 23,02 * x_1 + 0,5 * x_2)}{1 + \exp(-20,15 + 23,02 * x_1 + 0,5 * x_2)}$$

7.6 SITUAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNTAS NOS PERÍODOS DE 2001-2011 E 2012-2015

No estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2011 foram registrados 670.981 nascimentos e, destes, estão descritos nas bases de dados oficiais 51 (SINASC) e 290 (ECLAMC) cardiopatas. Já entre os anos 2012 e 2015 foram registrados 230.037 nascimentos dos quais estão descritos nas bases de dados oficiais 41 (SINASC) cardiopatas.

A partir da Figura 1 pode-se observar a distribuição dos casos de cardiopatias congênitas registrados por ano assim como a distribuição dos casos diagnosticados a partir do ano de 2012 com a implantação da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB (LEGOS). Nela também há uma comparação ao que seria esperado pelos índices sugeridos na literatura (linhas destacadas em *azul*). De acordo com o gráfico apresentado percebe-se a discrepância até o ano de 2011 entre o número de casos registrados (ECLAMC destacado na linha de cor *verde*; SINASC destacado na linha de cor *roxa*) e esperados de cardiopatias por ano e que, a partir do ano de 2012, teve o cenário modificado com o aumento do número de registros de casos de cardiopatia congênita (destacado em *laranja*).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 1. Registro de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015.

Analizando a incidência dos tipos mais recorrentes de cardiopatias congênitas por grupos de países e para a Paraíba (Tabela 8), observou-se que no período compreendido entre os anos de 2001 e 2011 as incidências estavam no mesmo patamar dos países do continente africano havendo em 10 anos de registros poucos ou nenhum registro de cardiopatias como CoAo e EAo.

Percebeu-se que com o aumento do número de casos diagnosticados entre os anos de 2012 e 2015, as incidências das cardiopatias congênitas passaram a se assemelhar às dos países do continente Europeu e da América do Norte.

Tabela 8. Comparação das incidências das cardiopatias congênitas por continentes e no estado da Paraíba segundo tipos mais recorrentes.

Defeitos	Europa	América do Norte	América do Sul	Ásia	Oceania	África	Paraíba (2001-2011)	Paraíba (2012-2015)
<i>CIA</i>	1,66	1,71	0,7	1,71	0,47	0,35	0,17	1,70
<i>CIV</i>	2,71	2,42	1,86	2,47	2,56	1,4	0,70	2,41
<i>PCA</i>	0,94	0,5	0,4	0,67	0,45	0,45	1,10	4,80
<i>EP</i>	0,5	0,41	0,36	0,68	0,4	0,28	0,27	0,32
<i>Fallot</i>	0,33	0,34	0,37	0,42	0,31	§	0,14	0,24
<i>COAO</i>	0,34	0,3	0,3	0,2	0,6	0,06	0,00	0,12
<i>TGA</i>	0,34	0,25	0,19	0,18	0,38	0,67	0,13	0,15
<i>Eao</i>	0,25	0,18	0,08	0,08	0,18	§	0,03	0,06

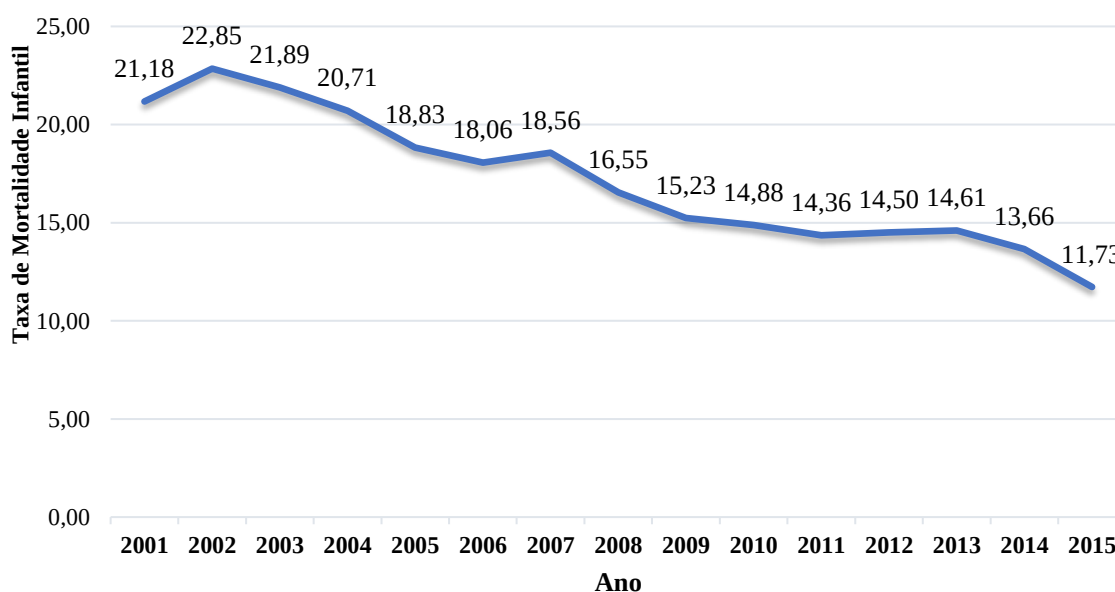
Fonte: Dados da Pesquisa.

7.7 IMPACTO SOBRE INDICADORES DE MORTALIDADE INFANTIL

A mortalidade infantil tem sido considerada por diversos autores como um relevante indicador geral das condições de vida e de desenvolvimento de uma população (Fuente, 1990; Simões, 2002). No Estado da Paraíba, a taxa de mortalidade infantil caracteriza-se por apresentar uma tendência decrescente ao longo dos últimos anos que, de modo geral é interpretado como reflexo da melhoria das condições médico-sanitárias e socioeconômicas no estado.

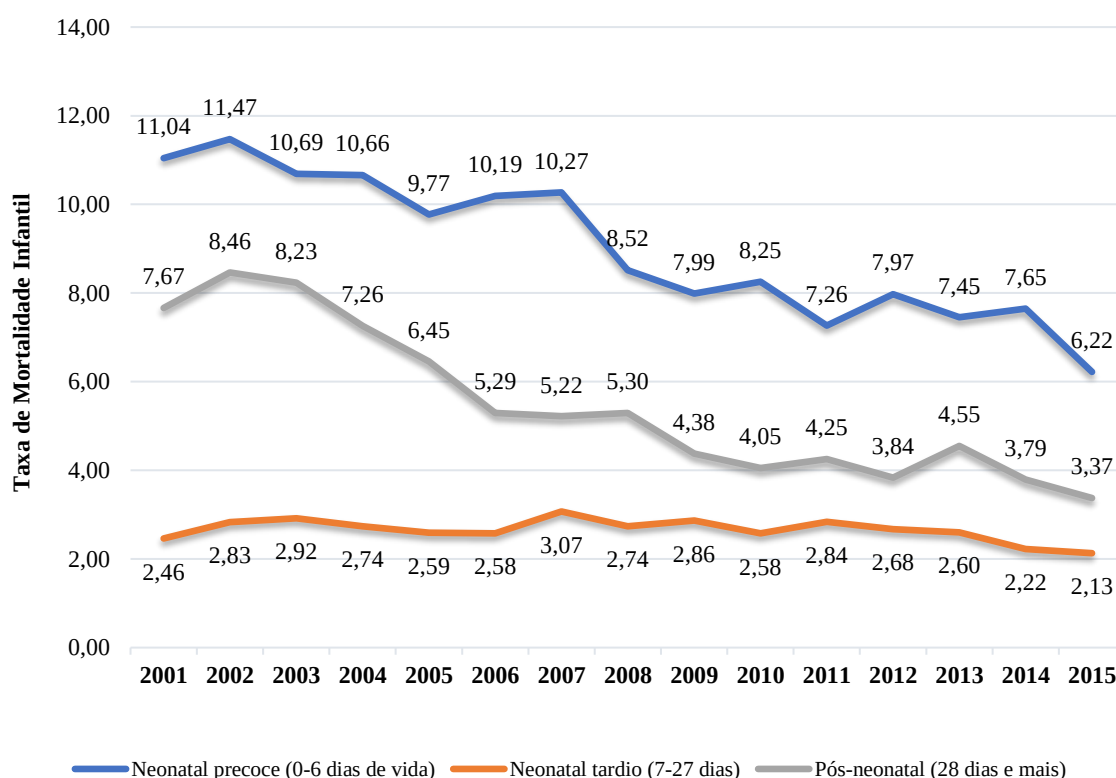
Avaliando o comportamento da taxa de mortalidade infantil e de seus componentes no estado da Paraíba frente ao funcionamento da Rede de Cardiologia Pediátrica PE-PB a partir do ano de 2012 e a implantação do modelo de triagem a cardiopatias congênitas, constatou-se a tendência de redução de todos estes indicadores (Figuras 2 e 3), com uma taxa geral em 2001 correspondendo a 21,18‰ que diminuiu para 11,73‰ em 2015. Esta redução representou 44,6%.

Com relação aos demais componentes da taxa de mortalidade infantil, em 15 anos também se verificou uma redução destacando-se a componente Pós-neonatal que entre 2001 e 2015 caiu 55,9%.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 2. Variação da taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 3. Variação dos componentes da taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015.

Considerando o período avaliado em todo o estudo (2001 a 2015) e os 4 últimos anos anteriores (2008 a 2011), verificou-se o aumento na queda da taxa de mortalidade infantil onde, entre os anos de 2008 e 2011 a redução havia sido de 13,3% e no período subsequente (2012 a 2015) a redução foi de 19,2%.

Com relação às componentes da taxa de mortalidade infantil, o maior o aumento das reduções das taxas ocorreram principalmente nas componentes Neonatal Precoce e Neonatal Tardio (Tabela 9). Quanto a componente Neonatal Precoce, entre 2008 e 2011 a redução foi de 14,7% enquanto que entre 2012 e 2015 a redução foi de 22,0%. Já a componente Neonatal Tardia, entre 2008 e 2011 houve um aumento de 3,8% enquanto que entre 2012 e 2015 houve uma redução de 20,4%.

Tabela 9. Variação da redução da Taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba nos períodos de 2008-2011 e 2012-2015.

Variação	(2008-2011)		(2012-2015)	
Taxa de Mortalidade Infantil	15,26	↓ -13,3%	13,62	↓ -19,2%
<i>Neonatal precoce (0-6 dias de vida)</i>	8,01	↓ -14,7%	7,32	↓ -22,0%
<i>Neonatal tardio (7-27 dias)</i>	2,75	↑ 3,8%	2,41	↓ -20,4%
<i>Pós-neonatal (28 dias e mais)</i>	4,49	↓ -19,7%	3,89	↓ -12,1%

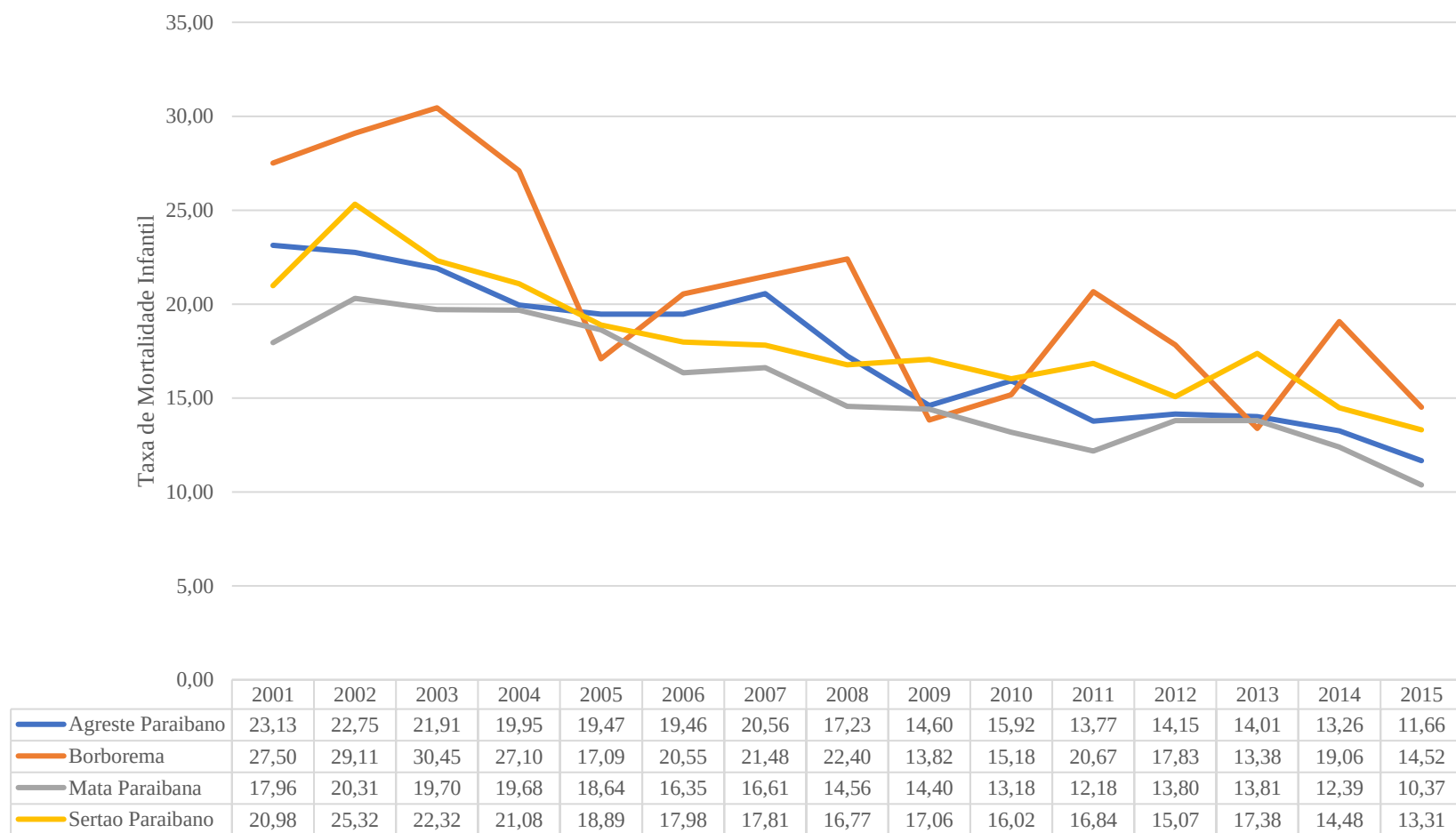
Fonte: Dados da Pesquisa.

