

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**PREVALÊNCIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS ANOMALIAS  
CONGÊNITAS NO MARANHÃO**

Luzivan Costa Reis

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Orientadora: Profa. Dra. Lavínia Schüller-Faccini

Porto Alegre, Dezembro de 2020

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Genética Médica e Evolução do Departamento de Genética da UFRGS, com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brasil) sob o nº 88882.345626/2019-01.

O aluno recebeu bolsa de estudo com dedicação exclusiva concedida pela CAPES, vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM–UFRGS).

## Agradecimentos

O desenvolvimento da pesquisa que culminou com a escrita desta dissertação não seria possível sem o envolvimento de diversas pessoas. Este envolvimento se deu desde a simples ajuda na operação de algum *software* até as importantes palavras de amigos, colegas e professores em momentos de dificuldades na compreensão dos assuntos tratados e conhecimentos assimilados no decorrer dos últimos dois anos.

Primeiramente, agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Lavínia Schuler Faccini que mesmo desde antes de começar e durante todo o mestrado me proporcionou estímulo, confiança, disposição para meu crescimento intelectual neste estudo e no grupo de pesquisa. Sem a amizade, a orientação e o exemplo da professora Lavínia, certamente haveria um lacuna onde hoje há conhecimento e desenvolvimento pessoal. Agradeço em especial, à Profa. Dra. Maria Cátira Bortolini e ao Prof. Dr. Francinaldo S. Silva pelo apoio emocional e motivacional para o início da pós-graduação *stricto sensu*.

Aos apoiadores: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM) e Prefeitura de Santa Luzia, Maranhão. À Profa. Dra. Márcia Barbian que colaborou incansavelmente em todas as análises espaciais e temporais, proporcionando-me seu conhecimento estatístico. Ao Ms. Wesley Luciano Kazer que participou enormemente nas metodologias e escritas de dois artigos científicos que compõem esta dissertação.

Aos amigos do LAB 113 do mestrado em diante: Mariléa, Gabriela Wacholz, Bruna Rangel, Ms. Pedro, Prof. Dr. Nelson Fagundes, Dra. Tayne, Ms. Julia, Dr. Guille Reales, Andeson Faccini, Ms. Matheus, Dra. Luiza Mariath. Em especial agradeço ao Ms. Augusto Cardoso-dos-Santos, Dr. Juliano Boquett e a residente Elis Vanessa Silva. Esses amigos e colegas colaboraram nas análises, escritas de artigos e nas trocas de ideias sobre genética médica epidemiológica.

Aos amigos de Porto Alegre: Lua Levenhagen pelo incentivo e aprendizagem na língua inglesa, à Jéssica Bertochi, Joice Callai, Prof. Dr. Rodrigo Vecchia e Vinícius Rodrigues que me ajudaram com companheirismo, incentivo acadêmico e

acolhimento na capital gaúcha. Aos profissionais do PPGBM que inspiram os jovens geneticistas, em especial pelos cuidados e atenção do Elmo Cardoso. A profa. Dra. Fernanda Sales Vianna pela avaliação no seminário de dados.

À minha família, especialmente Expedita de Oliveira Reis (vovó), Elisvan Reis (irmão), Francisco Reis (irmão), Antonio Reis (irmão) que sempre acreditaram em minhas escolhas, sempre me derão suporte dentro do possível e a quem tive que faltar muitas vezes pela dedicação a este trabalho.

Aos membros da banca examinadora pela disposição em examinar e criticar este texto, com a finalidade de enriquecê-lo com suas observações que vieram agregar ainda mais conhecimento ao estudo. Meus sinceros agradecimentos.

Enfim, a Deus (*Jeová*) que possibilitou tudo a todos.

*I am concerned that children with birth defects have universal access to health care. I am concerned that you know that most birth defects can be prevented if women of childbearing age readily access the information.*

*World Birth Defects Day (WBDD), 3 March 2020.*

## Sumário

<b>Lista de abreviaturas, símbolos e unidades</b> .....	7
<b>Resumo</b> .....	9
<b>Abstract</b> .....	10
<b>Capítulo I</b> .....	11
<b>1. Introdução</b> .....	12
1.1. Definições .....	12
1.2. Classificação das anomalias congêntas .....	12
1.3. Etiologia .....	13
1.4. Epidemiologia das anomalias congêntas no mundo e no Brasil.....	14
1.5. Programas e sistemas de vigilância epidemiológica.....	16
1.5.1. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.....	17
1.5.2. Sistema de Informações sobre Mortalidade .....	18
1.5.3. Outras iniciativas de vigilância .....	18
<b>Capítulo II</b> .....	19
<b>2. Justificativa</b> .....	20
<b>Capítulo III</b> .....	21
<b>3. Objetivos</b> .....	22
3.1. Objetivo Geral.....	22
3.2. Objetivos Específicos.....	22
<b>Capítulo IV</b> .....	23
<b>Artigo I</b> – Anomalias Congêntas no Brasil: Uma Revisão Sistemática da Literatura (2001-2019).....	24
<b>Capítulo V</b> .....	42
<b>Artigo II</b> – Prevalências ao nascimento de anomalias congêntas entre nascidos vivos no estado do Maranhão de 2001 a 2016.....	43
<b>Capítulo VI</b> .....	63
<b>Artigo III</b> – <i>Analysis of infant mortality determined by congenital anomalies in Maranhão, Brazil (2001-2016)</i> .....	64
<b>Capítulo VII</b> .....	75
<b>6. Discussão</b> .....	76
<b>Capítulo VIII</b> .....	80
<b>7. Conclusões e Perspectivas</b> .....	81
<b>Capítulo VX</b> .....	82
<b>8. Referências Bibliográficas</b> .....	83

<b>Anexo I</b> – Declaração de Nascidos Vivos (DNV) atual.....	89
<b>Anexo II</b> – Classificação Internacional de Doença: CID-10 <sup>a</sup> Revisão (Capítulo XVII - Malformações congênitas, deformidades e anomalias Cromossômicas, Q00-Q99).....	90
<b>Anexo III</b> – Declaração de Óbito (DO).....	92

### Lista de abreviaturas, símbolos e unidades

$\Sigma$	Soma
‰	Por mil
AC	Anomalias Congênicas
AF	Ano de Fundação
BD	<i>Birth defects</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CREC	<i>Costa Rica Congenital Malformations Registry Center</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNV	Declaração de Nascido Vivo
DO	Declaração de Óbito
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino de Malformações Congênicas
EUROCAT	<i>European surveillance of Congenital Anomalies</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GMI	<i>Global Moran I Index</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas
IC95%	Intevalo de Confinça a 95%
ICBDSR	<i>International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
M5	Taxa de Mortalidade por AC em menores de 5 anos
MF	Mortes Fetais após 20 Semanas de Gestação
MGDb	<i>Modell Global Database of Congenital Disorders</i>
MI	Mortalidade Infantil
MVP	Todos os Nascimentos mais os Mortos da População
NBDPN	<i>National Birth Defects Prevention Network</i>
NV	Nascido Vivos
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PRAC	Programas ou Sistemas de Vigilância das Anomalias Congênicas

RENAC	<i>National Network of Congenital Anomalies of Argentina</i>
RP	Razão de Prevalência
SIAT	Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos
SIEM	Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SISNET	Sistema de Controle de Envio de Lotes
TMI	Taxas de Mortalidade Infantil por AC
WHO	<i>World Health Organization</i>



## Resumo

As anomalias congênitas são alterações funcionais ou estruturais que possuem origem no desenvolvimento embrio-fetal, estando presentes ao nascimento ou podem-se manifestar mais tardiamente. As anomalias congênitas são a segunda principal causa de mortalidade infantil no Brasil. Mundialmente, causam mais de 3,2 milhões de deficiências. Há pouca literatura disponível sobre a prevalência e características epidemiológicas das anomalias congênitas no Nordeste do Brasil. Este estudo teve por objetivo estudar o perfil epidemiológico das anomalias congênitas registradas em recém-nascidos no Estado do Maranhão, Brasil no período de 2001 a 2016. Trata-se de um estudo de base populacional, de delineamento ecológico, onde investigamos as frequências de anomalias congênitas em nascidos vivos, bem como a mortalidade infantil por anomalias congênitas em duas dimensões: temporal e espacial. Para isso, utilizamos dados provenientes do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram incluídos 1.934.958 nascimentos vivos, sendo 6.110 notificados com anomalias congênitas (31,5/10.000). Os aglomerados (Índice Local Moran  $I = I_i$ ) foram mais significativos em: 2008 ( $I_i=0,13$ ;  $p<0,001$ ); 2010 ( $I_i=0,15$ ;  $p=0,001$ ) e 2016 ( $I_i= 0,11$ ;  $p = 0,003$ ). A prevalência de anomalias congênitas foi maior entre filhos de mães acima de 35 anos de idade (razão de prevalência [RP]=1,59; intervalo de confiança [IC95%] 1,44-1,72), prematuros (RP=2,96; IC95%: 1,94-3,51) e com escore Apgar no 5º minuto menor que 8 (RP=4,90; IC95%: 3,35-7,16). As anomalias mais frequentemente observadas nos nascidos vivos foram as do sistema osteomuscular (8,7/10.000; IC95%: 7,6-10,4) e do sistema nervoso (5,2/10.000; IC95%: 3,0-7,4). Por outro lado, anomalias do sistema circulatório foram as mais frequentemente associadas com a mortalidade infantil (0,94/1.000; IC95%: 0,48-9,95). Em conclusão, a prevalência de 0,3% sugere falta de notificações comparando com outros estados brasileiros. Esforços devem ser realizados para melhoria do registro, bem como para a compreensão destas diferenças geográficas.

**Palavras-chave:** anomalias congênitas; taxa de mortalidade infantil; nascidos vivos; prevalência.

## Abstract

Congenital anomalies are functional, structural changes that originate in embryo-fetal development, being present at birth or they may manifest later. Congenital anomalies are the second leading cause of infant mortality in Brazil. Worldwide, they cause more than 3.2 million deficiencies. There is little literature available on the prevalence and epidemiological characteristics of congenital anomalies in Northeastern Brazil. This study aimed to study the epidemiological profile of congenital anomalies recorded in newborns in the State of Maranhão, Brazil from 2001 to 2016. This is a population-based study, ecologically designed, where we investigated the frequencies of congenital anomalies in live births, as well as infant mortality from congenital anomalies in two dimensions: temporal and spatial. For that, we used data from the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS). 1,934,958 live births were included, of which 6,110 were reported with congenital anomalies (31.5/10,000). The clusters (Local Index Moran  $I = I_i$ ) were more significant in: 2008 ( $I_i = 0.13$ ;  $p < 0.001$ ); 2010 ( $I_i = 0.15$ ;  $p = 0.001$ ) and 2016 ( $I_i = 0.11$ ;  $p = 0.003$ ). The prevalence of congenital anomalies was higher among children of mothers over 35 years of age (prevalence ratio [PR] = 1.59; confidence interval [95% CI] 1.44-1.72), premature (PR = 2.96; 95%CI: 1.94-3.51) and with an Apgar score in the 5<sup>th</sup> minute less than 8 (PR = 4.90; 95%CI: 3.35-7.16). The anomalies most frequently observed in live births were those of the musculoskeletal system (8.7/10,000; 95%CI: 7.6-10.4) and the nervous system (5.2/10,000; 95% CI: 3.0-7.4). On the other hand, abnormalities of the circulatory system were the most frequently associated with infant mortality (0.94/1,000; 95%CI: 0.48-9.95). In conclusion, the prevalence of 0.3% suggests a lack of notifications compared to other Brazilian states. Efforts should be made to improve the record, as well as to understand these geographical differences.

**Keywords:** congenital anomalies; infant mortality rate; live births; prevalence.

## **CAPÍTULO I**

---

### **INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Definições

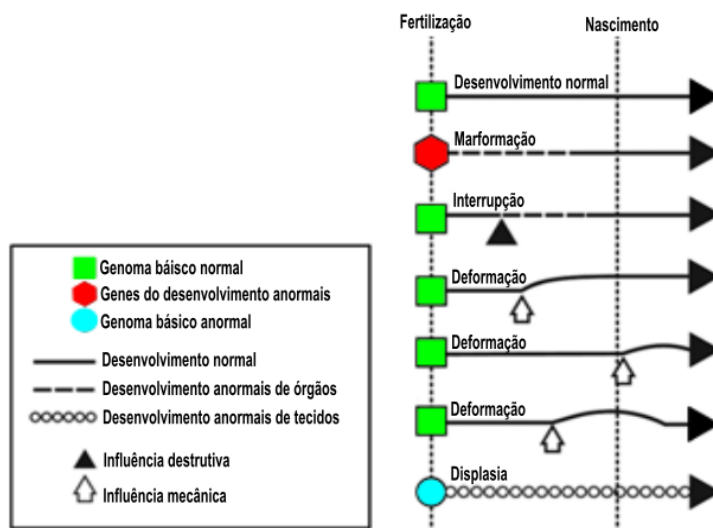
Anomalias Congênicas (AC) ou defeitos congênicos, são anomalias morfológicas ou funcionais que estão presentes ao nascimento com origem embrio-fetal, e também podem-se manifestar mais tardiamente após o nascimento (Bermejo-Sánchez et al. 2017; *World Health Organization* 2020; EUROCAT 2020). Suas causas podem ser genéticas, ambientais ou multifatoriais e afetam em torno de 3 a 6% de todos os nascidos vivos (Bermejo-Sánchez et al. 2017; CDC 2017). As AC geralmente estão associadas a uma gama de manifestações clínicas (Biesecker et al. 2010) e acarretam considerável morbidade, óbitos prematuros, deficiências e em muitos casos dependência de outras pessoas ao longo da vida. Nesta dissertação vamos considerar apenas as anomalias congênicas morfológicas.

### 1.2. Classificação das anomalias congênicas

Em 2009, um grupo de dismorfologistas deu início ao consórcio “*Elements of Morphology*” procurando definir conceitos e classificações de AC (Allanson et al. 2009). O termo **Anomalia** vem do grego *ανωμαλος* (ler se: *an-omalos*) significa “fora da norma”. As AC podem ser classificadas como “menores”, alterações leves do fenótipo com prevalência de até 4% na população em geral e sem consequências clínicas ou estéticas (por exemplo, prega palmar única); e “maiores” quando tem alto impacto na saúde ou estética (Merks et al. 2013; Hennekam et al. 2013).

Outra classificação é por processo patogênico: **malformação** é uma AC morfológica não progressiva e presente desde a formação do órgão no período embrionário. O termo deriva do latim *malus* (coisa ruim) e *formare* que significa formar ou moldar (Hennekam et al. 2013; Braddock et al. 2020). Por outro lado, a **deformação** é a alteração da posição ou forma do corpo por força mecânica na estrutura. Deformidades têm causas heterogêneas (extrínsecas ou intrínsecas). Algumas desaparecem após o nascimento ou podem ser tratadas por aparelhos ortopédicos (Nussbaum et al. 2016; Braddock et al. 2020). A terceira categoria de AC é a **disrupção ou ruptura**. Essa categoria envolve a perda do tecido normal, por exemplo, uma causa extrínseca como na síndrome de bandas amnióticas onde pode haver perda parcial dos membros e irregularidades nos dedos por uma ruptura das membranas amnióticas seguida de cicatrização e amputação de partes do corpo (Nussbaum et al. 2016).

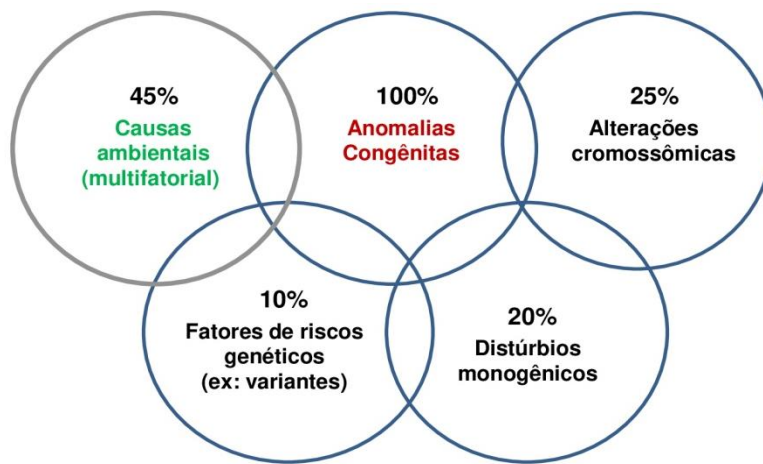
Finalmente a **displasia** é uma AC com alterações de origem na organização tecidual ou celular (Hennekam et al. 2013). E quando consideramos as anomalias múltiplas, há também termos distintos: a **síndrome** vem do grego *σύν* (syn) = “juntos” e *δρόμος* (dromos) = “correndo” e são um padrão de anormalidades morfológicas que tem causa comum (cromossômica, gênica ou teratogênica), mas que não são patogênicamente envolvidas entre si (Hennekam et al. 2013; Spranger 2013). Por outro lado, a **seqüência**, palavra derivada do latim *sequentia* (seguir) é um padrão de AC secundárias a uma anomalia isolada inicial. Um exemplo é a seqüência de oligodramnios onde a falta de líquido amniótico no período embrio-fetal leva à hipoplasia torácica e pulmonar, uma face deformada e também as alterações articulares pela falta de mobilidade fetal (Hennekam et al. 2013; Braddock et al. 2020). Finalmente a **associação** é quando uma ou mais AC ocorrem juntas com uma prevalência maior do que o esperado pelo o acaso, mas não se identifica uma causa ou patogênese comum (Solomon 2011; Hennekam et al. 2013; Braddock et al. 2020). A Figura 1 apresenta um esquema dos processos e conceitos de AC em contraste com desenvolvimento normal do feto e nascido vivo.



**Figura 1.** Esquema do desenvolvimento normal e anormal. (Extraído e adaptado de Hennekam et al. 2013).

### 1.3 . Etiologia

As AC podem ter causas genéticas como: cromossômicas ou monogênicas, multifatoriais e algumas com etiologias desconhecidas (Ten Kate 2012; Blencowe et al. 2018; Modell et al. 2018). A Figura 2 ilustra exemplos de causas e fatores de risco associados às AC.



**Figura 2.** Principais grupos etiológicos de anomalias congênitas.

Nota: Na imagem não existe uma relação entre a frequência e tamanho real dos círculos ou sobreposição entre as categorias. A imagem foi feita com base no trabalho de Nussbaum et al. (2016) e Modell et al. (2018).

Na literatura, existem reconhecidamente alguns fatores de riscos para AC, como a consanguinidade e idade avançada dos progenitores (Ten Kate 2012; Corry 2014). Os fatores ambientais incluem uso de medicações, infecções e doenças maternas, dieta, consumo de álcool, drogas, e exposições ambientais a contaminantes e radiação (Coppidè 2016; Taruscio et al. 2017; Baldacci et al. 2018). A Figura 3 mostra os fatores de riscos genéticos e ambientais associados ao nascimento de uma criança com AC.



**Figura 3.** Fatores de riscos genéticos e ambientais. Ilustração levemente modificada e extraída de: (Coppidè 2016; *The Centers for Disease Control and Prevention* 2020).

#### 1.4 . Epidemiologia das anomalias congênitas no mundo e no Brasil

O *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT), define a prevalência de anomalias congênitas como: número de casos de AC por 10.000 nascimentos vivos (NV) em determinado ano ou período. Com base no EUROCAT (2020),

as estimativas de prevalências e coeficientes de mortalidade por AC podem ser calculadas pelas seguintes fórmulas:

$$\text{Prevalência de NV} = \frac{\sum \text{casos (NV)}}{\sum (\text{nascimentos})} \times 10.000$$

$$\text{Taxa de mortalidade por AC} = \frac{\sum \text{casos (MI)}}{\sum (\text{nascimentos})} \times 10.000$$

$$\text{Prevalência de mortalidade fetal} = \frac{\sum \text{casos (MF)}}{\sum (\text{VMP})} \times 10.000$$

Onde: Casos = anomalias congênitas para determinado período na população; NV = nascidos vivos; MI = mortalidade infantil até um ano de vida; MF = mortes fetais após 20 semanas de gestação;  $\sum$  = soma; VMP = Todos os nascimentos mais os mortos da população declarados em registros oficiais.

Segundo a *World Health Organization* (WHO) as AC afetam um em cada 33 NV, tendo um ônus de 3,2 milhões de deficiências e 270.000 mortes todos os anos durante os 28 dias após o nascimento (WHO 2016). Um estudo europeu observou uma prevalência de AC de 270/10.000 nascimentos para o período de 2000-2009 com taxa de mortalidade fetal por AC de 2,60/10.000 nascimentos (Moorthie et al. 2018). No ano de 2017, a mortalidade infantil por AC nos Estados Unidos foi de 11,92/10.000 (Ely & Driscoll 2019). A tabela 1 apresenta as estimativas atuais da *Modell Global Database of Congenital Disorders* (MGDb) para AC por região da WHO.

**Tabela 1.** Estimativas das anomalias congênitas por 10.000 nascimentos vivos no mundo.

Regiões	Prevalência <sup>1</sup>	M5 <sup>2</sup>	MF <sup>1</sup>
África (AFR)	17,70	11,40	10,30
Américas (AMR)	17,80	6,90	10,60
Mediterrâneo Oriental (EMR)	18,80	10,60	14,10
Europa (EUR)	16,70	3,80	10,80
Sudeste asiático (SEAR)	19,30	11,70	15,70
Pacífico Ocidental (WPR)	18,10	4,40	13,00
<b>Mundo</b>	18,30	9,00	12,70

Nota: M5: Taxa de mortalidade por AC em menores de 5 anos (MGDb); MF: Mortalidade fetal por AC (*Global Burden of Disease*: GBD); Referência: 1. Modell et al. (2016) e 2. Moorthie et al. (2017); M5 e MF foram para o período 2010-2014.

Na China, um estudo do período de 2005-2014 identificou prevalência de AC ao nascimento de 191,84/10.000 (IC95% 191,04-192,64) (Xie et al. 2016). No Brasil, entre 2008-2013 houve o registro de 121.233 (70/10.000 nascimentos) com AC (Mazzu-Nascimento et al. 2017). O trabalho de Cardoso-dos-Santos et al. (2020), sobre AC no Nordeste brasileiro aponta uma prevalência de 62,65/10.000 nascimentos e 25,73/10.000 no Estado do Maranhão (Cardoso-dos-Santos et al. 2020) com dados de 2005-2014 a partir do Sistema de Nascidos Vivos (SINASC). A partir do ano de 2015, outro fator contribuinte para o aumento dos registros foi o surto do Zika vírus e logo associação com a microcefalia congênita no Brasil (n = 1.950 casos) em meados do ano de 2015. A maioria dos casos foi no Nordeste (n = 1.373 casos) e a frequência observada foi de 92,3% de AC (Schuler-Faccini et al. 2016; De Oliveira et al. 2017).

### 1.5. Programas e sistemas de vigilância epidemiológica

Neste tópico relacionam-se as iniciativas não governamentais e governamentais para pesquisa, monitoramento, diagnóstico, avaliação das anomalias congênitas no mundo e na América do Sul. Sistemas de monitoramento que relatam constantemente e com precisões as prevalências de AC na população facilitam as ações dos especialistas e dos gestores em saúde (Blencowe et al. 2018a; Blencowe et al. 2018b).

Atualmente, umas das principais organizações não governamentais que monitora AC no mundo inteiro (exceto África) é a *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR). Essa organização, conta com 42 programas (36 países) que monitoram mais de quatro milhões de nascimentos ao ano (ICBDSR 2014; Bermejo-Sánchez et al. 2018). Mais detalhes sobre a distribuição geográfica, características dos sistemas, programas de vigilância nas Américas e na Europa reportados ou não no *website*: [www.icbdsr.org](http://www.icbdsr.org) e na Tabela 2.

