

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

IGOR RAFAELL CAMARGOS WELTER

**TENDÊNCIA TEMPORAL DA MORBIDADE E DA MORTALIDADE PERINATAL
POR MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO PERÍODO DE 2008 A 2018 NO
MUNICÍPIO DE PATOS DE MINAS - MG**

**PATOS DE MINAS
2019**

IGOR RAFAELL CAMARGOS WELTER

**TENDÊNCIA TEMPORAL DA MORBIDADE E DA MORTALIDADE PERINATAL
POR MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO PERÍODO DE 2008 A 2018 NO
MUNICÍPIO DE PATOS DE MINAS - MG**

Trabalho apresentado à Faculdade Patos de Minas, como requisito parcial para a conclusão de graduação em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Bruno Tolentino
Caixeta
Coorientadora: Prof.^a Ma. Adriele Laurinda
Silva

**PATOS DE MINAS
2019**

IGOR RAFAELL CAMARGOS WELTER

**TENDÊNCIA TEMPORAL DA MORBIDADE E DA MORTALIDADE PERINATAL
POR MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO PERÍODO DE 2008 A 2018 NO
MUNICÍPIO DE PATOS DE MINAS - MG**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Patos de Minas
como requisito para obtenção do grau de Biomedicina – FACULDADE PATOS DE
MINAS

_____ de _____ 2019

Prof. ORIENTADOR

Prof.^a EXAMINADOR (A)

Prof.^a EXAMINADOR (A)

Aprovado ()

Reprovado ()

“Tenho pensamentos que, se pudesse revelá-los e fazê-los viver, acrescentariam nova luminosidade às estrelas, nova beleza ao mundo e maior amor ao coração dos homens.”

(Fernando Pessoa)

TENDÊNCIA TEMPORAL DA MORBIDADE E DA MORTALIDADE PERINATAL POR MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO PERÍODO DE 2008 A 2018 NO MUNICÍPIO DE PATOS DE MINAS - MG

TEMPORAL TREND OF MORBIDITY AND PERINATAL MORTALITY BY CONGENITAL MALFORMATION IN THE PERIOD 2008-2018 IN PATOS DE MINAS - MG

Igor Rafaell Camargos Welter¹

Adrielle Laurinda Silva²

Bruno Tolentino Caixeta³

RESUMO

As malformações congênitas (MC) classificam-se por um processo negativo de formação, anormal e intrínseco do desenvolvimento. Decorrem de fenômenos hereditários, adquiridos ou etiológicos. O presente trabalho objetivou-se identificar padrões de tendências na série temporal de morbimortalidade perinatal por MC no município de Patos de Minas – MG. Considerou-se identificar através de estudo epidemiológico com delineamento observacional, descritivo e quantitativo do tipo série temporal, avaliar e publicar a prevalência, a partir de dados secundários disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde da mesma cidade. A prevalência das MC foi de 1,48%, sendo o sistema osteomuscular o mais prevalente (29,12%) seguido pelas malformações do sistema circulatório (14,39%). Apresentou-se maior prevalência nos neonatos do sexo masculino. A tendência temporal de óbitos foram crescentes. Salienta-se sobre a necessidade de mais estudos com uma maior série temporal ao longo dos próximos anos a fim de confirmar a hipótese e as causas desta tendência crescente dos óbitos associados às malformações congênitas.

Palavras chave: Malformação Congênita. Morbimortalidade perinatal. Recém-Nascidos. Prevalência. Patos de Minas.

ABSTRACT

Congenital malformations (CM) are classified by a negative process of formation, abnormal and intrinsic development. They result from hereditary, acquired or etiological phenomena. The present work aimed to identify trend patterns in the time series of perinatal morbidity and mortality by CM in the municipality of Patos de Minas

¹ Graduando em Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas (FPM) 2019. E-mail: igor.camargos@hotmail.com.

² Docente do curso de Biomedicina pela FPM com graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de Patos de Minas (UNIPAM), especialista em Manipulação Magistral Alopática e Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). E-mail: adrielle_silva147@hotmail.com.

³ Docente do curso de Biomedicina pela FPM com graduação em Biomedicina pela Universidade de Uberaba (UNIUBE), Mestrando em Imunologia e Parasitologia Aplicadas pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). E-mail: brcaixeta@yahoo.com.br.
Endereço: Faculdade Patos de Minas – FPM. Rua Major Gote, 1408 – Centro. Patos de Minas – MG. CEP: 38.700-001.

- MG. It was considered to identify through epidemiological study with observational, descriptive and quantitative time series, to evaluate and publish the prevalence, from secondary data provided by the Municipal Health Department of the same city. The prevalence of CM was 1.48%, with the musculoskeletal system being the most prevalent (29.12%) followed by circulatory system malformations (14.39%). Higher prevalence was found in male newborns. The temporal trend of deaths was increasing. We stress the need for further studies with a longer time series over the next few years in order to confirm the hypothesis and causes of this growing trend in deaths associated with congenital malformations.

Keywords: Malformation congenital. Perinatal Morbimortality. Newborns. Prevalence. Patos de Minas.

1. INTRODUÇÃO

Usualmente são utilizados termos que definem as malformações congênitas (MC), como defeitos (DC) e/ou anomalias (AC), que justificam um processo negativo na formação. Um processo anormal e intrínseco do desenvolvimento que podem ou não estarem presentes ao nascimento, por seu reconhecimento e suas manifestações estender-se ao longo dos anos, decorrente a sua causa, sendo hereditária ou adquirida, seja ela funcional ou estrutural, por fenômenos etiológicos e adentrando também na perspectiva de acometimento por mecanismos patogênicos, como é descrito nas trissomias (FERNÁNDEZ, 2005; GUERRA, *et al.*, 2008; DUARTE, 2009; NUNES, 2010; NHONCANSE, *et al.*, 2014; COSME; LIMA; BARBOSA, 2017).

Referindo, ainda de acordo com as classificações, Pereira, *et al.* (2008) e Nunes (2010), classificam as malformações como maiores e menores que é especificada de acordo com sua gravidade. As MC citadas como menores não há importância médica, cirúrgica e/ou estética, já as malformações maiores interferem em defeitos graves funcionais, estéticos ou anatômicos que podem resultar a morte.

Segundo estudos, Pereira, *et al.* (2011), indicam a possibilidade de influência da saúde mental materna em incidências de MC. Os riscos aumentam em portadoras de transtornos psiquiátricos, principalmente esquizofrenia, dados comparados às mães sem histórico de transtornos mentais. Tal relação de malformação pode estar associada ao uso de medicamentos antipsicóticos, precárias condições socioeconômicas, abuso de substâncias (drogas, álcool, tabaco, entre outras) concomitantes ao uso de medicações, e fatores relacionados ao estilo de vida pessoal (SCHÜLER-FACCINI, *et al.*, 2002; LEVY, 2005 e WESTIN, 2013).

Os registros epidemiológicos solidificam estes casos e representam um importante meio de acesso aos dados específicos, como o início dessa vigilância e os

primeiros registros de MC após o reconhecimento do efeito da talidomida no final dos anos de 1960, acerca das formas de prevenção como a vacinação contra Rubéola e o enriquecimento da farinha com ácido fólico (LUQUETTI; KOIFMAN 2009).

Quanto a persistência e a necessidade de vigilância continuada, Morris, *et al.* (2018), cita como exemplo de tal importância, o recente aumento de microcefalia na América do Sul durante o primeiro trimestre de gravidez de mães infectadas pelo vírus Zika.