De acordo com o gráfico contido na Figura 4, observa-se a redução da taxa de Mortalidade Infantil para todas as macrorregiões do estado da Paraíba.

Considerando o período avaliado em todo o estudo (2012 a 2015) e os 4 últimos anos anteriores (2008 a 2011), observou-se maior redução nas taxas de mortalidade infantil nas regiões da Borborema e Sertão. Na região da Borborema entre 2008 e 2011 a redução foi de 7,7% da taxa de mortalidade infantil e entre 2012 e 2015 a redução foi de 18,6%. Já na região do Sertão entre 2008 e 2011 a redução foi de 0,4% enquanto que entre 2012 e 2015 a redução foi de 11,7%.

Quanto ao impacto da redução das componentes da taxa de mortalidade infantil por região, verificou-se que:

- Na região da *Mata Paraibana* houve maior impacto na redução das componentes Neonatal Tardio e Pós-Neonatal. Com relação componente Neonatal Tardio entre 2008 e 2011 não houve variação desta taxa enquanto entre 2012 e 2015 a redução foi de 26,2%. Já o componente Pós-Neonatal entre 2008 e 2011 houve uma redução de 4,5% enquanto entre 2012 e 2015 a redução foi de 25,8%.
- Na região da *Borborema* houve maior impacto na redução da componente Neonatal Precoce onde entre 2008 e 2011 houve um aumento de 9% desta taxa enquanto entre 2012 e 2015 a redução foi de 31,3%.
- Na região do *Agreste* houve maior impacto na redução da componente Neonatal Tardio onde entre 2008 e 2011 houve um aumento de 18% desta taxa enquanto entre 2012 e 2015 a redução foi de 33,6%.
- Na região do *Sertão* houve maior impacto na redução da componente Neonatal Precoce onde entre 2008 e 2011 houve um aumento de 5,4% desta taxa enquanto entre 2012 e 2015 a redução foi de 22,6%.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 4. Variação da taxa de Mortalidade Infantil no estado da Paraíba entre os anos de 2001 e 2015 segundo suas macrorregiões.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Em contraste com os dados publicados antes do estabelecimento do programa de triagem, este estudo demonstrou uma maior incidência de cardiopatias congênitas no estado da Paraíba, próximo ao que foi relatado pelos países industrializados. Um problema semelhante de sub-notificação foi recentemente demonstrado relativamente à microcefalia (ARAÚJO et al., 2016) e é possível que o mesmo se aplique a outras condições médicas. Esses achados são importantes para promover a conscientização de importantes questões de saúde e para apoiar o desenvolvimento de políticas de saúde pública para identificar, gerenciar e acompanhar esses pacientes.

Através da utilização do geoprocessamento o presente estudo também demonstrou a existência de áreas de alto risco para as cardiopatias congênitas ao longo do estado da Paraíba e não foi encontrado estudo semelhante dirigido à população brasileira. Além da identificação de *clusters*, este estudo também demonstrou que fatores sociais e ambientais se correlacionam com o desenvolvimento das CCs. Esses achados podem ser usados para apoiar a elaboração de estudos adicionais para desvendar suas origens, bem como para ajudar a desenvolver estratégias para promover a saúde e prevenir esta doença.

Em relação ao componente genético, tem sido demonstrado que o casamento consanguíneo aumenta a incidência de doenças cardíacas congênitas e genéticas (HAMDAN et al., 2015). As áreas remotas ou de difícil acesso apresentam maiores proporções destes tipos de matrimônio (VILLANUEVA et al., 2015) e, conseqüentemente, dessas malformações (COSTA-MOTTA et al., 2014; MAJEED-SAIDAN et al., 2015).

Em algumas áreas do Nordeste do Brasil, existe uma alta prevalência de casamento consanguíneos o que leva a elevados índices de anormalidades genéticas (FREIRE-MAIA, 1957; SANTOS et al., 2010). Em algumas áreas do interior da Paraíba, os índices de consanguinidade podem atingir até 40% (SOARES, 2011), tanto por isolamento geográfico quanto por aspectos culturais (SANTOS et al., 2010). Um estudo realizado em 39 municípios da Paraíba (SOARES, 2011), demonstrou que o percentual de casamentos consanguíneos aumenta à medida que se distancia do litoral. No entanto, os resultados desse estudo, quando cruzados com os achados descritos neste trabalho, não apresentaram uma correlação significativa (p -valor = 0,7191).

Os mapas apresentados na Seção 7.4 mostram que as maiores incidências para as cardiopatias congênitas estão localizadas mais longe do litoral. Uma observação importante é que

alguns municípios com maior incidência eram exatamente aqueles que exibiam índices mais elevados de casamento consaguíneos (SOARES, 2011) sendo, portanto, um fator contribuinte para a determinação do padrão de agrupamento de CCs identificadas.

Como já salientado, as CCs possuem uma origem multifatorial e os fatores ambientais também podem desempenhar um papel no seu desenvolvimento. Um estudo realizado nos EUA (GOLDBERG et al., 1990) relatou uma relação entre contaminantes de água de uma região pequena e o aumento do número de casos de cardiopatias congênitas. Na Paraíba, uma análise entre a qualidade da água e as áreas com maior incidência de cardiopatias congênitas não apresentou associação significativa.

Na Índia, um estudo correlacionou a presença de algumas malformações congênitas com os níveis de radiação natural em uma localidade (JAIKRISHAN et al., 2013), sem, contudo, significância estatística para as cardiopatias congênitas. O presente estudo identificou três regiões com vários clusters para CCs (Figura 6) onde não foi possível identificar a presença de qualquer metal ou material pesado, que poderia influenciar sua ocorrência, embora minerais metálicos e metais pesados como urânio e tungstênio estejam presentes em grandes quantidades em áreas mais próximas (DE SOUZA et al., 2012). Poder-se especular que esses fatores ambientais poderiam estar relacionados ao aumento da incidência de CCs na região, porém estudos adicionais seriam necessários para esclarecer esta hipótese.

O modelo de regressão logística mostrou que um alto IDH e uma alta taxa de analfabetismo estavam significativamente associados com as áreas de risco para CCs identificadas, o que sugere que ser pobre em uma área com desigualdades socioeconômicas elevadas, a exemplo das periferias ou grandes cidades, confere um maior risco para o nascimento de indivíduos com este tipo de malformação. Isto é oposto ao que foi relatado previamente (TANDON e colaboradores, 2010) e pode apontar às influências epigenéticas potenciais na gênese das cardiopatias congênitas. De fato, populações com condições socioeconômicas baixas que vivem em áreas rurais têm ar não-poluído, praticam mais exercícios físicos e têm maior acesso a alimentos mais saudáveis, como leite, feijão e carnes quando comparados com os grupos populacionais que migram para os grandes centros urbanos e muitas vezes vivem em favelas. Este último grupo está exposto a muitos mais poluentes, comem mais alimentos industrializados e tem piores condições de vida em geral.

O presente estudo tem limitações. Em primeiro lugar, é um estudo de natureza ecológica, que não garante uma relação entre a exposição dos fatores de risco e a presença de cardiopatias congênitas. Também não permitiu a análise de fatores clássicos de risco, como o diabetes materno e o uso de certos medicamentos durante a gravidez, devido à falta de uma análise individual de

cada caso. No entanto, permitiu o estabelecimento de áreas geográficas onde é mais incidente e a elaboração de teorias sobre as razões para sua ocorrência.

A partir deste ponto de partida, pode ser possível planejar mais estudos para destacar os fatores que levam a uma maior incidência nestes locais além de poderem contribuir para o planejamento de estratégias preventivas primárias e secundárias. Finalmente, esta metodologia pode ser aplicada em outras regiões para a triagem de cardiopatias congênitas assim como para outras malformações congênitas.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, A. M.; KLEINMAN, K.; Kulldorff, M. Gumbel based p-value approximations for spatial scan statistics, **International Journal of Health Geographics**, v.9, December, p.1- 12, 2010.

AMORIM, L.F.P. et al. Apresentação das cardiopatias congênitas diagnosticadas ao nascimento: análise de 29.770 recém-nascidos. **Jornal de Pediatria**, v.84, n.1, p.83-90, 2008.

ANSELIN, L. Spatial data analysis with GIS: an introduction to application in the social sciences. National Center for Geographic Information end Anlisis. University of California - Santa Barbara. August, 1992.

ARAÚJO, J.S.S. et al. Cardiopatia Congênita no Nordeste Brasileiro: 10 Anos Consecutivos Registrados no estado da Paraíba, Brasil, **Revista Brasileira de Cardiologia**, v.27, n.1, p.509–15, 2014.

ARAÚJO, J.S.S. et al. Impact of Telemedicine in the Screening for Congenital Heart Disease in a Center from Northeast Brazil, **Journal of Tropical Pediatrics**, p.1-6, 2016.

ARAÚJO, J.S.S. et al. Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015, **Bull World Health Organ**, n.94, p.835–840, 2016.

ATIK, E. Diagnóstico clínico e laboratorial das cardiopatias congênitas. In: SERRANO JUNIOR, C.V.; TIMERMAN, A.; STEFANINI, E. **Tratado de Cardiologia Socesp**. 2. ed. São Paulo: Editora Manole, 2009. p.2105-2120.

BAILEY, T.C. Spatial statistical methods in health, **Cadernos de Saúde Pública**, v.17, n.5, p.1083-1098, 2001.

BALTAXE, E.; ZARANTE, I. Prevalence of congenital heart disease in 44,985 newborns in Colombia, **Archivos de Cardiología de México**, v.76, n.3, p.263-268, 2006.

BELTRÃO, B.A.; DA SILVA, V.M.; DE ARAÚJO, T.L.; LOPES, M.V.O., Clinical Indicators of Ineffective Breathing Pattern in Children With Congenital Heart Diseases, **International Journal of Nursing Terminologies and Classifications**, v.22, n.1, 2011.

BENAVIDES-LARA, A.; FAERRON, Á.J.E.; SOLÍS, L.U.; ROMERO, Z.J.J. Epidemiología y registro de las cardiopatías congénitas en Costa Rica, **Revista Panamericana de Salud Publica**, v.30, n.1, p.31–38, 2011.

BENTOV, Y.; KORDYSH, E.; HERSHKOVITZ, R.; BELMAKER, I.; POLYAKOV, M.; BILENKO, N.; SAROV, B. Major congenital malformations and residential proximity to a regional industrial park including a national toxic waste site: an ecological study, **Environ Health**, v.29, p.5-8, 2006.

BORN, D. Cardiopatia congênita, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.93, n.6, supl.1, p.130-132, 2009.

BOWER, C.; RAMSAY, J.M. Congenital heart disease: a 10 year cohort, **Journal of Paediatrics and Child Health**, v.30, n.5, p.414-418, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde/SVS. **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)**. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde/SVS. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)**. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014b.

BRASIL. Portaria nº 1169/GM, de 15 de junho de 2004. **Institui a Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade, e dá outras providências**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004a.