**Tabela 2.** Principais programas ou sistemas de vigilâncias das anomalias congênitas

PRAC	AF	Localização	Registro	Objetivo <sup>1</sup>	População <sup>2</sup>	Website
ECLAMC	1967	Brasil	Hospitalar	Coletar	14790010 <sup>a</sup>	<a href="http://www.eclamc.org/port/">www.eclamc.org/port/</a>
EUROCAT	1979	Europa	Populacional	Monitorar	16038927 <sup>b</sup>	<a href="http://www.eurocat-network.eu/">www.eurocat-network.eu/</a>
RENAC	2009	Argentina	Hospitalar	Registrar	1937689 <sup>c</sup>	<a href="http://www.msal.gov.ar/renac/report">www.msal.gov.ar/renac/report</a>
CREC	1985	Costa Rica	Populacional	Coletar	2002218 <sup>d</sup>	<a href="http://www.inciensa.crec/">www.inciensa.crec/</a>
NBDPN	1997	USA	Populacional	Prevenir	1808677 <sup>e</sup>	<a href="http://www.nbdpn.org/">www.nbdpn.org/</a>

Nota: PRAC = Programas ou sistemas de vigilância das anomalias congênitas; AF = Ano de Fundação; ECLAMC = Estudo Colaborativo Latino de Malformações Congênitas; EUROCAT = *European Surveillance of Congenital Anomalies*; RENAC =



*National Network of Congenital Anomalies of Argentina*; CREC = *Costa Rica Congenital Malformations Registry Center*; NBDPN = *National Congenital Defects Prevention Network*; DATASUS = Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde; <sup>1</sup> A maioria dos objetivos são comuns a todos os sistemas de vigilância; <sup>2</sup> Nascimentos já monitorados; <sup>3</sup> Período 1974-2012; <sup>4</sup> Período 1980-2017; <sup>5</sup> Período 2009-2017; <sup>6</sup> Período 2008-2018; <sup>7</sup> Período 2010-2016 (somente afetados); <sup>8</sup> Período 1994-2017

Um estudo Latino Americano observou que onze países têm sistemas nacionais de vigilância de AC e incluem casos com defeitos maiores e menores, exceto na Argentina, Colômbia e Guatemala onde é reportada apenas AC graves (Durán et al. 2019). Os autores verificaram que são sistemas heterogêneos, e periodicamente somente a Costa Rica, Uruguai e Argentina tem relatórios de vigilância. A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS), procura consolidar uma rede regional em médio prazo para uniformizar os informes de AC. A consolidação da rede regional irá basear ações preventivas que foram bem-sucedidas em outras regiões (OPAS, 2019). Nesse sentido, reforça-se a importância do fortalecimento e expansão dos sistemas de vigilâncias nos países das Américas.

#### *1.5.1. Sistema Nacional de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)*

A partir de 1990, foi implantado o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) que é alimentado pela Declaração de Nascido Vivo (DNV) (Anexo I). O sistema tem por objetivo principal fornecer informações dos NV e suas mães, as quais são cruciais para o estabelecimento dos indicadores de saúde, processos de monitoramento e avaliação (Brasil 2011). No final da década de 90, a DNV recebeu um campo específico para AC. Contudo, o SINASC apresenta limitações, devido à subnotificação ou mesmo porque alguns tipos de AC somente serão diagnosticadas posteriormente ao nascimento como, por exemplo, os defeitos cardíacos (Laurenti et al. 2014).

É desejável que mesmo em registros tardios de AC, se possível, e dentro do que prevê o Art. 11, § 1º, da Portaria 116, de 2009, seja emitida a nova DNV e não a DNV epidemiológica (Ministério da Saúde 2009). Na nova DNV devem ser descritas as AC observadas pelos profissionais responsáveis, enfermeira ou médico, pois prevê que seja realizado um exame físico para verificação de AC visível. O DATASUS (2020) afirma que se priorize a descrição e se desestimula os códigos, exceto se codificado por pediatras neonatologistas ou por geneticistas. De acordo com Barros (2018) a codificação qualificada das AC deve ser baseada na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10<sup>a</sup>) (Anexo II). A codificação deve ser realizada em um segundo momento por

profissionais capacitadas para esta função (DATASUS 2020). Assim, quanto melhor descrita, mais eficiente será o trabalho de codificação no sistema.

### *1.5.2. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)*

O Ministério da Saúde criou através do DATASUS, o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) permitindo a elaboração de estatísticas de mortalidade e a construção de indicadores com as análises estatísticas epidemiológicas e sociodemográficas (Brasil 2009; DATASUS 2020). Uma das principais funcionalidades do SIM é a disposição da declaração de óbito (DO) (Anexo III) informatizada (Brasil 2009b). Existe um controle na distribuição das DO para a esfera municipal e federal. E existe a possibilidade da transferência de dados automatizada de forma ágil e segura entre os níveis gestores de saúde (<https://datasus.saude.gov.br/mortalidade>; DATASUS 2020).

### *1.5.3. Outras iniciativas de vigilância*

Em 1976 teve início o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), esse programa recomenda a triagem para as seguintes doenças: fenilcetonúria, fibrose cística, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias; Teste da Linguinha (22 de dezembro de 2014) que pode ser feito por qualquer profissional na rede pública e privada, e consiste em verificar se o frênulo lingual tem algum deformação; Teste da Orelhinha teve obrigatoriedade instituída a partir da Lei Federal nº 12.303 em 2010, e sua realização deve ser gratuita no primeiro mês do nascimento em todos os hospitais e maternidades do Brasil; Teste do Coraçõzinho que teve início em junho de 2014 com a Portaria nº 20, esse teste permite a identificação precoce no bebê e, em caso positivo, o recém-nascido é submetido ao ecocardiograma para confirmação da doença (Brasil 2012; Brasil 2014).

Outra iniciativa de vigilância que iniciou em 1967, foi o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Trata-se de um programa não governamental com base em pesquisa clínica e epidemiológica das AC em hospitais de alguns países latino-americanos. Desde 1987 que sua sede central fica no Departamento de Genética do Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro (ECLAMC 2020). O ECLAMC é reconhecido pela WHO, como Centro Colaborador para a Prevenção de Malformações Congênitas, e o trabalho é desenvolvido por voluntários dedicados. As necessidades econômicas são subsidiadas por órgãos de fomento, esse programa tem como princípio a colaboração e prevenção mediante os dados de pesquisa (ECLAMC 2020).

## **CAPÍTULO II**

---

### **JUSTIFICATIVA**

## 2. JUSTIFICATIVA

Sabemos que as AC possuem múltiplos fatores de riscos genéticos, ambientais e fatores de riscos sociodemográficos. Atualmente muitas alterações fetais e dos recém-nascidos que estão associadas as causas patológicas da mãe têm sido prevenidas em virtude dos cuidados no período pré-natal (Ramos, Oliveira e Cardoso 2008). Com a diminuição da taxa de mortalidade infantil, as AC têm alcançado maior visibilidade. Segundo a WHO, as AC foram à primeira causa de óbitos em crianças menores de cinco anos na Américas no período de 2015 a 2016. Para esse mesmo período, a taxa de mortalidade por AC foi de 6,3/10.000 nascimentos (WHO 2019).

Epidemiologicamente, uma pesquisa brasileira aponta de 2008 a 2013 houve 2.175 hospitalizados e consequente morte dos bebês por AC, e o custo médio de internações anuais foi de US \$7.758 (Mazzu-Nascimento et al. 2017). No estado do Maranhão, houve casos de zika vírus em gestantes e posterior nascimentos de crianças com anomalias, principalmente microcefalia no período de 2015-2017 (De Oliveira et al. 2017; Ribeira et al. 2018). Além disso, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE) o Maranhão possui o segundo maior índice (22,4/1.000) de mortalidade infantil do Brasil (IBGE 2020).

No Maranhão, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) em 2005 foi de 0,683 caindo para 0,639 em 2017, e a renda *per capita* foi de 597 reais (180 dólares americanos) em 2017. O estado também se defronta com outras situações de risco para AC, como a elevada prevalência de hanseníase e consequente uso de talidomida (Vianna et al. 2017). A prevalência dessa doença foi de 0,17/10.000 habitantes no ano de 2010 para 5,66/10.000 habitantes em 2017 (DATASUS 2020), e a região tem taxa de consanguinidade maior que a média das outras regiões brasileiras (Cardoso-dos-Santos et al. 2020).

Contudo, a literatura não dispõe de dados descritivos sobre as prevalências atuais ao nascimento e nem as taxas de mortalidade por anomalias congênitas nos municípios maranhenses. Tais dados são valiosos para a formulação de políticas de saúde pública que visem a redução dos coeficientes de mortalidade por AC, uma vez que esses dados permitem elucidar os fatores de riscos, posteriormente a vigilância e prevenção. Nessa perspectiva, estudos sobre o perfil epidemiológico podem contribuir não apenas para uma melhor compreensão sobre uma questão local, mas também para o estudo de questões ainda mais profundas sobre o ônus das anomalias congênitas na população.

## **CAPÍTULO III**

---

### **OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Estudar o perfil epidemiológico das anomalias congênitas diagnosticadas em recém-nascidos no Estado do Maranhão, Brasil no período de 2001 a 2016.

#### **3.2 . OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar uma revisão da literatura sobre estudos de prevalência de AC no Brasil e Maranhão;
- Calcular a prevalência de anomalias congênitas no Maranhão no período de 2001 a 2016 a partir do SINASC;
- Analisar estes resultados de prevalências criando mapas com distribuição geográfica e temporal;
- Delinear o perfil demográfico dos recém-nascidos afetados com anomalias congênitas quanto às variáveis maternas e dos recém-nascidos;
- Determinar as taxas de mortalidade infantil por anomalias congênitas no Maranhão de 2001 a 2016, procurando identificar variações temporais e geográficas.

## **CAPÍTULO IV**

---

### **ARTIGO I**

Anomalias Congênitas no Brasil: Uma Revisão Sistemática da Literatura (2001-2019)

Artigo em preparação para ser submetido à Cadernos de Saúde Pública

**Artigo II** – Título: Anomalias Congênitas no Brasil: Uma Revisão da Literatura (2001-2019)

Title: Congenital anomalies in Brazil: a review of the literature (2001-2019)

Luzivan Costa Reis<sup>a</sup> ORCID: 0000-0003-0145-4947, Wesley Luciano Kaizer<sup>b</sup> ORCID: 0000-0003-4354-5281, Lavínia Schuler-Faccini<sup>a,c\*</sup> ORCID: 0000-0002-2428-0460

**\*Autor correspondente.** E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br (L. Schuler-Faccini).

<sup>a</sup>Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>b</sup>Programa de Pós-Graduação em Informática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>c</sup>Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

### **Financiamento**

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) sob o processo de número: 88882.345626/2019-01.

**Conflitos de interesse.** Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

**Contribuições dos autores:** L. C. Reis - participou da concepção, coleta e redação do manuscrito. W. L. Kaizer - concepção, análises dos resultados e revisão. L. Schuler-Faccini - concepção, análise dos dados, redação do manuscrito e revisão. Todos os autores leram e aprovaram a versão final deste manuscrito.



## RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa com ênfase na distribuição temporal dos estudos epidemiológicos que investigaram as prevalências das anomalias congênitas em nascidos vivos no Brasil. **Fonte de dados:** Foram buscados artigos publicados entre 01 de janeiro de 2001 e 30 de junho de 2019 nas bases PubMed - *National Library of Medicine*, *SciVerse Scopus*, *Literatura Latino-Americana do Caribe - LILACS*, *Scientific Electronic Library Online – SciELO* nos idiomas português, inglês e espanhol. Para as buscas os seguintes descritores foram usados: *Prevalence*, *Congenital Anomalies*, *Birth Defects*, *States*, *Live Births*, *Newborn*, *Epidemiology* e *Brazil*. **Síntese dos dados:** Foram selecionados 41 estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade e que tinham rigor metodológico. A região Sudeste (16) e Nordeste (14) tiveram o maior número de publicações. Os estados com os maiores números de artigos foi São Paulo (8), Rio de Janeiro (7), e no Nordeste foi o estado da Paraíba (4). A soma da população incluída nos estudos foi 6.180.435, e destes, 86.331 tinham anomalias congênitas. A maior prevalência registrada foi no ano de 2018 (197,0/1.000; IC95% 195,5-224,6) no estado de Bahia. Nesta revisão, também analisamos os fatores de riscos materno-infantis. **Conclusão:** Foi observada ampla variação das prevalências de anomalias congênitas por estado, com maior prevalência no Nordeste brasileiro. O conhecimento das prevalências e dos fatores de risco associados às anomalias congênitas é importante recurso para elaboração de políticas para sua prevenção primária bem como atenção à saúde.

**Palavras-chave:** Nascimento vivo; Prevalência; Anomalias congênitas; Revisão sistemática.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Conduct a integrative review with an emphasis on the temporal distribution of epidemiological studies that investigated the prevalence of congenital anomalies in live births in Brazil. **Data sources:** Searches for published articles were from January 1, 2001 to June 30, 2019 at PubMed - National Library of Medicine, SciVerse Scopus, Latin American Caribbean Literature - LILACS, Scientific Electronic Library Online - SciELO in Portuguese, English and Spanish. For the searches, the following descriptors were used: Prevalence, Congenital anomalies, Birth defects, States, Live births, Newborns, Epidemiological and Brazil. **Data synthesis:** 41 studies were selected that met the eligibility criteria and had methodological rigor. The Southeast (16) and Northeast (14) regions had the highest number of publications. The states with the highest number of articles were São Paulo (8), Rio de Janeiro (7), and the Northeast was the state of Paraíba (4). The sum of the population recruited in the studies was 6,180,435 of these 86,331 had congenital anomalies. In the timeline we detected the highest prevalence in 2018 (197.0/1.000; 95% CI 195.5-224.6) in the state of Bahia. In this review, we also looked at maternal and child risk factors. **Conclusion:** There was a wide temporal distribution of rates by state, and a higher prevalence of congenital anomalies in Northeast Brazil. The knowledge of the prevalence and risk factors associated with congenital anomalies is an important resource for the development of policies for primary prevention as well as health care.

**Keywords:** Live births; Prevalence; Congenital anomalies; Systematic Review.

## INTRODUÇÃO

Anomalias congênitas (AC) são alterações observadas no feto durante o pré-natal por exame de imagem ultrassonográfico, no parto ou algum tempo após o nascimento, seja alterações de carácter funcional como distúrbios metabólicos ou de carácter estrutural.<sup>1,2</sup> A origem pode ser genética, como por exemplo, aberrações cromossômicas (35%) e defeitos em um único gene (20%), ou ambiental, como por teratógenos (5%), mas em 40% a causa ainda permanece desconhecida.<sup>2,3</sup> No ano de 2011, um estudo identificou que as etiologias das AC relacionadas às questões unicamente genéticas ou associadas a fatores ambientais foram mais frequente (94,5%) em relação às causas unicamente ambientais.<sup>4</sup>

Entre os fatores de risco estão a consanguinidade dos progenitores, idade da mãe e do pai, suscetibilidade familiar, agentes infecciosos ou medicamentosos.<sup>2,4</sup> Segundo a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS), as anomalias congênitas são a segunda principal causa de mortalidade em crianças menores de um ano na América Latina.<sup>5</sup> Moorthie e colaboradores (2018) com base em dados da Vigilância Europeia de Anomalias Congênitas (EUROCAT), registraram a prevalência de AC de 27,0/1.000 nascidos vivos (NV) na Europa.<sup>6</sup> Na Argentina, entre 2002-2006 a taxa de mortalidade por anomalias congênitas foi de 3,3/1.000 nascimentos.<sup>7</sup> No Chile, uma pesquisa para o período de 2001-2010 com os dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), identificou 15,3% de AC em os natimortos.<sup>8</sup>

No Brasil, um estudo ecológico observou que a taxa de mortalidade por AC variou de 2,56/1.000 no período de 2001-2005 para 2,71/1.000 no período de 2006-2010.<sup>9</sup> Ainda no Brasil, outro estudo realizado com dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) para o período de 2000-2013, apontou o registro de 121.233 bebês (0,7%) com AC.<sup>2</sup> No ano de 2017, a prevalência no país foi de 8,6/1.000 nascimentos vivos<sup>10</sup>.

Acredita-se que as prevalências e os indícios relacionados às causas dos recém-nascidos com anomalias congênitas já publicadas na literatura, possam orientar iniciativas de políticas no sistema único de saúde com relação à prevenção primária e atenção à saúde de crianças com AC e suas famílias. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática integrativa com ênfase na distribuição temporal dos estudos epidemiológicos que investigaram prevalências das anomalias congênitas em nascidos vivos no Brasil.

## **MÉTODOS**

### **Estratégias de pesquisa e critérios de seleção**

Foi realizada uma revisão sistemática, com abordagem descritiva sobre as prevalências das anomalias congênitas no Brasil. Para tanto, foram consultadas as seguintes bases de dados bibliográficos: PubMed - *National Library of Medicine*, *SciVerse Scopus*, *Literatura Latino-Americana do Caribe* - LILACS, *Scientific Electronic Library Online* - SciELO, com a combinação dos seguintes descritores: *Prevalence*, *Congenital Anomalies*, *Birth Defects*, *States*, *Live Births*, *Newborn*, *Epidemiology* e *Brazil*.

Em relação aos artigos selecionados, foram considerados elegíveis aqueles que satisfizeram os seguintes critérios de inclusão: publicações revisadas por pares, publicações com dados demográficos (tamanho da população, características maternas e dos recém-nascidos, e número de casos), estudos retrospectivos, transversal, coorte, caso-controle, publicados entre 01 de janeiro de 2001 até 30 de junho de 2019, nos idiomas português, inglês e espanhol, com textos completos, rigor metodológico e clareza nos resultados que abrangesse as prevalências de anomalias congênitas no Brasil. Foram excluídos: dissertações, teses, artigos de revisão, cartas ao editor, resumos publicados, estudos duplicados e aqueles que apresentavam frequências de apenas um tipo de anomalia congênita.

## **Análises dos dados**

Após a busca e seleção dos artigos que atendiam aos critérios de elegibilidade, foram feitas leituras dos mesmos, a fim de encontrar os pontos principais. Em seguida foi realizado um fichamento de cada artigo para organização dos dados. Foi utilizado o software R versão 6.0.1 (<https://www.r-project.org/>) para padronizar as prevalências por 1.000 nascimentos vivos. Alguns estudos não apresentavam os intervalos de confiança (CI 95%), por isso quando foi necessário estimarmos os IC95% com a distribuição de Poisson.

O protocolo do presente estudo foi registrado no dia 31 de julho de 2020 na plataforma PROSPERO (*The Prospective International Registry of Systematic Reviews*) sob o nº CRD42020187419 (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/displayrecord.php?RecordID>, University of York, Reino Unido).

## **RESULTADOS**

Foram localizados 340 artigos com os termos de busca elencados, com os seguintes números: PubMed (n=211), SciELO (n=115), Scopus (n=10) e LILACS (n=4). Resumidamente, foram encontrados 233 artigos com prevalências de anomalias congênitas isoladas, 17 duplicados, 13 estudos de casos, dez dissertações/teses, dez resumos de congressos, oito artigos incompletos, sete artigos de revisão e uma carta ao editor, sendo, portanto, excluídos. Desta forma, foram selecionados 41 artigos com prevalências gerais de anomalias congênitas para compor esta revisão (Figura 1).

As publicações por regiões foram Sudeste (n=16), Nordeste (n=14), Sul (n=7), Centro-Oeste e Norte (n=2) cada. Quanto a distribuição de artigos por estados, São Paulo teve o maior número (n=8), seguido pelo Rio de Janeiro (n=6), Rio Grande do Sul (n=3) e Paraná (n=3). No Nordeste, a Paraíba teve (n=4) e o Pernambuco (n=3) artigos publicados. Os estudos selecionados incluíram uma amostra de 6.180.435 recém-nascidos, sendo 86.331 com anomalias congênitas. Nove estudos foram prospectivos e 32 retrospectivos. As demais características gerais dos artigos incluídos são demonstradas na Tabela 1.

Na linha do tempo, encontramos o primeiro artigo sobre prevalência de AC para região de mineração carvão mineral do baixo Jacuí, Rio Grande do Sul, onde Leite e Schuler-Faccini,<sup>11</sup> observaram a prevalência de 4,3/1.000 (IC95% 2,2-6,4) para a região. O último artigo nesta linha do tempo, foi o estudo de Luz et al.<sup>12</sup> que observou uma taxa de 92,0/1.000 (IC95% 83,0-98,2) nascimentos. Porém, o estudo foi realizado com amostras de nascidos vivos de todo o estado do Rio Grande do Sul no período de 2005-2014. O ano de 2018 teve as maiores prevalências, e foram detectadas na Bahia (197,0/1.000; IC95% 195,5-224,6),<sup>13</sup> e no estado do Paraná (143,0/1,000; IC95% 141,0-152,1).<sup>14</sup> Segundo os autores, as altas prevalências evidenciadas nestes dois estudos podem ser explicadas pelo baixo número amostral. As demais prevalências de anomalias congênitas por ano de publicação, estão apresentadas na Figura 2.

## **DISCUSSÃO**

A maior parte dos artigos se concentrou nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. Esse fato pode ser devido ao surto de infecção do vírus Zika ter ocorrido especialmente nestas regiões do país entre 2015 e 2016. Dos 1.673.276 casos notificados, 2,5% destas possíveis infecções estavam entre gestantes.<sup>15</sup> Da mesma forma, durante o período do surto de infecção pelo vírus Zika houve mais trabalhos financiados pela vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde, universidades e centros de pesquisa.<sup>15,16,17</sup> Consequentemente, o número de publicações tanto da microcefalia, como das outras anomalias congênitas aumentaram, devido a crescente preocupação com as gestantes e com os recém-nascidos. Ressaltamos que o Nordeste registrou a maior prevalência, 49,9/1.000 nascimentos.<sup>15</sup> Porém, não selecionamos os estudos específicos de microcefalia e nem de outras anomalias congênitas, apenas as AC em geral.

Com relação aos fatores de risco estudados, há maior prevalência de nascimentos de crianças com AC entre mães com idade acima de 35 anos<sup>18,19,20</sup>, o que é esperado pela maior chance de ocorrência de anormalidades cromossômicas numéricas (Down, Patau e Edwards).<sup>21</sup> Em São José do Rio Preto, São Paulo, a Síndrome de Down representou 65% dos casos nas análises cariotípicas.<sup>4</sup>

Em um estudo em Maceió, Alagoas foi observado que 65,6% das anomalias congênitas estavam em recém-nascidos de mães com baixa escolaridade.<sup>22</sup> Entretanto, em São Luís foi observado que 58,7% das mães de bebês com AC, tinham mais de oito anos de instrução,<sup>20</sup> divergindo da maioria de outros da literatura.<sup>12,18,23</sup> Acredita-se que o baixo nível de escolaridade aumenta o risco a fatores teratogênicos, como menor qualidade de nutrição, maior exposição a poluição e outros teratógenos, maior chance de infecções e doenças crônicas não tratadas durante a gravidez.<sup>4</sup>

Os nascidos vivos com anomalias congênitas foram mais prevalentes entre mães solteiras<sup>18,22,24</sup>, com exceção de um estudo na Paraíba.<sup>25</sup> Outro fator de risco foi a menor frequência de consultas pré-natais (inferior a sete consultas no total).<sup>12,18,20,25,26</sup>

Menor índice de Apgar<sup>21</sup>, assim como baixo peso ao nascimento e prematuridade estão também associados à presença de AC no recém-nascido.<sup>12,23,26,27</sup> Na capital de São Paulo, recém-nascidos prematuros apresentavam 2,39 vezes probabilidade de terem algum tipo de AC.<sup>27</sup>

As anomalias congênitas mais frequentemente encontradas foram as do sistema osteomuscular, cardiovascular,<sup>12,13,27</sup> deformidades congênitas dos pés, e do sistema nervoso.<sup>21</sup> Em um dos estudos selecionados, as anomalias do sistema osteomuscular chegaram a 41,3% e as do sistema nervoso 17,8%.<sup>26</sup> AC do aparelho geniturinário também se destacam (11,4%).<sup>19</sup> No artigo de Nascimento et al.,<sup>29</sup> as fendas labiais e palatina estavam presentes em 11% e a síndrome de Down em 3,7% dos nascidos vivos. Em um estudo recente, realizado no estado da Bahia com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) para o período de 2012-2016, verificou-se que 48% dos casos eram de AC do sistema osteomuscular.<sup>13</sup>

Houve ampla variação nas prevalências de anomalias congênitas entre os estudos avaliados. A heterogeneidade pode ser devido à enorme variação entre os tamanhos das amostras e os diferentes desenhos de estudo, objetivos e resultados alcançados.<sup>22,23,27,30,31</sup> Além disso, os artigos poderiam estar restritos a apenas uma região, estado, ou mesmo a um único município. Mas é

importante também observar que sendo retrospectivos, a maior parte da variação pode se dever à qualidade dos registros disponíveis e ao critério de seleção das AC incluídas.