A diferenciação de malformações sejam elas estruturais, oftalmológicas, cardiovasculares, comportamentais, cerebrais, alterações do crescimento e até simultâneas, sofrem um impacto importante e grandioso frente não só a sociedade mas também um desafio aos familiares e aos profissionais que estarão responsáveis pelo tratamento, quando houver (PEREIRA, *et al.*, 2008).

De acordo com Carvalho, *et al.* (2006), o despreparo emocional e até mesmo mental para tais situações são capazes de desencadear uma série de consequências. Há repercussões negativas no meio familiar, quando no período gestacional o medo ao assumir uma anomalia, interfere na vida do casal evidenciando, significativamente, a necessidade de elucidação das variadas incógnitas que surgem ao receberem a notícia.

É conhecido, atualmente, cerca de 40% das causas de MC, segundo o ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas), dentro deste conceito são dispostos vários meios para que seja evitado situações negativas no processo de formação embrionária, seja por meio de boa alimentação, ensino programado pré concepção e durante a gestação com o conhecimento de certas infecções maternas durante a gravidez (Vírus Zika, Rubéola, Toxoplasmose, Citomegalovírus, etc.) bem como o uso de vacinas para proteção.

Baseado nessas informações supracitadas, este estudo justifica-se pela necessidade considerável em identificar, avaliar e publicar a prevalência e os índices estabelecidos com sua total relevância às malformações congênitas, considerando a escassez de informação à população de mães, futuras mães e familiares, contribuindo ao meio epidemiológico e orientando a tomada de decisões futuras em políticas de saúde.

Portanto, esse trabalho teve como objetivo identificar padrões de tendências na série temporal de morbidade e de mortalidade perinatal por malformações congênitas no período de 2008 a 2018 no município de Patos de Minas – MG.

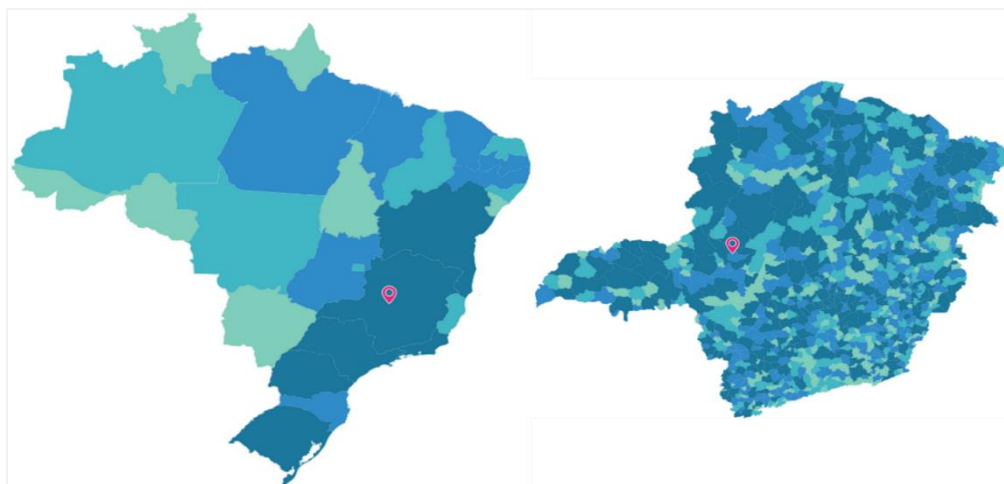
2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Delineamento de pesquisa, coleta de dados e aspectos éticos

Estudo epidemiológico com delineamento observacional, descritivo e quantitativo do tipo série temporal e de prevalência de malformações congênitas a partir de dados secundários disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Patos de Minas – MG. Uma série temporal, também denominada série histórica, é uma sequência de dados obtidos em intervalos regulares de tempo durante um período específico (EVERIT, 1995), que neste estudo foi de 2008 a 2018, perfazendo um total de onze anos.

Os dados secundários foram inventariados a partir do registro de nascidos vivos e nascidos vivos com malformações congênitas registrados no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) e óbitos gerais, perinatais e por malformações congênitas computados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do sistema DATASUS de acesso público do Ministério da Saúde.

Figura 1 - Mapa do Brasil e do estado de Minas Gerais, exemplificando a localização da região da cidade de Patos de Minas.



Fonte: IBGE

O município de Patos de Minas, pertencente a mesorregião do Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba (Figura 1), possui uma média estimada de 152.488 habitantes (IBGE, 2019) e sua densidade demográfica de 43,49 hab./km². Possui um total de 06 estabelecimentos de saúde, sendo 02 da esfera pública e 04 da esfera privada, que realizam partos no município.

As bases de dados que foram usadas neste estudo são de acesso público (omitindo a identificação dos indivíduos). Desta forma, atende aos preceitos éticos e

científicos de pesquisa envolvendo seres humanos, segundo a Resolução n.º 466 de 12 dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2012). Portanto, dispensou-se a submissão ao CEP (Comitê de Ética em Pesquisa).

2.2 Tratamento de dados e análise estatística

Inicialmente, foram determinadas as prevalências das MC, tanto de casos de óbitos como os de sobrevivência, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

Os diversos casos de malformações foram categorizados em: Q00-Q07: malformações congênitas do sistema nervoso; Q10-Q18: malformações congênitas do olho, do ouvido, da face e do pescoço; Q20-Q28: malformações congênitas do aparelho circulatório; Q30-Q34: malformações congênitas do aparelho respiratório; Q35-37: fenda Labial e fenda palatina; Q38-Q45: outras malformações congênitas do aparelho digestivo; Q50-Q56: malformações congênitas dos órgãos genitais; Q60-Q64: malformações congênitas do aparelho urinário; Q65-Q79: malformações e deformidades congênitas do sistema osteomuscular; Q80-Q89: outras malformações congênitas e Q90-Q99: anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte. Em seguida, foram determinadas suas frequências absolutas e relativas e então construídos gráficos para descrição destes resultados.

Após isso, foram determinadas as frequências absolutas e relativas das variáveis nominais: óbitos e sexos dos neonatos com malformações. Para verificar a diferenças entre as frequências de óbitos e entre o sexo masculino e feminino por cada categoria da classificação CID-10, foram aplicados testes do Qui-quadrado (X^2) com grau de significação de $p < 0,05$.

Então foram elucidadas as quantidades de nascidos vivos, nascidos com malformações congênitas, casos de óbitos gerais da população, casos de óbitos por diversas causas no período perinatal e casos de óbitos relacionados às malformações congênitas. Assim foram determinados os coeficientes de mortalidade perinatal, de morbidade e mortalidade por malformações a cada mil neonatos para cada um dos onze anos avaliados. Também foi determinado o coeficiente de letalidade por malformação em porcentagem para cada ano. As fórmulas usadas foram:

- **Coeficiente de mortalidade perinatal:** número (n^0) de óbitos perinatais / n^0 de óbitos totais da população do município X mil indivíduos.

-Coeficiente de morbidade por malformações congênitas: n^0 de casos de malformação (sobreviventes e não sobreviventes) / n^0 de nascidos no período X mil indivíduos.

-Coeficiente de mortalidade por malformações congênitas: n^0 de casos de óbitos por malformação / n^0 de nascidos no período X mil indivíduos.

-Coeficiente de letalidade (%): n^0 de casos de óbitos por malformação/ n^0 de casos de malformação (sobreviventes e não sobreviventes) no período X 100.

