

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

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

Luzivan Costa Reis^I , Márcia Helena Barbian^{II} , Augusto César Cardoso-dos-Santos^{III} , Elis Vanessa de Lima Silva^I , Juliano André Boquett^{IV} , Lavínia Schuler-Faccini^{I,IV,V} 

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 Locais de Associação Espacial (LISA) e o Índice Global de Moran I, e mapas interativos foram gerados. Variáveis de interesse demográficas, gestacionais e neonatais disponíveis no SINASC foram descritas no grupo dos recém-nascidos com ACs. *Resultados:* Neste estudo, foram incluídos 1.831.830 nascidos vivos, 6.110 com ACs (33,4/10 mil). 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 esse desfecho. *Conclusão:* A prevalência ao nascimento de nascidos com ACs 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.

^IPrograma de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

^{II}Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

^{III}Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde – Brasília (DF), Brasil.

^{IV}Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

^VServiço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Instituto Nacional de Genética Médica – Porto Alegre (RS), Brasil.

Autora correspondente: Lavínia Schuler-Faccini, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Bento Gonçalves, 95.000, CEP: 91501-970, Campus do Vale, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

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

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 2001 to 2016. To describe demographic, gestational and neonatal variables of interest. *Methods:* Ecological, population-based study, using secondary data from the Live Birth Information System (SINASC). Annual prevalence of total and per-group CAs was calculated. Spatial analyzes were based on the Local Indicators of Spatial Association (LISA) and the Moran I Index, and interactive maps were generated. Demographic, gestational and neonatal variables of interest available from SINASC were described in the group of newborns with CAs. *Results:* 1,831,830 live births, 6,110 with CAs (33.4/10,000) were included. Higher frequencies occurred in more recent years. Spatial clusters have been observed in specific years. The prevalence of newborns 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 major human defects (3%). The temporal peak of records in 2015/2016 is probably related to the increase in CAs caused by gestational infection by the 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 the establishment of CA surveillance programs.

Keywords: Congenital abnormalities. Ecological studies. Live birth. Teratogenic dangers.

INTRODUÇÃO

Anomalias congênitas (ACs) são alterações que ocorrem nos processos embrionários e estão presentes ao nascimento¹, em razão de fatores genéticos, ambientais ou pela combinação de ambos². 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)^{2,3}. Mundialmente, estima-se que de 2 a 3% de todos os nascidos vivos apresentem alguma anormalidade morfológica clinicamente significativa (anomalias maiores)⁴, sendo muitas delas passíveis de prevenção em diferentes níveis^{1,5}.

As ACs constituem importante componente da mortalidade infantil na América Latina e no Caribe, sendo a segunda causa de óbitos em crianças menores de cinco anos⁶. No Brasil, representam a segunda causa de mortalidade infantil, ficando atrás apenas de prematuridade⁷, com ocorrência 2,71/mil crianças menores de um ano de idade entre os anos de 2006 e 2010⁸.

Na literatura, há diversos estudos apresentando as frequências de ACs em diferentes regiões do Brasil, mas em estados específicos do Norte e do Nordeste essas análises ainda são escassas⁹. O estado do Maranhão, por exemplo, está exposto a situações de risco, como a presença endêmica do vírus Zika; a elevada prevalência de hanseníase e o consequente uso de talidomida¹⁰; a taxa de consanguinidade maior que a média brasileira¹¹; e a possível baixa ingestão de ácido fólico por mulheres em idade reprodutiva¹². 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. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar as prevalências de ACs ao nascimento, bem como a distribuição espacial e temporal dessas em nascidos vivos. Como objetivo secundário, o presente estudo visou descrever as variáveis de interesse 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 *on-line* pelo Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Os dados disponíveis provêm do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), do Sistema Único de Saúde (SUS), cuja fonte é a Declaração de Nascido Vivo (DNV), documento de preenchimento obrigatório em todo o Brasil¹³. 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 Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)¹⁴. 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. Posteriormente, foram 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 de ACs ao nascimento 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”. Depois, multiplicaram-se as prevalências por 10 mil e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados a partir da distribuição de Poisson¹⁵.