Mesmo com todas estas limitações esta revisão permite explorar as possíveis distribuições das AC nas esferas estaduais e regionais, e alguns dos fatores de risco ou desfechos associados.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo destaca as prevalências das anomalias congênitas em recém-nascidos de mães residentes no Brasil. O conhecimento das prevalências e dos fatores de risco associados às anomalias congênitas é importante recurso para elaboração de políticas para sua prevenção primária bem como atenção à saúde, especialmente em um país como o nosso onde as AC progressivamente se aproximam de tornar-se a primeira causa de mortalidade infantil.

## **REFERÊNCIAS**

1. World Health Organization (WHO). Congenital anomalies. 2015 (Descriptive note, n.370) [cited 2019 August 8]. Available at: <http://www.who.int/meiacentre/factsheets/sf370/es05>
2. Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AA, Schuler-Faccini L. Teratogens: a public health issue – a Brazilian overview. *Genet Mol Biology*. 2017; 40: 387-397.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson - *Genética Médica*. - 8ª ed., Editora Elsevier; Rio de Janeiro; 2016. p. 285.
4. Oliveira C, Richieri-Costa A, Carvalho Ferrarese V, Móz VD, Fett-Conte A. Birth defects in newborns and stillborns: an example of the Brazilian reality. *BMC Res Notes*. 2011; 4:1-343.
5. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). [Internet] 2016. [Citado 2019 agost 24]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option:opas-oms-insta-paises-das-americas-a-forcar-vigilancia>
6. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Lawn J, Morris JK, Modell B. Estimating the birth



prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide. *J Community Genet.* 2018; 4:387-396.

7. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Analysis of infant mortality from congenital malformations in Argentina during the 2002-2006 period. *Arc Argent Pediatr.* 2009; 107:203-211.

8. Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010. *Rev Méd Chile.* 2014;142:156.

9. Bronberg R, Schuler-Faccini L, Virginia R, Alfaro E, Dipierri J. Spatial and temporal analysis of infant mortality from congenital malformations in Brazil (1996–2010). *J Community Genet.* 2014; 5: 269-82.

10. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - Sistema de Notificações sobre Nascidos Vivos. DATASUS-SINASC. 2019. [citado 2019 agosto 23]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?sinasc/cnv.def>

11. Leite JCL, Schüller-Faccini L. Defeitos congênitos em uma região de mineração de carvão. *Rev Saúde Pública.* 2001; 35: 136–141.

12. Luz, GG, Karam, SM, Dumith, SC. Anomalias congênitas no estado do Rio Grande do Sul: análise de série temporal. *Rev Bras Epidemiol.* 2019; 22: 190-040.

13. Andrade AN, Alves RMA, Toralles MBP. Perfil epidemiológico de anomalias congênitas no Estado da Bahia. *Rev Ciênc Med Biol.* 2018; 17: 287-291.

14. Cristovam MA, Dallago TD, Fiori CMMC, Sandrini F, Rover MMS, Cristovam MAS, Bresolin AC. Frequency of congenital anomalies in a Neonatal Intensive Care Unit in Brazil. *Resid Pediatr.* 2019; 9: 132-137.

15. Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Kuchenbecker RS, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet.* 2017; 390: 861-870.

16. Garcia LP, Duarte E. Evidences from epidemiological surveillance to the advancement of

- knowledge regarding Zika virus epidemics. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016; 25: 679-681.
17. França GVA, Pedi VD, Garcia MHO, Carmo GMI, Leal MB, Garcia LP. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. *Epidemiol Serv Saúde*. 2018; 27: 2017-473
18. Reis ATR, Santos RS, Mendes TAR. Prevalência de malformações congênitas no Município do Rio de Janeiro, Brazil, entre 2000 e 2006. *Rev Enferm UERJ*. 2011;19: 364-8.
19. Junior EPP, Luz LA, Guimarães MAP, Tavares LT, Brito TRS, Souza GDF. Prevalência e fatores associados às anomalias congênitas em recém-nascidos. *Rev Bras Prom Saúde*. 2017; 30:1-9.
20. Rodrigues LS, Lima RHS, Costa LC, Batista RFL. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23: 295-304.
21. Nhoncane GC, Germano CMR, Avó LRS, Melo DG. Aspectos maternos e perinatais dos defeitos congênitos: um estudo caso-controle. *Rev Paul Pediatr*. 2014; 32: 24-31.
22. Lima AF, Rocha TACS, Santos KS, Femoseli AFO, Oliveira SG. (2018). Incidência de malformações congênitas em recém-nascidos em maternidade pública da capital de Alagoas, Brasil. *Inter Cient-Saúde Ambiente*. 2018; 6: 103-114.
23. Silva JH, Terças ACP, Pinheiro LCBP, França GVA, Atanaka M, Schüler-Faccini L. Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016 *Epidemiol Serv de Saúde*. 2018; 27: 1-10.
24. Santos JC, Oliveira PG, Prado LOM, Menezes M. (2016). Prevalência de malformações congênitas em uma maternidade referência para gestação de alto risco na cidade de Aracaju-SE. *Ciênc Biol Saúde*. 2016 3: 209-220.
25. Quental OB, Paula AB, Antão JYFL, Batista HNTB, et al. Congenital Malformations: a Prevalence Study in the City of Sousa, Paraíba, Between 2012 and 2014. *Inter Arch of Medicine*. 2015; 5: 1-10.

26. Andrade AM, Ramalho AA, Opitz SP, Martins FA, Koifman RJ. Anomalias congênitas em nascidos vivos. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2017; 30: 1-11.
27. Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014. *Rev Paul Pediatr*. 2017; 35: 33-8.
28. Lima NA, Silva SMM, Fernandes, TAM, Lucena EES. Perfil Epidemiológico das Malformações Congênitas em Recém-Nascidos no Estado do Rio Grande do Norte no Período de 2004 a 2011. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2018; 22: 45-50.
29. Nascimento LFC, Pinto CO, Proença FP, Gotlieb SLD. Prevalência de anomalias congênitas em São José dos Campos, São Paulo, em 2001. *Rev Paul Pediatr*. 2006; 24: 47-51.
30. Pinto, CO; Nascimento, LFC; Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. *Rev Paul Pediatr*. 2007; 25: 233-9.
31. Catarino C.F, Gomes MASM, Gomes SCDS, Magluta C. Registros de cardiopatia congênita em crianças menores de um ano nos sistemas de informações sobre nascimento, internação e óbito do estado do Rio de Janeiro, 2006-2010. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017; 26: 535–543.
32. Costa CM, Gama SG, Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública*. 2006;22 :2423-31.
33. Amorim MMR, Vilela PC, Santos ARV D, Lima ALMV, De Melo EFP, Bernardes HF, Guimarães, VB. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. *Rev. Bras. Saúde Matern Infant*. 2006; 6 (Supl 1): S19-S25.
34. Pacheco SS, De Souza AI, De Arruda VS, De Queiroz LGV, Batista-Filho M., et al. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP: 2000-2004. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2006; 6 (Supl 1): S35-S42.
35. Castro MLS, Da Cunha CDJ, Moreira PB, Fernández RR, Garcias GL, Martino-Röth MDG.

Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sócio-demográficos associados. *Cad Saúde Publica*. 2006; 22: 1009-1015.

36. Guerra FAR, Llerena JJC, Gama SGN, Cunha CH, Filha MMT. Confiabilidade das informações das declarações de nascido vivo com registro de defeitos congênitos no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 2004. *Cad Saúd Pública*. 2008; 24:4 38-446.

37. Ramos AP, Oliveira MND, Cardoso JP. Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. *Rev Saúde Com*. 2008; 4: 27-42.

38. Silva M, Felismino DC, Dantas IC. Malformações fetais: estudo retrospectivo na maternidade da fundação assistencial da Paraíba no município de Campina Grande. *Rev Biol Ciên Terra*. 2008; 8: 232–239.

39. Falleiro LV, Medina-Acosta E. Prevalência de malformações congênitas na Região Norte do Estado do Rio de Janeiro: uma avaliação das notificações de nascidos vivos (1999-2005). *Rev Cient FMC*. 2008; 3: 11-16.

40. Guerra FAR, Llerena JJC, Gama SGN, Cunha CH, Filha MMT. Defeitos congênitos no Município do Rio de Janeiro, Brasil: uma avaliação através do SINASC (2000-2004). *Cad Saúde Pública*. 2008; 24:140-149.

41. Guardiola A, Koltermann V, Aguiar PM, Grossi SP, Fleck V, Pereira EC, Pellanda L. Neurological congenital malformations in a tertiary hospital in south Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2009; 67:807-811.

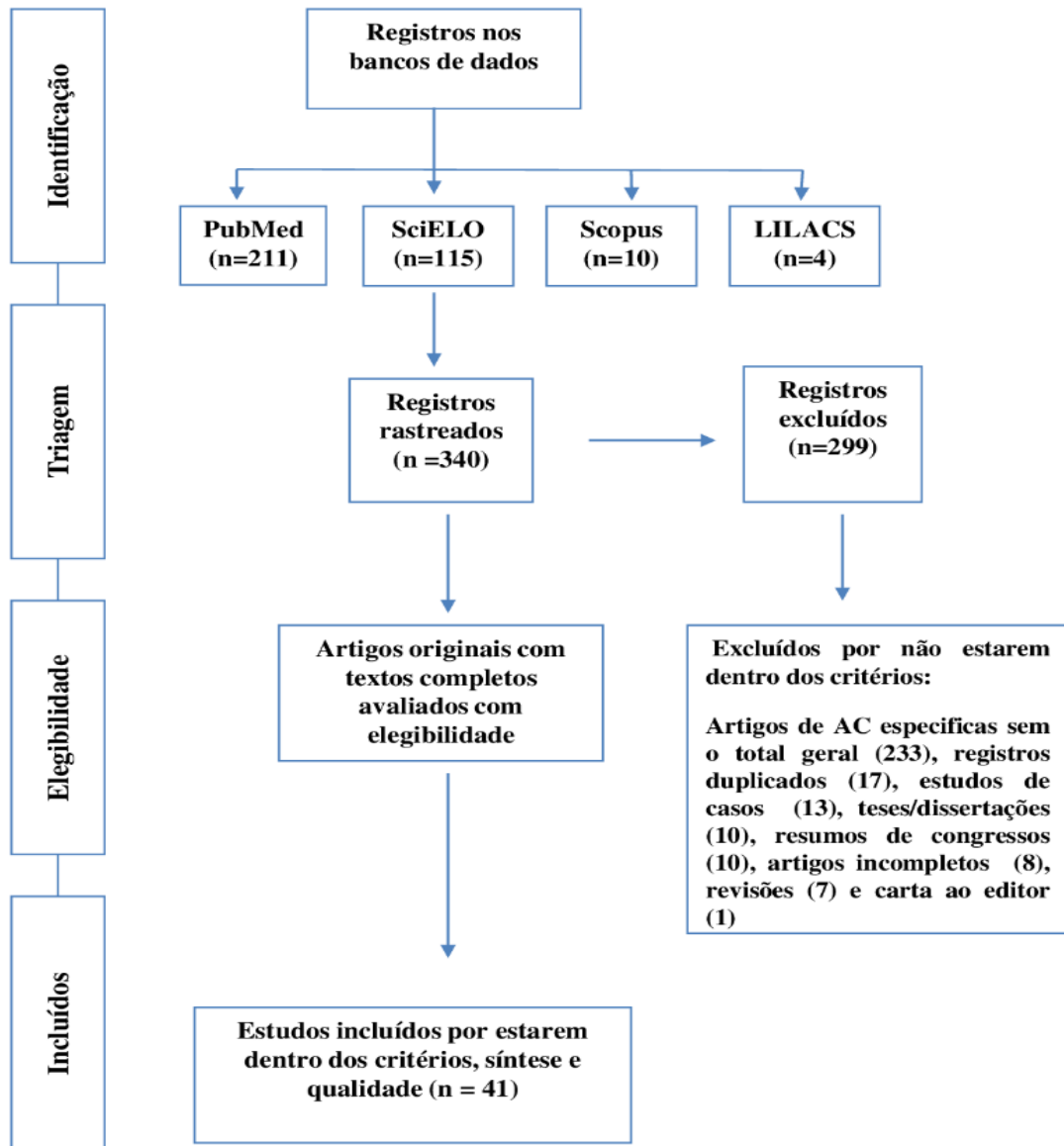
42. Geremias AL, Almeida MF, Flores LPO. Avaliação das declarações de nascido vivo como fonte de informação sobre defeitos congênitos. *Rev Bras Epidemiol*. 2009; 12: 60-8

43. Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of birth defect reporting in the Brazilian Information System on Live Births (SINASC): a comparative study of 2004 and 2007. *Cad Saúde Pública*. 2010; 26: 1756-65.

44. Brito VR, Sousa FSG, Souto FH, Rego RQ, et al. Malformações Congênitas e Fatores de Risco Materno em Campina Grande- Paraíba. *Rev Rene Fortaleza*. 2010; 11: 27–36.

45. Melo WA, Zurita RCM, Uchimura TT, Marcon SS. Anomalias congênitas: fatores associados à idade materna em município sul brasileiro, 2000 a 2007. *Rev Eletr Enf.* 2010;12:73-82.
46. Nhoncane GC, Melo DG. Confiabilidade da declaração de nascido Vivo como fonte de informação sobre os defeitos congênitos no município de São Carlos, São Paulo, Brasil. *Cien Saúde Coletiva.* 2012; 17:955–963.
47. Reis LLAS, Ferrari R. Malformações congênitas: perfil sociodemográfico das mães e condições de gestação. *Rev Enferm UFPE.* 2014; 8:98-106.
48. Laurenti R, Siqueira AAF, Jorge MHP, Gotlieb SLD, Pimentel EC. A importância das anomalias congênitas ao nascer. *Rev. Bras. Cresc Desenvol Humano,* 2014; 24: 328–338.
49. Fontoura FC, Cardoso MVLML. Associação das malformações congênitas com variáveis neonatais e maternas em unidades neonatais numa cidade do nordeste brasileiro. *Text Cont Enferm.* 2014; 23: 907-14.
50. Reis LV, Araujo JE, Guazzelli CAF, Cernach MCSP, Torloni MR, Moron AF. Anomalias congênitas identificadas ao nascimento em recém-nascidos de mulheres adolescentes. *Acta Med Portuguesa.* 2015; 28: 708–714.
51. Viera CS, Mendes DS, Toso BRGO, Ross C, Hermes TSV. Caracterização de nascidos vivos com malformações congênitas de um hospital escola do oeste do Paraná. *Var Scientia-Ciê Saúde.* 2016; 2: 115-126.
52. Dutra LS, Ferreira AP. Malformações congênitas em regiões de monocultivo no estado de Minas Gerais, Brasil. *Med Ribeirão Preto.* 2017; 50: 285-296.
53. Fantin C, Santos ML, Carvalho LB, Gomes NM, Souza LN, Sousa GB. (2017). Estudo das anomalias cromossômicas ocorridas em uma maternidade nos anos de 2010-2014. *Cogitare Enferm.* 2017; 22: 01-08.

**Figura 1** Fluxograma do resultado da seleção e inclusão dos artigos originais na revisão sistemática da literatura.



**Tabela 1.** Características dos estudos selecionados

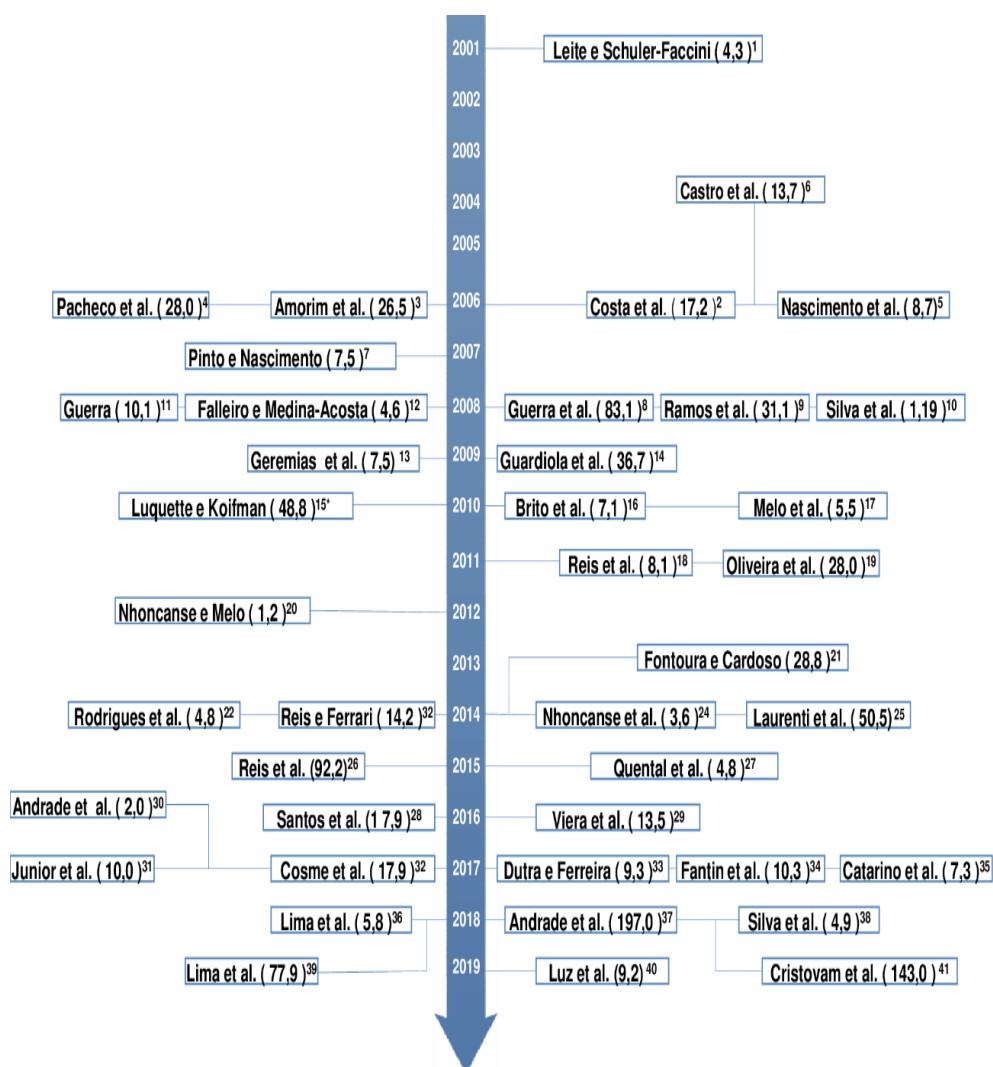
<b>Autor, ano de publicação</b>	<b>Estados do Brasil</b>	<b>Data do recrutamento</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	<b>População (n=6.180.435)</b>	<b>Nº de RN com AC (n =86.331)</b>	<b>Objetivo</b>
Leite e Schuler-Faccini, <sup>11</sup> 2001	Rio Grande do Sul (RS)	1885-1995	Observacional base hospitalar	10.592 RN	45	Observar a prevalência de anomalias congênitas em recém-nascidos (RN) de pequenas cidades que possuem área para extração de carvão mineral.
Costa et al., <sup>32</sup> 2006	Rio de Janeiro (RJ)	1999-2001	Seccional observacional	9.386 NV maternidades	162	Estimar a prevalência das anomalias congênitas (AC) e suas associações como variáveis maternas.
Amorim et al., <sup>33</sup> 2006	Pernambuco (PE)	2004-2005	Observacional, longitudinal	3.908 nascidos vivos	104	Averiguar a prevalência de AC em recém-nascidos de uma maternidade escolar de Recife.
Pacheco et al., <sup>34</sup> 2006	Pernambuco (PE)	2000-2004	Descritivo, transversal	5.000 partos	709	Determinar a prevalência de AC em NV (Nascido-vivos) e fetais na maternidade IIP de Recife.
Nascimento et al., <sup>29</sup> 2006	São Paulo (SP)	2001	Transversal	9.341 DNVs	82	Estimar a prevalência de AC usando a DNV em São José dos Campos.
Castro et al., <sup>35</sup> 2006	Rio Grande do Sul (RS)	1990-2002	Caso-controle	71.500 RN	980	Encontrar a frequência das AC múltiplas e correlacionar com as possíveis causas na população de Pelotas, RS.
Pinto e Nascimento, <sup>30</sup> 2007	São Paulo (SP)	2002-2003	Transversal com base na DNV	41.838 DNV de RN	317	Determinar a prevalência de anomalias congênitas no Vale do Paraíba Paulista.
Guerra et al., <sup>36</sup> 2008	Rio de Janeiro (RJ)	2000-2004	Seccional e descritivo	487.953 NV	4.054	Avaliar a ocorrência de defeitos congênitos em NV do Rio de Janeiro através do SINASC.
Ramos et al., <sup>37</sup> 2008	Bahia (BA)	2005-2006	Coorte	964 RN	30	Estimar a prevalência de AC em recém-nascidos de um Hospital de Jequié, BA.
Silva et al., <sup>38</sup> 2008	Paraíba (PB)	2005-2006	Análise retrospectiva de prontuários	2.821 NV da maternidade FAP	29	Analisar a frequência fatores para a ocorrência de anomalias fetais em NV de Campina Grande, PB.
Falleiro e Medina Acosta, <sup>39</sup> 2008	Rio de Janeiro (RJ)	1999-2005	Retrospectivo	91.344 RN notificados	425	Estimar a prevalência de AC na região Norte Fluminense através do DATASUS/SINASC.
Guerra et al., <sup>40</sup> 2008	Rio de Janeiro (RJ)	2004	Retrospectivo, Observacional	85.983 NV no SINASC	903	Avaliar a confiabilidade da DNV no município do Rio de Janeiro comparando com prontuários de uma maternidade.
Guardiola et al., <sup>41</sup> 2009	Rio Grande do Sul (RS)	2000-2005	Caso-controle com dados do ECLMC	26.588 RN	975	Identificar a prevalência geral de AC em RN e fatores relacionados a elas em um hospital de Porto Alegre.
Geremias et al., <sup>42</sup> 2009	São Paulo (SP)	2006	Descritivo tipo coorte	84.846 NV	640	Estimar a prevalência de AC em NV notificados ao SINASC/SIM no município de São Paulo.
Luquette e Koifman, <sup>43</sup> 2010	Paraíba (PB)	2004-2007	Retrospectivo	27.945 NV de hospitais da PB (13.080)*, BA, MG, SC	639	Avaliar a qualidade dos dados do SINASC/ECLAMC e fornecer elementos sobre acurácia desses sistemas.
Brito et al., <sup>44</sup> 2010	Paraíba (PB)	2003-2005	Transversal, Descritivo	26.701 NV	190	Estimar a frequência de bebês com anormalidades e os fatores de riscos em Campina Grande, PB.
Melo et al., <sup>45</sup> 2010	Paraná (PR)	2000-2007	Análítico descritivo-exploratório, quantitativo	32.599 RN e natimortos do SINASC/SIM	246	Identificar os indivíduos com anomalia congênita do município de Maringá, PR.
Reis et al., <sup>18</sup> 2011	Rio de Janeiro (RJ)	2000-2006	Transversal, descritivo	665.419 NV no SINASC	5.798	Apresentar a prevalência de defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro.
Oliveira et al., <sup>4</sup> 2011	São Paulo (SP)	2008-2009	Hospitalar	3.026 bebês RN e natimortos	85	Estimar a incidência e as causas das anomalias congênitas em José do Rio Preto, SP.
Nhoncanse e Melo, <sup>46</sup> 2012	São Paulo (SP)	2003-2007	Descritivo	15.294 DNV	17	Avaliar a confiabilidade da DNV no município de São Carlos, SP.
Nhoncanse et al., <sup>21</sup> 2014	São Paulo (SP)	2003-2007	Caso-controle	12.995 crianças	47	Apresentar a prevalência das AC e investigar as questões perinatais e maternas na DNV.