Já na análise da série temporal, inicialmente se faz necessário modelar o fenômeno estudado para, então, descrever o comportamento da série, fazer estimativas e, por último, avaliar quais os fatores que influenciaram o comportamento da série ao longo do tempo avaliado, buscando levantar hipóteses para definir relações de causa e efeito entre as séries (LATORRE; CARDOSO; 2001).

Para efetuar a análise da tendência temporal de 2008 a 2018 das variáveis dependentes: quantidade de nascidos vivos, de nascidos com malformações congênitas, casos de óbitos gerais, óbitos perinatais e óbitos por malformações, juntamente com seus coeficientes supracitados, efetuou-se modelos de regressão linear simples com determinação dos coeficientes de regressão β juntamente com seus Intervalos de Confiança a 95% (IC95%), coeficiente de regressão linear R, coeficiente de determinação R^2 e coeficiente R^2 ajustado com grau de significação $p < 0,05$.

O coeficiente de regressão β juntamente com seus IC95% significam o quanto as variáveis dependentes se alteraram ao longo do tempo avaliado (variável independente: 2008 a 2018). Já o valor R é uma medida do grau de dependência linear entre as duas variáveis X e Y (X: anos avaliados e Y: variáveis dependentes). O valor R^2 e R^2 ajustado medem a proporção de variação das variáveis dependentes explicadas mediante o ajuste do modelo da regressão linear simples. Após isso determinou-se o comportamento da série, se esta foi estacionária ou com tendência temporal crescente ou decrescente. A série foi considerada estacionária quando suas observações ocorreram aleatoriamente ao redor de uma média constante, ou seja, não houveram tendências. A tendência foi considerada como um comportamento crescente ou decrescente de longo prazo da série de forma não aleatória (DIGGLE, 1992). Estes comportamentos e também as equações de regressão podem ser observados nos gráficos de tendências que foram elaborados.

Para todas as análises, o nível de significância adotado foi de 5% com grau de significação de $p < 0,05$. Os dados foram tabulados em planilhas e os gráficos foram elaborados por meio do software *Excel*, da *Microsoft*. As análises estatísticas foram efetuadas com auxílio do *software* livre PSPP GNU 1.0.1 (GNU GENERAL PUBLIC LICENSE, *Version 3*, 29 June 2007).

3. RESULTADOS E DISCUÇÃO

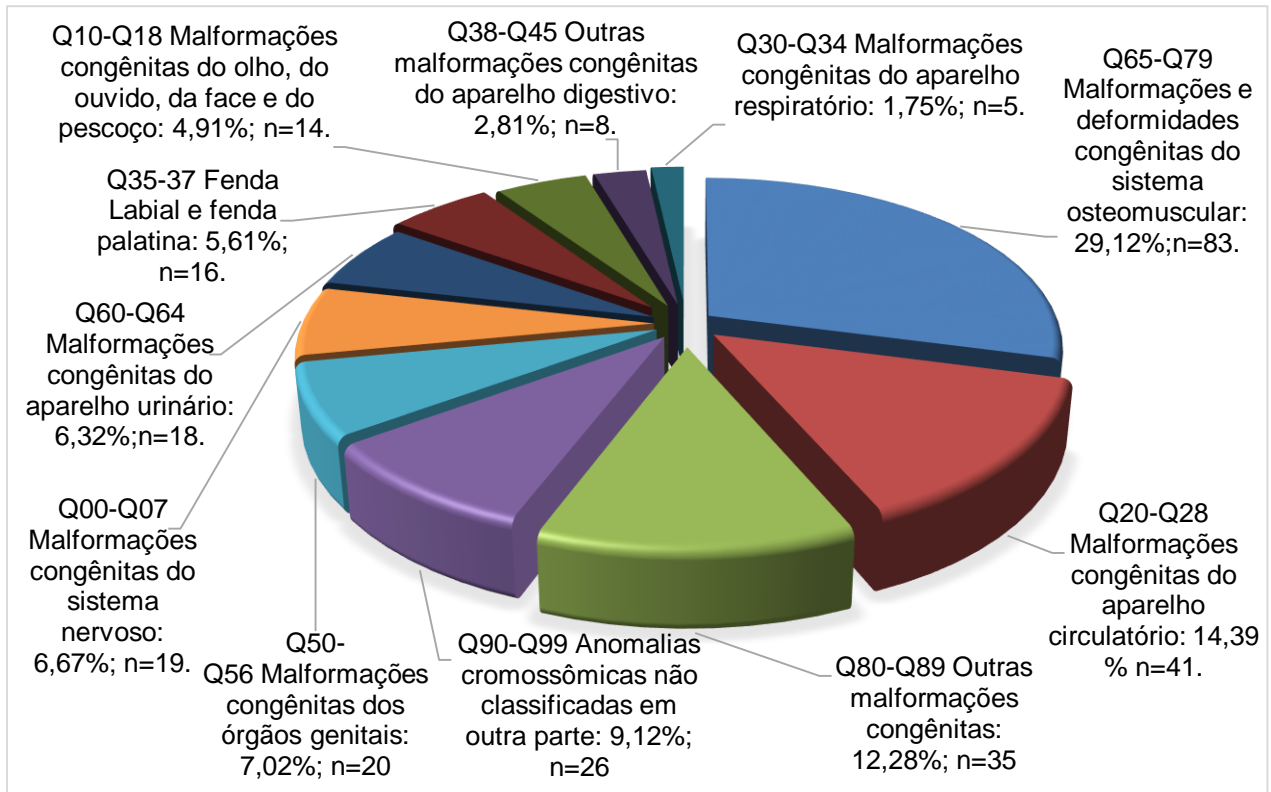
3.1 Prevalência de malformações congênitas pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) de acordo com a frequência de óbitos e do sexo dos neonatos

A prevalência das malformações congênitas foi de 1,48% das crianças nascidas na série temporal de 2008 a 2018, outras pesquisas mostraram dados menores, como em Dourados – MS (0,89%) durante cinco anos (DUARTE, 2009) e em Cáceres – MT (1,43%) durante cinco anos (REIS; FERRARI, 2014), porém, inferior se comparado a estudos por Amorim, *et al.* (2006) em Recife - PE (2,8%) e por Ramos; Oliveira; Cardoso (2008) em Jequié – BA (3,1%). No período desses onze anos foram notificados 285 casos de malformações congênitas dos 19.208 nascidos no município de Patos de Minas – MG.

O padrão de variação da prevalência de MC tem crescido de forma considerável nos últimos anos. De acordo com Singh, *et al.* (2014), a variação estende-se de 1% a 8% em todo o mundo, e fortalece a relação entre os fatores de prevalência.

As malformações e deformidades do sistema osteomuscular representaram 29,12% (n=83) das malformações notificadas no período, seguidas em ordem decrescente por: malformações do aparelho circulatório (14,39%, n=41); outras malformações não classificadas em outra parte (12,28%, n=35); anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte (9,12%, n=26); malformações dos órgãos genitais (7,02%, n=20) malformações do sistema nervoso (6,67%, n=19); malformações do aparelho urinário (6,32%, n=18); fenda labial e fenda palatina (5,61%, n=16) malformações do olho, do ouvido, da face e do pescoço (4,91%, n=14); malformações congênitas do aparelho digestivo (2,81%, n=8) e malformações do aparelho respiratório (1,75%, n=5), demonstrados no gráfico 01.

Gráfico 01 – Prevalências absolutas e relativas de malformações congênitas de acordo com a classificação CID-10 no período de 2008 a 2018 no município de Patos de Minas – MG.



Fonte: Dados da pesquisa.

