

# Análise espacial das anomalias congênitas do sistema nervoso

## Spatial analysis of congenital malformations of the nervous system

Luciana Moura Mendes de Lima<sup>1</sup> , Ana Cláudia Oliveira de Melo<sup>1</sup> ,  
Rodrigo Pinheiro de Toledo Vianna<sup>1</sup> , Ronei Marcos de Moraes<sup>1</sup> 

### Resumo

**Introdução:** A anomalia congênita do sistema nervoso ocorre durante o desenvolvimento embrionário. O território pode ser um fator determinante e esse conhecimento é importante para o planejamento de ações ou intervenções em saúde pública. **Objetivo:** Detectar aglomerados espaciais da ocorrência das anomalias congênitas do sistema nervoso e caracterizá-las de acordo com as variáveis do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Método:** Estudo ecológico em que foram utilizados os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos no Estado da Paraíba, período entre 2014 e 2016. Para a análise dos dados foram empregados a Razão de Incidências Espacial, a estatística Scan e o teste de Friedman. **Resultados:** Foi constatado que nos anos de 2014 e 2016 os aglomerados espaciais estavam espalhados pelo Estado, enquanto no ano de 2015 ocorreu uma maior concentração desses ao noroeste do Estado. **Conclusão:** A detecção dos aglomerados espaciais pode auxiliar os gestores na identificação de áreas prioritárias no cuidado à saúde de crianças com anomalias congênitas do sistema nervoso.

**Palavras-chave:** análise espacial; análise por conglomerados; anormalidades congênitas; epidemiologia.

### Abstract

**Background:** The congenital malformation of the nervous system occurs during embryonic development. The territory can be a relevant factor and that knowledge is important in order to plan actions or interventions in public health. **Objective:** Detecting spatial clusters of the congenital malformations of nervous system and characterizing them according to the data of the National Information System on Live Births. **Method:** Ecological study using data from the National Information System on Live Births in the State of Paraíba in the period from 2014 to 2016. Spatial Incidence Ratio, Scan statistics and Friedman's test were used for data analysis. **Results:** In 2014 and 2016, spatial clusters dispersed across the State were observed. However, in 2015, there was a higher concentration of spatial clusters in the northwest of the state. **Conclusion:** The spatial clusters detection can support managers to identify priority areas from children healthcare with congenital malformations of the nervous system.

**Keywords:** spatial analysis; cluster analysis; congenital abnormalities; epidemiology.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Modelos de Decisão e Saúde, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba (UFPB) - João Pessoa (PB), Brasil.

Trabalho realizado no Programa de Pós-graduação em Modelos de Decisão e Saúde - João Pessoa (PB), Brasil.

Endereço para correspondência: Luciana Moura Mendes de Lima - Programa de Pós-graduação em Modelos de Decisão e Saúde, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Cidade Universitária, s/n - Castelo Branco - CEP: 58051-900 - João Pessoa (PB), Brasil - Email: lucianamm\_@hotmail.com

Fonte de financiamento: CAPES/FAPESQ-PB (88887.144662/2017-00).

Conflito de interesses: nada a declarar.



## INTRODUÇÃO

Anomalia congênita, malformações ou defeitos são sinônimos empregados para descrever perturbações durante o desenvolvimento embrionário podendo ser estruturais, comportamentais, funcionais ou metabólicas<sup>1</sup>. Os estudos de Martin et al.<sup>2</sup> e de Kliegman et al.<sup>3</sup> citam incidência mundial entre 2% e 2,5%, visto que pode ser influenciada por questões geográficas e socioculturais<sup>4</sup>.

Enquanto, no Brasil foi verificada uma prevalência que variou entre 1,0% e 2,5%, a depender da região de estudo<sup>5,6</sup>. A anomalia congênita constitui a segunda causa de óbito na infância no Brasil, com uma taxa de 3,06 por mil nascidos vivos, ficando atrás apenas da prematuridade<sup>7</sup>, mostrando ser um problema de saúde pública.

Em pesquisas realizadas no Brasil foi constatado que os casos de anomalia congênita do sistema nervoso foram os mais presentes dentre as possíveis causas de óbito na infância listadas na Classificação Internacional de Doenças<sup>5,8</sup>. Entretanto na região Nordeste fica em segundo lugar<sup>9,10</sup>. Conforme o desenvolvimento embrionário, as anomalias congênitas do sistema nervoso ocorrem devido a defeitos do tubo neural e malformações da medula espinhal; encefalocele; distúrbios de especificação estrutural; anomalias da fossa posterior, tronco encefálico e cerebelo; distúrbios de crescimento do cérebro; e desordens de crescimento e forma do crânio<sup>3</sup>. Dentre essas causas, os defeitos do tubo neural são responsáveis pela maior proporção dessas anomalias<sup>3</sup>.