**Tabela 1.** Continuação

<b>Autor, ano de publicação</b>	<b>Estados do Brasil</b>	<b>Data do recrutamento</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	<b>População (n=6.180.435)</b>	<b>Nº de RN com AC (nº=86.331)</b>	<b>Objetivo</b>
Reis e Ferrari, <sup>47</sup> 2014	Mato Grosso (MT)	2004-2009	Transversal de base hospitalar	12.241 mulheres	127	Identificar os fatores socioeconômicos das mães de recém-nascidos com AC em Cáceres, Mato Grosso. Descrever as características dos RN com anomalias congênitas em São Luís, Maranhão.
Rodrigues et al., <sup>20</sup> 2014	Maranhão (MA)	2002-2011	Descritivo	180.298 NV	875	
Laurenti et al., <sup>48</sup> 2014	São Paulo (SP)	2011	Descritivo, Transversal	5.626 conceitos NV e natimortos	284	Estimar a prevalência de AC ao nascer em conceitos de mulheres internadas no município de São Paulo.
Fontoura e Cardoso, <sup>49</sup> 2014	Ceará (CE)	2012	Prospectivo, quantitativo de base hospitalar	5.488 prontuários	159	Investigar a existência de AC e variáveis neonatais em três maternidades da cidade de Fortaleza.
Reis et al., <sup>50</sup> 2015	São Paulo (SP)	1999-2005	Retrospectivo	6.257 RN	577	Analisar a prevalência de AC entre RN de mulheres adolescentes no Hospital São Paulo e dados do ECLAMC.
Quental et al., <sup>25</sup> 2015	Paraíba (PB)	2012-2014	Transversal com base no DATASUS	2924 RN	310	Identificar as prevalências de AC na cidade de Sousa, Paraíba.
Santos et al., <sup>24</sup> 2016	Sergipe (SE)	2015	Exploratório, retrospectivo	2.902 prontuários de NV	52	Conhecer a prevalência de RN com anomalias congênitas em uma maternidade de Aracaju.
Viera et al., <sup>51</sup> 2016	Paraná (PR)	2009-2015	Observacional, Descritivo	22.948 nascimentos	312	Caracterizar os NV com defeitos congênitos no Oeste do Paraná.
Junior et al., <sup>19</sup> 2017	Bahia (BA)	2014	Retrospectivo	33.141 DNVs	332	Verificar os fatores relacionados com AC em RN de mães residentes em Salvador e estimar a prevalência das anomalias congênitas.
Cosme et al., <sup>27</sup> 2017	São Paulo (SP)	2010-2014	Transversal	819.018 RN notificados no SINASC	14.657	Identificar a prevalência de AC em RN uma maternidade do município de São Paulo.
Andrade et al., <sup>26</sup> 2017	Acre (AC)	2001-2013	Transversal, descritivo	110.946 NV registrados no SINASC	217	Estimar a prevalência e fatores associados com AC no município de Rio Branco, Acre.
Dutra e Ferreira, <sup>52</sup> 2017	Minas Gerais (MG)	1994-2014	Transversal exploratório, quantitativo	30.070 NV com AC	25.592	Analisar a relação entre agrotóxico e AC no estado de Minas Gerais.
Fantin et al., <sup>53</sup> 2017	Amazonas (AM)	2010-2014	Retrospectivo descritivo	15.621 prontuários	163	Identificar a ocorrência de anomalias cromossômicas em NV em uma maternidade de Manaus.
Catarino et al., <sup>31</sup> 2017	Rio de Janeiro (RJ)	2006-2010	Descritivo	1.086.139 NV	8.021	Conhecer a prevalência AC e de cardiopatia congênita em crianças menores de ano no estado do Rio de Janeiro.
Cristovam et al., <sup>14</sup> 2018	Paraná (PR)	2012-2015	Retrospectivo de base hospitalar	888 NV	127	Avaliar a prevalência de AC em recém-nascidos admitidos em uma unidade de terapia intensiva neonatal de Cascavel.
Lima et al., <sup>22</sup> 2018	Alagoas (AL)	2015-2016	Levantamento descritivo	2.092 prontuários de NV	163	Verificar a incidência de recém-nascidos com anomalias congênitas em uma maternidade de Maceió.
Lima et al., <sup>28</sup> 2018	Rio Grande do Norte (RN)	2004-2011	Descritivo, quantitativo	393.846 NV notificados no SINASC	2.305	Traçar o perfil epidemiológico das AC em recém-nascidos no Rio Grande do Norte.
Andrade et al., <sup>13</sup> 2018	Bahia (BA)	2006-2016	Epidemiológico descritivo	12.522 NV e internações	2.468	Apresentar informações de internações por AC em menores de ano e em NV no estado da Bahia.
Silva et al., <sup>23</sup> 2018	Mato Grosso (MT)	2006-2016	Descritivo	15.685 NV informados no SINASC	77	Descrever as anomalias congênitas em RN do município de Tangará da Serra.
Luz et al., <sup>12</sup> 2019	Rio Grande do Sul (RS)	2005-2014	Descritivo de série temporal	1.386.803 nascimentos	12.818	Analisar a variação temporal das anomalias congênitas em RN do Rio Grande do Sul e fatores associados.



**Figura 2** Linha do tempo dos estudos sobre anomalias congênitas (por 1.000 /nascimentos) e por ano de publicação no Brasil, entre 2001 a junho de 2019.



**Nota:** 1-Rio Grande do Sul (RS); 2-Rio de Janeiro (RJ); 3-Pernambuco (PE); 4-Pernambuco (PE); 5-Rio Grande do Sul (RS); 6-São Paulo (SP); 7-Rio de Janeiro (RJ); 8-Alagoas (AL); 9-Bahia (BA); 10-Paraíba (PB); 11-Rio de Janeiro (RJ); 12-Rio de Janeiro (RJ); 13-Pernambuco (PE); 14-Rio Grande do Sul (RS); 15-São Paulo (SP); 16-Paraíba (PB); 17-Paraíba (PB); 18-Paraná (PR); 19-Rio Grande do Norte (RN); 20-Mato Grosso do Sul (MS); 21-Rio de Janeiro (RJ); 22-São Paulo (SP); 23-São Paulo (SP); 24-Sergipe (SE); 25-Bahia (BA); 26-São Paulo (SP); 27-Mato Grosso (MT); 28-Maranhão (MA); 29-São Paulo (SP); 30-Ceará (CE); 31-Sergipe (SE); 32-Paraíba (PB); 33-Sergipe (SE); 34-Paraná (PR); 35-Bahia (BA); 36-São Paulo (SP); 37-Acre (AC); 38-Minas Gerais (MG); 39-Amazonas (AM); 40-Rio de Janeiro (RJ); 41-Rio Grande do Sul (RS).

## CAPÍTULO V

---

### ARTIGO II

Prevalências ao nascimento de anomalias congênitas entre nascidos vivos no estado do  
Maranhão de 2001 a 2016

Artigo aceito para publicação na Revista Brasileira de Epidemiologia



Scientific Electronic Library Online

**DOI:** <https://doi.org/10.1590/1980-549720210020.supl.1>

**Artigo II** – Prevalências ao nascimento de anomalias congênitas entre nascidos vivos no estado do Maranhão de 2001 a 2016: análise temporal e espacial

Prevalence at birth of congenital anomalies among live births in the state of Maranhão from 2001 to 2016: temporal and spatial analysis

Anomalias congênitas no Maranhão

Luzivan Costa Reis<sup>I</sup> ORCID: 0000-0003-0145-4947; E-mail: luzivanreis@gmail.com

Márcia Helena Barbian<sup>II</sup> ORCID: 0000-0002-5557-754X; E-mail: mhbarbian@gmail.com

Augusto César Cardoso-dos-Santos<sup>I,III</sup>, ORCID: 0000-0002-1499-9105; E-mail: santosaccd@gmail.com

Elis Vanessa de Lima Silva<sup>I</sup>, ORCID: 0000-0001-98064835; E-mail: evlsilva@hcpa.edu.br

Juliano André Boquett<sup>I,IV</sup> ORCID: 0000-0002-6437-789X; E-mail: juliano.boquett@ufrgs.br

Lavínia Schuler-Faccini<sup>I,IV,V</sup> ORCID: 0000-0002-2428-0460; E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

<sup>I</sup>Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>II</sup>Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>III</sup>Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde-Brasília (DF), Brasil.

<sup>IV</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>V</sup>Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Instituto Nacional de Genética Médica (INAGEMP) - Porto Alegre (RS), Brasil.

**Autor correspondente:** Lavínia Schuler-Faccini. Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Bento Gonçalves, Campus do Vale, 95000, CEP: 91501-970, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br. Telefone: + 55 51 3308-9826.

**Conflito de interesses:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

**Fonte de financiamento:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), sob o processo (nº 88882.345626/2019-01).

### **Contribuição dos autores**

Reis LC, Schüler-Faccini L e Barbian MH participaram da concepção do estudo, coleta, análise, interpretação dos dados, e redação do manuscrito. Cardoso-dos-Santos AC, Silva EVL e Boquett JA participaram da análise, interpretação dos dados e redação do manuscrito. Todos os autores participaram da análise crítica do conteúdo do trabalho e aprovaram a versão final do manuscrito, e são responsáveis por todos os aspectos, inclusive a garantia de sua precisão e integridade.

## RESUMO

**Objetivos:** Analisar as prevalências ao nascimento e a distribuição espacial e temporal das anomalias congênitas (ACs) entre nascidos vivos no estado do Maranhão nos anos de 2001 a 2016. Descrever variáveis de interesse demográficas, gestacionais e neonatais.

**Métodos:** Estudo ecológico, de base populacional, a partir de dados secundários do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Foram calculadas prevalências ao nascimento anuais de ACs totais e por grupos. Análises espaciais utilizaram o cálculo de Indicadores de Associação Espacial Locais e o Índice de Moran I e mapas interativos foram gerados. Variáveis de interesse demográficos, gestacionais e neonatais disponíveis no SINASC foram descritas no grupo dos recém-nascidos com ACs.

**Resultados:** Foram incluídos 1.831.830 nascidos vivos, 6.110 com anomalias congênitas (33,4/10.000 nascimentos). Maiores frequências ocorreram nos anos mais recentes. Aglomerados espaciais foram observados em anos específicos. As prevalências de nascidos vivos com anomalias foram diferentes entre categorias de variáveis consideradas como fatores de risco para este desfecho.

**Conclusão:** A prevalência ao nascimento de nascidos com anomalias congênitas foi inferior ao esperado para defeitos maiores na espécie humana (3%). O pico temporal de registros em 2015/2016 está provavelmente relacionado ao aumento de microcefalia causada pela infecção gestacional por vírus Zika. Os aglomerados espaciais provavelmente se deveram a variações ao acaso pelo número pequeno de nascimentos pois não se repetem em outros anos. Estudos como este são base para o estabelecimento de programas de vigilância de defeitos congênitos.

**Palavras-chave:** Anomalias congênitas. Estudos ecológicos. Nascimento vivo. Perigos teratogênicos.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To analyze the prevalence at birth and the spatial and temporal distribution of congenital anomalies (CAs) among live births in the state of Maranhão in the years 2001 to 2016. To describe demographic, gestational and neonatal variables of interest.

**Methods:** Ecological, population-based study, using secondary data from the Information System on Live Births (SINASC). Annual prevalence of total and per group CAs was calculated. Spatial analyzes used the calculation of Local Indicators of Spatial Association and the Moran I Index and interactive maps were generated. Demographic, gestational and neonatal variables of interest available at SINASC were described in the group of newborns with CAs.

**Results:** 1,831,830 live births, 6,110 with CAs (33.4/10,000 live births) were included. Higher frequencies have occurred in more recent years. Spatial clusters have been observed in specific years. The prevalence of births of babies with CAs was different between categories of variables considered as risk factors for this outcome.

**Conclusion:** The prevalence at birth of total CAs was lower than expected for the human species for major defects (3%). The temporal peak of records in 2015/2016 is probably related to the increase in CAs caused by gestational infection by Zika virus. The spatial clusters were probably due to variations at random due to the small number of births as they are not repeated in other years. Studies like this are the basis for establishing birth defect surveillance programs.

**Keywords:** Congenital abnormalities. Ecological studies. Live births. Teratogenic dangers.

## INTRODUÇÃO

Anomalias Congênitas (ACs) são alterações que ocorrem nos processos embrionários e estão presentes ao nascimento<sup>1</sup>, em consequência de fatores genéticos, ambientais, ou pela combinação de ambos<sup>2</sup>. Alguns fatores podem elevar a probabilidade de sua incidência, como consanguinidade, idade materna, infecções congênitas (vírus Zika, rubéola), doenças maternas crônicas (diabetes pré-gestacional, epilepsia) e uso de medicamentos durante a gestação (talidomida, misoprostol)<sup>2,3</sup>. Estima-se mundialmente que de 2 a 3% de todos os nascidos vivos apresentem alguma anormalidade morfológica clinicamente significativa (anomalias maiores)<sup>4</sup>, sendo muitas delas passíveis de prevenção em diferentes níveis<sup>1,5</sup>.

As ACs constituem importante componente da mortalidade infantil na América Latina e Caribe, sendo a segunda causa de óbitos em crianças menores de cinco anos<sup>6</sup>. No Brasil, representam a segunda causa de mortalidade infantil, ficando apenas atrás de prematuridade<sup>7</sup>, com ocorrência 2,71/1.000 crianças menores de um ano de idade entre os anos de 2006-2010 no território brasileiro<sup>8</sup>.

Na literatura há diversos estudos apresentando as frequências de ACs em diferentes regiões do Brasil, mas em estados específicos do Norte e Nordeste estas análises ainda são escassas<sup>9</sup>. O estado do Maranhão, por exemplo, está exposto a situações de risco, como a presença endêmica do vírus Zika; elevada prevalência de hanseníase e o consequente uso de talidomida<sup>10</sup>; taxa de consanguinidade maior que a média brasileira<sup>11</sup>; e possível baixa ingestão de ácido fólico por mulheres em idade reprodutiva<sup>12</sup>. A elaboração de linhas de base de frequência de ACs ao nascimento é um passo importante para o estabelecimento de programa de vigilância ativa que permita a identificação rápida de novos teratógenos no ambiente. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi analisar as prevalências ao nascimento de ACs, bem como a distribuição espacial e temporal destas em nascidos vivos. Como objetivos secundários e descrever as variáveis de interesses associadas com ACs no estado do Maranhão no período de 2001 a 2016.

## MÉTODOS

Todas as informações foram coletadas a partir de dados públicos disponíveis *online* pelo Ministério da Saúde do Brasil, através do DATASUS (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>). Os dados disponíveis provêm do Sistema de Nascidos Vivos do Sistema Único de Saúde (SINASC), cuja fonte é a Declaração de Nascido Vivo (DNV), documento de preenchimento obrigatório em todo o Brasil<sup>13</sup>. Além de dados gestacionais, de nascimento e demográficos, há também um campo para notificação das ACs observadas ao nascimento. A partir da descrição *verbatim* das anomalias na DNV, uma segunda etapa envolve a codificação de acordo com capítulo XVII (Malformações Congênitas - Q00-Q99) da CID-10 (Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde)<sup>14</sup>. Na área pública do SINASC as ACs são apresentadas de forma agrupada, assim como as demais variáveis maternas e dos recém-nascidos.

A população em estudo constituiu-se de todos os nascidos vivos entre os anos de 2001 e 2016, filhos de mulheres com residência no estado do Maranhão. Foram posteriormente excluídos da análise todos os registros em que o campo “Anomalia Congênita” constasse como “ignorado”. Os dados foram consultados no ano de 2018.

O presente trabalho tem delineamento ecológico, visto que as unidades analíticas representam grupos populacionais (sendo o município o nível de maior desagregação analítica). A prevalência ao nascimento de ACs em nascidos vivos foi calculada considerando o numerador como o número total de crianças com registro de pelo menos uma AC durante os anos de 2001 a 2016, enquanto o denominador foi o total de nascimentos vivos no mesmo período excluindo-se aqueles em que o campo “Anomalia Congênita” foi marcado como “ignorado”. Após, multiplicou-se as prevalências por dez mil e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados a partir da distribuição de Poisson.<sup>15</sup>



Foram também calculadas as prevalências ao nascimento considerando grupos de diagnósticos de acordo com a CID-10 fornecidos pelo DATASUS. Foram calculadas razões de prevalência de recém-nascidos com ACs com seus respectivos IC95% nas seguintes categorias de variáveis: a) Idade materna (<35 anos ou  $\geq 35$  anos); b) Número de consultas pré-natais (<7 ou  $\geq 7$ ); c) Relação marital (com ou sem companheiro estável); d) Escolaridade materna (<12 anos de estudo ou  $\geq 12$  anos de estudo); e) Tipo de parto (vaginal ou cesáreo); f) Tipo de gestação (única ou gêmeos e múltiplos); g) Prematuridade (<37 semanas ou  $\geq 37$  semanas); h) Sexo (masculino ou feminino); i) Cor da pele (branca, negra, parda ou indígena/amarela); j) Peso ao nascimento (<2.500g ou  $\geq 3.500$ g); k) Índice Apgar no 5º. minuto (<8 ou  $\geq 8$ ).

Análises espaciais e temporais foram implementadas na linguagem R versão 3.6.0 (<https://www.r-project.org/>) sob a interface do RStudio. Para o desenvolvimento das ferramentas de visualização foi necessária a utilização de vários pacotes do R, entre eles cabe destacar o *shiny*<sup>16</sup> para o desenvolvimento de aplicações web, o *ggplot* para elaboração dos gráficos e o *leaflet* para geração dos mapas.

Para medir a autocorrelação espacial entre a prevalência dos municípios foi calculado o Índice Global de Moran<sup>17</sup>, essa estatística assume valores no intervalo -1 a 1, em que o zero indica a hipótese nula de que não há associação espacial entre as áreas, valores positivos dessa estatística sugerem que áreas próximas tendem a ser mais similares. Se o Índice Global de Moran for positivo e significativo ( $p < 0,05$ ), espera-se que municípios estejam agrupados de alguma forma, uma das alternativas para identificar esses casos é calcular os Indicadores Locais de Associação Espacial (LISA) Anselin<sup>18</sup>, esses indicadores determinam a contribuição individual de cada área para no cálculo do Índice Global de Moran, e são estatísticas úteis na identificação de áreas de alta prevalência assim como agrupamentos de municípios com valores semelhantes para a prevalência de ACs.

Mapas com a distribuição espacial e séries temporais das prevalências de ACs dos diferentes municípios do Maranhão nos anos de 2001 à 2019 estão disponíveis em dois aplicativos com acesso livre nos seguintes *links*: <https://mhbarbian.shinyapps.io/AppAnomaliasCongenitasMaranhao1/> e <https://mhbarbian.shinyapps.io/AppTiposAnomaliasCongenitasMaranhao2/>. Essas duas ferramentas permitem visualizar os dados de forma interativa, em que o usuário escolhe diferentes filtros, como ano e o tipo de anomalia a serem apresentadas nos mapas ou séries temporais. Esses aplicativos são dirigidos à pesquisadores e gestores interessados em compreender as variações espaciais e espaço-temporais das ACs no estado do Maranhão, além de identificar áreas de risco elevado e detectar possíveis clusters em alguma região no estado.

Foram utilizados exclusivamente bancos de dados abertos, secundários e anonimizados. Assim, não houve submissão deste projeto a um Comitê de Ética em Pesquisa. No entanto, foi realizado em concordância com a resolução do Conselho Nacional de Saúde – CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que rege as pesquisas com seres humanos.

## **RESULTADOS**

No período de 2001 a 2016 foram registrados 1.934.958 nascidos vivos no estado do Maranhão. Destes, 6.110 nasceram com anomalias congênitas, mas 103.128 (5%) foram excluídos da análise pois o campo de anomalias congênitas constava como “ignorado”. Desta forma, o número total de nascimentos considerado no denominador foi de 1.831.830. A prevalência ao nascimento de ACs foi de 33,4/10.000 (IC95% 29,3-37,4). Observou-se um aumento nos registros ao longo dos anos, crescendo de 19,3/10.000 em 2001, para 62,0/10.000 em 2016 (Figura 1). Particularmente, os anos de 2015 e 2016 apresentaram os maiores valores.

A Figura 2 mostra as diferenças entre municípios vizinhos com aglomerados de anomalias congênicas com altos valores de  $I_i$  nas regiões Oeste e Sul do estado, principalmente nas cidades próximas a Imperatriz e Davinópolis, e na região central (município de Barra do Corda) nos anos de 2008 e 2010. Na região central, o município de Governador Eugênio Barros apresentou baixo valor de  $I_i$  de anomalias congênicas em relação aos municípios da sua vizinhança no ano de 2016 (Figura 2D).

As anomalias congênicas mais frequentemente observadas foram as que envolvem aparelho osteomuscular e do sistema nervoso (Tabela 1).

Na tabela 2, observa-se distribuições diferentes de nascimentos de crianças com ACs de acordo com variáveis consideradas de risco. Quanto às características maternas, as maiores prevalências ocorreram em mulheres com idade superior a 35 anos, entre aquelas que realizaram mais do que sete consultas pré-natais, casadas, com escolaridade acima de 12 anos, parto cesáreo, e gestação gemelar. Quanto aos nascidos, ACs foram mais frequentes entre os de baixo peso ao nascimento, prematuros e do sexo masculino.

## **DISCUSSÃO**

Na série de anos aqui estudada observamos o aumento no registro de ACs ao longo dos anos, especialmente nos anos de 2015/2016. Outros trabalhos brasileiros também mostram que no ano de 2016 houve um aumento de notificações de ACs, em parte devido ao número de casos de microcefalia congênita causadas pelo vírus Zika, mas também por uma possível maior atenção às malformações congênicas de uma maneira geral, também motivadas pela teratogenicidade do vírus Zika<sup>19</sup>. Como fica evidente na Figura 1 deste trabalho, há “salto” de notificações a partir do ano de 2015. Mesmo assim, a prevalência total nestes 15 anos de observação é em torno de um décimo do esperado para a espécie humana em geral (2-3%)<sup>4</sup>. Parte desta diferença com outros estudos internacionais se deve ao tipo de anomalia registrada e mesmo qualidade de registro. Por exemplo, um estudo acompanhou a evolução do correto preenchimento de defeitos congênicos na DNV em

quatro maternidades da cidade de São Paulo no ano de 2008, totalizando 10 mil nascimentos. Os autores concluíram que houve aumento da notificação dos defeitos nas maternidades paulistas onde o estudo foi realizado quando comparado com os anos anteriores.<sup>20</sup> Estados como São Paulo e Rio Grande do Sul, onde projetos especiais de sensibilização e capacitação dos profissionais que descrevem e codificam as anomalias congênicas mostram prevalências mais altas e mais aproximadas do esperado para a espécie humana<sup>20</sup>.

Uma das particularidades que deve ser considerada é o fato da DNV ser preenchida logo após ao nascimento, o que permite sobretudo que ACs facilmente visíveis ao nascimento sejam diagnosticadas<sup>9,13</sup>. Isto se observa no presente trabalho, assim como em outros estudos no Brasil<sup>19,21,22</sup>, em que anomalias do sistema musculoesquelético, secundadas pelas anomalias do sistema nervoso central, são as mais frequentemente registradas<sup>19,22-24</sup>. Estas anormalidades são de fácil identificação em ultrassons de rotina no pré-natal ou no exame físico. Em contraposição, cardiopatias congênicas aparecem bem menos em registros que incluem apenas dados neonatais, mas são muito maiores quando se analisam registros de mortalidade infantil<sup>25</sup>. No Brasil, particularmente a partir de 2015, os registros das anomalias congênicas do sistema nervoso começaram a ter especial atenção durante e após a epidemia do vírus Zika<sup>26</sup>.

O Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) cobre diversos países latino-americanos e costuma apresentar prevalências muito maiores que as observadas em estudos baseados no SINASC. Entretanto, o ECLAMC tem modo operativo próprio, onde destacamos: (1) baseado em hospitais, muitos dos quais terciários para onde são derivados nascimentos de alto risco e com diagnóstico pré-natal de anomalias congênicas; (2) o registro das malformações congênicas pode ser até o momento da alta hospitalar e é feito por profissional treinado para tanto; (3) há um sistema de controle de qualidade realizado por um centro coordenador com qualificação do dado quando incompleto<sup>9</sup>.

Outros estudos de prevalências ao nascimento de ACs no Brasil mostram resultados heterogêneos, também com tendência de aumento nos anos mais recentes em como por exemplo em São Luiz, MA (34/10.000 em 2002 e 75/10.000 em 2011)<sup>22</sup>. Diferenças geográficas entre estados são mais marcantes variando de 20/10.000 (Rio Branco, AC) a 160/10.000 em São Paulo<sup>20-25,27,28</sup>.

As razões das diferenças geográficas de prevalências dentro no Maranhão quanto no Brasil podem ser consequências das diferenças populacionais (genéticas, ancestralidade) e ambientais<sup>11,12,29</sup>, e devem ser melhor investigadas em futuros estudos. Entretanto, quando são aglomerados que ocorreram em anos específicos e que não se repetem em anos posteriores podem se dever ao fato de que em eventos raros e em populações pequenas o nascimento adicional de uma única criança com AC pode impactar na frequência naquele ano.