BRASIL. Portaria nº 210 SAS/MS, de 15 de junho de 2004. **Define as Unidades de Assistência em Alta Complexidade Cardiovascular e os Centros de Referência em Alta Complexidade Cardiovascular e suas aptidões e qualidades**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004b.

BRAUNWALD, E. **Tratado de medicina cardiovascular**. 4. ed. São Paulo: Editora Roca, 1996. v.2.

CAMARA, G.; MONTEIRO, A.M.V. Geocomputation techniques for spatial analysis: are they relevant to health data?, **Cadernos de Saúde Pública**, v.17, n.5, p.1059-1071, 2001.

CARVALHO, M.S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas, **Cadernos de Saúde Pública**, v.21, n.2, p.361-378, 2005.

CASTILLA, E.; ORIOLI, I.M. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations, **Community Genetics**, v.7, p.76-94, 2004.

CASTRO, M.S.M.; VIEIRA, V.A.; ASSUNÇÃO, R.M. Padrões espaço-temporais da mortalidade por câncer de pulmão no sul do Brasil, **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.7, p.131-143, 2004.

CERNACH, M. Genética das Cardiopatias Congênitas. In: CROTI, U.A.; MATTOS, S.S.; PINTO JUNIOR, V.C.; AIELLO, V.D.; MOREIRA, V.M. (Org.). **Cardiologia e cirurgia cardiovascular pediátrica**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2012.

CORDEIRO, G.M.; LIMA NETO, E.A. **Modelos Paramétricos**. n: XVI Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística. Águas de Lindóia, São Paulo. 2004. 246 p.

COSTA, M.A.T.; OSELLA, O.F. Detecção pré-natal das cardiopatias congênitas pela ecocardiografia fetal, **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v.19, n.4, p.14-21, 2006.

COSTA-MOTTA, F.M., et.al. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity, **Hum Hered.** n.77, v.1-4, p.189–196, 2014.

DE SOUZA, E.M., et.al. Ocorrência de Urânio em Pocinhos, Paraíba – A anomalia de Sítio Bravo: Petrografia e Radiometria, **Estud Geol.** n.22, v.2, p.93–103, 2012.

DOLK, H.; LOANE, M.; GARNE, E.; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005, **Circulation**, v.123, n.8, p.841-849, 2011.

DWASS, M. **Modified Randomization Tests for Nonparametric Hypotheses**. The Annals of Mathematical Statistics, v.28, n.6, p.181-187, 1957.

FÁVERO, L.P.L., et.al. **Análise de Dados – Modelagem Multivariada para Tomada de Decisões**. Editora Campus. Brasil, 2009. 544p.

FERENCZ, C.; LOFFREDO, C.A.; CORREA-VILLASENOR, A.; WILSON, P.D. **Genetics and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981-1989**. New York: Futura Publishing Co. Inc, 1998.

FISCHER, H. et al. Incidence of congenital heart disease in Tyrol, Austria 1979-1983, **Pediatr Padol**, n.26, v.1, p.57-60, 1991.

FREIRE-MAIA, N. Inbreeding in Brazil, **Am J Hum Genet.** n.9, v.4, p.284–98, 1957.

FUENTES, V. L. P. **Condicionantes Sócio-Econômicas da Mortalidade Infantil: Estado de São Paulo 1960-1984**. São Paulo, 1990. (Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo).

FUJIMORI, E. et al. Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico, **Cadernos de Saúde Pública**, v.29, n.1, p.145-154, 2013.

GOLDBERG, S.J.; LEBOWITZ, M.D.; GRAVER, E.J., HICKS, S. An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants, **J Am Coll Cardiol**, n.16, v.1, p.155–164, 1990.

GOUVEIA, N.; PRADO, R.R. Riscos à saúde em áreas próximas a aterros de resíduos sólidos urbanos, **Revista de Saúde Pública**, v.44, n.5, p.859-866, 2010.

GUITTI, J.C.S. Aspectos epidemiológicos das cardiopatias congênitas em Londrina, Paraná, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.74, n.5, p.395-399, 2000.

HAIR, J.R. et al. **Multivariate analyses data**. New Jersey: Princeton University Press, 1998.

HAMDAN, M.A., et.al. Perinatal outcome of congenital heart disease in a population with high consanguinity, **J Perinat Med**, n.43, v.6, p.735-740, 2015.

HESS, S.C.; TREVISAN, O.P. Distribuição espaço-temporal da mortalidade por malformações congênitas e causas mal definidas, em estados da região centro-sul do Brasil, **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v.13, n.4, p.361-364, 2008.

HOFFMAN, J.I.E. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence, **Pediatric cardiology**, v.16, n.4, p.155-165, 1995.

HOFFMAN, J.I.E.; KAPLAN, S. The incidence of congenital heart disease, **Journal of the American College of Cardiology**, v.39, n.12, p.1890-1900, 2002.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. 2.ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.

JAIKRISHAN, G., et.al. Study of stillbirth and major congenital anomaly among newborns in the high-level natural radiation areas of Kerala, India, **J Community Genet**, n.4, v.1, p.21–31, 2013.

KENNA, A.P.; SMITHELLS, R.W.; FIELDING, D.W. Congenital heart disease in Liverpool: 1960-69, **The Quarterly Journal of Medicine**, v.44, n.173, p.17-44, 1975.

KULLDORFF, M; NAGARWALLA, N. Spatial disease conglomerados: detection and inference. **Statistics in Medicine**, v.14, p.799-810, 1995

LIU, S.; LIU, J.; TANG, J.; JI, J.; CHEN, J.; LIU, C. Environmental Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Shandong Peninsula, China: A Hospital-based Case–Control Study, **Journal of Epidemiology**, v.19, n.3, p.122-130, 2009.

LOFFREDO, C. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors, **American Journal of Medical Genetics**, v.97, n.4, p.319-325, 2000.

LUCENA, S. E. F.; MORAES, R. M. Análise do desempenho dos métodos Scan e Besag e Newell para identificação de conglomerados espaciais do Dengue no município de João Pessoa entre os meses de janeiro de 2004 e dezembro de 2005. **Bol. Ciênc. Geod.**, sec. Artigos, Curitiba, v.15, n.4, p.544-561, 2009.

MAJEED-SAIDAN, M.A., et.al. Effect of consanguinity on birth defects in Saudi women: Results from a nested case-control study, **Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.** v.103, n.2, p.100–104, 2015.

MANDAL, R.; ST-HILAIRE, S.; KIE, J.G.; DERRYBERRY, D. Spatial trends of breast and prostate cancers in the United States between 2000 and 2005, **International Journal of Health Geographics**, p.1-10, 2009.

MATTOS, S.S. **Cardiologia para o Pediatra: Manual prático para o reconhecimento e manuseio das cardiopatias na infância.** Série Caduceus. Recife: CADUCEUS, 2004. v. 1.

MATTOS, S.S. et al. A telemedicine network for remote paediatric cardiology services in north-east Brazil, **Bulletin of the World Health Organization**, v.93, n.12, p.881–887, 2015.

MEDRONHO, R.A.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L. **Epidemiologia.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

MINAMISAVA, R. et al. Spatial conglomerados of violent deaths in a newly urbanized region of Brazil: highlighting the social disparities, **International Journal of Health Geographics**, v.8, n.66, p.1-10, 2009.

MITCHELL, S.C.; KORONES, S.B.; BERENDES, H.W. Congenital Heart Disease in 56,109 Births: Incidence and Natural History, **Circulation**, v.43, n.3, p.323-332, 1971.

NOGUEIRA, A.G. **Avaliação da prevalência da cardiopatia congênita no município de Florianópolis/SC.** 2002. 75 fl. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Curso de Pós Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina.

PAULA, G.A. **Modelos de regressão com apoio computacional.** São Paulo: Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo. São Paulo. 2012.

PINTO JÚNIOR, V.C.; et.al., Epidemiology of congenital heart disease in Brazil, **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v.30, n.2, p.219-224, 2015.

PINTO JUNIOR, V.C.; RODRIGUES, L.C.; MUNIZ, C.R. Reflexões sobre a formulação de política de atenção cardiovascular pediátrica no Brasil, **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.24, n.1, p.73-80, 2009.

RIVERA, I.R., et.al., Cardiopatia Congênita no Recém-Nascido: da Solicitação do Pediatra à Avaliação do Cardiologista, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.89, n.1, p.6-10, 2007.

ROBBINS, S.L.; CONTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Fundamentos de Robbins. Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2001.

ROSA, R.C.M.; ROSA, R.F.M.; ZEN, P.R.G.; PASKULIN, G.A. Congenital heart defects and extracardiac malformations, **Revista Paulista de Pediatria**, vol.31, n.2, p.243-251, 2013.

ROSANO, A.; BOTTO, L.D.; BOTTING, B. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective, **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 54, n. 9, p.660-666, 2000.

ROUQUAYROL, M. Z.; FILHO, N. A. **Epidemiologia e Saúde**. 6 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003.

SANTOS, A.D.S.; MENEZES, G.A.; SOUSA, D.S. Perfil dos Recém-Nascidos com Cardiopatia Congênita em uma Maternidade de Alto Risco do Município de Aracaju, **Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde**, v.1, n.17, p.59-70, 2013.

SANTOS, S. et al. Inbreeding levels in Northeast Brazil: Strategies for the prospecting of new genetic disorders, **Genet Mol Biol**, n.33, v.2, p.220–223, 2010.

SILVA, M.A. **Estudo das características clínicas e epidemiológicas de recém-nascidos com cardiopatia congênita em uma Maternidade pública da cidade de Salvador (Bahia, Brasil), nos anos de 2012 e 2013**. 2014. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Bahia.

SIMÕES, C. C. S. Perfis de Saúde e de Mortalidade no Brasil: uma Análise de seus Condicionantes em Grupos Populacionais Específicos. **Brasília: Organização PanAmericana de Saúde**, 2002.

SOARES, M.T.O. **Estimativa da consanguinidade e ocorrência de deficiências causadas por doenças genéticas em municípios da Paraíba**. Paraíba, 2011. (Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Estadual da Paraíba, Paraíba.

STROBEL, A.M.; LU, L.N. The Critically Ill Infant with Congenital Heart Disease. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p.501-518, 2015.

TAN, M.J. et al. A case-control study on the environmental factors and children congenital heart disease during early pregnancy [in Chinese], **Journal of Environ Health**, v.23, p.427-430, 2006.

TANDON, A.; SENGUPTA, S.; SHUKLA, V.; DANDA, S. Risk Factors for Congenital Heart Disease CHD in Vellore, India. **Current Research Journal of Biological Sciences**, v.2, n.4, p.253-258, 2010.

VAIDYANATHAN, B. et al. Clinical Screening for Congenital Heart Disease at Birth: A Prospective Study in a Community Hospital in Kerala, **Indian Pediatrics**, v.48, n.1, p.25-30, 2011.

VAN DER LINDE, D. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis, **Journal of the American College of Cardiology**, v.58, n.21, p.2241-2247, 2011.

VICTORA, C.G.; GRASSI, P.R.; SCHMIDT, A.M. Situação de saúde da criança em área da região sul do Brasil, 1980-1992: tendências temporais e distribuição especial, **Revista de Saúde Pública**, v.28, n.6, p.423-432, 1994.

VILLANUEVA, P., et.al. Dental Morphological Markers as a Proxy for Ethnicity in Robinson Crusoe Islanders, **Int. J. Morphol.** n.33, v.2, p.538-543, 2015.

WREN, C.; REINHARDT, Z.; KHAWAJA, K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations, **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v.91, n.1, p.33-35, 2008.

ANEXO 1 - A telemedicine network for remote paediatric cardiology services in north-east Brazil

1º ARTIGO DA TESE:

Artigo publicado no Bulletin of the World Health Organization

Fator de Impacto: 5.089

Qualis Capes: A1

A telemedicine network for remote paediatric cardiology services in north-east Brazil.

Sandra da Silva Mattos ^a

Sheila Maria Vieira Hazin ^a

Cláudio Teixeira Regis ^a

Juliana Sousa Soares de Araújo ^a

Fernanda Cruz de Lira Albuquerque ^a

Lúcia Roberta Didier Nunes Moser ^a

Thamine de Paula Hatem ^a

Carolina Paim Gomes de Freitas ^a

Felipe Alves Mourato ^a

Thiago Ribeiro Tavares ^a

Renata Grigório Silva Gomes ^a

Rossana Severi ^a

Cícera Rocha Santos ^a

Jailson Ferreira da Silva ^a

Juliana Landim Rezende ^a

Paulo Coelho Vieira ^a

José Luiz de Lima Filho ^b

^a Círculo do Coração de Pernambuco, Av. Portugal, 163 Paissandu, Recife PE, CEP 52010-010, Brazil.