O conhecimento do território (ou espaço geográfico) é um importante caminho para o planejamento das ações de promoção e de atenção integral a saúde<sup>11</sup>. Ele apresenta a distribuição demográfica e epidemiológica dentro do contexto social, político, cultural e administrativo. A análise espacial por meio de um modelo inferencial permite identificar a distribuição espacial das doenças e sua relação com os fatores de risco, dentro desse espaço geográfico<sup>12</sup>. Em razão do quantitativo elevado de anomalias do sistema nervoso, da gravidade e repercussão na vida da criança e seus familiares, o presente estudo teve como objetivos: detectar aglomerados espaciais deste agravo e caracterizar as anomalias conforme as variáveis disponíveis no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), no estado da Paraíba, durante o período de 2014 a 2016.

## MÉTODO

Este estudo é caracterizado por ser ecológico, utilizando dados secundários provenientes do Sinasc, no período entre 2014 e 2016, que foram disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba. O estado da Paraíba, localizado na região Nordeste do Brasil, é composto por 223 municípios e quatro

mesorregiões (Litoral/Mata Paraibana, Agreste Paraibano, Borborema e Sertão Paraibano).

Para caracterizar a amostra da pesquisa foram usadas as variáveis do Sinasc referentes à mãe: faixa etária (até 19 anos, 20 a 30 anos, 31 a 39 anos, 40 anos ou mais), estado civil (solteira, casada, divorciada, união consensual, ignorado, não preenchido), escolaridade (anos de estudo: 0 a 3, 4 a 7, 8 a 11, 12 e mais, ignorado, não preenchido), número de consultas de pré-natal (nenhuma, 1 a 3, 4 a 6, 7 e mais, ignorado), tipo de gravidez (única, dupla, não preenchido) e parto (vaginal, cesáreo); e ao nascido vivo: sexo (feminino, masculino), peso ao nascer (em gramas: menos de 2.500, 2.500 e mais), Índice de Apgar no 1º e 5º minutos (0 a 3, 4 a 6, 7 a 10, não preenchido). Foram incluídos no estudo os casos registrados com anomalias do sistema nervoso, a saber: anencefalia e malformações similares, encefalocele, microcefalia, hidrocefalia congênita, outras malformações congênitas do cérebro, espinha bífida, outras malformações congênitas da medula espinhal, outras malformações congênitas do Sistema Nervoso Central, conforme categorização da ficha de notificação do Sinasc.

Na análise dos dados foram utilizados: a Razão de Incidências Espacial (RIE) e a estatística Scan para detectar os aglomerados espaciais. Foi realizado o teste de Friedman, com o intuito de averiguar a existência de diferenças entre as características sociais e clínicas das mães e as características clínicas dos nascidos vivos entre os anos analisados.

Para compreender a RIE se faz necessário definir duas entidades importantes na análise espacial: a região geográfica e o geo-objeto. A região geográfica é uma área geográfica delimitada de estudo em que os eventos de interesse ocorrem. Por exemplo, para um estudo epidemiológico focado nos casos de anomalias congênitas no território brasileiro o Brasil é a região geográfica. Além disso, pode ser representada por uma coleção de objetos distintos e localizáveis geograficamente dentro dela, estes, por sua vez, podem ser chamados geo-objetos<sup>13</sup>. Dando continuidade ao exemplo anterior, aquele estudo epidemiológico pode ser desenvolvido a partir das totalizações das notificações de casos de anomalias congênitas em cada estado brasileiro em um período de tempo. Portanto, o Brasil é a região geográfica e cada estado brasileiro é um geo-objeto.

Formalmente, seja uma região geográfica  $G$  formada por uma coleção  $n$  de geo-objetos denotados por  $g_1, g_2, \dots, g_n$ . Seja ainda  $X(g_i)$ ,  $i=1, \dots, n$ , uma variável aleatória que refere-se à contagem de ocorrências de um evento epidemiológico em um determinado período de tempo para cada geo-objeto  $g_i$ ; e  $M(g_i)$  a população sob risco em cada geo-objeto  $g_i$ . Então, a RIE para cada geo-objeto  $g_i$  é dada pela Equação 1:

$$RIE(g_i) = \frac{X(g_i)}{\frac{M(g_i)}{\sum_{i=1}^n X(g_i)}}, \quad (1)$$

ou seja, a RIE do geo-objeto  $g_i$  é dada pela incidência de um evento epidemiológico no geo-objeto dividido pela incidência em toda a região geográfica.