Cardoso-dos-Santos et al., observou aglomerados espaciais de ACs no Maranhão, encontrando isolados principalmente nas regiões Sul e Centro maranhense, em um estudo que usou a análise de sobrenomes como um marcador de consanguinidade<sup>11</sup>. Encontrar aglomerados ou isolados pode ser um ponto inicial para identificação de populações onde características demográficas podem elevar a presença de uma síndrome genética (os chamados “isolados genéticos”) ou identificar um teratógeno ambiental específico<sup>31-32</sup>.

Chamamos a atenção quanto às associações positivas entre presença de ACs e algumas variáveis estudadas disponíveis no SINASC, concordantes com a literatura brasileira e internacional<sup>3,12,21,30</sup>. Idade materna avançada e gemelaridade são conhecidos fatores de risco independentes para ocorrência de anomalias cromossômicas, enquanto outras variáveis são possivelmente consequência de síndromes malformativas como a prematuridade, baixo peso ao nascimento e baixo índice de Apgar<sup>30</sup>. Surpreendentemente, outras variáveis consideradas de proteção, como por exemplo escolaridade materna, relação marital estável e maiores números de consultas no pré-natal apresentaram prevalências maiores nos registrados com anomalias

congênitas (Tabela 2). Uma hipótese para explicar este achado seria de que estas mulheres teriam mais acesso à serviços de saúde e, possivelmente, melhor diagnóstico das anomalias<sup>30</sup>.

Neste sentido uma das limitações deste estudo foi a utilização de dados secundários públicos disponíveis no SINASC. O estudo foi realizado com dados agrupados e não individualizados, tanto dos recém-nascidos como os de anomalias congênitas. Desta forma não foram possíveis análises mais sofisticadas procurando interações entre estas variáveis como as por análise multivariada.

Em conclusão, registramos as linhas de base de frequências de ACs no Maranhão, mostrando um aumento nos registros entre 2001 e 2016. Mostramos associação de anomalias congênitas com algumas variáveis de risco e a existência de aglomerados espaciais de anomalias congênitas no Sul e no Centro maranhense. Este estudo pode servir como base para implementação de protocolos de vigilância ativa e prospectiva destas anomalias no estado do Maranhão.

## **REFERÊNCIAS**

1. Nacul LC, Stewart A, Alberg C, Chowdhury S, Darlison MW, Grollman C, et al. A Toolkit to assess health needs for congenital disorders in low- and middle-income countries: an instrument for public health action. *J Pub Health* 2013; 36 (2): 243-250. <http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdt048>.
2. Santos S, Kok F, Weller M, Paiva FRL, Otto PA (2010) Inbreeding levels in Northeast Brazil: strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genet Mol Biol* 33(2): 220–223.
3. Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AA, et al. Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview. *Genet Mol Biol* 2017; 40 (2):387-97. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0179>.
4. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Lawn DJ, Mastroiacovo P, Morris JK, Modell B, et al. An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *J Community Genet* 2018; 9 (4): 347-362. <http://dx.doi.org/10.1007/s12687->

017-0335-3.

5. Modell B, Darlison MW, Malherbe H, Moorthie S, Blencowe H, Mahaini R, El-Adawy M. Congenital disorders: epidemiological methods for answering calls for action. *J Community Genet* 2018; 9(4):335-340. <http://dx.doi.org/10.1007/s12687-018-0390-4>.
6. Zarante I, Hurtado-Villa P, Walani SR, Kancherla V, López Camelo J, Giugliani R, et al. A consensus statement on birth defects surveillance, prevention, and care in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 2019; 43(2): 1-6. <http://dx.doi.org/10.26633/RPSP.2019.2>.
7. Brasil (2019) Saúde Brasil 2018: Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Ministério da Saúde.
8. Bronberg R, Schuler-Faccini L, Virginia R, Alfaro E, Dipierri J. Spatial and temporal analysis of infant mortality from congenital malformations in Brazil (1996–2010). *J Community Genet* 2014; 5(3): 269-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s12687-013-0170-0>.
9. Luquetti DV, Koiffman RJ. Quality of birth defect reporting in the Brazilian Information System on Live Births (SINASC): a comparative study of 2004 and 2007. *Cad Saúde Pública* 2010; 26(9):1756-1765. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000900009>.
10. Vianna FSL, Kowalski TW, Fraga LR, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L. The impact of thalidomide use in birth defects in Brazil. *Eur J Med Genet* 2017; 60 (1):12-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.015>.
11. Cardoso-dos-Santos AC, Ramallo V, Zagonel-Oliveira M, Veronez MR, Navarro P, et al. An invincible memory: what surname analysis tells us about history, health and population medical genetics in the Brazilian Northeast. *J Bio Science* 2020 (on-line); 1-16. <http://dx.doi.org/10.1017/S0021932020000127>.
12. Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV, Rocha-Azevedo LM, Moorthie S, Alberg C, Chowdhury S, Sagoo G, Burton H, Nacul L. Health needs assessment for congenital anomalies

in middle-income countries: Examining the case for neural tube defects in Brazil. *J Community Genet* 2013; 5 (2):147-155. <http://dx.doi.org/10.1007/s12687-013-0165-x>.

13. DATASUS-SINASC. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - Sistema de Notificações sobre Nascidos Vivos. [Internet]. 2019 [citado 2019 ago 22]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv.def>.

14. OMS. Organização Mundial de Saúde. Classificação estatística internacional para doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10). São Paulo: Centro colaborador da OMS para a Classificação das doenças em português. Décima revisão. Versão 2008. [citado 2019 abr 13]. Disponível em: [https://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/web\\_help/cid10.htm](https://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/web_help/cid10.htm).

15. Bégaud B, Martin K, Abouelfath A et al. Any easy-to-use method for approximate Poisson confidence limits. *Eur J Epidemiol*; 2005 20(3):213-216. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-6517-4>.

16. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Xie Y, McPherson J. shiny: Web Application Framework for R. R package version 1.5.0. 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>

17. Bivand, R. S., Pebesma, E. J., Gómez-Rubio, V., & Pebesma, E. J. (2008). *Applied spatial data analysis with R* (Vol. 747248717, pp. 237-268). New York: Springer.

18. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association – LISA. *Geo Analysis* 2010; 27(2): 93–115. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>.

19. Silva JH, Terças ACP, Pinheiro LCBP, França GVA, Atanaka M, Schüler-Faccini L. Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016. *Epidemiol Serv Saúde* 2018; 27 (3): 1-10. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742018000300017>.

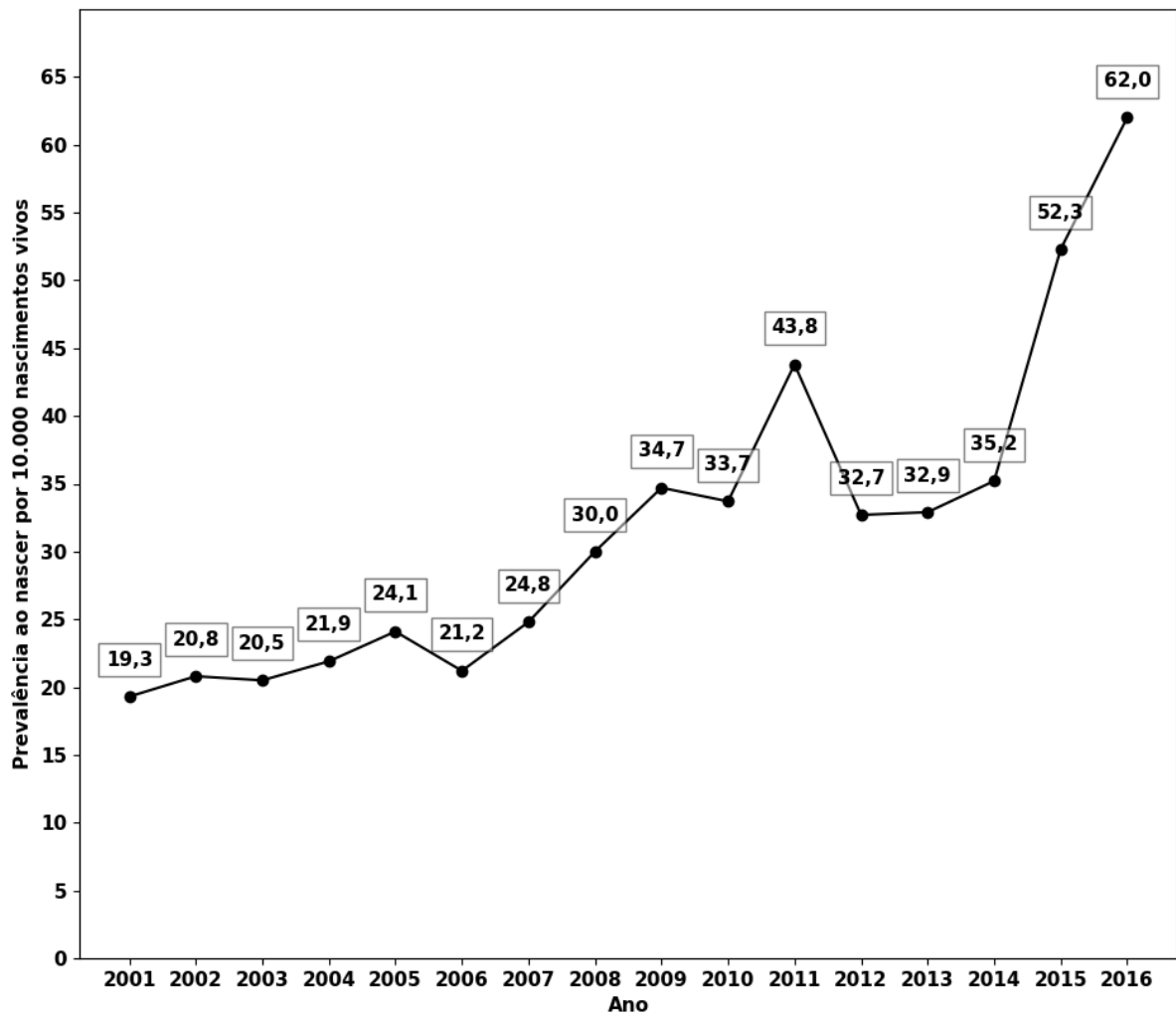
20. Nicola PDR, Cernach MCSP, Perez ABA, Brunoni D. A utilização da Internet na notificação dos defeitos congênitos na Declaração de Nascido Vivo em quatro maternidades públicas do Município de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2010; 26 (7):1383-1390. <http://www.scielosp.org/article/csp/2010.v26n7/1383-1390/>.



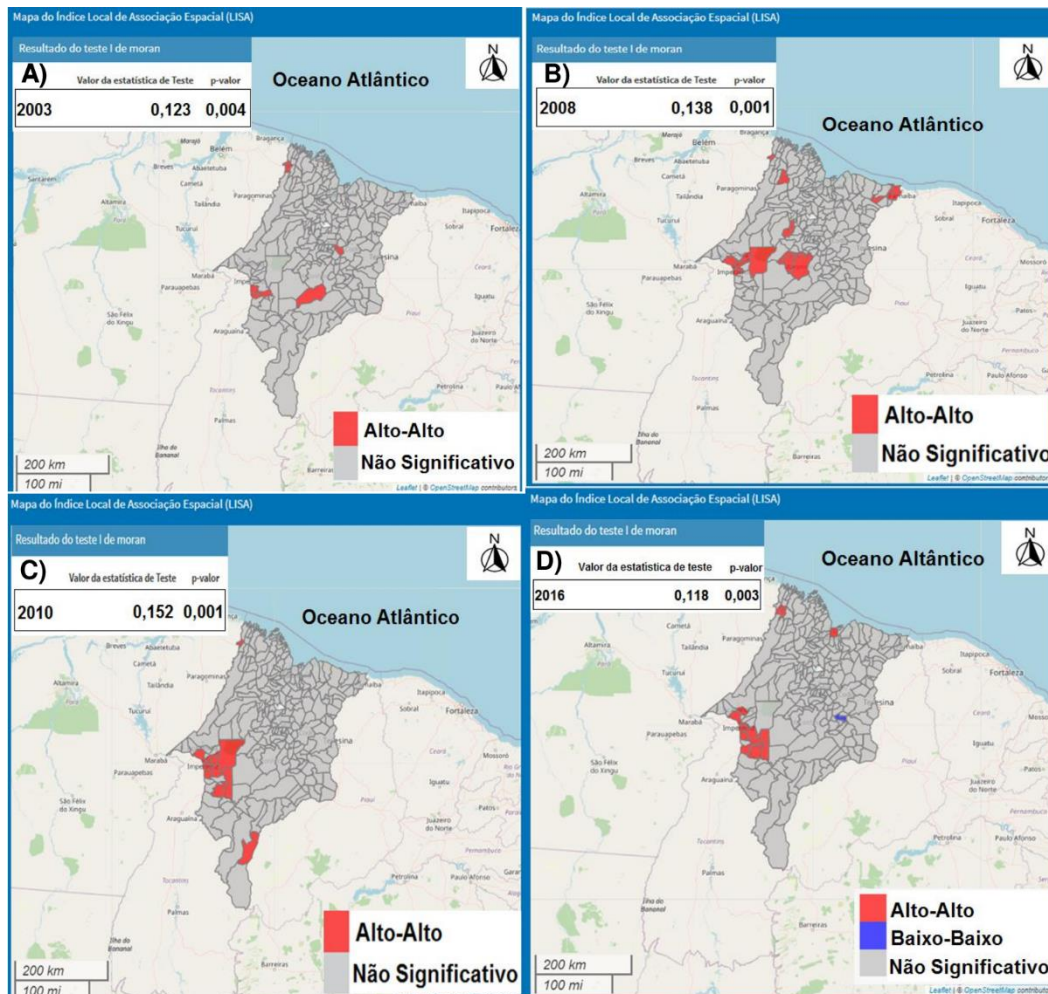
21. Guimarães ALS, Barbosa CC, Oliveira CM, Maia LTS, Bonfim CV. Relationship of databases of live births and infant deaths for analysis of congenital malformations. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2019; 19 (4): 925-933. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042019000400010>.
22. Rodrigues LS, Lima RHS, Costa LC, Batista RFL. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23 (2):296-303. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000200011>.
23. Lima NA, Silva SMM, Fernandes, TAM, Lucena EES. Perfil Epidemiológico das Malformações Congênitas em Recém-Nascidos no Estado do Rio Grande do Norte no Período de 2004 a 2011. *Rev Bras Ciênc Saúde* 2018; 22 (1): 45-50. <http://dx.doi.org/10.4034/RBCS.2018.22.01.06>.
24. Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalência de Anomalias Congênitas e fatores associados em Recém-Nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. *Rev Paul Pediatr* 2017; 35 (1): 33-38. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00002>.
25. Luz GG, Karam SM, Dumith SC. Anomalias congênitas no estado do Rio Grande do Sul: análise de série temporal. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22 (e190040): 190-040. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190040>.
26. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2000-2015. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; 25 (4): 701-12. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000400004>.
27. Reis AT, Santos RSS, Mendes TAR. Prevalência de malformações congênitas no município do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2000 e 2006. *Rev Enferm* 2011; 19(3): 364-368. <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9388>.
28. Freire MHS, Barros APMM, Andrade L, Nihei OK, Fontes KB. Geospatial analysis of births with congenital disorders, Paraná, 2008-2015: ecological study. *Rev Bras Enferm* 2020;73

(3): e20180741. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0741>.

29. Lima LMM, Melo ACO, Vianna RPT, Moraes RM. Análise espacial das anomalias congênitas do sistema nervoso. *Cad saúde colet* 2019; 27(3): 257-263.. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201900030313>.
30. Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev.* 2018;42(3-4 Suppl 1):1-34. doi: 10.19191/EP18.3-4.S1.P001.057.
31. Cardoso GC, de Oliveira MZ, Paixão-Côrtes VR, Castilla EE, Schuler-Faccini L. Clusters of genetic diseases in Brazil. *J Community Genet.* 2019;10(1):121-128. doi: 10.1007/s12687-018-0369-1
32. Gili JA, Poletta FA, Giménez LG, Pawluk MS, Campaña H, Castilla EE, et al. Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106(4):257-66. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23481>.



**Figura 1.** Distribuição temporal das prevalências de anomalias congênitas no Maranhão, período de 2001-2016. Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2019.



**Figura 2.** Análise da distribuição geográfica dos agrupamentos de prevalência de nascidos vivos com anomalias congênicas no estado do Maranhão. **Nota:** a figura apresenta apenas os anos com Índice de correlação espacial de LISA (Moran  $I_i$ ) significativos para o período analisado. **Fonte:** <https://mhbarbian.shinyapps.io/AppAnomaliasCongenitasMaranhao1/> e <https://mhbarbian.shinyapps.io/AppTiposAnomaliasCongenitasMaranhao2/>.

**Tabela 1.** Prevalência por grupo de anomalias congênitas disponíveis no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos no estado do Maranhão no período de 2001-2016, por 10.000 nascimentos vivos.

<b>Classificação dos tipos de anomalias congênitas</b>	<b>N</b>	<b>Prevalência (IC95%)<sup>b</sup></b>
Aparelho osteomuscular (Q65-Q79)	1.680	8,7 (7,6-10,4)
Deformidades congênitas dos pés (Q66)	1.072	5,5 (3,3-7,7)
Sistema nervoso (Q00-Q07)	1.004	5,2 (3,0-7,4)
Outras malformações congênitas (Q80-Q89)	640	3,3 (0,5-3,8)
Fenda labial e palatina (Q35-Q37)	413	2,1 (0,7-3,5)
Aparelho digestivo (Q38-Q45)	351	1,8 (0,2-3,8)
Aparelho urinário (Q60-Q64)	348	1,7 (0,3-3,7)
Anomalias cromossômicas (Q90-Q99)	245	1,3 (1,2-3,8)
Aparelho circulatório (Q20-Q28)	154	0,8 (0,7-0,9)
Espinha bífida (Q05)	138	0,7 (0,6-0,8)
Hemangioma e linfangioma de qualquer localização (D18)	25	0,1 (0,1-0,2)
Deformidades congênitas do quadril (Q65)	18	0,1 (0,0-0,1)
Testículo não descido (Q53)	08	0,0 (0,0-0,0)
Ausência atresia e estenose do intestino delgado (Q41)	07	0,0 (0,0-0,0)

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2019.

**Tabela 2.** Prevalência de anomalias congênitas conforme variáveis de interesses disponíveis no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, no estado do Maranhão, no período de 2001 a 2016, prevalência por 10.000 nascimentos vivos.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>Prevalência (IC95%)</b>	<b>Razão de prevalência (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Idade da mãe</b>				
< 35 anos	5.536	32,1 (27,5-36,6)	1,00	
≥ 35 anos	537	50,6 (46,1-55,1)	1,59 (1,44-1,72)	<0,001
<b>Consultas no pré-natal</b>				
0 a 6 consultas	4.213	32,6 (31,8-33,2)	0,91 (0,87-0,97)	0,027
≥ 7 consultas	1.834	35,4 (34,7-36,1)	1,00	
<b>Estado civil</b>				
Sem companheiro	3.390	30,7 (28,8-32,4)	0,81 (0,77-0,86)	<0,001
Com companheiro	2.608	37,6 (35,8-39,4)	1,00	
<b>Escolaridade</b>				
0 a 11 anos	5.441	33,3 (32,3-34,2)	0,88 (0,84-0,94)	0,012
≥ 12 anos	537	37,3 (36,4-38,2)	1,00	
<b>Tipo de parto</b>				
Vaginal	3.074	24,9 (17,2-23,5)	1,00	
Cesáreo	3.010	50,8 (45,7-55,9)	2,04 (1,26-3,28)	<0,001
<b>Tipo de gravidez</b>				
Única	5930	33,0 (28,1-37,7)	1,00	
Gêmeos ou múltiplos	156	52,6 (48,8-56,3)	1,60 (1,04-2,50)	<0,001
<b>Tempo de gestação</b>				
≤ 36 semanas	1.101	85,5 (79,5-91,5)	2,96 (1,94-3,51)	<0,001
>36 semanas	4.775	29,1 (18,9-39,4)	1,00	
<b>Sexo</b>				
Masculino	3.366	35,8 (34,8-36,8)	1,20 (1,14-1,27)	<0,001
Feminino	2.648	29,7 (28,6-30,8)	1,00	
<b>Raça/Cor</b>				
Branca	718	31,5 (20,4-42,6)	1,00	
Preta	176	32,4 (21,2-43,6)	1,02 (0,87-1,21)	0,078
Parda	4.285	30,9 (19,8-42,0)	0,97 (0,90-1,06)	0,621
Indígena/Amarela	76	27,9 (17,4-38,4)	0,88 (0,69-1,12)	0,307
<b>Peso ao nascer</b>				
< 2,500g	1.447	115,7 (107,7-123,8)	4,29 (2,82-6,52)	<0,001
≥ 2,500g	4.634	27,3 (10,7-44,0)	1,00	
<b>Apgar 5 ° minuto</b>				
0 a 7	1.175	156,6 (146,8-166,4)	4,90 (3,35-7,16)	<0,001
8 a 10	4.268	32,0 (10,0-53,9)	1,00	
<b>Totais</b>	<b>6.110</b>	<b>33,4 (29,3-37,4)</b>	-	-

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2019.

## **CAPÍTULO VI**

---

### **ARTIGO III**

*Analysis of infant mortality determined by congenital anomalies in Maranhão, Brazil  
(2001-2016)*

Artigo em preparação para ser submetido à *Clinical & Biomedical Research*

**Artigo III** - Analysis of infant mortality determined by congenital anomalies in Maranhão, Brazil (2001-2016)

Luzivan Costa Reis<sup>1</sup>, Wesley Luciano Kaizer<sup>2</sup>, Lavínia Schüler-Faccini<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS 91501-970, Brazil

<sup>2</sup>Postgraduate Program in Informatics, Department of Theoretical Informatics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS 91501-970, Brazil

<sup>3</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, INAGEMP - National Institute of Medical Genetics, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil

**Funding information** None.

### **Correspondence**

Luzivan Costa Reis

Federal University of Rio Grande do Sul, Department of Genetics, Av. Bento Gonçalves, Campus of Vale, 95000, Porto Alegre, RS 91501-970, Brazil.

E-mail: luzivanreis@gmail.com

### **Abstract**

**Background:** The infant mortality rate (IMR) is an important health indicator directly associated with living conditions. Worldwide, the infant mortality rate was 29/1,000 live births in 2017. Therefore, the aim of the study was to determine the infant mortality related to congenital anomalies using secondary data from public databases from the Brazilian Unified Health System (DATASUS) in the state of Maranhão, northeast Brazil.

**Methods:** Using simple linear regression, Poisson distribution, we analyzed the public data (2001-2016) of 1,934,858 births and determined the neonatal, perinatal, fetal mortality rates and rates by state mesoregions.

**Results:** The total number of deaths: perinatal (n = 3,519), early neonatal (n = 2,057), postnatal (n = 1,684), fetal (n = 1,642) and late neonatal deaths (n = 642). The highest rate was for perinatal mortality (IMR: 1.82/1,000 births, 95%CI 1.22 to 1.84) and the mesoregion with the highest coefficient was the Northern region of Maranhão (IMR: 1.88/1,000 births).

**Conclusions:** The infant mortality rate by congenital anomalies showed an increase in the period analyzed. Therefore, strengthening primary and secondary diagnosis and prevention strategies may reduce the rates of congenital anomalies.

**KEYWORDS** congenital anomalies, mortality, live births, health systems, perinatal



## 1 | INTRODUCTION

The occurrence and severity of Congenital Anomalies (CA) are determined by numerous genetic and environmental factors and are important cause of disability or death (Moorthie et al., 2018). The worldwide of infant mortality rate (IMR), or the number of deaths of children under 1 year of age is an important health indicator directly associated with living conditions, and a priority requirement for public health (Brazil, 2004). Globally, the IMR decreased from 65 deaths per 1,000 live births in 1990 to 29 deaths per 1,000 live births in 2017. A study by Victora et al. (2011) showed that, in Brazil, infant mortality decreased from 47 deaths per 1,000 live births in 1990, to 27/1,000 in 2000 and 19/1,000 in 2007. Ten years later, in 2017, this rate was 13/1,000 (Brazilian Institute of Geography and Statistics 2019). Comparatively, in the World Health Organization (WHO) European Region, the IMR was only 9/1,000 (WHO, 2020). Although this decline in IMR in Brazil in the recent decades is reassuring, many regional differences do exist. In 1990, in the Northeast region of Brazil the IMR was 2.6 times higher than the South of Brazil, and in 2007 it was still 2.2 times higher (Victora et al., 2011).