^b Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

A telemedicine network for remote paediatric cardiology services in north-east Brazil

Sandra da Silva Mattos,^a Sheila Maria Vieira Hazin,^a Cláudio Teixeira Regis,^a Juliana Sousa Soares de Araújo,^a Fernanda Cruz de Lira Albuquerque,^a Lúcia Roberta Didier Nunes Moser,^a Thamine de Paula Hatem,^a Carolina Paim Gomes de Freitas,^a Felipe Alves Mourato,^a Thiago Ribeiro Tavares,^a Renata Grigório Silva Gomes,^a Rossana Severi,^a Cícera Rocha Santos,^a Jailson Ferreira da Silva,^a Juliana Landim Rezende,^a Paulo Coelho Vieira^a & José Luiz de Lima Filho^b

Problem Providing health care for children with congenital heart diseases remains a major challenge in low- and middle-income countries.

Approach In October 2011, the Government of Paraíba, Brazil, established a paediatric cardiology network in partnership with the nongovernmental organization *Círculo do Coração*. A cardiology team supervised all network activities, using the Internet to keep in contact with remote health facilities. The network developed protocols for screening heart defects. Echocardiograms were performed by physicians under direct online supervision of a cardiologist; alternatively, a video recording of the examination was subsequently reviewed by a cardiologist. Cardiovascular surgeons came to a paediatric hospital in the state capital once a week to perform heart surgeries.

Local setting Until 2011, the State of Paraíba had no structured programme to care for children with heart disease. This often resulted in missed or late diagnosis, with adverse health consequences for the children.

Relevant changes From 2012 to 2014, 73 751 babies were screened for heart defects and 857 abnormalities were identified. Detection of congenital heart diseases increased from 4.09 to 11.62 per 1000 live births ($P < 0.001$). Over 6000 consultations and echocardiograms were supervised via the Internet. Time to diagnosis, transfers and hospital stays were greatly reduced. A total of 330 operations were carried out with 6.7% (22/330) mortality.

Lessons learnt Access to an echocardiography machine with remote supervision by a cardiologist improves the detection of congenital heart disease by neonatologists; virtual outpatient clinics facilitate clinical management; the use of Internet technology with simple screening techniques allows resources to be allocated more efficiently.

Abstracts in **عربي**, **中文**, **Français**, **Русский** and **Español** at the end of each article.

Introduction

Caring for children with heart defects remains a challenge worldwide.¹ In developing countries, diagnoses are often late due to the lack of screening programmes and trained personnel.² The problem is worsened by limited availability of hospital beds and the remoteness of rural communities from main urban centres where paediatric cardiology specialists are available.³ Brazil faces all of these challenges, particularly in its poorest areas, the north and north-east parts of the country.⁴

Local setting

The State of Paraíba, located in north-east Brazil, has 3.7 million inhabitants. Around 70% of the children are cared for by the public health system; many live in rural areas and most come from very poor backgrounds. As there were no established paediatric cardiology facilities in Paraíba, children had to be referred outside the state for diagnosis and treatment. One of the main referral centres is located in the city of Recife, in the neighbouring state, Pernambuco (Fig. 1). Children were referred from towns and villages as far as 500 km from Recife; many arrived after a long time on a waiting list, with consequent deterioration of their clinical condition and some children died before being seen by the specialist.⁴

Approach

The need to improve this situation was evident and with scant existing resources and personnel, a novel solution had to be devised. Over the last two decades, telemedicine has proved to be an efficient tool for many point-of-care health applications.^{5,6} In October 2011, a partnership programme was established between the Health Secretary of Paraíba and *Círculo do Coração*, a nongovernmental organization from Recife.

We conducted a review of routinely collected data⁷ on birth and death rates, socioeconomic conditions and the prevalence of heart defects in children living in Paraíba, from January 2001 to December 2011. Two initial priorities were defined: the establishment of a neonatal screening programme for the whole state and a hospital facility designated to manage patients.

Network structure

Initially, the 12 largest public maternity centres in the state were selected, together with one paediatric hospital. Centres were divided into three levels (designated I to III). All centres received tablet computers and pulse oximeters (level I); three maternity units also received a portable echocardiography machine (level II) and the paediatric hospital in the capital city of Paraíba State was equipped as a cardiology centre (level III). In 2014, further health centres were included in the network and training and consultation were expanded to include

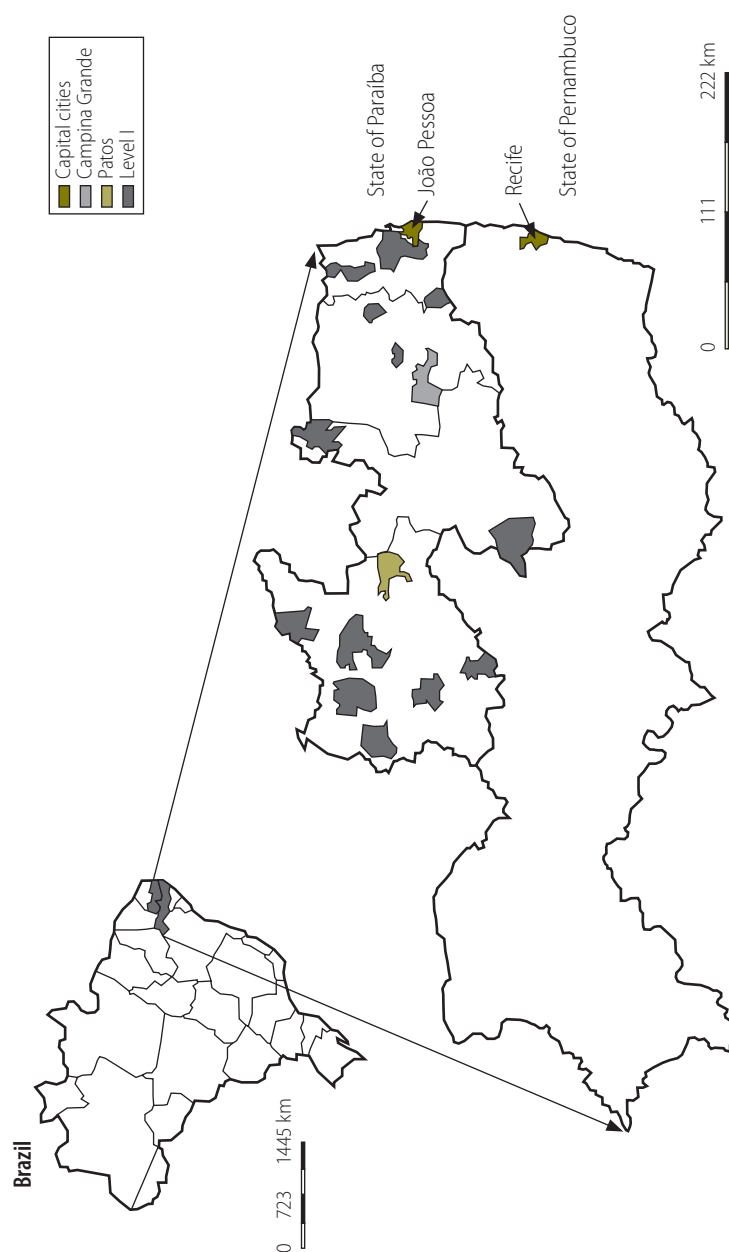
^a *Círculo do Coração de Pernambuco*, Av. Portugal, 163 Paissandu, Recife PE, CEP 52010-010, Brazil.

^b Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

Correspondence to Sandra da Silva Mattos (email: ssmattos@cardiol.br).

(Submitted: 14 October 2014 – Revised version received: 16 June 2015 – Accepted: 19 June 2015 – Published online: 30 September 2015)

Fig. 1. Health facilities in the *Círculo do Coração* paediatric cardiology network, Paraíba and Pernambuco, Brazil, 2014



Note: Recife and João Pessoa are the capital cities of the States of Pernambuco and Paraíba, respectively. Recife hosts the *Círculo do Coração*. João Pessoa hosts five network centres: the paediatric hospital, one level II and three level I maternity centres. Campina Grande is the largest city inland and hosts three centres: one level II and two level I. Patos hosts the third level II maternity unit. All other units are level I.

all aspects of perinatology (Fig. 1). A website was developed (<https://www.circulodocoracao.com.br/sites/circor/en>) and teleconference software was acquired. Three online clinics were established. Their purpose was to allow local paediatricians to examine children with heart defects with guidance from paediatric cardiologists via the Internet. These sessions aimed to reduce travel costs and provide a closer follow-up of children by the network.

A cardiology team was on-call 24 hours per day to supervise all network activities. The team consisted of 7 cardiologists, 3 residents and 4 staff (located in Recife). Three were specialized in paediatric echocardiography. The cardiology team performed daily rounds in all neonatal units from the participating sites, maintained intensive care unit supervision and organized teaching sessions, clinical and surgical meetings. A new perinatology team (with 13 neonatologists) joined the network in 2014. The perinatology team was mostly involved in teaching and seeing patients within the maternity centres. The health professionals were paid for the additional on call time – approximately 2000 United States dollars (US\$) per month (exchange rate of 3 Brazilian Real to US\$ 1) – by Círculo do Coração with funds from the Government of Paraíba.

Protocol development

Four initial protocols were developed by Círculo do Coração: (i) a training protocol, to explain the use of all equipment and software; (ii) a focused clinical examination protocol, to remind clinicians about the details of neonatal cardiology examination before discharge; (iii) a protocol for pulse oximetry testing of all babies born after 34-weeks gestation, based on guidelines published at the time⁸; and (iv) a screening echocardiogram protocol for neonatologists, which included three two-dimensional anatomical views and colour flow Doppler imaging.⁹ Members from all units were invited to participate in training sessions to learn and adhere to protocols. Each centre appointed three coordinators (one physician, one nurse and one computer support person) to report results and problems to the reference centre. The training protocol included an initial eight hour course followed by online sessions for all team members.

Screening tests

Indications for screening echocardiograms were either an abnormal clinical

examination or pulse oximetry, defined as an oxygen saturation $\leq 95\%$ or a difference in saturation greater than 2% between the right hand and one foot.¹⁰ Abnormal pulse oximetry results were automatically noted on a database, allowing the network to contact the clinic and request that they follow up any babies discharged home with abnormal test results. This active search protocol tracked over 80% (59 013/73 751) of the discharged neonates and ensured that abnormal findings were acted on.

Echocardiograms were done by neonatologists under direct online supervision by paediatric cardiologists, or a video recording of the examination was stored and forwarded together with the neonatologist's initial diagnostic impression. Paediatric cardiologists reviewed and reported on the videos, with advice on clinical management, within one day. Virtual outpatient sessions, ward rounds and other meetings were also scheduled to provide a full range of interactions between the health workers in rural areas and smaller municipalities in Paraíba and the paediatric cardiologists at the reference centre.

Surgeons and anaesthetists from Recife agreed to travel to the paediatric hospital in João Pessoa, the capital city of Paraíba, once a week, to perform heart surgery. The more complex cases, however, were referred to Recife.

Technical specifications

Internet connections were unreliable for some health centres. To overcome this problem, tablet computers with third generation mobile wireless Internet connections were distributed to all centres. Webex teleconference software (WebEx Communications Inc., Milpitas, California) was acquired to provide secure communication over the Internet. Online meetings were held each day, among all centres, using existing tablets or laptop computers. Echocardiogram images were either directly acquired from the echocardiogram screens or stored and subsequently uploaded to the website.

Relevant changes

In total, 76 374 patients were seen from January 2012 to December 2014. This included 190 pregnant women (0.2%); 73 751 neonates (96.6%) and 2433 older children (3.2%) with a mean age of 3.04 ± 3.77 years, (range:

30 days to 17.5 years). This represents approximately 80% (73 751/91 615) of the target population (neonates with 34 or more weeks of gestational age in the participant centres) and over 60% (73 751/120 484) of all births in the public health system in the state. There were 1320 abnormal pulse oximetry tests and 1067 abnormal findings on clinical examination of the cardiovascular system; in 77 cases, both pulse oximetry and clinical examination were abnormal.

Initially, all echocardiograms were done with online supervision by the paediatric cardiologist, as part of the neonatologists' training. After performing about 100 examinations, the quality of images obtained became significantly better and the operators were more confident. At this point, the cardiologists waited for requests for direct online supervision, which dropped progressively until being sought only when pathological findings were suspected. As there are always new neonatologists being trained, this learning process and interaction between teams is a continuous cycle.