Neste estudo, 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:

- Idade materna (< 35 anos ou ≥ 35 anos);
- Número de consultas pré-natais (< 7 ou ≥ 7);
- Relação marital (com ou sem companheiro estável);
- Escolaridade materna (< 12 anos de estudo ou ≥ 12 anos de estudo);
- Tipo de parto (vaginal ou cesáreo);
- Tipo de gestação (única ou gêmeos e múltiplos);

- Prematuridade (< 37 semanas ou ≥ 37 semanas);
- Sexo (masculino ou feminino);
- Cor da pele (branca, negra, parda ou indígena/ amarela);
- Peso ao nascimento (< 2500 g ou ≥ 3500 g);
- Índice Apgar no 5º minuto (< 8 ou ≥ 8).

Análises espaciais e temporais foram implementadas na linguagem R versão 3.6.0 sob a interface do RStudio. Para o desenvolvimento das ferramentas de visualização, foi necessária a utilização de vários pacotes do R, dos quais cabe destacar o *shiny*¹⁶, 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 I¹⁷. 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; e valores positivos 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) e a dependência espacial em nível local (Anselin)¹⁸, que determinam a contribuição individual de cada área para o 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 a 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 tipo de anomalia, a serem apresentados nos mapas ou séries temporais. Esses aplicativos são dirigidos a 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.

Neste estudo, 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, o presente estudo foi realizado em concordância com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que rege as pesquisas com seres humanos.

RESULTADOS

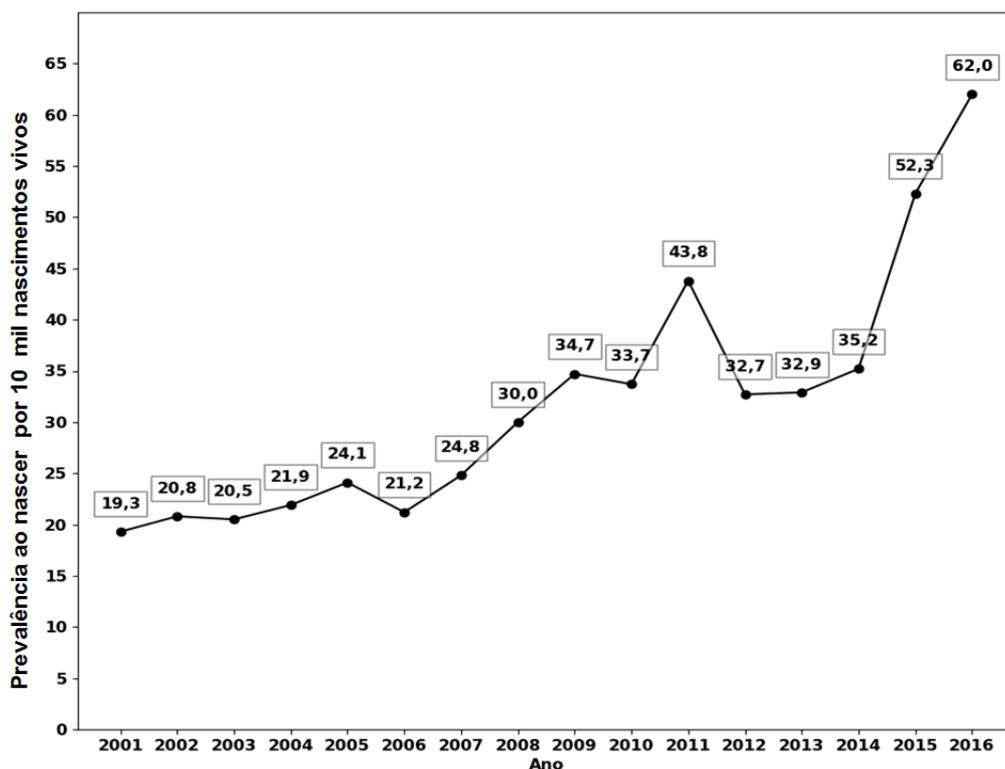
No período de 2001 a 2016, foram registrados 1.934.958 nascidos vivos no estado do Maranhão. Destes, 6.110 nasceram com ACs e 103.128 (5%) foram excluídos da análise, pois o campo de ACs constava como “ignorado”. Dessa forma, o número total de nascimentos considerado no denominador foi de 1.831.830. A prevalência de ACs ao nascimento foi de 33,4/10 mil (IC95% 29,3 – 37,4). Observou-se um aumento nos registros ao longo dos anos,