The proportion of congenital anomalies as cause of infant mortality is also an important health and social indicator. In countries or regions of higher income, CA are now the leading cause of IMR. In most Latin American countries, CA are already the second cause of IMR due to improvement in maternal-infant care (Bronberg et al., 2014). In Brazil, CA are the second cause of child deaths, being prematurity the leading one (Passos-Bueno et al., 2014; França et al., 2018). In a study with data from the European Surveillance of Anomalies (EUROCAT), for the period 2005-2009, the infant mortality rate from congenital anomalies was 1.1/1,000 in eleven countries in Europe (Boyle et al., 2018). In Brazil, deaths due to CA was 2.48/1,000 in 1996 and in 2.74/1,000 in 2008, and the proportion of CA in IMR went from 9.94% to 18.22% throughout Brazil from 1996 to 2008 (Siedesberger-Neto et al., 2012).

Maranhão, in the Northeast region, is one of the poorest states in Brazil with a Human Development Index of 0.687 in 2017 (IBGE, 2018), and only few studies dedicated to the impact of congenital anomalies was performed in the Brazilian Northeast (Rodrigues et al., 2014; Cacau et al., 2016). Therefore, this study aimed to determine the temporal trend of mortality rates due to congenital anomalies in Maranhão from 2001 to 2016, and to evaluate the impact of CA on fetal and infant mortality.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

This is an ecological population study of time series of infant mortality rates due to congenital anomalies in the state of Maranhão in the period from 2001 to 2016. This state is situated in the Northeast region of Brazil and has a geographical area of 329,642,170 km<sup>2</sup>. According to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), Maranhão has a population of 7,075,181 inhabitants (IBGE, 2010). The Human Development Index (HDI) was 0.639 in 2010 and 0.687 in 2017, and the monthly family income *per capita* in 2018 was US \$ 144 dollars (IBGE 2018). The state has 217 municipalities in its five geographic regions (Center, East, North, West and South).

Data was obtained in the database of the Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS, 2019). The information on child deaths and livebirths was available at the Mortality Information System (SIM) and in the Live Birth Information System (SINASC). All data is public and can be accessed through the website (<https://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?Area=01>). We extracted the absolute number of live births and the total number of fetal and infant deaths due to CA in children under one year old in each year of the period 2001-2016.

The codification of congenital anomalies was according to the tenth revision of the International Classification of Diseases (ICD-10), grouped into the following categories: Q00-Q01 Anencephaly and Encephalocele; Q02 Microcephaly; Q04-Q07 Other CA of the nervous system; Q10-Q18 CA of the eye, ear, face and neck; Q20-Q28 CA of the circulatory system; Q30-

Q34 CA of the respiratory tract; Q35-Q37 Cleft lip and cleft palate; Q38-Q45 Other CA of the digestive tract CA; Q50-Q56 Congenital malformations of genital organs; Q60-Q64 Congenital urinary tract abnormalities; Q65-Q79 CA and congenital deformities of the musculoskeletal system; Q80-89 Other congenital anomalies; Q90- Down syndrome; Q91- Edwards syndrome and Patau syndrome; Q92-Q99 Chromosomal anomalies not elsewhere classified.

We calculated the following indicators: (1) infant mortality rate (IMR: number of deaths of children under 1 year of age/total live births); (2) CA mortality rate (number of deaths due to congenital anomalies in children under one year old / number of live births); (3) proportion of infant deaths attributable to CA (congenital anomaly mortality rate/IMR); (4) fetal mortality rate (number of fetal deaths by CA/total number of births (alive+dead)); (5) early CA neonatal mortality rate (number of deaths by CA from zero to the 6th day of age/number of live births); (6) perinatal CA mortality rate (fetal + early neonatal deaths/total births); (7) late neonatal CA mortality rate (number of deaths by CA from the 7<sup>th</sup> to the 27<sup>th</sup> day of age/number of live births); and (8) the postnatal mortality rate (number of deaths by CA from the 28<sup>th</sup> to the 364<sup>th</sup> day of age/number of live births).

Simple linear regression was used to detect annual temporal trends of fetal and infant mortality rates. Rates were the dependent variables (Y) and years the independent variables (X). The centralized variable (X-2008/2009) was selected, corresponding to the second semester of 2008 and the first semester of 2009, to avoid autocorrelation between the equation terms. The equation formula was  $Y = \beta_0 + \beta_1 (X-2008/2009)$ , where Y = mortality rate,  $\beta_0$  = period average rate;  $\beta_1$  = annual average of the rate and X = year. The adjustment of the model was by the determination coefficient ( $r^2$ ), that measures the proportion of variation of the dependent variables (Siedesberger-Neto et al., 2012).

The data were organized in Microsoft Excel<sup>®</sup> 2016 spreadsheets, and the spatial and temporal statistical analysis was performed using R studio software version 3.6.0 (<https://www.r-project.org/>). The confidence intervals (95% CI) of mortality rates were calculated using the Poisson distribution (Bégaud et al., 2005), using Epi Info<sup>™</sup> software version 7.2.3 (Centers for Disease Control and Prevention, 2019). It was considered significant  $p < 0.05$ .

### 3 | RESULTS

From 2001 to 2016, a total of 3,519 perinatal deaths; 2,057 early neonatal deaths; 1,684 postnatal deaths; 1,642 fetal deaths and 642 late neonatal deaths were registered in Maranhão. The indicators for the mortality due to CA (per 1,000) were: the fetal mortality coefficient of 0.76 (95%CI 0.74 to 0.85), early neonatal mortality coefficient of 1.06 (95%CI 1.03 to 1.20), perinatal mortality coefficient of 1.82 (95%CI 1.22 to 1.84), late neonatal mortality rate of 0.33 (95%CI 0.29 to 0.73) and postnatal mortality coefficient of 0.87 (95%CI 0.86 to 10.2) (Table 1).

The IMR in Maranhão decreased from 20.16 in 2001 to 14.99 in 2016, with an average annual reduction of 0.35 (95% CI -0.44 to -0.26,  $p < 0.000001$ ). In contrast, there was an increase in the fetal mortality rate due to CA in the state during the same period, with an average annual increase of 0.01 (95% CI 0.002 to 0.017,  $p < 0.00933$ ), as shown in Figure 1a and b.

There was an increase in the infant mortality due to CA from 1.58 (2001) to 2.63 (2016), with an average annual increase of 0.07 (95% CI 0.04 to 0.10,  $p < 0.00025$ ) (Figure 2a). The proportion of infant deaths due to CA increased from 3.92% in 2001 to 6.64% in 2016, with an average annual increase of 19.66% (95%CI 6.06% to 27.26%,  $p < 0.00456$ ), as shown in Figure 2b.

The spatial distribution of IMR due to CA showed differences according to the geographic regions: from 0.88 in the West to 1.88 in the North (Figure 3).

IMR by type of CA were obtained (Table 2), in which the highest mortality coefficients were due to congenital heart defects (0.94; 95%CI 0.48 to 0.95).

#### 4 | DISCUSSION

This study described the spatial and temporal IMR due to CA in Maranhão. Even with steady decreases in the IMR in Brazil as a whole, there are still different levels of decline in the rates across the country and among the population groups within Brazilian states. A reduction from 24.47/1,000 to 15.03/1,000 in the infant mortality rate was observed in an ecological study from 1996 to 2008 (Siedesberger-Neto et al., 2012). Comparatively in our study in Maranhão, in 2001 IMR 20.16/1,000 in 2001 and 14.99/1,000 in 2016. The largest decreases in infant mortality were identified in the Southeast and in the South of the country (Victora et al., 2011).

Mortality due to CA was already the first among the causes of death in almost all Brazilian states throughout in the second decade of the 21<sup>st</sup> century (França et al., 2017). In the present study, we observed that the IMR determined by CA in the state of Maranhão increased in the period 2001-2016, which can be attributed to three situations: (1) the improvement of the records of infant deaths; (2) the national and local health policies aimed to reduce infant mortality (Arruda et al. 2008); and (3) the outbreak of congenital Zika microcephaly, that occurred mainly in the Northeast of Brazil (Marinho et al., 2019). Besides the mortality related to the brain damage secondary to the prenatal zika infection, the outbreak likely caused more reporting and surveillance both at births and in the number of deaths from congenital anomalies and others causes.

According to the United Nations Children (UNC), the infant mortality rates has dropped from 46/1,000 to 16/1,000 births between 1990 and 2015 in Latin America and the Caribbean (UNC, 2015) and consequently it is expected that the proportion of infant deaths secondary to CA has increased, as observed in our study. Like our results, Bronberg et al. (2014) observed an increase in the IMR due to congenital anomalies in Maranhão, between the 2001-2005 and 2006-2010 periods.

In the city of Recife, in the northeastern state of Pernambuco, a study in 2004 and 2005 found that the perinatal mortality rate due to CA was 59.4/1,000 with higher rates for perinatal and early neonatal mortality (Amorim et al., 2006). Arruda et al. (2008) also in Pernambuco, found highest mortality rates due to CA in the perinatal and early neonatal periods from 1993 to 2003. In another research in Brazil, in the 2011-2012 observed highest neonatal mortality rates from congenital anomalies in the South and in the Southeast of the country (Lansky et al., 2014).

The different CA mortality coefficients in the spatial distribution of the Maranhão regions can be explained by the socioeconomic conditions. From a national perspective, Maranhão has one of the lowest Human Development Indicators in Brazil, and ranks first with the lowest per capita household income in the Northeast region (IBGE, 2019). Historically, Brazil has significant socioeconomic inequalities in relation to income distribution. In this sense, the Maranhão regions are not very different from the national reality. Accordingly, the lowest infant mortality rates due to CA are evident in the west, east and south (mainly) of Maranhão, probably because these areas concentrate more economic activities, mainly by migrants from the South and Southeast of Brazil (Bueno 2001). In South America, a study of five Argentinian regions from 2002 to 2006 observed an association between mortality rates due to congenital anomalies and socioeconomic and demographic characteristics, which are factors that indicate a country's regional development (Bronberg et al., 2012).

In another study in Maranhão, Cacao et al. (2015) detected that 10.5% of the primary causes of mortality were due to CA. In other Brazilian studies, malformations of the nervous system had the highest proportions in causes of IMR (Amorim et al., 2006; Arruda et al., 2008). A study in Colombia reported that circulatory system (cardiac) CA had the highest proportions (32.0%) in infant deaths, followed by the nervous system CA (15.8%) and chromosomal abnormalities (Ronancio et al. 2016). These differences might be explained by the fact that cardiac anomalies might be more variable reported due to difficulties in its diagnosis at birth.

#### **4.1 | Limitations of this study**

The main limitation found in our retrospective study was that this research was based on public data from DATASUS, SINASC and SIM. For this reason, the actual infant mortality rates due to CA may be underestimated due to underreporting. Moreover, CA were only presented as groups in the DATASUS, not being possible to study individualized ICD codes.

#### **5 | CONCLUSION**

In conclusion, mortality rates due to CA in Maranhão increased over the period 2001-2016 possibly as a result of improved maternal-infant health conditions eliminating other causes of death. Therefore, efforts to improve early diagnosis and better treatment of congenital anomalies should be envisaged to reduce its impact on child mortality.

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

None.

#### **DATA AVAILABILITY STATEMENT**

The births (2001-2016) with and their congenital anomalies in Brazil are available to the public free of charge and at <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvma.def>. Archived child mortality data is free of charge at <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/inf10ma.def>.

#### **CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare no conflicts of interests.

#### **ETHICAL STANDARD**

This study was not approved by the Research Ethics Committee. Since it was used secondary public data without human identification. However, the same is in accordance with the laws of the country (Resolution N<sup>o</sup>. 466/2012, National Health Council, Brazil).

#### **ORCID**

Luzivan Costa Reis <http://orcid.org/0000-0003-0145-4947>

Wesley Luciano Kaizer <http://orcid.org/0000-0003-4354-5281>

Lavínia Schüler-Faccini <http://orcid.org/0000-0002-2428-0460>

#### **REFERENCES**

Amorim, M. R., Vilela, P. C., Santos, A. R. V. D., Lima, L. M. V., Melo, E. F. P., Menezes-Filho, P. F. B., Guimarães, V. B. (2006). Impact of congenital malformations on perinatal and neonatal mortality in a maternity hospital in Recife. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 6 [suppl.1],1519-3829. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292006000500003>.

Arruda, T. A. M., Amorim, M. M.R., Souza, A. S. R. (2008). Mortality determined by congenital anomalies in Pernambuco, Brazil, from 1993 to 2003. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 54 (2), 122-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000200013>.

Bégaud, B., Martin, K., Abouelfath, A., Tubert-Bitter, P., Moore, N., Moride, Y. (2005). Any easy-to-use method for approximate Poisson confidence limits. *European Journal Epidemiology*, 20, 213-216. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-6517-4>.

Boyle, B, Addor, M.C, Arriola, L, et al. (2018). Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Childhood Disease Archives: Fetal and Neonatal*, 103, F22–F28. <https://doi:10.1136/archdischild-2016-311845>.

Brazil. Health Surveillance Secretariat. Health Situation Analysis Department. *Saúde Brasil 2004: an analysis of the health situation*. Brasília: Ministry of Health (2004). Available at: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_brasil\\_2014\\_analise\\_situacao.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2014_analise_situacao.pdf). Accessed 5 sept 2019.

Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) (2018). *Panorama of cities in Brazil*. Available at: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/panorama>. Accessed 28 sept 2019.

Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) (2019). Mapping of Territorial Units. Official territorial area. Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/areaterritorial/resolucao.shtm>. Accessed 22 jul 2019.

Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). (2010) Population Census. Available in; <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao.html>. Accessed 28 aug 2019.

Bronberg R, Schuler-Faccini, L., Virginia, R., Alfaro, E., Dipierri, J. (2014). Spatial and temporal analysis of infant mortality from congenital malformations in Brazil (1996-2010). *Journal of Community Genetics*, 5(3), 269-82. <https://doi.org/10.1007/s12687-013-0170-0>.

Bronberg, R., Gutiérrez, R. E., Alonso, M., Dipierri, J. (2012). Infant mortality due to congenital malformations and socioeconomic status: the case of Argentina. *Panamerican Journal of Public Health*, 31(6), 469-475. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892012000600004>.

Bueno, M. (2001) .The challenges of Maranhão: Properties in the Cerrado. *Journal Agribusiness UFV*, 0 (1), 1-8. Available at: <http://bibliotecadigital.fgv.br/ojs/index.php/agroanalysis/article/viewFile/50421/49225>. Accessed 22 jun 2020.

Cacau, M.P., Rodrigues, L.S, Rêgo, A.S., Costa, L.C., da Silva, R.N.V. et al. (2015). Mortality in children under 10 years of age in Maranhão. *Revista de Pesquisa em Saúde*, 16 (3),166-169.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). World Birth Defects Day. February 27 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/features/birth-defects-day/index.html>. Accessed 14 sept 2019.

Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS) (2019). Information System on Live Births (SINASC). Available at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>. Accessed 05 oct 2019.

França, E. B., Lansky, S, Rego, M. A. S., Carvalho, D., et al. (2017). Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. *Brazilian Journal of Epidemiology*, 20 (Suppl 1), 46-60. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050005>.

Lansky, S., Friche, A. A. L., Silva, A. A. M., Campos, D., Bittencourt, S. D. A., Carvalho, M. L., et al. (2014). Research Born in Brazil: neonatal mortality profile and evaluation of assistance to pregnant women and newborns. *Cadernos de Saúde Pública*. 30 (Supl 1), S192-207. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00133213>.

Marinho, F., Araújo, V. E. M., Porto, D. L., Ferreira, H. L., Coelho, M. R. S., Lecca, R. C. R., et al. (2016). Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Live Birth Information System (SINASC), 2000-2015. *Epidemiology and Health Services*, 25(4), 701-12. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000400004>.

Moorthie, S., Blencowe, H., Darlison, M. W., Lawn, D. J., Mastroiacovo, P., Morris, J. K., Modell, B., et al. (2018). An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *Journal of Community Genetics*, 9, 347-362. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12687-017-0335-3.pdf>.

Passos-Bueno, M. R., Bertola, D., Horovitz, D. D. G., de Faria Ferraz, V. E., Brito, L. A. (2014).Genetics and genomics in Brazil: a promising future. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2 (4), 280-291. <https://doi.org/10.1002/mgg3.95>.

Rodrigues, L. S., Lima, R. H. S., Costa, L. C., Batista, R. F. L. (2014). Characteristics of children born with congenital malformations in the municipality of São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiology and Health Services*, 23(2), 295-304. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000200011>.

Roncancio, C. P, Misnaza, S. P., Peña, I. C., Prieto, F. E., Cannon, M. J., Valencia, D. (2017). Trends and characteristics of fetal and neonatal mortality due to congenital anomalies,

Colombia 1999-2008. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31 (13), 1748-1755. <http://doi:101080/14767058.2017.1326901>.

Siedersberger-Neto, P. S., Zhang, L., Nicoletti, D., Barth, F. M. (2012). Infant mortality due to congenital malformations in Brazil, 1996-2008. *The journal of the Medical Association of Rio Grande do Sul*, 56 (2), 129-132. <http://repositorio.furg.br/bitstream/handle/1/7979/original5.pdf?sequence=1>.

United Nations Children's (UNC) (2015). *Levels & Trends in Child Mortality: report 2015*. New York: UNICEF. Available at: <http://www.unicef.org/publications/files/ChildMortalityReport2015Web8Sept15.pdf>. Accessed 22 sept 2019.

United Nations Children's Fund (UNICEF) et al. (2019). *Levels and Trends in Child Mortality: Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation* (p.52). Available at: <https://www.unicef.org/media/60561/file/UN-IGME-child-mortality-report-2019.pdf>. Accessed 04 jany 2020.

Victora C. G., Aquino, E. M., Monteiro, C. A., Barros, F. C., Szwarwald, C.L. (2011). Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *The Lancet*, 377 (9780), 1863-1876. Available at: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2811%2960138-4>.

World Health Organization (WHO) (2016). *International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178167/9789290340737.pdf;jses>. Accessed 17 may 2019.

World Health Organization (WHO) (2020). *Global Health Observatory (GHO) data - Infant mortality: Situation and trends*. Available at: [https://www.who.int/gho/child\\_health/mortality/neonatal\\_infant\\_text/en/](https://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonatal_infant_text/en/) Accessed 26 jun 2020.

**Table 1** Fetal, early neonatal, perinatal, late neonatal and postnatal mortality rates due to congenital anomalies, in the period 2001-2016 in the state of Maranhão, Brazil

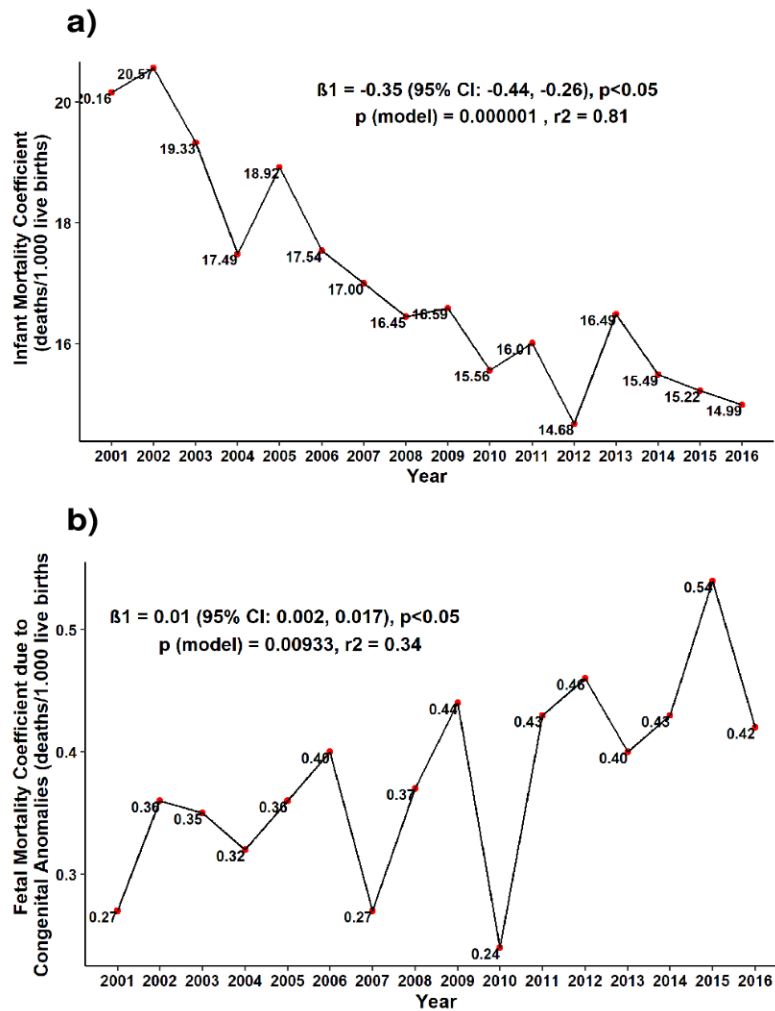
Mortality	Deaths	Live births	Total (dead and alive)	CA/IMR <sup>1</sup>	(95% CI) <sup>2</sup>
Fetal	1,462	1,934,858	1,936,420	0.76 <sup>†</sup>	(0.74-0.85)
Early neonatal (0 to 6 days)	2,057	1,934,858	1,937,015	1.06 <sup>††</sup>	(1.03-1.20)
Perinatal	3,519	1,934,858	1,938,879	1.82 <sup>††</sup>	(1.22-1.84)
Late neonatal (7 to 27 days)	642	1,934,858	1,935,600	0.33 <sup>†</sup>	(0.29-0.73)
Postnatal (28 to 364 days)	1,684	1,934,858	1,936,642	0.87 <sup>††</sup>	(0.86-1.02)

Note: <sup>†</sup> Per 1,000 live births; <sup>††</sup> per 1,000 live and dead births; 1 = Infant mortality rate for congenital anomalies; 2 = 95% Confidence Interval.