There were 1815 screening echocardiogram tests done, of which 848 were abnormal, 957 were normal and 10 were inconclusive. However, 2310 children had indications for a screening echocardiogram. The difference, 495, was mainly due to false-positive oximetry results early in the development of the network. If an echocardiogram was inconclusive, the diagnosis was subsequently established by echocardiography done by a paediatric cardiologist. From the abnormal and inconclusive echocardiograms, 857 demonstrated congenital heart disease (11.62 per 1000 live births). Neither a patent foramen ovale nor an isolated, small, arterial duct was considered a congenital heart defect. However, a clinically significant patent ductus arteriosus was included, coded as transitional circulation. The prevalence of eight major congenital heart defects before and after the introduction of the cardiology network is compared with previously published data in Table 1.^{11,12}

In the five online clinics supervised by the cardiologists in the network, 1092 patients had over 6000 consultations and echocardiograms. A total of 330 operations were done; 285 in João Pessoa and 45 in the referral centre in Recife. There were 30 neonates (9.1%), 65 infants (19.7%), 78 toddlers (23.6%) and 157 older children (47.6%). The

Table 1. **Birth prevalence of the most common subtypes of congenital heart disease for major country groups (1970–2010) and for Paraíba, Brazil (2001–2011 and 2012–2014)**

Type of defect	Prevalence of defect per 1000 births								P ^c
	Africa	Asia	Europe	North America	Oceania	South America	Paraíba, Brazil		
							2001–2011 ^a	2012–2014 ^b	
Atrial septal defect	0.35	1.71	1.66	1.71	0.47	0.70	0.17	1.19	<0.01
Ventricular septal defect	1.40	2.47	2.71	2.42	2.56	1.86	0.71	3.62	<0.01
Patent ductus arteriosus	0.45	0.67	0.94	0.50	0.45	0.40	1.10	4.53	<0.01
Pulmonary stenosis	0.28	0.68	0.50	0.41	0.40	0.36	0.27	0.26	0.96
Tetralogy of fallot	NR	0.42	0.33	0.34	0.31	0.37	0.18	0.21	0.83
Coarctation of the aorta	0.06	0.20	0.34	0.30	0.60	0.30	NR	0.17	<0.01
Transposition of great arteries	0.67	0.18	0.34	0.25	0.38	0.19	0.13	0.21	0.34
Aortic stenosis	NR	0.08	0.25	0.18	0.18	0.08	0.03	0.04	0.90

^a Period before implementation of the paediatric cardiology network.

^b Period after implementation of the paediatric cardiology network.

^c P-value of the comparison between Paraíba 2001–2011 and Paraíba 2012–2014.

Data sources: Christianson et al.¹¹ and van der Linde et al.¹²

overall mortality of 6.7% (22/330) was within the expected range for developing programmes. Mortality risk was related to surgical complexity and clinical condition according to Rach's score¹³ and a post-operative index.¹⁴ Time between birth and diagnosis was less than three days in most cases, with a maximum of 647 days (due to the late clinical presentation of milder forms of congenital heart disease). Hospital transfers as well as hospitalization periods were reduced as children did not have to wait to be transferred for echocardiograms and operations. The virtual clinics were used to facilitate local follow-up for most patients. There were no cases of medical litigation involving the management of children with congenital heart disease.

The total cost for establishing and operating the network was US\$ 1.2 million in the first year. With the expansion to a total of 21 centres and perinatology services in 2014, the annual cost increased to US\$ 2.0 million. A more detailed study of the economic impact, including the impact of perinatology

services, is being conducted. The initial impact of cardiology services was estimated in comparison with the number of patient transfers outside the north-east area, detection rates for congenital heart defects and litigation costs (details are available from the corresponding author).

Lessons learnt

Several problems were encountered during development of the network, including inadequate equipment, overloaded clinical settings and local changes in nursing staff with insufficient training of new members of staff. The wide range of health workers using the new technologies was another problem. Local training on the equipment was therefore done on a regular basis in addition to the online training. Access to an echocardiography machine by neonatologists with direct online supervision was the most important factor leading to improved diagnosis of congenital heart disease (Box 1). This screening model is similar

to others,^{15,16} but its impact was probably greater, due to the previous lack of paediatric cardiologists in this population.

Clinical care for the children was a big challenge. Online outpatient clinics were a major facilitator of clinical management, by reducing the need for transportation, empowering local physicians and involving other professionals in patient care. However, children requiring surgery had to enter waiting lists to be directed either to the paediatric hospital in the state capital or to Recife. In conclusion, through both live and online collaborative work, local professionals were able to screen, diagnose and treat children with congenital heart disease from remote areas. ■

Acknowledgements

Sandra da Silva Mattos, Sheila Maria Vieira Hazin, Lúcia Roberta Didier Nunes Moser, Thamine de Paula Hatem, Carolina Paim Gomes de Freitas, Felipe Alves Mourato, Rossana Severi, Jailson Ferreira Da Silva are also affiliated with Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco; and Sandra da Silva Mattos, Juliana Sousa Soares de Araújo and Renata Grigório Silva Gomes are also affiliated with Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami, Universidade Federal de Pernambuco.

Competing interests: None declared.

Box 1. Summary of main lessons learnt

- Access to echocardiograph facilities with online supervision improves the detection of congenital heart disease in this rural setting.
- Online outpatient clinics facilitate clinical management.
- The combination of simple screening techniques and diagnostic technology allows resources to be allocated more efficiently.

ملخص

شبكة تطبيق عن بُعد لتقديم الخدمات المتعلقة بأمراض القلب لدى الأطفال من أماكن بعيدة في شمال شرق البرازيل المشكلة يظل تقديم الرعاية الصحية للأطفال الذين يعانون من أمراض القلب الخلقية يمثل تحدياً رئيسياً في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل. الأسلوب أنشأت حكومة بارايبا، في البرازيل شبكة لعلاج أمراض القلب لدى الأطفال بالشراكة مع المنظمة غير الحكومية *Círculo do Coração* في أكتوبر/تشرين الأول 2011. وأشرف فريق أمراض القلب على جميع الأنشطة التي تجرّيها هذه الشبكة، مع الاستعانة بالإنترنت لاستمرار الاتصال بالمنشآت الصحية النائية. وقد وضعت الشبكة بروتوكولات لفحص عيوب القلب. وتم إجراء عمليات رسم القلب بالموجات فوق الصوتية على يد بعض الأطباء تحت الإشراف المباشر لمختص بأمراض القلب عبر الإنترنت؛ وبدلاً من ذلك تم اللجوء لمراجعة الفحص بعد تسجيله بالفيديو في وقت لاحق على يد طبيب مختص بأمراض القلب. وقد حضر بعض من جراحي القلب والأوعية الدموية إلى إحدى مستشفيات الأطفال بالولاية العاصمة مرة كل أسبوع لإجراء جراحات القلب. المواقع المحلية لم يتوفر في ولاية بارايبا حتى عام 2011 أي هيكل منظم لبرنامج يعمل على تقديم الرعاية الصحية للأطفال الذين يعانون من أمراض القلب. وقد نتج عن ذلك في أغلب الأحيان

لدى الأطفال من أماكن بعيدة في شمال شرق البرازيل افتقار الحالات إلى التشخيص أو تأخره، إلى جانب حدوث آثار سلبية على الصحة لدى الأطفال. التغيرات ذات الصلة تم فحص 73751 رضيعاً للتأكد من وجود عيوب بالقلب وتم تحديد 957 حالة من الاختلال، وذلك في الفترة بين عامي 2012 و2014. وزادت نسبة اكتشاف الحالات المصابة بأمراض القلب الخلقية من 4.09 إلى 11.62 بين كل 1000 مولود على قيد الحياة (الاحتمال > 0.001). وتم الإشراف على ما يزيد عن 6000 استشارة طبية ورسم للقلب بالموجات فوق الصوتية عبر الإنترنت. وقلت إلى حد كبير المدة التي يستغرقها التشخيص ونقل المرضى للمستشفيات وإقامتهم بها. وتم إجراء عدد من الجراحات بإجمالي يبلغ 330 جراحة، بلغت نسبة الوفيات بها 6.7% (22/330). الدروس المستفادة إن الاستفادة من جهاز رسم القلب بالموجات فوق الصوتية تحت إشراف مختص في أمراض القلب عن بُعد أدى إلى رفع مستوى اكتشاف أمراض القلب الخلقية على يد مختصي طب الأطفال حديثي الولادة؛ كما أن العيادات الخارجية الافتراضية تُيسّر من الإدارة السريرية؛ فضلاً عن أن استخدام تقنية الإنترنت فيما يتعلق بأساليب الفحص البسيطة يتيح تخصيص الموارد على نحو أكثر فعالية.

摘要

巴西东北部用于儿科心脏病远程服务的远程医疗网络问题 在低收入和中等收入国家，为患有先天性心脏病的儿童提供医疗保健服务仍然是一项重大挑战。方法 在 2011 年 10 月，巴西帕拉伊巴州政府与非政府组织 *Círculo do Coração* 合作，创立了儿科心脏病网络。心脏病学团队使用互联网与远程医疗设施保持联系，监督所有的网络活动。该网络制定出筛查心脏缺陷的协议。内科医生直接在心脏病专家的在线监督下完成超声波心动图；或者随后由心脏病专家审查检查的视频录像。心血管外科医生一周来州立儿科医院一次，进行心脏手术。当地状况 在 2011 年之前，帕拉伊巴州没有具备组织性的项目来关怀患有心脏病的儿童。这经常导致错过

或延误诊断，给孩子的健康带来不利的结果。

相关变化 从 2012 年至 2014 年，73751 名婴儿被筛查出具有心脏缺陷，且鉴定出 957 例畸形。先天性心脏病的检测从每 1000 名新生儿中 4.09 增加至 11.62 ($P < 0.001$)。超过 6000 例咨询和超声波心动图通过互联网监督。诊断时间、转移和住院天数均大大降低。共进行了 330 例手术，死亡率为 6.7% (22/330)。经验教训 通过使用心脏病专家远程监督的超声波心动描记术机器，改进新生儿学专家对先天性心脏病的检测；虚拟门诊促进了临床管理；利用含简单筛查技术的互联网技术，可实现更高效的资源分配。

Résumé

Réseau de télémedecine offrant des services de cardiologie pédiatrique à distance dans le nord-est du Brésil

Problème Offrir une couverture médicale aux enfants atteints de cardiopathies congénitales reste un problème majeur dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

Approche En octobre 2011, le gouvernement de l'État de Paraíba, au Brésil, a mis en place un réseau de cardiologie pédiatrique en partenariat avec l'organisation non gouvernementale *Círculo do Coração*. Une équipe de cardiologie a supervisé toutes les activités du réseau, en restant en contact avec les établissements de santé distants grâce à Internet. Le réseau a mis au point des protocoles pour détecter les malformations cardiaques. Des médecins ont réalisé des échocardiogrammes sous la supervision directe en ligne d'un cardiologue; dans d'autres cas, un cardiologue a visionné l'enregistrement vidéo des examens. Des chirurgiens cardiovasculaires se sont rendus une fois par semaine dans

un hôpital pédiatrique de la capitale de l'État afin de pratiquer des interventions de chirurgie cardiaque.

Environnement local Jusqu'en 2011, l'État de Paraíba n'avait pas de programme structuré de prise en charge des enfants atteints de cardiopathies. Cela entraînait souvent des diagnostics erronés ou tardifs, qui avaient des conséquences négatives sur la santé des enfants.

Changements significatifs De 2012 à 2014, 73 751 bébés ont fait l'objet d'un examen visant à détecter des malformations cardiaques; 957 ont été découvertes. La détection de cardiopathies congénitales est passée de 4,09 à 11,62 pour 1000 naissances vivantes ($P < 0,001$). Plus de 6000 consultations et échocardiogrammes ont été supervisés via Internet. Les délais de diagnostic, les transferts et les séjours à l'hôpital ont été fortement réduits. Un total de

330 opérations a été pratiqué, avec un taux de mortalité de 6,7% (22/330).

Leçons tirées L'accès à un échocardiographe avec supervision à distance par un cardiologue améliore la détection des cardiopathies

congénitales par les néonatalogistes; les cliniques ambulatoires virtuelles facilitent la prise en charge clinique; l'utilisation d'Internet associée à des techniques de détection simples permet une affectation plus efficace des ressources.

Резюме

Сеть телемедицины для дистанционного оказания услуг детского кардиолога в северо-восточных регионах Бразилии

Проблема Обеспечение медико-санитарного обслуживания для детей с врожденными заболеваниями сердца остается одной из серьезных проблем в странах с низким и средним уровнем дохода.

Подход В октябре 2011 года правительство штата Параиба, Бразилия, создало сеть детской кардиологии в сотрудничестве с неправительственной организацией *Círculo do Coração*. Группа кардиологов осуществляла надзор над всей деятельностью сети, используя Интернет для связи с отдаленными лечебными учреждениями. Сеть разработала протоколы для выявления нарушения сердечной деятельности. Врачи выполняли эхокардиографию под непосредственным контролем кардиологов в режиме онлайн; в качестве альтернативы велась видеозапись обследования, которую затем просматривал кардиолог. Раз в неделю для проведения операций на сердце в педиатрическую больницу столицы штата приезжали врачи, специализирующиеся на сердечно-сосудистой хирургии.