crescendo de 19,3/10 mil em 2001 para 62,0/10 mil em 2016 (Figura 1). Particularmente, os anos de 2015 e 2016 apresentaram os maiores valores.

A Figura 2 mostra diferenças entre municípios vizinhos com aglomerados de ACs com altos valores de I_i (Índice Global de Moran) 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 ACs em relação aos municípios da sua vizinhança, no ano de 2016 (Figura 2D).

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

Na Tabela 2, observam-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.

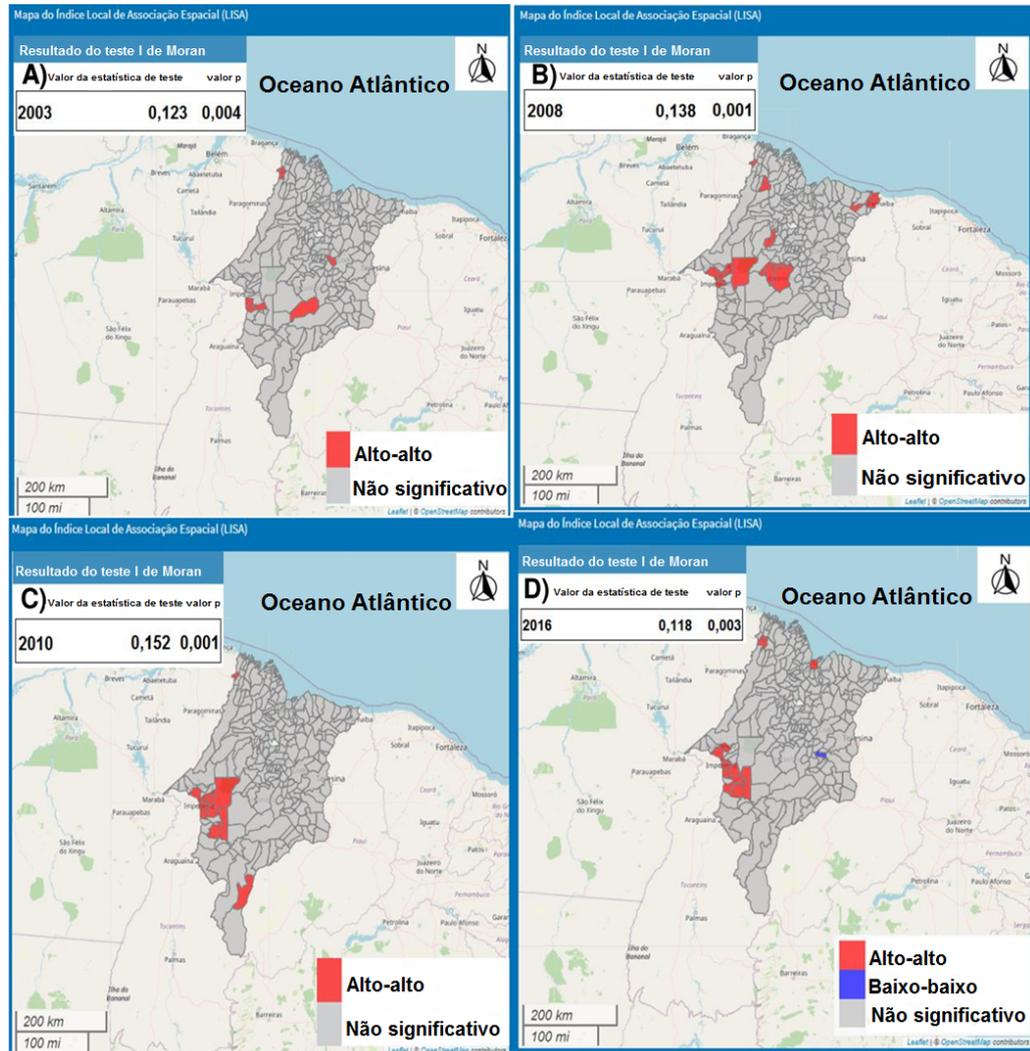


Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2019.

Figura 1. Distribuição temporal das prevalências de anomalias congênitas no Maranhão, período de 2001 a 2016.

DISCUSSÃO

Na série de anos aqui estudada, observou-se 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 razão do número de casos de microcefalia congênita causada pelo vírus Zika, além de uma possível maior atenção às malformações congênitas de uma maneira geral, também motivadas pela teratogenicidade do vírus Zika¹⁹. Como fica evidente na Figura 1, há “salto” de notificações a partir do ano de 2015. Mesmo assim, a prevalência total nesses 15 anos de observação é em torno de



A figura apresenta apenas os anos com índice de correlação espacial de LISA (Moran I) significativo para o período analisado. Figura 2. Análise da distribuição geográfica dos agrupamentos de prevalência de nascidos vivos com anomalias congênitas no estado do Maranhão.

um décimo do esperado para a espécie humana em geral (2 – 3%)⁴. Parte dessa diferença com outros estudos internacionais se deve ao tipo de anomalia registrada e até mesmo à qualidade de registro. Por exemplo, um estudo acompanhou a evolução do correto preenchimento de defeitos congênitos 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 anteriores²⁰. Estados como São Paulo e Rio Grande do Sul, onde há projetos especiais de sensibilização e capacitação dos profissionais que descrevem e codificam as ACs, mostram prevalências mais altas e mais aproximadas do esperado para a espécie humana²⁰.