No estudo apresentado, durante sua série temporal, houve predomínio de malformações do sistema osteomuscular (não classificando a especificidade da anomalia), seguida do sistema circulatório/cardiovascular. O mesmo relato apresentado em outros estudos nacionais e internacionais como Europa e Estados Unidos (GUERRA, 2006; PINTO; NASCIMENTO, 2007), Fontoura; Cardoso (2014) e por Cosme; Lima; Barbosa (2017), contradizendo os estudos em 2006 na cidade de Recife, por Amorim, *et al.* (2006), que refere maior incidência em MC no SNC, seguidas pelos sistemas osteomuscular e sistema circulatório, bem como relatado por Duarte (2009) e Reis; Ferrari (2014).

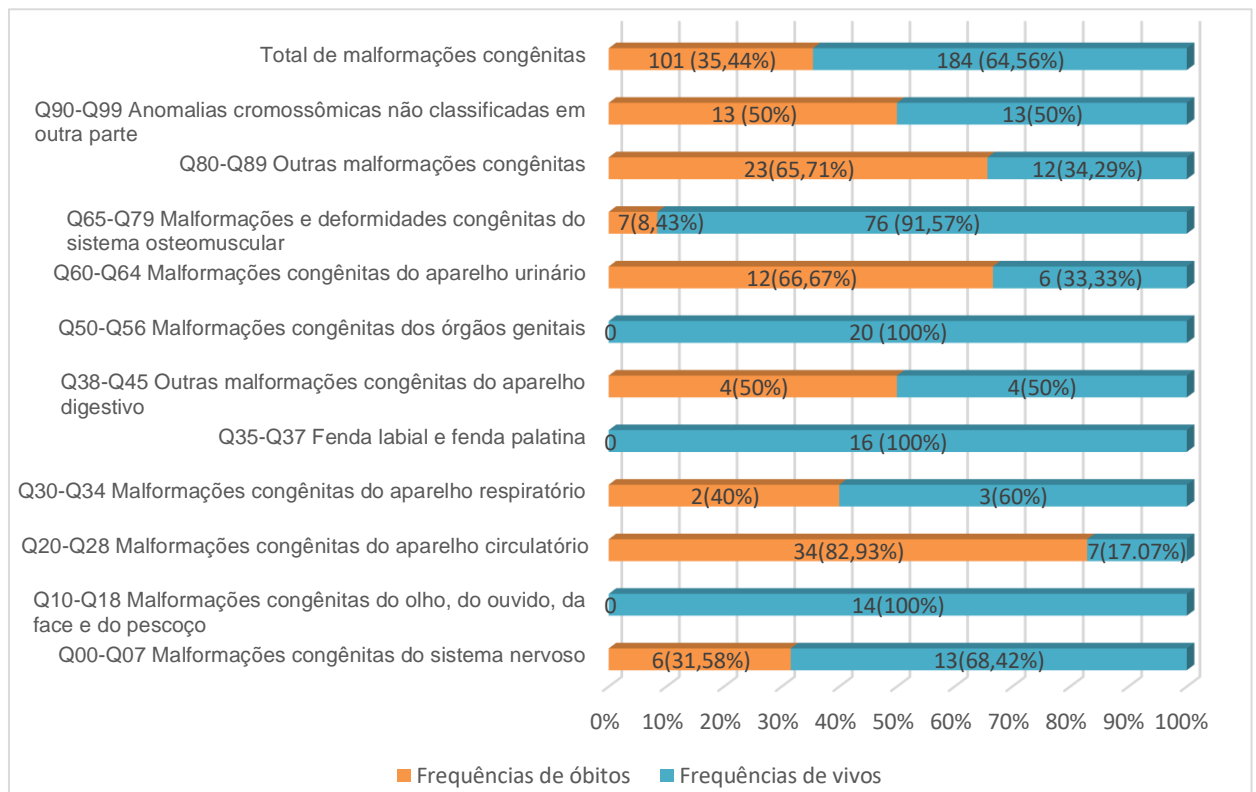
Dos 285 neonatos com malformações, 64,56% sobreviveram (n=184) e 35,44% não sobreviveram ao período perinatal (n=101), descrito também por Cosme; Lima; Barbosa (2017), divergindo o que foi descrito por Melo, *et al.* (2010) quando houve maior mortalidade (71%).

Dutra; Ferreira (2017), Kalliora, *et al.* (2018) referem a exposição precoce e pré-natal aos organofosforados um teratôgeno no desenvolvimento neurológico. DeSilva, *et al.* (2016) consideram o primeiro trimestre de gravidez um momento crítico na

ocorrência de AC, as estruturais, por exemplo, ocorrem frequentemente a erros na embriogênese.

As frequências absolutas das malformações por classificação CID-10 foram submetidas ao teste do Qui-quadrado (X^2). A hipótese alternativa testada foi de que havia diferenças nas frequências observadas de óbitos e de sobrevivência de acordo com a classificação CID-10. O valor X^2 foi de 119,34 e o valor-p foi menor que 0,001, demonstrando a aceitabilidade da hipótese alternativa. Conforme observado no gráfico 02, a prevalência de óbitos devido às malformações no sistema circulatório foi maior do que por malformações em outros órgãos e sistemas, pois representou 33,66% (n=34) dos 101 óbitos por malformações no período de 2008 a 2018.

Gráfico 02 – Prevalências relativas de óbitos e sobrevivências por malformações congênicas de acordo com a classificação CID-10 no período de 2008 a 2018 no município de Patos de Minas – MG.



Fonte: Dados da pesquisa.

Portanto, as malformações do sistema circulatório (Q20-Q28) apresentaram a maior taxa de mortalidade dentre a classificação CID-10, pois dos 41 casos destas malformações, 82,93% (n=34) tiveram óbitos. Mencionado também por Melo, *et al.* (2010) com 40% de óbitos no mesmo sistema, seguido pelo SNC com 12%. Enquanto as malformações do olho, ouvido, da face e do pescoço (Q10-Q18) juntamente com

as malformações dos órgãos sexuais (Q50-56) e as fendas labiais e palatinas (Q35-Q38) não apresentaram nenhum caso de óbito.

Os óbitos associados às malformações ou por suas complicações perinatais foi de 66,67% (n=12) no sistema urinário (Q20-Q64), de 65,71% (n=23) por outras malformações não classificadas em outra parte (Q80-89), de 50% (n=13) por anomalias cromossômicas (Q90-Q99), de 50% (n=4) por outras malformações do trato digestivo (Q38-Q45), de 40% (n=2) por malformações no aparelho respiratório (Q30-Q34), de 31,58% (n=6) por malformações no sistema nervoso (Q00-Q7) e de 8,43% (n=6) por malformações no sistema osteomuscular – conforme gráfico 02.

De acordo com o *CDC (Centers for Disease Control and Prevention)*, se as mulheres consumirem ácido fólico corretamente e suficiente durante a gravidez, podem-se prevenir até 85% das malformações do tubo neural, porém, apenas 15% dessas malformações são realmente prevenidas, em todo o mundo.

Em relação ao sexo dos neonatos, 57,89% (n=165) eram do sexo masculino e 42,11% (n=119) do sexo feminino. Por via de regra, o sexo masculino esteve interligado à maior prevalência de MC, como descrito na literatura por Guerra (2006), Duarte (2009), Melo, *et al.* (2010), Reis; Santos; Mendes (2011), Fontoura; Cardoso (2014) e Cosme; Lima; Barbosa (2017).