Para interpretação da  $RIE(g_i)$  foram empregadas as seguintes divisões: RIE nula quando não existe incidência do evento epidemiológico no geo-objeto  $g_i$ ; maior que 0 e menor que 0,5 atribui que a RIE é inferior à metade da incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ ; maior ou igual a 0,5 e menor do que 1,0, a RIE é superior à metade, mas inferior à incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ ; maior ou igual a 1,0 e menor do que 1,5, a RIE é superior à incidência global, mas inferior à 1,5 a incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ ; maior ou igual a 1,5 e menor do que 2,0, a RIE é superior à 1,5 vezes da incidência global, mas inferior à 2,0 vezes a incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ ; e quando maior ou igual a 2,0, a RIE é igual ou superior à 2,0 vezes a incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ .

A estatística Scan foi proposta por Kulldorff e Nagarwalla<sup>14</sup> com o intuito de detectar e inferir aglomerados espaciais de doenças. O método impõe uma janela circular em um mapa e permite que o centroide do círculo se mova no decorrer da região de estudo procurando áreas vizinhas em que tenham o centroide, também, na sua área. Desse modo, o objetivo da estatística Scan é identificar aglomerados nos quais a ocorrência do evento é significativamente mais provável dentro do próprio aglomerado do que fora. Ela pode ser empregada em situações em que os dados são agregados por área ou quando as coordenadas geográficas exatas são conhecidas para a ocorrência do evento. Para cada centroide, o raio permite que varie de zero a um valor máximo, porém é recomendado que um valor para limitar o raio seja 50% da população sob risco<sup>14</sup>.

Existem diferentes modelos probabilísticos, no entanto foi optado pelo modelo discreto de Poisson por ele usar dados de contagem de casos<sup>15</sup>, sendo este o que melhor se adequa ao estudo. Foram utilizadas as simulações de Monte Carlo para testar a significância estatística, cujo número de casos é distribuído aleatoriamente para a população<sup>14</sup>. As simulações de Monte Carlo foram usadas com um nível de significância de 5%, utilizando 999 replicações aleatórias dos dados sob a hipótese nula de aleatoriedade espacial<sup>14</sup>.

Para o estudo foram analisados os percentuais 0,1%, 0,3%, 0,5%, 0,7%, 1%, 3%, 5%, 7% e 10% da população sob risco nos mapas da estatística Scan para cada ano utilizando como referência os mapas da RIE. Para avaliar a estatística Scan, foi

necessário conhecer as coordenadas geográficas, o número de casos de cada município e a sua população de nascidos vivos.

Os dados foram armazenados em uma planilha eletrônica e analisados no *software* estatístico livre e gratuito R. O projeto foi submetido à avaliação pela Plataforma Brasil, tendo sido aprovado sob o número de protocolo 082/17 (CAEE n. 64574017.5.0000.5188), respeitando os critérios estabelecidos na Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012, que regulamenta a pesquisa em seres humanos.

## RESULTADOS

A Tabela 1 foi composta por características sociais das mães, da gravidez e do parto de 371 registros identificados com ocorrência de anomalia congênita do sistema nervoso no recém-nascido. Em 2014, a idade das mães variou entre 16 e 45 anos, média de 27,2 anos. No período de 2015, apresentou uma variação entre 14 e 43 anos, com uma média de 25,3 anos, e, em 2016, entre 15 e 41 anos, com uma média de 25,4 anos. Nos três anos foi verificado que mais da metade da amostra estava na faixa etária entre 20 e 30 anos. Em relação ao estado civil, cerca de 40% tinha união consensual. Quanto a escolaridade, em geral, o período em que as mães estudaram variou de 8 a 11 anos.

No que diz respeito à gravidez, mais da metade das mulheres realizaram 7 ou mais consultas de pré-natal e mais de 90% das mulheres tiveram gestação única nos 3 anos analisados. O tipo de parto mais frequente foi o cesáreo, sendo o ano de 2014 que apresentou percentual maior (76,27%).

As características referentes aos nascidos vivos podem ser averiguadas na Tabela 2. Mais da metade da amostra nos 3 anos era do sexo feminino. Em 2014, a média de peso foi de 2.870 gramas e aproximadamente 70% da amostra apresentou menos de 2.500 gramas, isto é, baixo peso. Em 2015, a média de peso foi de 2.657 gramas e, em 2016, foi de 2.864 gramas. Em ambos os anos foi constatado que os nascidos vivos apresentaram peso igual ou maior a 2.500 gramas, ou seja, peso adequado.