Uma das particularidades que deve ser considerada é o fato de a DNV ser preenchida logo após ao nascimento, o que permite, sobretudo, que ACs facilmente visíveis ao nascimento sejam diagnosticadas^{9,13}. Isso se observa no presente trabalho, assim como em outros estudos no Brasil^{19,21,22}, em que anomalias do sistema musculoesquelético, secundadas pelas anomalias do sistema nervoso central, são as mais frequentemente registradas^{19,22-24}. Essas anomalias são de fácil identificação em ultrassons de rotina no pré-natal ou no exame físico. Em contraposição, cardiopatias congênitas aparecem bem menos em registros que incluem apenas dados neonatais, mas são muito maiores quando se analisam registros de mortalidade

Tabela 1. Prevalência por grupo de anomalias congênitas disponíveis no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos no estado do Maranhão, no período de 2001 a 2016, a cada 10 mil nascimentos vivos.

Classificação dos tipos de anomalias congênitas	n	Prevalência (IC95%)
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)	8	0,0 (0,0 – 0,0)
Ausência, atresia ou estenose do intestino delgado (Q41)	7	0,0 (0,0 – 0,0)

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

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

Tabela 2. Prevalência de anomalias congênitas conforme variáveis de interesse disponíveis no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos no estado do Maranhão, no período de 2001 a 2016, a cada 10 mil nascimentos vivos.

Variáveis	n	Prevalência (IC95%)	Razão de prevalência (IC95%)	Valor p
Idade da mãe				
< 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
Consultas no pré-natal				
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	
Estado civil				
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	
Escolaridade				
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	
Tipo de parto				
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
Tipo de gravidez				
Única	5.930	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
Tempo de gestação				
≤ 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	
Sexo				
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	
Raça/Cor				
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
Peso ao nascer				
< 2500 g	1.447	115,7 (107,7 – 123,8)	4,29 (2,82 – 6,52)	< 0,001
≥ 2500 g	4.634	27,3 (10,7 – 44,0)	1,00	
Apgar 5º minuto				
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	
Total	6.110	33,4 (29,3 – 37,4)	-	-

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

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

infantil²⁵. No Brasil, particularmente a partir de 2015, os registros das ACs do sistema nervoso começaram a ter especial atenção durante e após a epidemia do vírus Zika²⁶.