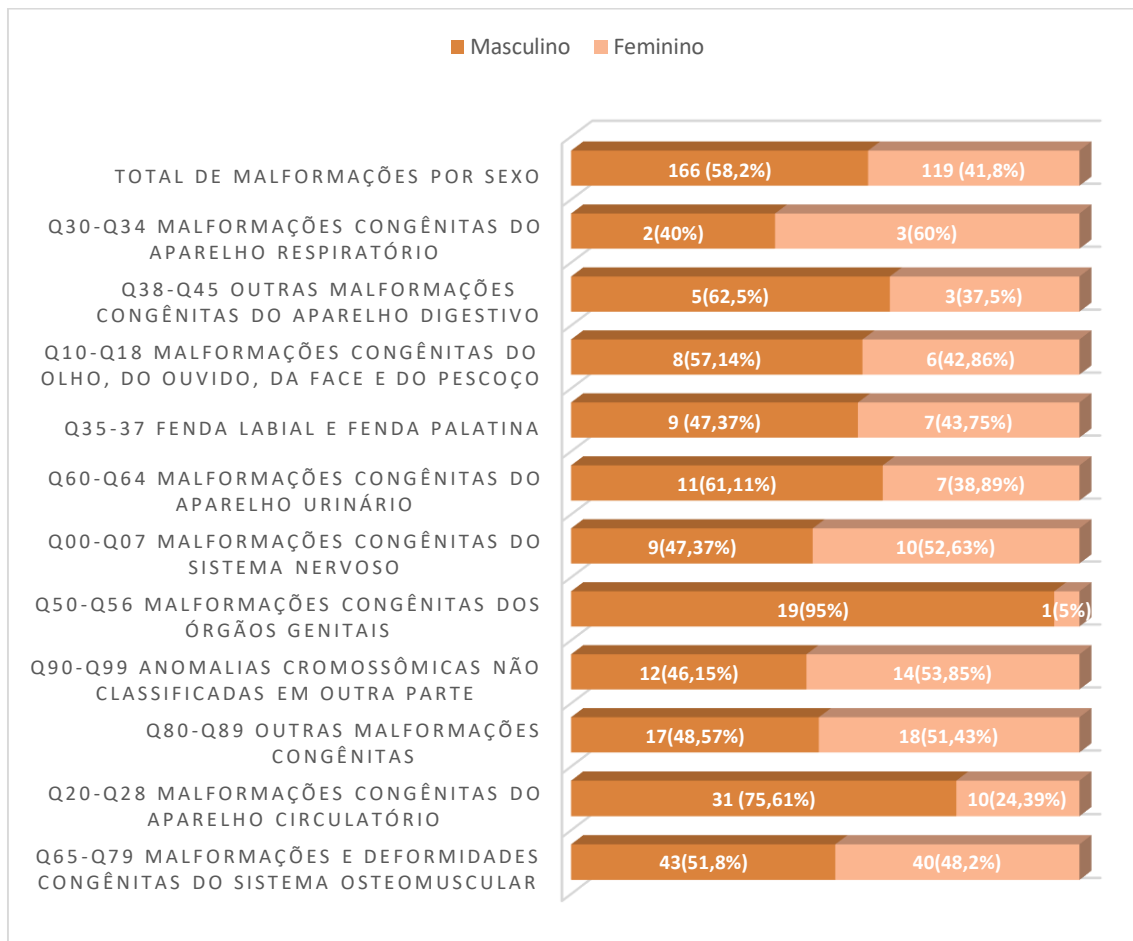
As frequências absolutas dos neonatos do sexo masculino e feminino que tinham malformações de acordo com a classificação CID-10 foram submetidas ao teste do Qui-quadrado (X^2). A hipótese alternativa testada foi de que havia diferenças nas frequências observadas de sexo masculino e feminino de acordo com a classificação CID-10. O valor X^2 foi de 22,28 com $p=0,01$, demonstrando a aceitabilidade da hipótese alternativa.

Em média, no Brasil, ocorrem três milhões de nascimentos/ano, destes, aproximadamente 60 mil são portadores de alguma MC (COSME; LIMA; BARBOSA 2017). De acordo com o sexo apresentado, o maior acometimento ao sexo masculino foi pela MC do aparelho urinário que está intimamente ligado também a MC do aparelho genital, como exposto por De Paula; Guerra (2015), exemplificando a ocorrência de tal malformação pela complexidade na formação dos órgãos internos e externos masculinos.

O gráfico 03 demonstra que os neonatos do sexo masculino foram predominantes nas malformações de órgãos sexuais (95%; n=19), nas malformações do sistema circulatório (75,61; n=31) e em outras malformações do sistema digestivo

(62,5%). Entretanto nas demais classificações CID-10, as frequências de malformações entre neonatos do sexo masculino e sexo feminino foram semelhantes – gráfico 03.

Gráfico 03 - Prevalências relativas das malformações congênicas de acordo com a classificação CID-10 por sexo no período de 2008 a 2018 no município de Patos de Minas – MG.



Fonte: Dados da pesquisa.

3.2 Coeficientes de morbidade e mortalidade perinatal por malformações congênicas

Os dados secundários desta pesquisa revelaram que no período de 2008 a 2018 nasceram 19.208 indivíduos. A análise de regressão linear demonstrou que ao longo dos onze anos, a quantidade de nascimentos aumentou significativamente conforme dados estatísticos da tabela 01 ($p < 0,05$). Visto que o coeficiente de regressão β foi de 36,71 (IC95% 23,36 – 49,85), ou seja, a quantidade de nascimentos variou em 36,71 unidades ao ano. Ao efetuar o ajuste de modelo, o coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,79, o que demonstra a alta proporção de variação dos nascimentos, demonstrados na tabela 01.

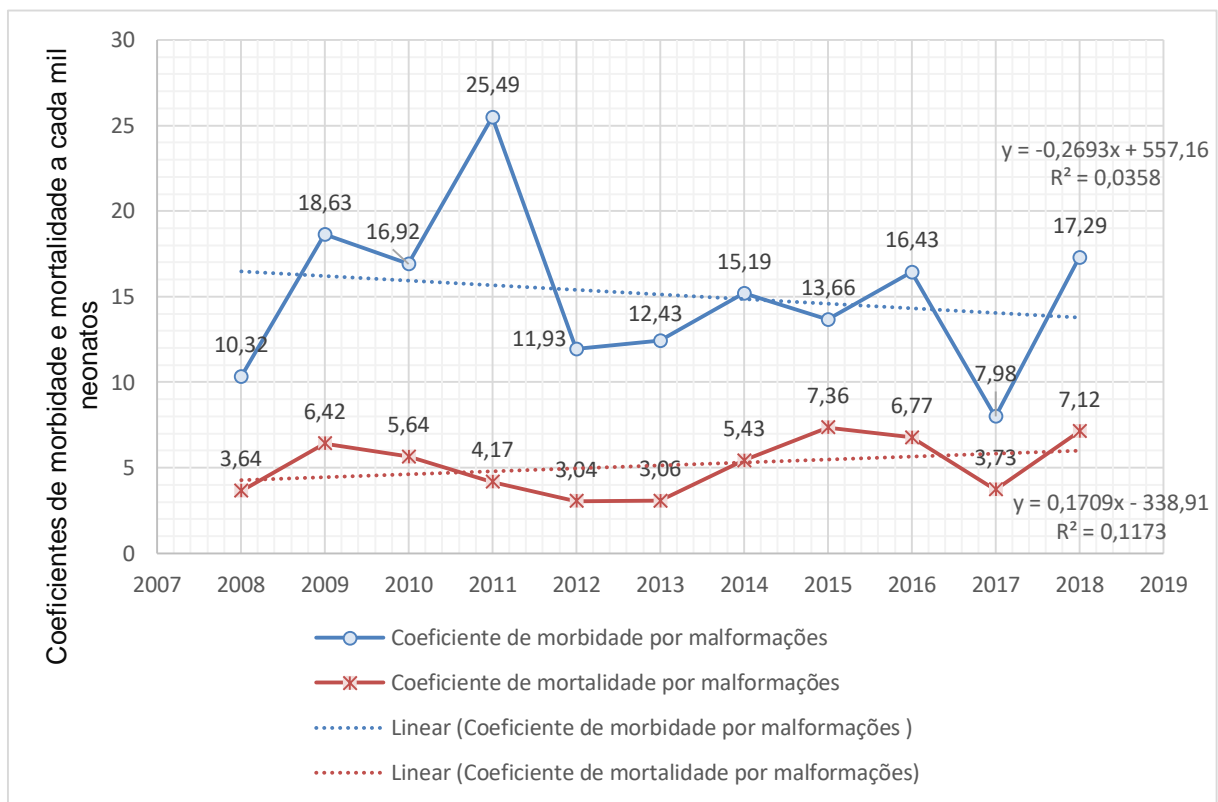
A prevalência das malformações congênitas foi de 1,48% (n=285) dos neonatos nascidos em todo período avaliado. Entretanto, o valor β foi de 0,13 (IC95% 1,65-1,90) com R^2 ajustado de -0,11 ($p=0,875$), demonstrando que a prevalência de casos com malformações de um ano para o outro variou pouco – conforme tabela 01. O mesmo ocorreu com o coeficiente de morbidade geral por malformação foi de 14,84 casos de malformações congênitas a cada mil nascidos, considerando todo período avaliado. O valor β foi de -0,24 (IC95% -1,32 - 0,80) com R^2 ajustado de -0,08 ($p=0,599$), portanto a tendência temporal ao longo de 2008 a 2018 teve um leve declínio, porém continuou estacionária, demonstrados no gráfico 04.