**Table 2** Mortality coefficients in children under one year by type of congenital anomalies, from 2001-2016, in the state of Maranhão, Brazil

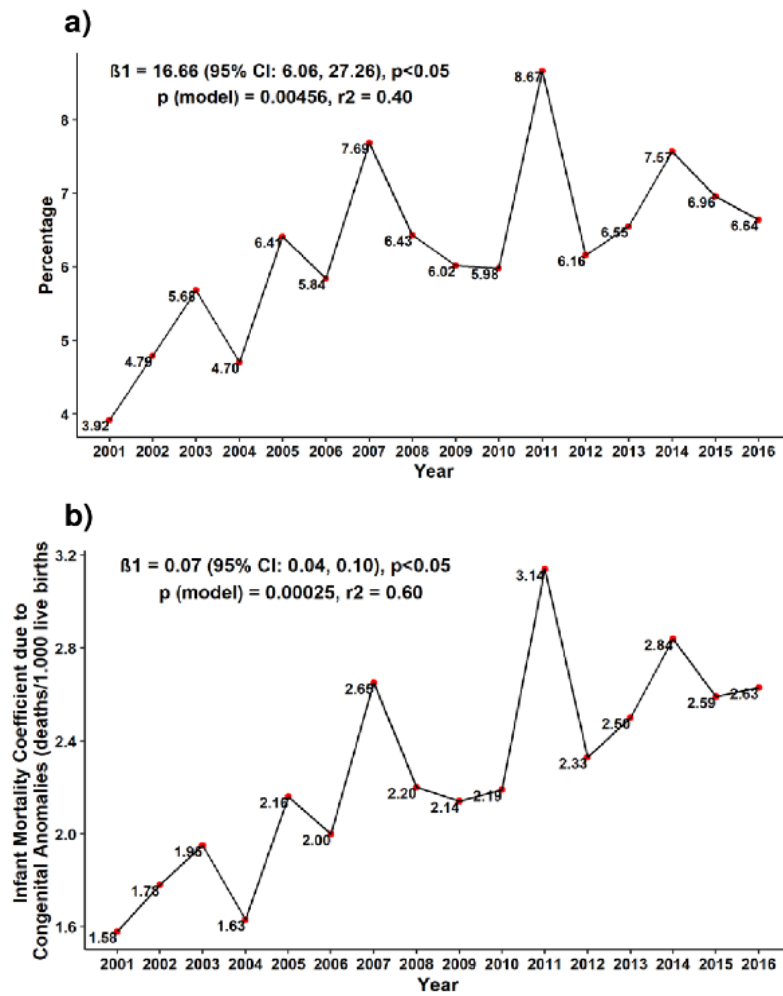
Infant deaths according to Congenital Anomalies types (ICD-10th)	N	CA/IMR (95%CI)
Q00-Q01 Anencephaly and Encephalocele	328	0.17 (0.15-0.17)
Q02-Microcephaly	31	0.02 (0.00-0.03)
Q03-Congenital Hydrocephalus	184	0.10 (0.09-0.11)
Q04-Q07 Other nervous system CA	279	0.14 (0.12-0.15)
Q10-Q18 CA Eye, Ear, Face and Neck	01	0.00 (0.00-0.00)
Q20-Q28 Congenital circulatory system abnormalities	1,827	0.94 (0.48-0.95)
Q30-Q34 Congenital respiratory tract abnormalities	181	0.09 (0.07-0.09)
Q35-Q37 Cleft lip and palate	22	0.01 (0.00-0.02)
Q38-Q45 Other congenital anomalies of digestive tract	321	0.17 (0.15-0.17)
Q50-Q56 Congenital anomalies of genital organs	03	0.00 (0.00-0.00)
Q60-Q64 Congenital urinary tract abnormalities	66	0,03 (0.02-0.04)
Q65-Q79 CA of the musculoskeletal system	350	0.18 (0.17-0.25)
Q80-Q89 Other congenital malformations	672	0.35 (0.26-0.47)
Q90-Down syndrome	74	0.04 (0.03-0.06)
Q91-Edwards syndrome and Patau syndrome	32	0.02 (0.00-0.03)
Q92-Q99 Chromosomal anomalies, not elsewhere classified	12	0.01 (0.00-0.02)

Note: ICD-10th = International Classification of Diseases; N= Number of deaths in children under 1 year; CA/IMR = Infant Mortality Rate (x 1,000 live birth)

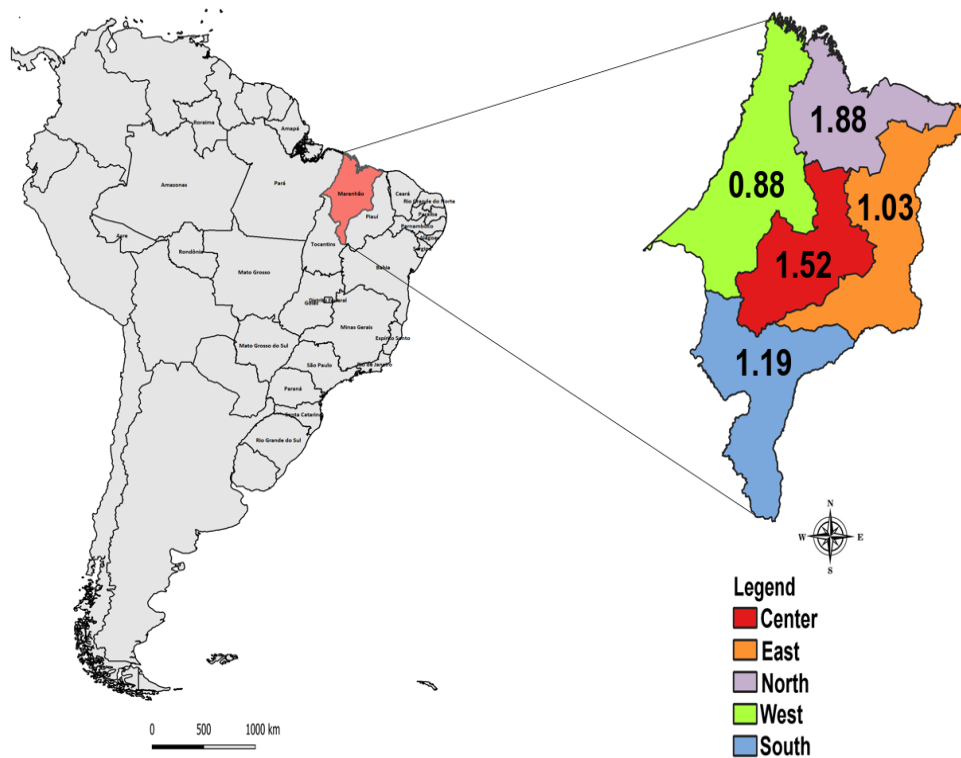


**Fig. 1** Time trend of the infant mortality rate, **1a** - Infant mortality rate, **1b** - Fetal mortality rate due to congenital anomalies, in the period 2001-2016, in the state of Maranhão, Brazil





**Fig. 2** Time trend of the infant mortality rate, **2a** - Infant mortality rate due to congenital anomalies, **2b** - Proportion of infant deaths due to congenital anomalies in the period 2001-2016, in the state of Maranhão, Brazil



**Fig. 3** Distribution of Infant Mortality Rates by CA in the mesoregions of Maranhão, from 2001-2016

## **CAPÍTULO VII**

---

### **DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo, investigamos a epidemiologia dos nascimentos com AC no estado do Maranhão. A partir dessa perspectiva, detectamos as prevalências ao nascimento e as taxas de mortalidade infantil (TMI) por AC no Maranhão entre 2001 a 2016 em duas dimensões – temporal e espacial. Este trabalho também teve o intuito de revisar sistematicamente as prevalências de AC tanto no Maranhão como nas outras regiões do país deste janeiro de 2001 a junho de 2019.

Epidemiologicamente, a TMI por AC é um indicador de saúde definido como o número de nascimentos vivos com AC por 1.000 nascimentos em uma determinada região (Siedersberger-Neto et al. 2012; Gomes e Costa 2012). No Brasil, estudo sobre o perfil epidemiológico ou prevalências de AC são concentrados principalmente no Sudeste e Nordeste (Nhoncanse e Melo 2012; Quental et al. 2015; Dutra e Ferreira 2016; Lima et al. 2018). Todavia, esses estudos em sua maioria são em único município e diferem quanto as fontes de coletas dos dados (DATASUS, ECLAMC), ao tamanho amostral, ou se é um estudo de base hospitalar ou populacional.

Nós estudamos as prevalências de AC ao nascimento e as TMI por AC no Maranhão a partir de dados do SINASC e SIM, sistemas de informações com estatísticas vitais do Ministério da Saúde que cobrem todo o território nacional. De acordo com nossos cálculos, a prevalência total de AC ao nascimento foi de 33,4/10.000 nascimentos, em 2001 foi 19,3/10.000 e aumento para 62,0/10.000 em 2016. Nossos achados diferem de outro estudo realizado na região Nordeste (Cardoso-dos Santos et al. 2020). Tais diferenças de estimativas podem ser pelos seguintes motivos: a) período (2005-2014) da coleta de dados inferior ao nosso; b) estimativas pré e pós infecção pelo vírus Zika, maior frequência de infecção congênita por Zika e microcefalia na região nordestina após 2015 (De Oliveira et al. 2017; Almeida et al. 2018; Paixão et al. 2019).

Na dimensão espacial, as análises de aglomerados (*cluster*) através do *Global Moran I Index* (GMI) foram estatisticamente significantes nos anos de 2003, 2008 (maior  $p < 0,001$ ), 2010 e 2016. Semelhantemente, Cardoso-dos-Santos et al. (2020) observaram uma concentração espacial de AC significativa no Nordeste, incluindo o Maranhão (GMI = 0,50;  $p < 0,001$ ). Nesse mesmo estudo, notaram maior prevalência (25,45/10.000 nascimentos) de anomalias do sistema osteomuscular em Sergipe, assim, como no presente estudo. Possivelmente, os fatores que influenciam as estimativas são: a) subnotificações dos casos; b) os tipos de métodos e registros; c) a não consideração da diversidade territorial e

sociodemográficas de cada região; d) baixo nível socioeconômico da população, isolamento geográfico e alta consanguinidade (Santos et al. 2010; Ghosh et al. 2015; Bronberg et al., 2014; Bronberg et al. 2020, Cardoso-dos-Santos et al. 2020).

Neste estudo, as razões de prevalências [RP] conforme as variáveis de interesses sociodemográficas disponíveis no SINASC estavam de acordo com a descrição da leitura para outros estados do Nordeste (Quental et al. 2015; Andrade et al., 2018; Lima et al. 2018). Recentemente, um estudo em Foz do Iguaçu, PR, revelou maior RP (1,58, IC95% 1,07-2,33;  $p = 0,0213$ ) de AC na categoria de mães com menos escolaridade (De Souza, Nampo e Pestana 2020). A estimativa de Foz do Iguaçu difere do nosso resultado, e isso pode ser devido a dois fatores: 1) por causas de alterações econômicas e sociais que ocorreram no país (*United Nations Development Programme* 2013); 2) a existência de uma elevada heterogeneidade entre as regiões geográficas brasileiras nos quesitos de cultura, demografia e saúde (Cardoso-dos-Santos et al. 2018).

Localizamos apenas um estudo que atribuiu maior frequência (71.6%) de AC entre os nascidos de mães da faixa etária de 20-25 anos no estado do Maranhão entre o período de 2002 a 2011 (Rodrigues et al. 2014). Diferentemente, nesse estudo notamos maior RP entre as mulheres com mais de 35 anos de idade. Vários mecanismos biológicos contribuem para o risco aumentado de AC na prole: idade materna para aneuploidias e paterna para monogênicas, doenças maternas como o diabetes, fatores epigenéticos e interações gene-ambiente (Bittles e Black 2010; Shanks et al. 2016; Coppedè et al. 2016). Todavia, este estudo teve apenas análises com dados secundários sem identificação individual. Não estabelecer relações causais das AC no Maranhão.

Nos Estados Unidos, um estudo sobre diferenças raciais mostrou que o risco geral de AC foi menor em afro-americanos (risco relativo: 0,9; IC95% 0,8-0,9;  $p < 0,001$ ) quando comparado com os indivíduos brancos (Egbe 2015). Em contraste, encontramos risco aumentado para os indivíduos autodeclarados negros. É provável que a diferenças encontrada tanto para a raça/cor como para as outras categorias tenham relação com a completude do SINASC. Um estudo brasileiro determinou que a completude geral do SINASC foi de 97,41% e a detecção de AC teve completude de 95,24% na região Nordeste no período de 2006 a 2010 (Oliveira et al. 2015), e nos Estados Unidos a completude é de 100% em 2016 (World Bank 2020). Uma outra possível razão para diferenças entre o Brasil e o EU, é o limitado número de grupos étnicos-raciais incluídos e o baixo número de AC selecionadas pelos americanos (Canfield et al. 2014; Egbe 2015).

Uma pesquisa de base-populacional em São José do Rio Preto, São Paulo, observou que as AC mais prevalentes foram os defeitos cardíacos (11,2%; IC95% 7,3%-16,9%) entre 2011 a 2012 (Oliveira-Brancati et al. 2020). Em contraste, no presente trabalho notamos que as AC do sistema osteomuscular e nervoso foram mais prevalentes. Os autores Oliveira-Brancati et al. (2020), apresentam um estudo de caso-controle muito informativo (análises de polimorfismos). Porém, usaram uma pequena amostra e a análise retrospectiva foi de um período muito antes do Zika vírus.

Recentemente, em uma pesquisa no estado de Oyo, Nigéria, os autores sugerem a necessidade do estabelecimento de um sistema de vigilância de AC ao nascimento para aumentamos a conscientização sobre a incidência e os fatores de riscos para AC em país em desenvolvimento, como o Brasil e a maioria dos países africanos (Ajao e Adeoye 2019).

No Maranhão, houve redução da TMI, com aumento na TMI por AC. Para o período 2001 a 2016, o aumento médio anual da TMI por AC foi de 0,07/1.000 ( $p < 0.0002$ ). Uma redução média anual estatisticamente significativa (taxa: 0,03/1.000;  $p < 0,0001$ ) também foi observada em outro estudo brasileiro entre o período de 1996 a 2008 (Siedersberger-Neto et al. 2012). Nossos resultados corroboram com o estudo de França et al. (2017), onde os autores observaram que as AC no Brasil são a segunda causa de mortalidade em menores de cinco anos de idade no ano de 2015 (taxa: 3,06/1.000). Ainda em 2015, a prematuridade (4,2/1.000) era a primeira causa de mortalidade em menores de cinco no Maranhão (França et al. 2017).

Um estudo anterior realizado em Pernambuco, observou uma tendência crescente na taxa de mortalidade perinatal (1,76/1.000,  $p = 0,005$ ). No entanto, não foi encontrada redução significativa na taxa de mortalidade fetal ( $p = 0,55$ ) entre o período de 1993 a 2003 (Arruda et al. 2008). Os autores notaram que 41% dos óbitos dos menores de um ano eram por malformações do sistema circulatório (Q20-Q28). Os resultados de Arruda et al. (2008) para Pernambuco se assemelham aos nossos achados. Nós encontramos maior taxa de mortalidade perinatal (1,82/1.000, CI95% 1,22-1,84). Em contraste, uma regressão linear com dados do SIM para a cidade de Pelotas, RS, mostrou que a taxa de mortalidade por AC não teve redução estatisticamente significativa ( $\beta = -0,01/1.000$ , IC95% -0,04 a -0,02;  $p = 0,41$ ) no período de 1996 a 2008 (Gomes e Costa 2012).

A partir dos resultados das nossas análises espaciais, temporais e revisão da literatura, somos levados a acreditar que os *clusters* de AC observados no centro e sul maranhense tem relação com subnotificação, fatores sociodemográficos, ação teratogênica (a ser investigado

futuramente) que possivelmente ocorrem em cada região do Maranhão. Na revisão sistemática observamos que tanto as distribuições das prevalências e dos fatores de riscos de AC era de maneira heterogênea (Rodrigues et al. 2014; Quental et al. 2015; Lima et al. 2018; Cristovam et al. 2019).

Este estudo possui algumas limitações. Por exemplo, seria interessante avaliar através de um estudo prospectivo as etiologias envolvidas no risco de AC na população, local de residência do pai e da mãe (se a moradia é próxima de uma área de risco teratogênico?), diagnósticos de variantes patogênicas possivelmente relacionadas às AC selecionadas e a detecção do grau de consanguinidade. Outra limitação foi que devido ao último censo do IBGE ter sido realizado em 2010 (censo em atraso), não foi possível correlacionar os dados socioeconômicos com os dados do SINASC e SIM. Caso contrário, seria possível verificar se os *Clusters* e *Outliers* de AC são mais concentrados em municípios com alta ou baixa renda, ou naqueles com alto ou baixo Índice de IDH. Todavia, esse é um estudo de base populacional e todas as análises foram baseadas em dados online do site DATASUS (<https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>). Ressaltamos que as variáveis de interesses sociodemográficas foram coletas no DATASUS com base no local de residência da mãe.

Em conclusão, este estudo ecológico sugere aumento na prevalência de AC ao nascimento e crescente taxa de mortalidade infantil por AC, provavelmente relacionados com a melhora no registro. Finalmente, é importante considerar que o perfil epidemiológico e as taxas de AC no Maranhão estão envolvidas com suas particularidades genéticas, geográficas e socioeconômicas da região. Nessa perspectiva, os dados do DATASUS são necessários para os formuladores de políticas de saúde voltadas para atender os indivíduos e famílias afetadas por AC.

## **CAPÍTULO VIII**

---

### **CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**



## 7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Na primeira parte deste estudo, nós retratamos o perfil epidemiológico das AC ao nascimento com ferramentas de monitoramento espaço-temporal. Sugerimos a necessidade da criação dentro do DATASUS de um departamento exclusivo para vigilância de AC. Nesse sentido, as pesquisas minuciosas são importantes para gerar uma base robusta de dados epidemiológicos e genéticos. Depois que a base estiver fortemente alicerçada, a epidemiologia vem com métodos para identificar se as ocorrências de AC estão aumentando ou diminuindo a níveis populacionais e locais (Bermejo-Sánchez et al., 2018). Acreditamos que os objetivos primários dos bancos de dados é registrar e aprimorar a qualidade global dos dados através de pesquisas colaborativas.

Na segunda parte desse estudo, focamos na distribuição de pesquisas sobre AC no Brasil, e além da heterogeneidade observada, foi identificado apenas um trabalho com o perfil epidemiológicos de AC na capital do Maranhão. A literatura mostra que a maioria dos relatos de AC estão no Nordeste e Sudeste, com maior número de registros em São Paulo. Esperamos analisar esses dados numa meta-análises para identificar vieses de riscos entre os registros, testar o grau de heterogeneidade e confiabilidade dos estudos selecionados.

Detectamos maior prevalência de nascimentos vivos com AC em 2016 (62,0/10.000 nascimentos), mostramos associação de AC com algumas variáveis de risco disponíveis no SINASC, e a existência de aglomerados espaciais de AC na região Sul e na região Centro maranhense. Obsevamos diminuição na taxa de mortalidade infantil (TMI) para o período 2001-2016, e acréscimo na TMI por AC para o período estudado. Também notamos maior taxa de mortalidade perinatal e maior número de mortes por AC na região Norte do estado Maranhão. As AC mais obsevadas nesse estudo entre nascidos vivos foram as do sistema osteomuscular, e os defeitos cardíacos foram os que causaram mais mortes em menores de um ano de idade.

Ainda como perspectiva, utilizando o próprio DATASUS e dados hospitalares (estudo com delineamento de caso-controle entre as cinco regiões do Maranhão), pretendemos aplicar métodos genéticos e epidemiológicos para entender os mecanismos relacionados com o nascimento e mortalidade por AC. Futuramente, pretendemos manter o banco de dados sobre AC no Maranhão, reportar fatores teratogêncos envolvidos, além de melhorarmos a prevenção primária e secundária. Nessa perspectiva, poderemos compartilhar com o governo nas esferas municipais, estaduais, federal e também com outros pesquisadores dados que poderão auxiliar na alocação de recursos financeiros para os cuidados com os indivíduos afetados por AC e vigilância. Nesse sentido, o compartilhamento dos registros de AC é crucial para as estimativas do ônus real (econômico e social) sobre a população.

## **CAPÍTULO VX**

---

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ajao A.E., Adeoye I.A. (2019). Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in Ogbomoso, Nigeria. *BMC Pediatrics* 19(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1471-1>.
- Allanson J.E., Biesecker L.G., Carey J.C., Hennekam R.C.M. (2009). Elements of morphology: Introduction. *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A (1):2-5. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32601>.
- Almeida I.M.L.M., Ramos C.V., Rodrigues D.C., Sousa A.C., et al. (2018). Clinical and epidemiological aspects of microcephaly in the state of Piauí, Northeastern Brazil, 2015–2016. *Jornal de Pediatria* 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.04.013>.
- Andrade A.N., Alves R.M.A., Toralles M.B.P. (2018). Perfil epidemiológico de anomalias congênitas no Estado da Bahia. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2018; 17: 287-291.
- Baldacci S., Gorini F., Santoro M., Pierini A., Minichilli F., Bianchi F. (2018). Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiologia & Prevenzione* 42 (3-4 Suppl 1):1-34. <https://doi.org/10.19191/EP18.3-4.S1.P001.057>.
- Barros A.P.M.M. (2018). **Perfil epidemiológico e distribuição espacial dos nascimentos com anomalias congênitas, Paraná, 2008 a 2015: um estudo ecológico**. (Dissertação de Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Paraná, p.204.
- Bermejo-Sánchez E., Botto L.D., Feldkamp M.L., Groisman B., Mastroiacovo P. (2018). Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSR perspective. *Journal of Community Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0387-z>.
- Bermejo-Sánchez E., Posada-Paz M. (2017). Congenital Anomalies: Cluster Detection and Investigation. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview* 535-557. [http://doi:10.1007/978-3-319-67144-4\\_29](http://doi:10.1007/978-3-319-67144-4_29).
- Bittles A. H., Black M. L. (2010). The impact of consanguinity on neonatal and infant health. *Early Human Development* 86(11): 737-741. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.003>.
- Biesecker L.G. (2010). An introduction to standardized clinical nomenclature for dysmorphic features: the Elements of Morphology project. *BMC Medicine* 8(1): 8-56. <http://doi:10.1186/1741-7015-8-56>.
- Blencowe H., Moorthie S., Darlison M.W., Gibbons S., Modell B. (2018a). Methods to estimate access to care and the effect of interventions on the outcomes of congenital disorders. *Journal of Community Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0359-3>.
- Blencowe H., Moorthie S., Petrou M., Hamamy H., Povey S., Modell B. (2018b). Rare single gene disorders: estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. *Journal of Community Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0376-2>.
- Braddock S.R., Lipinski R.J., Carey J.C. (2020). 40<sup>th</sup> Annual David W Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis: Abstracts of the 2019 Annual Meeting. *American Journal of Medical Genetics Part A* 182: 877-942. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61514>.
- Brasil. Ministério da Saúde (2012) **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_atencao\\_basica\\_32\\_prenatal.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf). Acesso em 21 de abril de 2020.

- Brasil. Ministério da Saúde (2011) **Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo**, 72. Brasília. Disponível em: <http://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/sites/>. Acessado em 06 de abril de 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde (2009) **Manual de Vigilância do Óbito Infantil e Fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal**. Brasília. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia\\_obito\\_infantil\\_fetal.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_obito_infantil_fetal.pdf)>. Acesso em de 18 de maio de 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde (2014b) Portaria nº20. Torna pública a decisão de incorporar a oximetria de pulso - teste do coraçãozinho, a ser realizado de forma universal, fazendo parte da triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde - SUS. **Ministério da Saúde**, Brasília. Acesso em: 21 de abril de 2020. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov/2014/prt0020\\_10\\_06\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov/2014/prt0020_10_06_2014.html).
- Bronberg R., Schuler-Faccini L., Virginia R., Alfaro E., Dipierri J. (2014). Spatial and temporal analysis of infant mortality from congenital malformations in Brazil (1996-2010). *Journal of Community Genetics* 5(3): 269-82. <https://doi.org/10.1007/s12687-013-0170-0>.
- Bronberg R., Groisman B., Bidondo M.P., Barbero P., Liascovich R. (2020). Birth prevalence of congenital anomalies in the City of Buenos Aires, Argentina, according to socioeconomic level. *Journal of Community Genetics* 1-9. <https://doi.org/10.1007/s12687-019-00449-0>.
- Canfield M. A., Mai C. T., Wang Y., O'Halloran A., Marengo L. K., Olney R. S. (2014). The Association Between Race/Ethnicity and Major Birth Defects in the United States, 1999–2007. *American Journal of Public Health*, 104(9): e14–e23. <https://doi.org/10.2105/ajph.2014.302098>.
- Cardoso-dos-Santos A.C., Boquett J., Oliveira M.Z., Callegari-Jacques S.M et al. (2018). Twin Peaks: A spatial and temporal study of twinning rates in Brazil. *PLoS One* 13(7): e0200885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200885>.
- Cardoso-dos-Santos A.C., Ramallo V., Zagonel-Oliveira M., Veronez M.R., Navarro P., Monlleó I.L., Schuler-Faccini L. (2020). An invincible memory: what surname analysis tells us about history, health and population medical genetics in the Brazilian Northeast. *Journal of Biosocial Science* 1-16. <https://doi.org/10.1017/s0021932020000127>.
- Carey J. C. (2011). The clinical delineation of malformation syndromes: Historical prospective and future direction. *American Journal of Medical Genetics Part A* 155(9): 2066-2068. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.34193>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Announcement. (2017). World Birth Defects Day – March 3, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 66:195. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr6607a4>. Accessed 8 January 2017.
- Coppedè F. (2016). Risk factors for Down syndrome. *Archives of Toxicology* 90 (12):2917–2929. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1843-3>.
- Corry P.C. (2014). Consanguinity and prevalence patterns of inherited disease in the UK Pakistani community. *Human Heredity* 77:207-216. <https://doi.org/10.1159/000362598>.
- Cristovam M.A., Dallago T.D., Fiori C.M.M.C., Sandrini F., Rover M.M.S., Cristovam M.A.S., Bresolin A.C. (2019). Frequency of congenital anomalies in a Neonatal Intensive Care Unit in Brazil. *Residência Pediátrica* 9: 132-137.
- De Oliveira W.K., França G.V.A., Carmo E.H., Duncan B.B., et al. (2017). Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet* 390(10097): 861-870. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31368-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31368-5).