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, do qual destacamos as seguintes características:

- É baseado em hospitais, muitos dos quais terciários, para onde são derivados nascimentos de alto risco e com diagnóstico pré-natal de ACs;
- O registro das malformações congênicas pode ser até o momento da alta hospitalar e é feito por profissional treinado para tanto;
- Há um sistema de controle de qualidade realizado por um centro coordenador com qualificação do dado quando incompleto⁹.

Outros estudos de prevalências de ACs ao nascimento no Brasil mostram resultados heterogêneos, também com tendência de aumento nos anos mais recentes — por exemplo, em São Luiz, Maranhão (34/10 mil em 2002 e 75/10 mil em 2011)²². Diferenças geográficas entre estados são mais marcantes, variando de 20/10 mil (Rio Branco, Acre) a 160/10 mil (São Paulo)^{20-25,27-28}.

As razões das diferenças geográficas de prevalências tanto no Maranhão quanto no Brasil podem ser consequências das diferenças populacionais (genéticas, ancestralidade) e ambientais^{11,12,29}, e devem ser melhor investigadas em estudos futuros. Entretanto, quando são aglomerados que ocorreram em anos específicos e que não se repetem em anos posteriores, uma possível explicação é que, em eventos raros e em populações pequenas, o nascimento adicional de uma única criança com AC pode impactar na frequência do ano em questão.

Cardoso-dos-Santos et al. observaram aglomerados espaciais de ACs no Maranhão, encontrando-os isolados, principalmente, nas regiões Sul e Centro maranhense, em um estudo que usou a análise de sobrenomes como um marcador de consanguinidade¹¹. Encontrar aglomerados ou isolados pode ser um ponto inicial para a identificação de populações em que características demográficas podem elevar a presença de uma síndrome genética (os chamados “isolados genéticos”) ou identificar um teratógeno ambiental específico³⁰⁻³².

Chamamos a atenção para as associações positivas entre presença de ACs e algumas variáveis estudadas disponíveis no SINASC, concordantes com as literaturas brasileira e internacional^{3,12,21,30}. 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, o baixo peso ao nascimento e o baixo índice de Apgar³⁰. Surpreendentemente, outras variáveis consideradas de proteção, por exemplo, escolaridade materna, relação marital estável e maior número de consultas no pré-natal, apresentaram prevalência maior nos registrados com ACs (Tabela 2). Uma hipótese para explicar esse achado seria de que essas mulheres teriam mais acesso a serviços de saúde e, possivelmente, melhor diagnóstico das anomalias³⁰.

Nesse 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 quanto das ACs. Dessa forma, não foram possíveis análises mais sofisticadas, procurando interações entre essas variáveis assim como entre as variáveis por análise multivariada.