Conforme exposto anteriormente, 35,44% dos 285 neonatos com malformações congênitas faleceram. A fim de compreender os padrões de tendências temporais desta mortalidade se faz necessário conhecer as mortalidades gerais e aquelas ocorridas no período perinatal.

A mortalidade geral da população do município de Patos de Minas por causas diversas apresentou β de 0,72 (IC95% 3,69-22,30), R^2 ajustado de 0,47 com $p=0,012$ portanto com tendência temporal crescente. Já o coeficiente de mortalidade perinatal por cada mil casos de óbitos não variou ao longo dos 11 anos. O valor β foi de 0,05 (IC95% -1,23 – 1,54) com R^2 ajustado de -0,11 e valor p de 0,925, portanto com tendência temporal estacionária – tabela 01. O coeficiente de mortalidade por malformação foi de 5,26 casos a cada mil neonatos, porém este coeficiente também variou pouco ao longo dos anos, com coeficiente de regressão β de 0,17 (IC95% -0,18 a 0,52), R^2 ajustado de 0,02 e $p=0,3303$ – tabela 01 e gráfico 04.

Ainda na tabela 01, a quantidade de óbitos por cada ano avaliado tendeu a aumentar ao longo do período. Pois o coeficiente de regressão (β) foi de 0,54 (IC95% -0,09 – 1,09) com R^2 ajustado de 0,21 ($p=0,08$), portanto a tendência temporal de crescimento variou de forma crescente, porém sem apresentar diferenças estatísticas pelo grau de significação usado.

Gráfico 04 – Tendência temporal do coeficiente de morbidade e mortalidade por malformações a cada mil neonatos



Fonte: Dados da pesquisa.

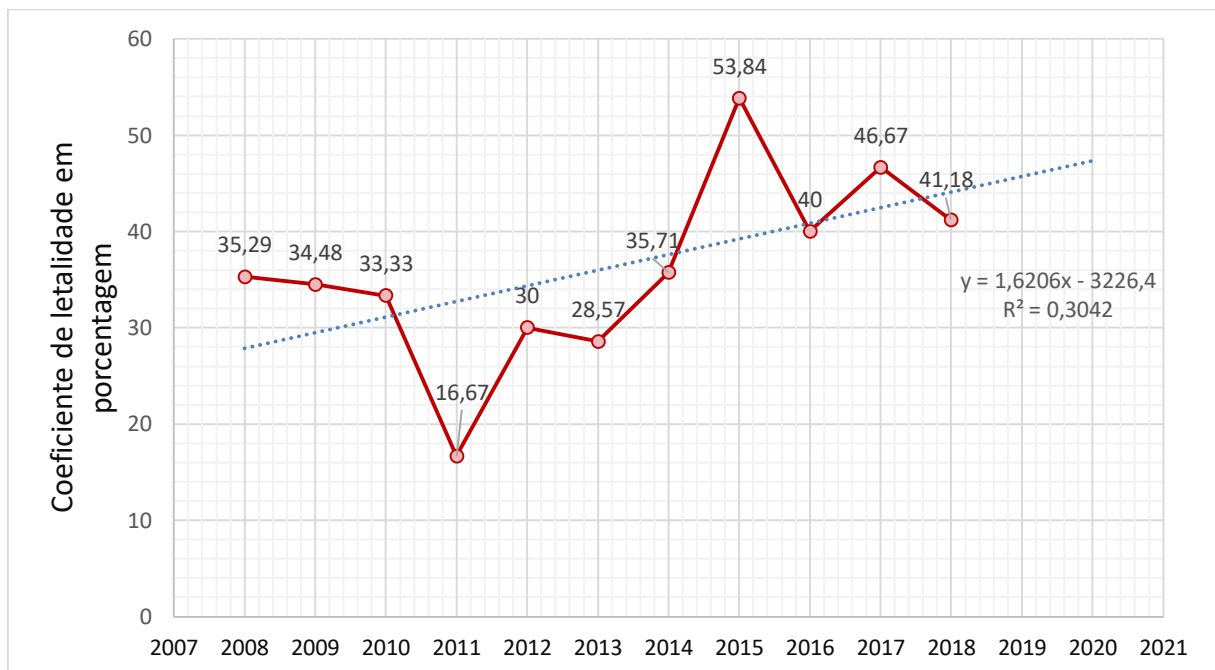
No Brasil, Nunes (2010), afirmou que naquela data, as MC designaram a segunda maior causa de mortalidade infantil. Esse aumento deve-se ao fato de diminuição de número de óbitos por causas infecciosas, descendendo às atribuições de óbitos por malformações (PEREIRA, *et al.*, 2011). Boyle, *et al.* (2018) consideraram as MC como a 14ª entre causas de morte em caráter mundial e foram responsáveis no ano de 2010 por mais de 510 mil mortes em todo o mundo, de acordo com estudos sobre a Carga Global de Doença (GBD).

Luquetti e Koifman (2009), relataram que quase 8 milhões de crianças em países em desenvolvimento, a cada ano, nascem com algum distúrbio genético ou uma anomalia congênita, o que contribui em um montante respeitável quando se diz em mortalidade infantil.

O trabalho feito por equipe multidisciplinar é considerado falho se ocorre erro de conduta e omissão de benefícios, como é discutido por Boyle, *et al.* (2018) dentre as metas do milênio estão a elaboração de estratégias para a diminuição da mortalidade infantil devido a MC.