Местные условия До 2011 года в штате Параиба отсутствовала структурированная программа лечения детей с заболеваниями сердца. Из-за этого диагноз ребенку часто не ставился или

ставился с опозданием, что приводило к неблагоприятным последствиям для его здоровья.

Осуществленные перемены В период с 2012 по 2014 год было проведено обследование 73 751 ребенка с целью выявления заболеваний сердца, в результате которого было обнаружено 957 отклонений. Количество выявленных врожденных заболеваний сердца выросло с 4,09 до 11,62 на 1 000 живорожденных младенцев ($P < 0,001$). С помощью Интернета было проведено более 6000 консультаций и процедур эхокардиографии под наблюдением специалистов. Время постановки диагноза, количество перемещений пациентов и время их пребывания в больнице значительно сократились. В общей сложности было проведено 330 операций, причем уровень смертности составил 6,7% (22 случая из 330).

Выводы Возможность использования эхокардиографа при дистанционной консультации кардиолога позволяет неонатологам выявить больше врожденных заболеваний сердца; виртуальные амбулатории содействуют клиническому лечению; использование интернет-технологий в сочетании с простыми методиками скринингового обследования позволяет более эффективно распределять ресурсы.

Resumen

Una red de telemedicina para los servicios de cardiología pediátrica remotos en el noreste de Brasil

Problema Proporcionar atención sanitaria a los niños con cardiopatías congénitas sigue siendo uno de los principales desafíos en los países de ingresos bajos y medios.

Enfoque En octubre de 2011, el Gobierno de Paraíba, Brasil, estableció una red de cardiología pediátrica en asociación con la organización no gubernamental *Círculo do Coração*. Un equipo de cardiología supervisó todas las actividades de la red mediante el uso de Internet para mantenerse en contacto con los centros sanitarios remotos. La red desarrolló protocolos para revisar defectos cardíacos. Los médicos llevaron a cabo ecocardiogramas bajo la directa supervisión online por parte de un cardiólogo; como alternativa, un cardiólogo podía revisar la grabación del examen posteriormente. Los cirujanos cardiovasculares acudían al hospital pediátrico de la capital una vez por semana para llevar a cabo cirugías cardíacas.

Marco regional Hasta 2011, el Estado de Paraíba no contaba con un programa estructurado para tratar a los niños con enfermedades

cardíacas. Esto se traducía en diagnósticos erróneos o tardíos, con consecuencias adversas en la salud de los niños.

Cambios importantes De 2012 a 2014, se examinaron 73.751 bebés en busca de defectos cardíacos y se identificaron 957 anomalías. La detección de enfermedades cardíacas congénitas subió de 4,09 a 11,62 por cada 1.000 nacimientos ($P < 0,001$). Se supervisaron más de 6.000 consultas y ecocardiogramas a través de Internet. Se redujeron considerablemente los tiempos de diagnóstico, traslado y estancias hospitalarias. Se llevaron a cabo 330 operaciones con un 6,7% (22/330) de mortalidad.

Lecciones aprendidas El acceso a una máquina de ecocardiogramas con supervisión remota por parte de un cardiólogo mejora la detección de enfermedades cardíacas congénitas por parte de neonatólogos; las clínicas ambulatorias virtuales facilitan la gestión clínica; el uso de Internet con simples técnicas de revisión permite que los recursos se distribuyan con mayor eficacia.

References

- Bernier P-L, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010;13(1):26–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.pcsu.2010.02.005> PMID: 20307858
- Mocumbi AO, Lameira E, Yaksh A, Paul L, Ferreira MB, Sidi D. Challenges on the management of congenital heart disease in developing countries. *Int J Cardiol.* 2011 May 5;148(3):285–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.006> PMID: 19932516
- Fixler DE, Nembhard WN, Xu P, Ethen MK, Canfield MA. Effect of acculturation and distance from cardiac center on congenital heart disease mortality. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):1118–24. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-3114> PMID: 22566422
- Pinto VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2004 Jun;19(2).doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382004000200002>

5. Alkmim MB, Figueira RM, Marcolino MS, Cardoso CS, Pena de Abreu M, Cunha LR, et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2012 May 1;90(5):373–8. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.11.099408> PMID: 22589571
6. Mattos S, Moser L. Telemedicina em Cardiologia Pediátrica e Fetal. *Rev Bras Ecocardiografia*. 2002;2:63–70.
7. DATASUS [Internet]. Brasília, Brazil: Ministério da Saúde do Brasil; 2008. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> [cited 2015 June 23].
8. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, et al.; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Academy of Pediatrics Section on Cardiology And Cardiac Surgery; Committee On Fetus And Newborn. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):823–36. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1397> PMID: 19581259
9. Moser LRDN, Diogenes TCP, de Souza VOP, de Oliveira ARF, Mourato FA, Mattos SSS. Novo modelo de teletriagem das cardiopatias congênitas. *J Bras TeleSaúde*. 2014 Mar 1;3(1)
10. de Wahl Granelli A, Mellander M, Sunnegårdh J, Sandberg K, Ostman-Smith I. Screening for duct-dependant congenital heart disease with pulse oximetry: a critical evaluation of strategies to maximize sensitivity. *Acta Paediatr*. 2005 Nov;94(11):1590–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01834.x> PMID: 16381094
11. Christianson A, Howson C, Modell B. March of Dimes global report on birth defects. White Plains, New York: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006. Available from: <http://www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-executive-summary.pdf> [cited 2015 Sept 9].
12. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2241–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025> PMID: 22078432
13. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004;7(1):180–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.pcsu.2004.02.009> PMID: 15283367
14. Mattos SS, Neves JR, Costa MC, Hatem TP, Luna CF. An index for evaluating results in paediatric cardiac intensive care. *Cardiol Young*. 2006 Aug;16(4):369–77. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1047951106000357> PMID: 16839429
15. Kluckow M, Seri I, Evans N. Echocardiography and the neonatologist. *Pediatr Cardiol*. 2008 Nov;29(6):1043–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-008-9275-3> PMID: 18663511
16. Gomes R, Rossi R, Lima S, Carmo P, Ferreira R, Menezes I, et al. Pediatric cardiology and telemedicine: seven years' experience of cooperation with remote hospitals. *Rev Port Cardiol*. 2010 Feb;29(2):181–91. PMID: 20545246

ANEXO 2 - Sub-notification, geographical distribution and risk factors for congenital heart disease in Northeast Brazil

Artigo submetido ao periódico Circulation (aguardando parecer dos revisores).

Fator de Impacto: 11,51

Qualis Capes: A1

Sub-notification, geographical distribution and risk factors for congenital heart disease in Northeast Brazil.

1. Renata Grigorio Silva Gomes (MS) ^{a,b}
2. Luiz Bezerra de Carvalho Junior (Ph.D.) ^b
3. Juliana Sousa Soares de Araújo (MD) ^{a,b}
4. Felipe Alves Mourato (MD) ^{a,b}
5. Thiago Ribeiro Tavares (MS) ^a
6. Claudio Teixeira Regis (MD) ^a
7. Fernanda Cruz Lira de Albuquerque (MD) ^a
8. Lucia Didier Nunes Moser (MD) ^a
9. Sandra da Silva Mattos (Ph.D.) ^{a,b}

Affiliations:

a- Círculo do Coração de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

b- Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Recife, Pernambuco, Brazil.

Abstract

Background: Congenital heart disease (CHD) is a major public health problem. In developing regions, CHD is sub notified. The objective of this paper is to demonstrate the impact of a tele-health Network to document the incidence, spatial distribution and risk factors for CHD.

Methods: ecological study with quantitative and exploratory approach using data from neonates diagnosed with CHD from Jan-2012 to Dec-2015 in Paraíba, northeast Brazil. Data analysis was exploratory and spatial. Relative risk maps were generated to compare CHD cases among municipalities. Choropleth maps were created to spatially portray the RR. Clusters of CHD were identified via spatial scanning method and sociodemographic indices were compared among areas.

Results: Exactly 110,219 neonates were screened in the period. The Network team diagnosed 1,486 CHD as compared to 41 reported by the Brazilian official statistic site. For the Risk Ratio (RR), 58 municipalities (26.00%) presented $RR > 1.5$, and in 8 (3.58%) it was greater than 4.0. Conversely, 121 municipalities (54.26%) presented lower RR for CC ($RR < 1.0$). The Scan spatial methods identified various clusters for CHD in the state. These clusters were associated with areas of high socioeconomic inequalities.

Conclusion: the present study identified a much higher incidence of CHD, in Paraíba, than what has been reported in the official sites. It also pointed to clusters of CHD within the State and to novel risk factors. These findings can be used to develop public strategies to promote health and prevent disease. They also challenge our current understanding of the origins of CHD.

Introduction

Congenital heart disease (CHD) is an important worldwide cause of neonatal morbidity and mortality ⁽¹⁾. Despite of their importance, in developing regions, these anomalies are often sub notified, leading to poor documentation of their true incidence ⁽²⁾. The spatial distribution of these defects is even less explored; however, their multifactorial inheritance would support the need to study their behaviour in different parts of the World.

In large Countries, specialized paediatric cardiologists usually gather in urban centres ⁽³⁾, leaving vast areas of the countryside uncovered. These areas include hard reaching towns and villages, where factors such as inadequate water supply and sanitation, intermarriage and illiteracy are more common and may represent additional risks to the incidence of CHD ⁽⁴⁾.

Similar to other health conditions, the lack of accurate information limits the allocation of resources to secure efficient patient management and may prompt health managers to confusion and disbelief when faced with the real numbers ⁽⁵⁾.

Late diagnosis of CHD is often followed by medical complications that worsen the patient's condition and may compromise results from treatment ⁽⁶⁾. Altogether these factors combine to augment the medical and social burden of sub notification of serious health conditions.

Until recently, this was the situation faced by Paraíba, a North-eastern Brazilian State, with 3.9 million inhabitants and an area of 56.585km². In October 2011, a partnership program was established between the state government and the Heart Circle of Pernambuco, an NGO from the neighbour state, dedicated to treatment of children with the CHD. The work model was based on the establishment of a paediatric cardiology tele-health network. Within this Network a screening program was spread throughout the State using a focused clinical examination in all neonates together with arterial pulse oximetry (APO) ⁽⁷⁾ in those born over 34 weeks in the public health sector. Positive or inconclusive cases were submitted to a screening echocardiogram, performed by a neonatologist under online supervision from a cardiologist ⁽⁸⁾ and referred to full paediatric cardiology evaluation or hospital admission, when necessary.

The purpose of this study is to analyse the impact of the network model to unravel the true incidence and spatial distribution of CHD in Paraíba, as well as to identify their occurrence patterns and associated risk factors.

Methods

Data Acquisition

Health data were collected from the RCP-CirCor database and included anthropometrical information, specific diagnosis (ICD-10), diagnostic groups, arterial pulse oximetry and echo results. Sociodemographic indices were obtained from Brazilian official database

sites (IBGE⁽⁹⁾ and DATASUS⁽¹⁰⁾) and included: HDI (Human Development Index), illiteracy rate, percentage of urban x rural population, percentage of population in fertile years, type of water supply, percentage of sanitation, percentage of electricity supply, type of garbage collection.

Diagnostic Codes and Classification of Disease

Following previous reports based on the New England Regional Infant Cardiac Program, we have established a hierarchy of CHD diagnosis based on the ICD-10 diagnostic codes^(11,12) (Table 1). Four categories of CHD were defined: complex lesions (more severe forms of CHD likely to require intervention shortly after birth), common shunt lesions (more frequent lesions which, usually, do not require intervention early after birth), acyanotic obstructive or regurgitant lesions (including valvar lesions and aortic coarctation) and other (a miscellaneous group with cardiomyopathies, congenital atrioventricular block and other lesions).

Inclusion and Exclusion Criteria

We included patients born at 21 public maternity centres that integrate the Paediatric Cardiology Network, between January 2012 and December 2015, and who had at least one ICD-10 specific code. When > 1 ICD-10 code was recorded, we chose the most frequent diagnosis in the diagnostic hierarchical block with the lowest numerical value (Table 1). The diagnoses used were retrieved from the final echocardiographic report given by a specialized paediatric cardiologist. Patients with a clinically significant PDA (murmur, bouncing pulses and or signs of failure) were included as well as those diagnosed with an atrial septal defect. We excluded patients diagnosed with an isolated patent foramen ovale. For the spatial analysis we excluded patients who could not be georeferenced.

Study design

This is a descriptive and ecological study, with quantitative and exploratory approach.