- De Souza S., Nampo F.K., Pestana C.R. (2020). Major birth defects in the Brazilian side of the triple border: a population-based cross-sectional study. *Archives of Public Health* 78(1). <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00443-w>.
- Departamento de Informática do Sistema Único (DATASUS). (2020). Ministério da Saúde do Brasil. <http://www2.datasus.gov.br/datasus/index.php?Area=01>. Acessado em 22 de Abril de 2020.
- Durán P., Liascovich R., Barbero P., Bidondo M.P., Groisman B., Serruya S., et al. (2019). Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro. *Revista Panamericana del Salud Publica*. 43:e44. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.44>.
- Dutra L.S., Ferreira A.P. (2017). Malformações congênitas em regiões de monocultivo no estado de Minas Gerais, Brasil. *Medicina de Ribeirão Preto* 50: 285-296.
- Egbe A.C. (2015). Birth Defects in the Newborn Population: Race and Ethnicity. *Pediatrics & Neonatology* 56(3):183–188. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.10.002>.
- Ely D.M., Driscoll A.K. (2019). Infant Mortality in the United States, 2017: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File. National Vital Statistics Reports (NCHS) reports 68 (10): 1-20. [https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68\\_10-508.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68_10-508.pdf).
- Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Disponível em:<<http://www.eclamc.org/port/index.php>>. Acesso em 09 de Setembro de 2020.
- European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). (2020). Network Overview: Congenital anomalies and public health. [Accessed: 20 March 2020]. Available in: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/euroat-network/eurocat-networkoverview\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/euroat-network/eurocat-networkoverview_en).
- França E.B., Lansky S.R., Santiago M.A., Malta D.C., et al. (2017). Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 20(Suppl.1):46-60. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050005>.
- Ghosh S., Ghosh P., Dey S.K. (2014). Altered incidence of meiotic errors and Down syndrome birth under extreme low socioeconomic exposure in the Sundarban area of India. *Journal of Community Genetics* 5(2):119-124. <https://doi.org/10.1007/s12687-013-0159-8>.
- Gomes M.R.R., Costa J.S.D. (2012). Infant mortality and congenital malformations in the municipality of Pelotas, State of Rio Grande do Sul, Brazil: ecological study in the period 1996-2008. *Epidemiology and Health Services* 21 (1): 119-128. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000100012>.
- Hennekam R.C., Biesecker L.G., Allanson J.E., Hall J.G., Opitz J.M. et al. (2013). Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics Part A* 161(11):2726-2733. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.3624>.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. [cited 2020 Jan 28]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/panorama>.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010) Censo Demográfico 2010. In: Rio Janeiro. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>. Accessed 12 abril de 2020.
- Laurenti R., Siqueira A.A.F., Jorge M.H.P.M., Gotlieb S.L.D. Pimentel E.C. (2014). A Importância das anomalias congênitas ao nascer. *Journal of Human Growth and Development* 24 (3):328-338. <https://doi.org/10.7322/jhdg.88972>.
- Lima N.A., Silva S.M.M., Fernandes T.A.M., Lucena E.E.S. (2018). Perfil Epidemiológico das Malformações Congênitas em Recém-Nascidos no Estado do Rio Grande do Norte no Período de 2004 a 2011. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde* 22: 45-50.
- Mazzu-Nascimento T., Melo D.G., Morbioli G.G., Carrilho E., Vianna F.S.L. et al.


- (2017). Teratogens: a public health issue – a Brazilian overview. *Genetics and Molecular Biology* 40(2):387-397. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2016-0179>.
- Merks J.H.M., Van Karnebeek C.D.M., Caron H.N., Hennekam R.C.M. (2003). Phenotypic abnormalities: Terminology and classification. *American Journal of Medical Genetics Part A* 123(3): 211-230. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.20249>.
- Ministério da Saúde. Portaria n. 116. (2009). Institui a coleta de dados para a informação dos óbitos e nascidos vivos pelos Sistemas de Informação. **Ministério da Saúde**, Brasília, 11 fev. 2009. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2009/>. Acesso em 20 de março de 2020.
- Modell B., Darlison M.W., Moorthie S., Blencowe H., Petrou M., Lawn J. (2016). Epidemiological Methods in Community Genetics and the Modell Global Database of Congenital Disorders (MGDb). *Downloaded from UCL Discovery*: <http://discovery.ucl.ac.uk/1532179/>.
- Modell B., Darlison M.W., Lawn J.E. (2018). Historical overview of development in methods to estimate burden of disease due to congenital disorders. *Journal of Community Genetics* 9(4): 341-345. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0382-4>.
- Moorthie S., Blencowe H., Darlison M., Lawn J.E., Mastroiacovo P., Modell B. (2017). An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *Journal of Community Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s12687-017-0335-3>.
- Moorthie S., Blencowe H., Darlison M.W., Lawn J., Morris J.K., Yunnis K.A. (2018). Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide. *Journal of Community Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0384-2>.
- Nhoncane G.C, Melo D.G. (2012). Confiabilidade da declaração de nascido Vivo como fonte de informação sobre os defeitos congênitos no município de São Carlos, São Paulo, Brasil. *Ciências e Saúde Coletiva* 17:955-963.
- Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. (2016). **Thompson & Thompson - Genética Médica**. 8ª ed., Editora Elsevier, Rio de Janeiro, RJ.
- Oliveira M.M., Andrade S.S.C.A., Dimech G.S., Oliveira J.C.G. et al. (2015). Avaliação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Brasil, 2006 a 2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 24(4):629-640. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000400005>.
- Oliveira-Brancati C.I.F., Ferrarese V.C.C., Costa A.R., Fett-Conte A.C. (2019). Birth defects in Brazil: Outcomes of a population-based study. *Genetics and Molecular Biology* 43(1): 1-15. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0186>.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). (2019). Registros de defeitos congênitos estão em expansão na América Latina. Brasília. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php>. Acessado em 27 de abril de 2020.
- Paixão E.S., Rodrigues M.S., Cardim L.L., Oliveira J.F.L.C.C., Costa M.C.N., Teixeira M.G. (2019). Impact evaluation of Zika epidemic on congenital anomalies registration in Brazil: An interrupted time series analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 113(9): e0007721. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007721>.
- Quental O.B., Paula A.B., Antão J.Y.F.L., Batista H.N.T.B., et al. (2015). Congenital Malformations: a Prevalence Study in the City of Sousa, Paraíba, Between 2012 and 2014. *International Archives of Medicine* 5: 1-10.
- Ramos A.P., Oliveira M.N.D., Cardoso J.P. (2008). Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. *Revista de Saúde Comunitária* 4(1): 27-42. [online]. Acesso 20 outubro 2020. <http://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/118>.

- Ribeiro I.G., Andrade M.R., Silva J.M., Silva Z.M., Costa M.A.O., Vieira M.A.C.S., Saad E. (2018). Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 27(1):e20163692. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000100002>.
- Rodrigues L.S., Lima R.H.S., Costa L.C., Batista R.F.L. (2014). Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 23(2): 295-304. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000200011>.
- Sanlaville D., Verloes A. (2007). CHARGE syndrome: an update. *European Journal of Human Genetics* 15(4): 389-399. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201778>.
- Santos S., Kok F., Weller M., Paiva F.R.L., Otto P.A. (2010). Inbreeding levels in Northeast Brazil: strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genetics and Molecular Biology* 33(2): 220-223.
- Schuler-Faccini L., Sanseverino M., Vianna F., Silva A., Larrandaburu M. et al. (2016). Zika virus: A new human teratogen? Implications for women of reproductive age. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 100(1):28-30. <https://doi.org/10.1002/cpt.386>.
- Shanks A., Odibo A., Macones G., Cahill A., Goetzinger K. (2016). Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *American Journal of Perinatology* 34(03): 217-222. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585410>.
- SIAT. Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos. (2020). Disponível em:<http://gravidez-segura.org/medicamentos.php>. Acesso em: 10 maio de 2020.
- Siedersberger-Neto P. S., Zhang L., Nicoletti D., Barth F.M. (2012). Infant mortality due to congenital malformations in Brazil, 1996-2008. *The journal of the Medical Association of Rio Grande do Sul* 56 (2): 129-132.
- SIEM. Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo. (2020). Disponível em: <http://www.siem.ufrgs.br/home.html>. Acesso em: 14 de maio de 2020.
- Solomon B.D. (2011). VACTERL/VATER Association. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6(1): 56. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-56>.
- Spranger J. (2013). Syndromes A, syndromes B, syndromes C. *American Journal of Medical Genetics Part A* 161(1):228-229. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35442>.
- Taruscio D., Baldi F., Carbone P., Neville A.J., Rezza G., et al. (2017). Primary Prevention of Congenital Anomalies: Special Focus on Environmental Chemicals and other Toxicants, Maternal Health and Health Services and Infectious Diseases. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview* 301-322. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_18).
- Ten Kate L.P. (2012). Genetic risk. *Journal of Community Genetics* 3(3):159-166. <https://doi.org/10.1007/s12687-011-0066-9>.
- Tucker F.D., Morris J.K., Neville A., Garne E., Kinsner-Ovaskainen A., Rissmann A.K. (2018). EUROCAT: an update on its functions and activities. *Journal of Community Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0367-3>.
- United Nations Development Programme. (2013). O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Brasília. [https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com\\_content&id=19153](https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&id=19153).
- Vianna F.S.L., Kowalski T.W., Fraga L.R., Sanseverino M.T., Schuler-Faccini L. (2017). The impact of thalidomide use in birth defects in Brazil. *European Journal of Medical Genetics* 60 (1):12-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.015>.
- Vinceti M., Malagoli C., Malavolti M., et al. (2016). Does maternal exposure to benzene and PM10 during pregnancy increase the risk of congenital anomalies? a population-based case-control study. *The Science of the Total Environment* 541 (2016):444-450 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.051>.

- WHO. World Health Organization (2016) Congenital anomalies. Fact sheet No 370, updated. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>. Accessed: 26 November 2020.
- WHO. World Health Organization. (2019). Global health observatory data repository. Number of deaths: WORLD by cause. Accessed: 15 October 2019. [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/).
- WHO. World Health Organization. (2020). Regional Office for South-East Asia. Addressing birth defect Accelerating progress towards the unfinished task of MPG4. 1-4. Available:[http://origin.searo.who.int/entity/health/addressing\\_birth\\_defects](http://origin.searo.who.int/entity/health/addressing_birth_defects). [Accessed: 20 March 2020].
- World Bank. (2020). Completeness of birth registration (%) - United States and Brazil. Available in: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.REG.BRTH.ZS>. [Accessed: 11 September 2020].
- Xie D., Yang T., Liu Z., Wang H. (2016). Epidemiology of Birth Defects Based on a Birth Defect Surveillance System from 2005 to 2014 in Hunan Province, China. *PLoS One* 11(1): e0147280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147280>.



# ANEXO I – Declaração de Nascido Vivo (DNV) atual



**República Federativa do Brasil**  
**Ministério da Saúde**  
1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE

## Declaração de Nascido Vivo

**I** Identificação do Recém-nascido

1 Nome do Recém-nascido

---

2 Data e hora do nascimento

2 Data \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

3 Sexo  M - Masculino  F - Feminino  I - Ignorado

4 Peso ao nascer \_\_\_\_\_ em gramas

5 Índice de Apgar \_\_\_\_\_ 1º minuto \_\_\_\_\_ 5º minuto \_\_\_\_\_

6 Detectada alguma anomalia ou defeito congênito? Caso afirmativo, usar o bloco anomalia congênita para descrevê-las  
 1 Sim  2 Não  9 Ignorado

**II** Local da ocorrência

7 Local da ocorrência  1 Hospital  2 Outros estab. saúde  3 Domicílio  4 Outros  9 Ignorado

8 Estabelecimento \_\_\_\_\_ Código CNES \_\_\_\_\_

9 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da Mãe (rua, praça, avenida, etc) \_\_\_\_\_ Número \_\_\_\_\_ Complemento \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

11 Bairro/Distrito \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_ 12 Município de ocorrência \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_ 13 UF \_\_\_\_\_

**III** Mãe

14 Nome da Mãe \_\_\_\_\_ 15 Cartão SUS \_\_\_\_\_

16 Escolaridade (última série concluída)

Nível  0 Sem escolaridade  1 Fundamental I (1ª a 4ª série)  2 Fundamental II (5ª a 8ª série)  3 Médio (antigo 2º grau)  4 Superior incompleto  5 Superior completo  9 Ignorado

Série \_\_\_\_\_

17 Ocupação habitual (Informar anterior, se aposentada/desempregada) \_\_\_\_\_ Código CBO 2002 \_\_\_\_\_

18 Data nascimento da Mãe \_\_\_\_\_ 19 Idade (anos) \_\_\_\_\_

20 Naturalidade da Mãe \_\_\_\_\_ Município / UF (se estrangeiro informar País)

21 Situação conjugal  1 Solteira  2 Casada  3 Viúva  4 Separada judicialmente/divorçada  5 União estável  9 Ignorada

22 Raça / Cor da Mãe  1 Branca  2 Preta  3 Amarela  4 Parda  5 Indígena

Residência da Mãe

23 Logradouro \_\_\_\_\_ Número \_\_\_\_\_ Complemento \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

24 Bairro/Distrito \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_ 25 Município \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_ 27 UF \_\_\_\_\_

**IV** Pai

28 Nome do Pai \_\_\_\_\_ 29 Idade do Pai \_\_\_\_\_

**V** Gestação e parto

30 Gestações anteriores

30 Histórico gestacional

▪ Nº gestações anteriores \_\_\_\_\_ ▪ Nº de partos vaginais \_\_\_\_\_ ▪ Nº de cesáreas \_\_\_\_\_ ▪ Nº de nascidos vivos \_\_\_\_\_ ▪ Nº de perdas fetais / abortos \_\_\_\_\_

31 Gestação atual

Idade Gestacional \_\_\_\_\_

31 Data da Última Menstruação (DUM) \_\_\_\_\_

32 Nº de semanas de gestação, se DUM ignorada \_\_\_\_\_

Método utilizado para estimar  1 Exame Físico  2 Outro método  9 Ignorado

33 Número de consultas de pré-natal \_\_\_\_\_  99 Ignorado

34 Mês de gestação em que iniciou o pré-natal \_\_\_\_\_  99 Ignorado

35 Tipo de gravidez  1 Única  2 Dupla  3 Tripla ou mais  9 Ignorado

36 Parto

36 Apresentação  1 Cefálica  2 Pélvica ou Podálica  3 Transversa  9 Ignorado

37 O Trabalho de parto foi induzido?  1 Sim  2 Não  9 Ignorado

38 Tipo de parto  1 Vaginal  2 Cesáreo  9 Ignorado

39 Cesáreo ocorreu antes do trabalho de parto iniciar?  1 Sim  2 Não  9 Não se aplica  9 Ignorado

40 Nascimento assistido por  1 Médico  2 Enfermeira Obstetriz  3 Parteira  4 outros  9 Ignorado

**VI** Anomalia congênita

41 Descrever todas as anomalias ou defeitos congênitos observados

---



---

**VII** Preenchimento

42 Data do preenchimento \_\_\_\_\_ 43 Nome do responsável pelo preenchimento \_\_\_\_\_ 44 Função  1 Médico  2 Enfermeiro  3 Parteira  4 Func. Cartório  5 Outros (assine)

45 Tipo documento  1 CNES  2 CRM  3 COREN  4 RG  5 CPF \_\_\_\_\_ 46 Nº do documento \_\_\_\_\_ 47 Órgão emissor \_\_\_\_\_

**VIII** Cartório

48 Cartório \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_ 49 Registro \_\_\_\_\_ 50 Data \_\_\_\_\_

51 Município \_\_\_\_\_ 52 UF \_\_\_\_\_

**ATENÇÃO: ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO**

O Registro de Nascimento é obrigatório por lei.

Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.

Versão 01/10 - 1ª Impressão 01/2010

**Anexo II – Classificação Internacional de Doença: CID-10ª Revisão (Capítulo XVII - Malformações congênicas, deformidades e anomalias Cromossômicas, Q00-Q99).**

<b>Código</b>	<b>Descrição</b>	<b>Código</b>	<b>Descrição</b>
<b>D18.0</b>	Hemangioma de qualquer localização;	<b>Q35.7</b>	Fenda da úvula;
<b>Q00.0</b>	Anencefalia;	<b>Q35.8</b>	Fenda palatina não especificada, bilateral;
<b>Q00.1</b>	Craniorraquisquise;	<b>Q35.9</b>	Fenda palatina não especificada ,unilateral;
<b>Q00.2</b>	Iniencefalia;	<b>Q36.0</b>	Fenda labial bilateral;
<b>Q01.0</b>	Encefalocele frontal;	<b>Q36.1</b>	Fenda labial mediana;
<b>Q01.1</b>	Encefalocele nasofrontal;	<b>Q36.9</b>	Fenda labial unilateral;
<b>Q01.2</b>	Encefalocele occipital;	<b>Q37.0</b>	Fenda bilateral do palato duro com fenda labial;
<b>Q01.8</b>	Encefalocele de outras localizações;	<b>Q37.1</b>	Fenda unilateral do palato duro mole com fenda labial;
<b>Q01.9</b>	Encefalocele não especificada;	<b>Q37.2</b>	Fenda bilateral do palato mole com fenda labial;
<b>Q02</b>	Microcefalia;	<b>Q37.3</b>	Fenda unilateral do palato mole com fenda labial;
<b>Q02.9</b>	Hidrocefalia congênita não especificada;	<b>Q37.4</b>	Fenda bilateral dos palatos duros e moles com fenda labial;
<b>Q05.0</b>	Espinha bífida cervical com hidrocefalia;	<b>Q37.5</b>	Fenda unilateral dos palatos duro e mole com fenda labial;
<b>Q05.1</b>	Espinha bífida torácica com hidrocefalia;	<b>Q37.8</b>	Fenda bilateral do palato com fenda labial, não especificada;
<b>Q05.2</b>	Espinha bífida lombar com hidrocefalia;	<b>Q37.9</b>	Fenda unilateral do palato com fenda labial, não especificada;
<b>Q05.3</b>	Espinha bífida sacra com hidrocefalia;	<b>Q38.2</b>	Macroglossia;
<b>Q05.4</b>	Espinha bífida não especificada, com hidrocefalia;	<b>Q38.3</b>	Outras malformações congênicas da língua;
<b>Q05.5</b>	Espinha bífida cervical, sem hidrocefalia;	<b>Q42.2</b>	Ausência, atresia e estenose congênita do ânus, com fístula;
<b>Q05.6</b>	Espinha bífida torácica, sem hidrocefalia;	<b>Q42.3</b>	Ausência, atresia e estenose congênita do ânus, sem fístula;
<b>Q05.7</b>	Espinha bífida lombar, sem hidrocefalia;	<b>Q66.0</b>	Pé torto equinovaro;
<b>Q05.8</b>	Espinha bífida sacra, sem hidrocefalia;	<b>Q66.1</b>	Pé torto calcaneovaro;
<b>Q05.9</b>	Espinha bífida não especificada;	<b>Q66.4</b>	Pé torto calcaneovalgo;

<b>Q11.0</b>	Anoftalmia: olho cístico;	<b>Q67.0</b>	Assimetria facial;
<b>Q11.1</b>	Outras formas de anoftalmia;	<b>Q67.1</b>	Deformidade facial por compressão;
<b>Q11.2</b>	Microftalmia;	<b>Q71.0</b>	Ausência congênita completa do(s) membro(s) superior(es);
<b>Q11.3</b>	Macroftalmia;	<b>Q71.1</b>	Ausência congênita do braço e antebraço, com mão presente;
<b>Q12.0</b>	Catarata congênita;	<b>Q71.2</b>	Ausência congênita do antebraço e da mão;
<b>Q35.0</b>	Fenda bilateral do pálato duro;	<b>Q71.3</b>	Ausência congênita da mão e de dedo(s);
<b>Q35.1</b>	Fenda unilateral do palato duro;	<b>Q72.0</b>	Ausência congênita completa do(s) membro(s) inferior(es);
<b>Q35.2</b>	Fenda bilateral do palato mole;	<b>Q72.1</b>	Ausência congênita da coxa e da perna com pé presente;
<b>Q35.3</b>	Fenda unilateral do palato mole;	<b>Q72.2</b>	Ausência congênita da perna e do pé;
<b>Q35.4</b>	Fenda bilateral dos palatos duro e mole;	<b>Q72.3</b>	Ausência congênita do pé e de artelho(s);
<b>Q35.5</b>	Fenda unilateral dos palatos duro e mole;	<b>Q82.0</b>	Linfedema hereditário;
<b>Q35.6</b>	Fenda mediana do palato;	<b>Q90.9</b>	Síndrome de Down não especificada.

Fonte: Extraído e adaptado de Barros 2018.

# Anexo III – Declaração de Óbito (DO)

**República Federativa do Brasil**  
**Ministério da Saúde**  
**1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE**

## Declaração de Óbito

---

**I CANTÃO**

1) Cantão Código 2) Registro 3) Data

4) Município 5) UF 6) Cemitério

7) Tipo de Óbito 8) Cód. Ob. Hora 9) RIC 10) Naturalidade

11) Nome do falecido

12) Nome do pai 13) Nome da mãe

**II IDENTIFICAÇÃO**

14) Data de nascimento 15) Idade Anos completos Meses de 1 ano Dias Horas Minutos Ignorado 16) Sexo M - Masc. F - Feme. 17) Raça/cor 1 - Branco 2 - Preto 3 - Amarelo 4 - Pardo 5 - Indígena

18) Estado civil 1 - Solteiro 2 - Casado 3 - Viúvo 4 - Separado judicialmente 5 - União consensual 6 - Ignorado 19) Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 - Nenhuma 2 - De 1 a 3 3 - De 4 a 7 4 - De 8 a 11 5 - 12 e mais 6 - Ignorado 20) Ocupação habitual e ramo de atividade (Em especialidade, colocar a ocupação habitual anterior) Código

**III RESIDÊNCIA**

21) Logradouro (Rua, praça, avenida etc.) Código Número Complemento 22) CEP

23) Bairro/Distrito Código 24) Município de residência Código 25) UF

**IV OCORRÊNCIA**

26) Local de ocorrência do óbito 1 - Hospital 2 - Outros estabelec. 3 - Domicílio 4 - Via pública 5 - Curso 6 - Ignorado 27) Estabelecimento Código

28) Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida, etc.) Número Complemento 29) CEP

30) Bairro/Distrito Código 31) Município de ocorrência Código 32) UF

**V FETAL OU MENOR QUE 1 ANO**

**PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO - INFORMAÇÕES SOBRE A MÃE**

33) Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe Código 34) Número de filhos tidos (Caso não se saiba, ignorar) Nascidos vivos Nascidos mortos

35) Idade 36) Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 - Nenhuma 2 - De 1 a 3 3 - De 4 a 7 4 - De 8 a 11 5 - 12 e mais 6 - Ignorado 37) Tipo de parto 1 - Útero 2 - Duplo 3 - Tripla mãe 4 - Ignorado 38) Tipo de parto 1 - Vaginal 2 - Cesáreo 3 - Ignorado 39) Morto em relação ao parto 1 - Antes 2 - Durante 3 - Depois 4 - Ignorado 40) Passo ao nascer 41) Num. da Decl. de Nascidos Vivos

**VI CONDIÇÕES E CAUSAS DO ÓBITO**

**OBITOS EM MULHERES**

42) A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto? 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado 43) A morte ocorreu durante o puerpério? 1 - Sim até 42 dias 2 - Sim de 43 dias a 1 ano 3 - Ignorado

**ASSISTÊNCIA MÉDICA**

44) Exame complementar? 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado 45) Cirurgia? 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado 46) Necropsia? 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

**CAUSAS DA MORTE**

**PORTE I**  
 Descreva no espaço reservado que se aplica ao diagnóstico por ICD-10 a causa da morte.  
 a) Descreva como consequência de:  
 b) Descreva como consequência de:  
 c) Descreva como consequência de:  
 d) Descreva como consequência de:

**PORTE II**  
 Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não estejam incluídas em cada uma acima.

**VII MÉDICO**

47) Nome do médico 48) CRM 49) O médico que assina atendeu ao falecido? 1 - Sim 2 - Suscrito 3 - IML 4 - SVO 5 - Outros

50) Meio de contato (Telefone, fax, e-mail etc.) 51) Data do atestado 52) Assinatura

**VIII CAUSAS EXTERNAS**

**PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (informações de caráter estritamente epidemiológico)**

53) Tipo 1 - Acidente 2 - Suicídio 3 - Homicídio 4 - Outros 5 - Ignorado 54) Acidente do trabalho 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado 55) Fonte de informação 1 - Ministério da Saúde 2 - Hospital 3 - Família 4 - Outros 5 - Ignorado

56) Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência

**IX LOCALIDADE DO MÉDICO**

57) SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO Logradouro (Rua, praça, avenida etc.) Código

58) Declarante 59) Testemunhas

Versão 09/06-01