Entretanto o coeficiente de letalidade (em porcentagem) demonstrou que os casos de neonatos com malformações que faleceram em comparação aos que sobreviveram tendeu a aumentar ao longo destes anos. Maciel, *et al.* (2006) compara a contribuição das MC a óbitos no período neo e perinatal que é evidenciada também em outros estudos, embora a taxa de prevenção seja aceita em uma parcela mínima em causas que são possíveis métodos de assistência. O coeficiente de regressão β foi de 1,62 (IC95% -0,23 a 3,47), R^2 ajustado de 0,23 e $p=0,07$, porém sem apresentar diferença estatística pelo grau de significação usado – tabela 01 e gráfico 05.

Gráfico 05 – Tendência temporal do coeficiente de letalidade por malformações congênitas (em porcentagem).



Fonte: Dados da pesquisa.

Impreterivelmente deve-se, necessariamente, investigar com maiores detalhes a prevalência de tendências de MC, sejam elas correlacionadas ao fator genético mendeliano (monogênico), cromossômico ou não e multifatorial (NHONCANSE, *et al.*, 2014).

Ressalta-se ainda, como descrito por vários outros trabalhos, como exemplo Luquetti; Koifman (2010), a necessidade de capacitação, qualidade e melhor entendimento ao preenchimento da Declaração de Nascidos Vivos (DNV), que é usado como instrumento para a vigilância epidemiológica do SINASC e do SIM em sua base de dados do DATASUS.

Tabela 01 – Análise de regressão linear dos coeficientes de morbidade e de mortalidade perinatal por malformações congênitas.

Análise da série temporal	Natalidade da população (n)	Mortalidade geral da população (n)	Mortalidade Perinatal (n)	Quantidade de nascidos com malformação (n)	Quantidade de óbitos com malformação (n)	Quantidade de vivos com malformação (n)	Coeficiente de morbidade por malformação/mil ^a	Coeficiente de mortalidade perinatal /mil ^a	Coeficiente de mortalidade por malformação /mil ^a	Coeficiente de letalidade por malformação (%) ^{&}
2008	1.647	830	31	17	6	11	10,32	37,35	3,64	35,29
2009	1.557	783	34	29	10	19	18,63	43,42	6,42	34,48
2010	1.596	805	32	27	9	18	16,92	39,75	5,64	33,33
2011	1.678	877	35	42	7	35	25,49	39,91	4,17	16,67
2012	1.677	899	35	20	6	14	11,93	38,93	3,04	30
2013	1.690	876	25	21	6	15	12,43	28,54	3,06	28,57
2014	1.843	879	43	28	10	18	15,19	48,92	5,43	35,71
2015	1.903	814	38	26	14	12	13,66	46,68	7,36	53,84
2016	1.772	977	42	30	12	18	16,93	42,99	6,77	40
2017	1.879	915	31	15	7	8	7,98	33,89	3,73	46,67
2018	1.966	936	37	34	14	20	17,29	39,53	7,12	41,67
R	0,90	0,72	0,36	0,05	0,54	0,18	0,18	0,03	0,34	0,55
R ²	0,81	0,52	0,13	0,00	0,29	0,03	0,03	0,00	0,12	0,30
R ² ajustado	0,79	0,47	0,03	-0,11	0,21	0,21	-0,08	-0,11	0,02	0,23
Coeficiente β	36,61	12,98	0,56	0,13	0,50	-0,37	-0,26	0,05	0,17	1,62
IC 95% de β	23,36 a 49,65	3,67 a 22,30	-0,53 a 1,06	-1,65 a 1,90	-0,09 a 1,09	-1,95 a 1,20	-1,32 a 0,80	-1,23 a 1,54	-0,18-0,52	-0,23 a - 3,47
Valor-p	<0,001*	0,012*	0,275	0,875	0,08	0,605	0,599	0,925	0,303	0,07
Tendência	Crescente significativa	Crescente significativa	Estacionária	Estacionária	Crescente não significativa	Estacionária	Estacionária	Estacionária	Estacionária	Crescente não significativa

*Apresentaram diferenças estatísticas.

[&] Fórmulas: **Coeficiente de mortalidade perinatal**: número (n^o) de óbitos perinatais / de n^o de óbitos totais da população do município X mil indivíduos; **Coeficiente de morbidade por malformações congênitas**: n^o de casos de malformação (sobreviventes e não sobreviventes) / n^o de nascidos vivos no período X mil indivíduos; **Coeficiente de mortalidade por malformações congênitas**: n^o de casos de óbitos por malformação / n^o de nascidos vivos no período X mil indivíduos e **Coeficiente de letalidade (%)**: n^o de casos de óbitos por malformação/ n^o de casos de malformação (sobreviventes e não sobreviventes) no período X 100.

Fonte: Dados da pesquisa.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência das malformações congênitas foi de 1,48% das crianças nascidas na série temporal de 2008 a 2018. Os coeficientes de morbidade e de mortalidade por malformações foram respectivamente de 14,84 e de 5,26 casos a cada mil neonatos nascidos neste período. As malformações classificadas pela CID-10 do sistema osteomuscular foram as mais prevalentes seguidas pelas malformações do sistema circulatório. Este sistema também apresentou a maior taxa de mortalidade comparando às malformações em outros órgãos e sistemas. As malformações congênitas foram mais prevalentes nos neonatos do sexo masculino, predominando as malformações dos órgãos genitais e do aparelho circulatório.

As análises de regressões lineares simples demonstraram que a natalidade e a mortalidade da população de Patos de Minas apresentaram tendências temporais não aleatórias. A mortalidade perinatal por diversas causas permaneceu estacionária assim como os coeficientes de morbidade e de mortalidade por malformações pois apresentaram padrões de variações aleatórios nesta série temporal. Entretanto houveram tendências temporais crescentes das quantidades de óbitos associados às malformações congênitas assim como seus coeficientes de letalidade. Isso demonstra que o número de nascidos com malformações e do número de óbitos por diversas causas perinatais permaneceram constantes, mas o número de óbitos associados às malformações vem aumentando, porém estatisticamente de forma aleatória.

Tal associação ao crescente número de óbitos por malformação incube-se aos meios governamentais, a instituição de políticas intimamente ligadas aos cuidados e acompanhamento das gestantes.

Os dados epidemiológicos em determinadas regiões corroboram com a identificação de determinados fatores que predisõem ao aparecimento destas malformações a fim de criar princípios para prevenção, sugerindo que a programação do serviço e a prestação de cuidados com as gestantes, induzindo suplementação de compostos vitamínicos e de ácido fólico, orientação quanto a possíveis teratógenos, idade materna e exposição a potenciais de risco deve ser elevado ao patamar extremo.

Assim, salienta-se sobre a necessidade de mais estudos com uma maior série temporal ao longo dos próximos anos a fim de confirmar a hipótese e as causas desta tendência crescente dos óbitos associados às malformações congênitas no município

de Patos de Minas-MG, oferecendo também um alerta sobre o processo de notificação para que o profissional não tenha dúvidas sobre sua responsabilidade tanto no diagnóstico quanto na transcrição dos dados e conseqüentemente a subnotificação e o subdiagnóstico não ocorram, colaborando para uma alta sensibilidade e melhor confiabilidade de dados.