Geographical and socioeconomical data

Paraíba is divided into four geographic and socio-economical macro-regions, named Mata, Agreste, Borborema and Sertão (Figure 1a). Mata is the coastal macro-region, where João Pessoa, the State's capital city, is located. It is the most populous region (33.6%) followed by the Agreste (30.5%). Sertão is the furthest and driest of all Regions but its population accounts for 22.6% of the State. Borborema has the smallest population (7.8%) in the State. The main macro-regions characteristics are described on Table 2.

Statistical analysis

The analysis was exploratory and spatial. For data processing, data was downloaded and stored on an electronic sheet, and then transferred to the R software version 3.1.2⁽¹³⁾ for statistical and spatial analysis. Exploratory data analysis was performed in two stages: (1)

evaluation of all variables with calculation of their descriptive means (percentage and arithmetic means); (2) comparisons of the incidence of CC among different geographical regions within Paraíba and among the sociodemographic indices. Due to the non-normality of data, verified with the *Lilliefors* test, the non-parametric tests of *Kruskal-Wallis* and *Kendall* were used. The level of significance used was 5%.

Development and interpretation of relative risk maps: the comparison of CHD cases among municipalities was performed through the generation of relative risk maps (RR). Subsequently, choropleth maps were created to spatially portray the RR. The RR was obtained from the ratio between each municipality CHD incidence divided by the State's CHD incidence. An RR greater than one represents a municipality risk higher than the State's risk; conversely an RR lower than one represents a lower risk.

Scan statistics: the Scan sweep was used due to its detection power and ability to attribute a level of statistic significance via Monte Carlo simulation ($\alpha=0,05$) ⁽¹⁴⁾. The search for clusters was run as follows: each centroid positioned a variable radius circle, where the number of cases within each circle was calculated; when the value was higher than that expected (with 0.05 significance, not surpassing 0.1% of the screened population) the region delimited by the circle is named a cluster. If not the circle's radius is enlarged until wrapping another centroid. This process was performed until all centroids were tested.

Probabilistic model: the adopted probabilistic model was Poisson's, taking into consideration that the number of events in each area is distributed according to the known population under risk.

Logistic regression model: this approach was used to measure the association between socio-demographic indices and risk areas for CHD, identified by the Scan method throughout the state of Paraíba. For this study the variable of interest was:

$$y_i = \begin{cases} 0, & \text{the municipality does not belong to an area of risk} \\ 1, & \text{the municipality belongs to an area of risk} \end{cases}$$

Independent variables included: HDI (Human Development Index), illiteracy rates, percentage of urban x rural population, percentage of population in fertile years, type of water supply, percentage of sanitation, percentage of electricity supply, type of garbage collection.

Ethics committee: the research and ethics committee from the Oswald Cruz approved the conduction of the current study.

Results

Derivation of Patient Cohort

Healthcare records were obtained from the Paediatric Cardiology Network Database. Exactly 110,219 neonates were screened in the period, being 20,071 in 2012, 21,609 in 2013, 32,071 in 2014 and 36,468 in 2015. A total of 1.486 cases were diagnosed within the period, from which 269 occurred in 2012, 242 in 2013, 446 in 2014 and 529 in 2015.

Incidence of CHD

The general incidence of CHD in the period was 13.48 cases per each 1000 neonates screened and of 1.18 severe CHD per 1000. In relation to the type of disease, 1,115 were shunt lesions (75.01%), 129 were acyanotic obstructive or regurgitant lesions (8.68%), 131 (7.47%) were complex malformations and 7.47% were other forms of CHD.

Only 1,352 CHD cases were georeferenced, because 131 did not have their municipality of origin documented. A statistically significant difference in the incidence of CHD was observed between macro-regions ($P<0.001$). The highest incidence occurred in Borborema and Mata regions (mean of 23.02 and 14.63 cases per each 1000 screened neonates, respectively) while the lowest incidence occurred in the Agreste and Sertão regions (mean of 12.26 and 9.97 cases per each 1000 screened neonates, respectively). In an individual comparison among cases from municipalities within each region with other regions, it was noted that those from Borborema ($P=0.0038$) and from Sertão ($P<0.001$) were significantly different from Agreste ($P=0.7617$) and Mata ($P=0.0786$).

There were significant differences between macro-regions for the following indices: IDH ($P=0.0012$), percentage of the population in houses with sanitation ($P<0.001$), percentage of the population with central water supply ($P<0.001$), illiteracy rate ($P<0.001$), maternal age ($P=0.0081$) and population density ($P<0.001$).

The IDH index for the Paraíba municipalities vary between 0.51 and 0.76 and the highest values were seen in the Borborema and Sertão macro-regions (mean of 0.59 for both).

Among municipalities, the percentage of houses with basic sanitation varied between 0% e 83.35% with the highest levels observed at the Borborema and Sertão macro-regions (mean of 26.06% and 26.47%, respectively). The percentage of central water supply, in turn, varied between 0.15% e 99.51% with Agreste and Borborema macro-regions exhibiting the highest percentages (99.13% and 99.20%, respectively). The illiteracy rates vary from 7.70 to 42.20 throughout the State with the Agreste macro-region presenting the worst mean rate (31.13).

The percentage of mothers with ages less than 20 or more than 35 years varied between 25.21% e 50.00% with the highest rates observed in Mata and Agreste macro-regions (mean of 38.35% and 37.54%, respectively). Population density varies in the State from 5.43 and 3,742.46 hab/km² being Mata e Agreste macro-regions the ones with highest mean values (402.64 and 109.12 hab/Km², respectively).

A more detailed assessment of the incidence of CHD demonstrates (Figure 1b) a higher incidence in 54 municipalities (24.21%) reaching up to 20 per 1000 screened neonates. Conversely another 82 municipalities (36.77%) presented with lower incidence (0-8 per each 1000 screened neonates).

Relative Risk

As for the RR, 45 municipalities (20.17%) presented $RR > 1.5$, and in 5 (2.24%) it was greater than 4.0. On the other hand, 123 municipalities (55.15%) presented lower RR for CC ($RR < 1.0$). Figure 1c to demonstrates the RR distribution for CHD in the state of Paraíba.

Clusters of CHD

The Scan spatial methods identified various clusters, as shown in Figure 1d. In it, the red dots represent the significant centroids. The municipalities identified with this method demonstrate RR above the State's risk ($RR > 1.0$), representing significant spatial high-risk clusters. Table 3 lists the municipalities in the high risk clusters according to the Scan method.

Risk factors for CHD

The incidence of CHD was compared to socio-demographic indices and a statistically significant positive correlation was observed for the indicator '*demographic density*' ($P=0.0293$; $\tau=0.10$).

When municipalities were compared separately within each micro-region a significant correlation was noted between the incidence of congenital heart disease and the percentage of the population with adequate sewer facilities in the Mata macro-region ($P=0.0043$; $\tau=0.36$) and the demographic density in the Sertão macro-region ($P=0.0058$; $\tau=0.21$). In these two macro-regions, despite weak, a positive relation was found between the increase in these two indicators and the increase in the incidence of congenital heart disease.

The logistic regression model showed that the indicators '*IDH*' and '*illiteracy rate*' were significantly associated with the risk areas for CHD identified with the Scan method (Table 4).

Discussion

In contrast to data published prior to the establishment of the screening program ⁽²⁾, this study demonstrated a higher incidence of CHD in Paraíba, close to that reported from industrialized countries ^(15,16). A similar sub-notification problem has been recently demonstrated regarding microcephaly ⁽¹⁷⁾. It is possible that the same applies to other medical conditions. These findings are important to promote awareness of important health issues and to support the development of public health policies to identify, manage and follow-up these patients.

Through geoprocessing of information from a screening program, the present study also demonstrated the existence of high-risk areas for CHD in the State. No similar study has been found addressing the Brazilian population.

Besides the identification of clusters for CHD the study demonstrated that social and environmental factors correlate with the development of CHD ^(1,18). These findings can be used to support the elaboration of further studies to unravel their origins, as well as to help develop strategies to promote health and prevent disease.

Regarding the genetic component, intermarriage has been shown to increase the incidence of genetic and congenital heart diseases ⁽¹⁹⁾. Remote or difficult to access areas exhibit higher proportions of intermarriage ⁽²⁰⁾ and, consequently, of these malformations ^(21,22). Intermarriage is highly prevalent in some areas from northeast Brazil, which leads to elevated indices of genetic abnormalities ^(23,24). In some areas from the countryside of Paraíba, intermarriage indices may reach up to 40% of unions ⁽²⁵⁾, due to both geographic isolation as well as cultural aspects ⁽²⁴⁾. A study conducted in 39 municipalities from Paraíba ⁽²⁵⁾, demonstrated that percentage of intermarriage increased with the distance from the coastline. However, the results from that study when crossed with our findings did not show a significant correlation between intermarriage and the incidence of CHD ($P=0.7191$).

Maps depicted in figures 1 and 2 show that the higher incidence and RR areas for CHD are located further from the coastline. An important observation is that some municipalities with higher RR for CHD were exactly those exhibiting higher indices of intermarriage ⁽²⁵⁾. Therefore, intermarriage could be a significant contributing factor to determining the CHD cluster pattern found in Paraíba.

However, as previously highlighted, CHD has a multifactorial origin and environmental factors can also play a role in their development. In spite of not demonstrating a cause-effect association, a study conducted in the USA ⁽²⁶⁾ reported a relation between water contaminants from a small region and the increase in numbers of CHD cases. In Paraíba, an analysis between the water quality and the areas with higher CHD incidence showed no significant association.

In India, a study correlated the presence of some congenital malformations with the levels of natural radiation in one locality ⁽²⁷⁾, without, however, statistical significance for CHD. The present study identified three regions with various clusters for CHD (Figure 3). In these clusters, we could not identify the presence of any heavy metal or material, which could influence the occurrence of CHD, although metallic minerals and heavy metals such uranium and tungsten are present in large quantities in closer areas ⁽²⁸⁾. One could speculate that these environmental factors could be related to the increased incidence of CHD in the region; however further studies would be necessary to clarify this hypothesis.

The logistic regression model showed that high '*IDH*' and high '*illiteracy rate*' were significantly associated with the risk areas for CHD identified with the Scan method, which suggests that being poor in an area with elevated socioeconomic inequalities, such as in the periphery or big cities, confers a higher risk for delivering baby with CHD. This is opposed to what has been previously reported ⁽¹⁾ and may point to potential epigenetic influences in the genesis of a CHD. Indeed, low socioeconomic populations from rural areas have unpolluted air, more physical exercise and more access to healthier foods such

as milk, flower, beans and meats than their counterparts who migrate to the large urban centers and often end up in shantytowns. This latter group is exposed to many more pollutants, eat more industrialized foods and have worst living conditions overall.

The present study has limitations. First, it is an ecologic study, which does not ensure a relation between risk factors' exposure and the presence of congenital heart disease. It also did not allow the analysis of classic risk factors for CHD, such as maternal diabetes and the use of certain drugs during pregnancy, due to the lack of an individual analysis of each case. Nonetheless, it allowed for the establishment of geographical areas where CHD are more incident and the elaboration of theories about reasons for this occurrence. From this starting point, it may be possible to plan further studies to highlight factors that lead to a higher incidence of congenital heart disease in these locations. It may also contribute to plan primary and secondary preventive strategies. Finally, this methodology can be applied to study other regions where screening for CHD takes place, as well as to other congenital malformations.

Conclusions

The present study documented the true incidence and identified clusters for CHD in a State from northeast Brazil.

It also pointed to potentially novel epigenetic risk factors related to the quality of life of poor populations living in the periphery of larger towns and cities.

These findings can be used to support the elaboration of further studies to unravel the origins of CHD, but also facilitate the development of management strategies tailored to the specific needs of different population.

Competing Interests:

None.

Source of Funding:

Renata Grigorio received a PhD grant from FACEPE, Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de Pernambuco.