Em conclusão, registramos as linhas de base de frequências de ACs no Maranhão, mostrando aumento nos registros entre 2001 e 2016. Mostramos associação de ACs com algumas variáveis de risco e a existência de aglomerados espaciais de ACs no Sul e no Centro maranhense. Este estudo pode servir como base para implementação de protocolos de vigilância ativa e prospectiva dessas 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* 2014; 36(2): 243-50. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdt048>
2. Santos S, Kok F, Weller M, Paiva FRL, Otto PA. Inbreeding levels in Northeast Brazil: strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genet Mol Biol* 2010; 33(2): 220-3. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572010005000020>
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. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0179>
4. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Lawn DJ, Mastroiacovo P, Morris JK, et al. An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *J Community Genet* 2018; 9(4): 347-62. <https://doi.org/10.1007/s12687-017-0335-3>
5. Modell B, Darlison MW, Malherbe H, Moorthie S, Blencowe H, Mahaini R, et al. Congenital disorders: epidemiological methods for answering calls for action. *J Community Genet* 2018; 9(4): 335-40. <https://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: e2. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.2>
7. Brasil. Saúde Brasil 2018: Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasil: Ministério da Saúde; 2019.
8. Bronberg R, Schuler-Faccini L, Ramallo V, 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. <https://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): 1756-65. <https://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): 12-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.015>
11. Cardoso-dos-Santos AC, Ramallo V, Zagonel-Oliveira M, Veronez MR, Navarro P, Monlleó IL, 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; 1-16. <https://doi.org/10.1017/S0021932020000127>
12. Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV, Rocha-Azevedo LM, Moorthie S, Alberg C, Chowdhury S, et al. Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: Examining the case for neural tube defects in Brazil. *J Community Genet* 2014; 5(2): 147-55. <https://doi.org/10.1007/s12687-013-0165-x>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - Sistema de Notificações sobre Nascidos Vivos [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2019 [acessado em 22 ago. 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>
14. Organização Mundial da 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; 2008. [acessado em 13 abr. 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060203>
15. Bégau B, Martin K, Abouelfath A, Tubert-Bitter P, Moore N, Moride Y. Any easy-to-use method for approximate Poisson confidence limits. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(3): 213-6. <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 [Internet]. 2020 [acessado em 13 abr. 2019]. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>
17. Bivand RS, Pebesma EJ, Gómez-Rubio V, Pebesma EJ. Applied spatial data analysis with R. Nova York: Springer; 2008. v. 747248717.
18. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association – LISA. *Geo Analysis* 1995; 27(2): 93-115. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>
19. Silva JH, Terças ACP, Pinheiro LCBP, França GVA, Atanaka M, Schüller-Faccini L. Perfil das anomalias congênicas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016. *Epidemiol Serv Saúde* 2018; 27(3): 1-10. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000300017>
20. Nicola PDR, Cernach MCSP, Perez ABA, Brunoni D. A utilização da Internet na notificação dos defeitos congênicos na Declaração de Nascido Vivo em quatro maternidades públicas do Município de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2010; 26(7): 1383-90. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000700017>
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): 925-33. <https://doi.org/10.1590/1806-93042019000400010>
22. Rodrigues LS, Lima RHS, Costa LC, Batista RFL. Características das crianças nascidas com malformações congênicas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23(2): 296-303. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000200011>
23. Lima NA, Silva SMM, Santos MM, Fernandes TAM, Lucena EES. Perfil Epidemiológico das Malformações Congênicas 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. <https://doi.org/10.4034/RBCS.2018.22.01.06>
24. Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalência de Anomalias Congênicas e fatores associados em Recém-Nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. *Rev Paul Pediatr* 2017; 35(1): 33-8. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00002>
25. Luz GG, Karam SM, Dumith SC. Anomalias congênicas no estado do Rio Grande do Sul: análise de série temporal. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22: e190040. <https://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. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000400004>
27. Reis AT, Santos RSS, Mendes TAR. Prevalência de malformações congênicas no município do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2000 e 2006. *Rev Enferm* [Internet] 2011 [acessado em 19 abr. 2019]; 19(3): 364-8. Disponível em: <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. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0741>
29. Lima LMM, Melo ACO, Vianna RPT, Moraes RM. Análise espacial das anomalias congênicas do sistema nervoso. *Cad Saúde Colet* 2019; 27(3): 257-63. <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 Supl. 1): 1-34. <https://doi.org/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): 121-8. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1002/bdra.23481>

Recebido em: 30/06/2020

Revisado em: 06/12/2020

Aceito em: 07/12/2020

Pré-print em: 17/12/2020

Contribuição dos autores: Luzivan C. R., Lavinia S. e Márcia H. B. participaram da concepção do estudo, coleta, análise, interpretação dos dados e redação do manuscrito. Augusto C. C., Elis V. L. S. e Juliano A. B. 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.