5. REFERÊNCIAS

- AMORIM, M. M. R. *et al.* Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 6, supl. 1, p. s19-s25, May 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000500003&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 14 abril de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292006000500003>.
- BOYLE, B. *et al.* Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. Ed. jan; 103 (1): F22-F28. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750368/>. Acessado em: 10 de setembro de 2019.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde (CNS). RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acessado em: 14 de agosto de 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS 2019.
- CARVALHO, Q. C. M., *et al.* Malformação congênita: significado da experiência para os pais. **Ciência, Cuidado e Saúde**. Maringá, v. 5, n. 3, p. 389-397, set./dez. 2006.
- CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). *National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities* (NCBDDD). 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/index.html>. Acessado em: 18 de julho de 2019.
- COSME, H. W.; LIMA, L. S.; BARBOSA, L. G. Prevalência de Anomalias Congênitas e fatores associados em recém-nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 33-38, Mar. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822017000100033&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 08 de junho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00002>.
- DeSILVA, M. *et al.* Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Contents lists available at ScienceDirect. **Vaccine**. July 2016. Acessado em: 06 de maio de 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.047>.
- DIGGLE, P.J. **Time series: a biostatistical introduction**. Oxford: Oxford University Press; 1992.

DUARTE, L. C. **Incidência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital geral, Dourados-MS no período de 2003 a 2007**. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2009. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/4823>. Acessado em: 14 de agosto de 2019.

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, v. 41, n. spe2, p. 241-253, June 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042017000600241&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 15 de julho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042017s220>.

ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas. Disponível em: <http://www.eclamc.org/port/index.php>. Acessado em: 18 de setembro de 2019.

EVERIT, B.S. *The Cambridge dictionary of statistics in the medical sciences*. Sciences Cambridge: Cambridge University Press; 1995.

FERNÁNDEZ, R. R. *et al.* Anencefalia: um estudo epidemiológico de treze anos na cidade de Pelotas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, n. 1, p. 185–190, mar. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2005.v10n1/185-190/>. Acessado em: 20 de agosto de 2019.

FONTOURA, F. C.; CARDOSO, M. V. L. M. L. Associação das malformações congênitas com variáveis neonatais e maternas em unidades neonatais numa cidade do nordeste brasileiro. **Texto contexto - enferm.** Florianópolis, v. 23, n. 4, p. 907-914, Dec. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072014000400907&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 14 de Agosto de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072014002320013>.

GUERRA, F. A. R. **Avaliação das informações sobre defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro através do SINASC** [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira; 2006. Acessado em: 21 de julho de 2019.

GUERRA, F. A. R. *et al.* Birth defects in Rio de Janeiro, Brazil: an evaluation through birth certificates (2000-2004). **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 140-149, jan. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000100014&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 20 de julho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000100014>

IBGE, Censo Demográfico 2010, Área territorial brasileira. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Estimativas da população residente com data de referência 1o de julho de 2019.

KALLIORA, C. *et al.* Association of pesticide exposure with human congenital abnormalities. **Toxicol Appl Pharmacol**. 346: 58–75. May, 01. 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029725/>. Acessado em: 15 de maio de 2019. doi:10.1016/j.taap.2018.03.025.

LATORRE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia. **Rev. bras. epidemiol.** São Paulo, v. 4, n. 3, p. 145-152, Nov. 2001. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2001000300002&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 15 de setembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2001000300002>.

LEVY, R. A. O uso de drogas Anti-Reumáticas na gravidez. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 124-133, June 2005. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042005000300007&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 11 de julho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042005000300007>.

LUQUETTI, D. V.; KOIFMAN, R. J. Qualidade da notificação de anomalias congênitas pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC): estudo comparativo nos anos 2004 e 2007. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 1756-1765, Sept. 2010. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000900009&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 12 de julho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000900009>.

LUQUETTI, D. V.; KOIFMAN, R. J. Qualidade do relato de defeitos congênitos nas certidões de nascimento: estudo de caso de um hospital de referência brasileiro. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p. 1721-1731, agosto de 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000800008&lng=en&nrm=iso. Acesso em 23 de julho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000800008>.

MACIEL, E. L. N. *et al.* Perfil epidemiológico das malformações congênitas no município de Vitória - ES. **Cadernos Saúde Coletiva** / Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva. n.3. RIO DE JANEIRO, 14 (3): 507 - 518, 2006. Disponível em:

http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2006_3/artigos/ethel_maciel.pdf. Acessado em: 22 de agosto de 2019.

MELO, W. A. *et al.* Anomalias congênitas: fatores associados à idade materna em município sul brasileiro, 2000 a 2007. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. 12(1):73-82. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v12i1.5994>. Acessado em: 12 de julho de 2019.

MORRIS, J. K. *et al.* Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. **PLOS ONE**. 13(4): e0194986. April 5, 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5886482/>. Acessado em: 15 de setembro de 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>.

NHONCANSE, G. C. *et al.* Aspectos maternos e perinatais dos defeitos congênitos: um estudo caso-controle. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 24-31, Mar. 2014. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-

05822014000100024&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 16 de junho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822014000100005>.

NUNES, M. D. **Perfil epidemiológico das malformações congênitas em recém-nascidos no estado do Tocantins no período de 2004 a 2008**. 109 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2010. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/8410>. Acessado em: 15 de setembro de 2019.

Organização Mundial da Saúde. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10 Décima revisão**. Trad. do Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 3 ed. São Paulo: EDUSP; 1996.

PAULA, G.B.; GUERRA, G. J. **Diagnóstico de 408 casos de ambiguidade genital acompanhados por uma única equipe interdisciplinar durante 23 anos**. 2015. 1 recurso online (75 p.). Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/309452>. Acesso em: 28 de junho de 2019.

PEREIRA, P. K. *et al.* Transtornos mentais maternos graves e risco de malformação congênita do bebê: uma metanálise. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 12, p. 2287-2298, Dec. 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011001200002&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 12 de setembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011001200002>.

PEREIRA, R. J. S. *et al.* Frequência de malformações congênitas das extremidades em recém-nascidos. **Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 155-162, ago. 2008. Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822008000200006&lng=pt&nrm=iso. Acessado em: 06 de agosto de 2019.

PINTO, C. O.; NASCIMENTO, L. F. C. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. **Rev. paul. pediatr.** São Paulo, v. 25, n. 3, p. 233-239, Sept. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822007000300007&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 15 de agosto de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822007000300007>.

RAMOS, A. P.; OLIVEIRA, M. N. D.; CARDOSO, J. P. Prevalência de Malformações Congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. **Rev. Saúde. Com.** 4(1): 27-42. 2008. Disponível em: <http://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/118/88>. Acessado em: 19 de julho de 2019.

REIS, A.T., SANTOS, R.D.S., MENDES, T.A.R. Prevalência de malformações congênitas no município do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2000 e 2006. **Revista de enfermagem UFPE**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 364-368, 2011. Disponível em: www.arca.fiocruz.br/handle. Acessado em: 06 de maio de 2019.

REIS, L. L. A. S.; FERRARI, R. Malformações congênitas: perfil sociodemográfico das mães e condições de gestação. **Rev enferm UFPE on line**. Recife, 8(1):98-106, jan., 2014. DOI: 10.5205/reuol.4843-39594-1-SM.0801201414. Acessado em: 23 de julho de 2019.

SCHÜLER-FACCINI, L. *et al.* Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira. **Ciênc. saúde coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 65-71, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000100006&lng=pt&nrm=iso. Acessado em: 16 de julho de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000100006>.

SINGH, K. *et al.* Major congenital malformations in barbados: the prevalence, the pattern, and the resulting morbidity and mortality. **ISRN obstetrics and gynecology**. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4003834/>. Acessado em: 04 de junho de 2019. doi: 10.1155/2014/651783.

WESTIN, R. Na gravidez, até a aspirina se torna perigosa. **Jornal do Senado**. Edição 426. Brasília, terça-feira, 23 de abril de 2013. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/especiais/especial-cidadania/na-gravidez-ate-a-aspirina-se-torna-perigosa>. Acessado em: 15 de junho de 2019.