References:

1. Tandon A, Sengupta S. Risk Factors for Congenital Heart Disease CHD in Vellore, India. *Curr Res J*. 2010;2(4):253–8.
2. Araújo JSS de, Régis CT, Gomes RGS, Silva CSS, Abath CMB, Mourato FA, et al. Cardiopatia Congênita no Nordeste Brasileiro: 10 Anos Consecutivos Registrados no estado da Paraíba, Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(1):509–15.
3. Pinto Júnior VC, Rodrigues LC, Muniz CR. Reflexões sobre a formulação de política de atenção cardiovascular pediátrica no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009 Mar;24(1):73–80.
4. Nora JJ, Nora AH. Genetic and environmental factors in the etiology of congenital heart diseases. *South Med J*. 1976;69:919–26.
5. Soares de Araújo JS, Regis CT, Gomes RGS, Tavares TR, Rocha dos Santos C, Assunção PM, et al. Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015 [Submitted]. *Bull World Health Organ* E-pub: 4 Feb 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.170639>
6. Strobel AM, Lu LN. The Critically Ill Infant with Congenital Heart Disease. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2015 Aug;33(3):501-518.
7. Mattos S da S, Regis CT, Araújo JSS de, Albuquerque FC de L, Moser LRDN, Hatem T de P, et al. The Pediatric Cardiology Network: a novel health care model from Northeast Brazil. *Bull World Health Organ*. 2015;in press.
8. Moser L, Diogenes T, Mourato F, Mattos S. Learning echocardiography and changing realities through telemedicine. *Med Educ*. 2014;48(11):1125–6.
9. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censos Demográficos. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010>. Consulta realizada em: 01/04/2016.
10. DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Indicadores Básicos de Saúde. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?acao=11&id=29010>. Consulta realizada em: 01/04/2016.
11. Fyler DC. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980;65:375–461
12. Marelli et al Population Prevalence of Congenital Heart Disease Circulation. 2007;115:163-172
13. R Development Core Team. R: A language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2008.
14. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med*. 1995;14(8):799–810.
15. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes: Global Report on Birth Defects, the Hidden Toll of Dying and Disabled Children. White Plains, New York. 2009.
16. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1890–900.

17. Araújo JSS, Regis CT, Gomes RGS, Tavares TR, Santos CR, Assunção PM, et al. Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015 [Submitted]. Bull World Health Organ E-pub: 4 Feb 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.170639>.
18. Liu S, Liu J, Tang J, Ji J, Chen J, Liu C. Environmental Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Shandong Peninsula, China: A Hospital-based Case–Control Study. J Epidemiol. 2009;19(3):122–30.
19. Hamdan MA, Chedid F, Bekdache GN, Begam M, Alsafi W, Sabri Z, et al. Perinatal outcome of congenital heart disease in a population with high consanguinity. J Perinat Med. 2014;
20. Villanueva P, Quevedo M, de Barbieri Z, Piñeiro S, Herrero C, Fernández MA et al. Dental Morphological Markers as a Proxy for Ethnicity in Robinson Crusoe Islanders. Int. J. Morphol. 2015 Jun;33(2):538-543.
21. Costa-Motta FM, Bender F, Acosta A, Abe-Sandes K, Machado T, Bomfim T, et al. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. Hum Hered. 2014;77(1-4):189–96.
22. Majeed-Saidan MA, Ammari AN, AlHashem AM, Al Rakaf MS, Shoukri MM, Garne E, et al. Effect of consanguinity on birth defects in Saudi women: Results from a nested case-control study. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol. 2015;103(2):100–4.
23. Freire-Maia N. Inbreeding in Brazil. Am J Hum Genet. 1957;9(4):284–98.
24. Santos S, Kok F, Weller M, de Paiva FRL, Otto P a. Inbreeding levels in Northeast Brazil: Strategies for the prospecting of new genetic disorders. Genet Mol Biol. 2010;33(2):220–3.
25. Soares MTO. Estimativa da consanguinidade e ocorrência de deficiências causadas por doenças genéticas em municípios da Paraíba. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.
26. Goldberg SJ, Lebowitz MD, Graver EJ, Hicks S. An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants. J Am Coll Cardiol. 1990;16(1):155–64.
27. Jaikrishnan G, Sudheer KR, Andrews VJ, Koya PKM, Madhusoodhanan M, Jagadeesan CK, et al. Study of stillbirth and major congenital anomaly among newborns in the high-level natural radiation areas of Kerala, India. J Community Genet. 2013;4(1):21–31.
28. De Souza EM, Farias E, Silva Filho CA, Villar HP, de França EJ, Hazin CA. OCORRÊNCIA DE URÂNIO EM POCINHOS, PARAÍBA – A ANOMALIA DE SÍTIO BRAVO: PETROGRAFIA E RADIOMETRIA. Estud Geol. 2012;22(2):93–103.

Clinical Perspective

Congenital heart disease is a major public health problem. Its spatial distribution and incidence is poorly documented in developing countries. This leads to inadequate preparation of the public sector to care for these patients. This is the first study to use data from a screening network makes it possible to establish the true incidence of congenital heart disease in very large areas, including rural, remote regions with underserved populations; as well as to identify risk factors and areas with high-risk ratios. This information can be used to elucidate the real problems faced by these populations and thus support the development of strategies to promote health and prevent disease. It also highlights the need of further studies to better understand the origins of these problems.

Table 1 - Hierarchy of CHD Diagnostic Codes and cases diagnosed by groups, Paraíba, Brasil, (2012-2015).

Categoria Hierarchy Block	Categorical Diagnosis	ICD-10 Codes	2012	2013	2014	2015
1 Complex lesions	AVCD	Q21.2	6	7	13	8
	TOF	Q21.3	8	4	3	17
	Double outlet ventricle right	Q20.1	1	2	1	1
	Double outlet ventricle left	Q20.2	0	0	1	0
	Ebstein's anomaly	Q22.5	3	0	0	0
	Total anomalous pulmonary venous return	Q26.2	1	2	0	0
	Anomalous origin of the left coronary artery	Q24.5	0	0	0	2
	Common arterial trunk	Q20.0	3	0	0	1
	Hypoplastic left heart syndrome	Q23.4	2	1	1	1
	Hypoplastic right heart syndrome	Q22.6	0	0	0	0
	Pulmonary atresia	Q22.0	0	2	4	3
	Transposition of the great arteries	Q20.3	4	5	2	8
	Isomerism of atrial appendages	Q20.6	0	1	0	0
	Double inlet ventricle	Q20.4	0	1	1	0
	Other single ventricle physiology	Q20.8	3	1	1	6
2 Acyanotic obstructive or regurgitant lesions	Pulmonary valve stenosis	Q22.1	4	5	10	20
	Other congenital malformation of pulmonary valve	Q22.6	4	3	32	9
	Other congenital malformations of tricuspid valves	Q22.8	0	0	0	0
	Aortic valve stenosis	Q23.0	2	1	4	2
	Other congenital malformation of aortic and mitral valves	Q23.8	1	3	7	6
	Coarctation of the aorta	Q25.1	6	3	6	1
3 Shunt lesions	ASD	Q21.1	21	27	66	131
	VSD	Q21.0	67	53	102	88
	PDA	Q25.0	94	97	168	197
	Other shunt lesions	Q25.8	1	2	1	0
4 Other	Congenital AV block	Q24.6	7	0	0	7
	Cardiomyopathies	I42	14	12	10	11
	Pericardial lesions	I32	1	4	4	2
	Other congenital malformations of the circulatory system	Q24.8	16	6	9	8

Table 2 - Municipalities, CHD incidence and sociodemographic indicators from the four macro-regions of Paraíba.

	Mata	Agreste	Borborema	Sertão	P
Total number of municipalities	30	66	44	83	-
Incidence of CHD	14.63	12.26	23.02	9.97	<0.001
IDH	0.58	0.58	0.59	0.58	0.0012
Sanitation	11.52%	25.37%	26.05%	26.46%	<0.001
Electricity	98.96%	99.12%	99.19%	99.09%	<0.001
Central water supply	77.24%	62.55%	58.10%	70.63%	0.4929
Urban population	62.74%	56.49%	56.33%	54.20%	0.2447
Illiteracy rate	29.23	31.13	24.25	29.80	<0.001
Maternal age <20 or >35	38.35%	37.53%	36.52%	36.32%	0.0081
Population density	402.64	109.12	22.76	39.91	<0.001

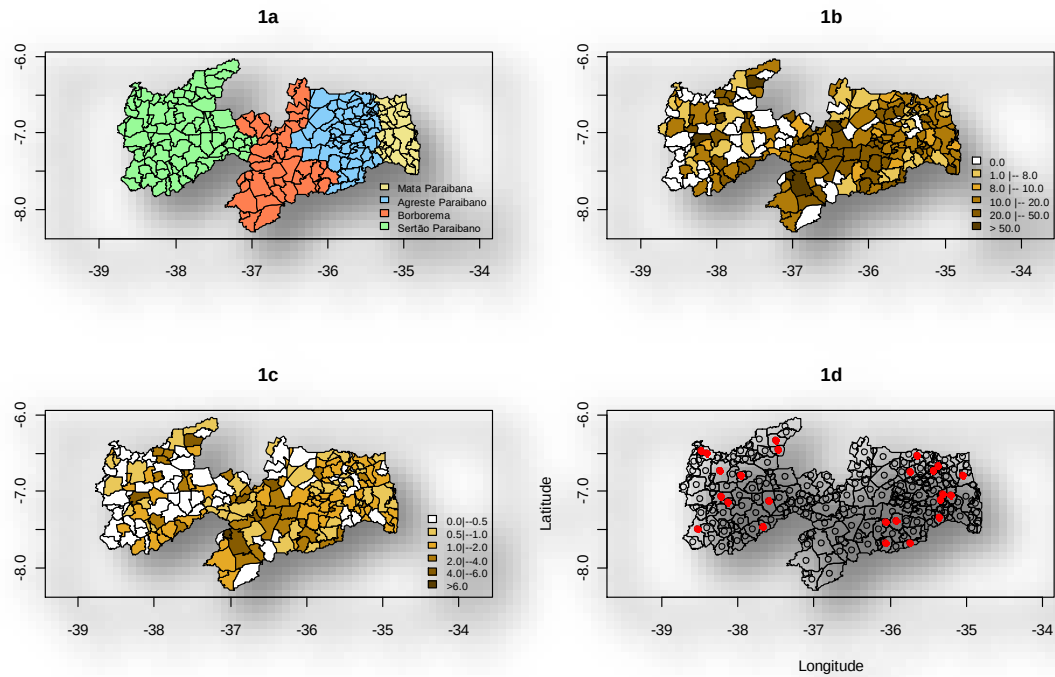


Fig. 1a. Map of Paraíba - Brazil showing its four macro-regions. 1b –Incidence of CHD - 2012-2015. 1c - Relative Risk Map for Congenital Heart Disease. 2012-2015. 1d. Spatial Scan Map for CHD diagnoses in Paraíba’s municipalities, Brazil, between 2012 and 2015 (with 0.05 significance, not surpassing 0.1% of the screened neonatal population).

Table 3 – Spatial clusters of CHD cases detected through Spatial Scan ($P<0.05$) not surpassing 1% of the screened neonatal population, Paraíba, Brazil (2012-2015).

Municipality	Number of Cases	Relative Risk	Sig.
Água Branca	11	2,34	0,010
Aguiar	5	3,82	0,010
Alcantil	5	2,49	0,020
Brejo do Cruz	7	4,72	0,010
Caaporã	18	1,77	0,020
Campina Grande	227	1,51	0,010
Caturité	4	3,16	0,030
Condado	8	3,09	0,020
Conde	19	1,36	0,050
Itapororoca	10	2,19	0,020
Lagoa Seca	16	1,55	0,020
Marizópolis	2	1,71	0,010
Queimadas	20	1,52	0,030
Riachão do Bacamarte	6	4,01	0,010
Salgadinho	4	3,85	0,010
Santana dos Garrotes	3	3,18	0,050
São Domingos	2	3,80	0,010
São João do Cariri	4	3,37	0,040
Seridó	6	5,30	0,010
Sobrado	5	2,28	0,030
Soledade	13	2,60	0,010
Sumé	7	5,19	0,010
Umbuzeiro	7	2,64	0,020
Várzea	2	2,97	0,050

Table 4 – Logistic Regression Model adjusted for high risk areas for
Congenital Heart Disease, Brazil (2012-2015).

	Odds	CI 95%	<i>P</i>
IDH	9.90e+9	165.89 - 1136.430e+15	0.0126
Illiteracy rate	1.16	1.04 - 1.30	0.0098

CI: confidence interval

APENDICE A – Outras Publicações

1. ARAÚJO, J.S.S.; RÉGIS, C.T.; **GOMES, R.G.S.**; SILVA, C.S.S.; ABATH, C.M.B.; MOURATO, F.A., MATTOS, S.S. Cardiopatia Congênita no Nordeste Brasileiro: 10 Anos Consecutivos Registrados no estado da Paraíba, Brasil. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v.27, n.1, p.509-515, 2014.
2. ARAÚJO, J.S.S.; RÉGIS, C.T.; **GOMES, R.G.S.**; MOURATO, F.A., MATTOS, S.S. Impact of Telemedicine in the Screening for Congenital Heart Disease in a Center from Northeast Brazil, **Journal of Tropical Pediatrics**, p.1-6, 2016.
3. ARAÚJO, J.S.S.; RÉGIS, C.T.; **GOMES, R.G.S.**; TAVARES, T.R.; SANTOS, C.R.; ASSUNÇÃO, P.M.; NOBREGA, R.V.; PINTO, D.F.A.; BEZERRA, B.V.D.; MATTOS, S.S. Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015 [*Submitted*]. **Bull World Health Organ**, 2016.