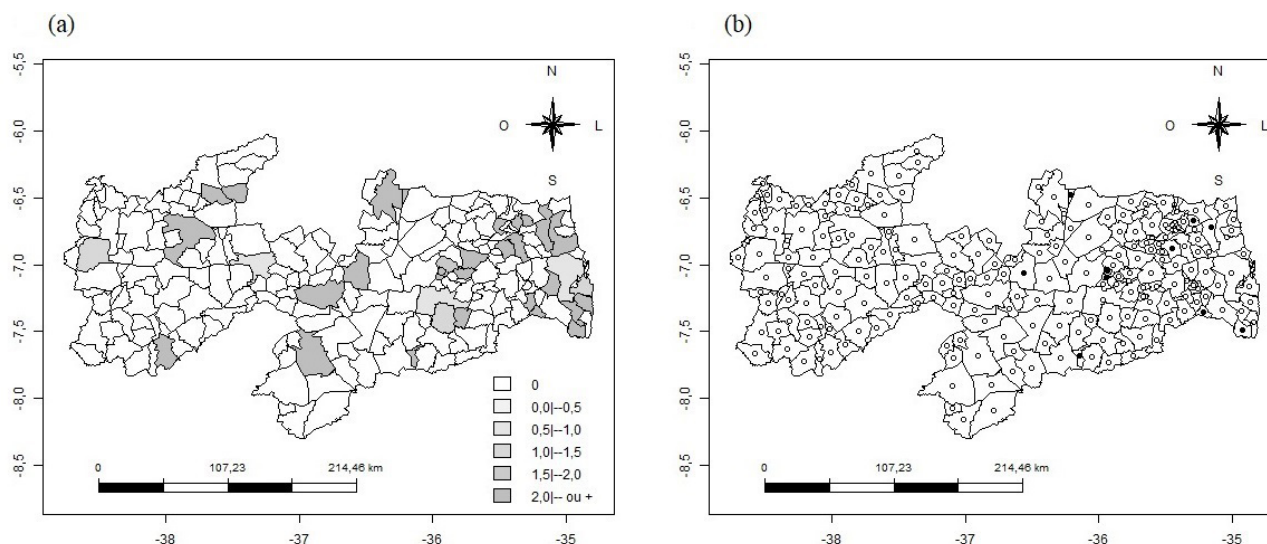
Em relação ao Índice de Apgar no 1º minuto, em 2014, 50,85% da amostra apresentou índice entre 7 e 10. Entretanto nos anos de 2015 e 2016, mais de 70% apresentaram estes mesmos valores. Em relação ao Índice de Apgar no 5º minuto, em todos os anos, mais de 70% apresentaram valores entre 7 e 10. Os tipos de anomalias congênitas mais frequentes foram hidrocefalia, em 2014, e microcefalia, nos anos de 2015 e 2016, representando 74,7% e 55,9% dos casos, respectivamente.

Na Figura 1 é possível averiguar a RIE e a estatística Scan das anomalias congênitas do sistema nervoso na Paraíba, no ano de 2014. A RIE destas anomalias variou entre 0 e 22,35 por mil habitantes, e seu maior registro ocorreu em um município localizado ao sudeste do estado. No estado, 35 municípios apresentaram uma RIE diferente de zero havendo uma maior concentração ao leste. Destes, 80%

**Tabela 1.** Características sociais das mães, da gravidez e do parto no estado da Paraíba, 2014 a 2016

Variáveis	2014		2015		2016		p
	n	%	n	%	n	%	
Faixa etária							
Até 19 anos	8	13,55	42	23,60	29	21,64	0,04*
20 a 30 anos	33	55,93	94	52,80	72	53,73	
31 a 39 anos	15	25,42	39	21,92	30	22,39	
40 anos ou mais	3	5,10	3	1,68	3	2,24	
Estado civil							
Solteira	18	30,50	66	37,07	48	35,82	< 0,01*
Casada	16	27,12	40	22,47	31	23,13	
Divorciada	0	0,00	3	1,70	1	0,75	
União consensual	24	40,68	66	37,07	51	38,05	
Ignorado	0	0,00	1	0,57	1	0,75	
Não preenchido	1	1,70	2	1,12	2	1,50	
Escolaridade (anos de estudo)							
0 a 3	3	5,10	5	2,81	4	2,10	0,01*
4 a 7	22	37,28	45	25,29	46	34,33	
8 a 11	25	42,37	106	59,55	73	54,48	
12 e mais	8	13,55	20	11,23	9	6,71	
Ignorado	0	0,00	1	0,56	1	0,75	
Não preenchido	1	1,70	1	0,56	1	0,75	
Consulta pré-natal							
Nenhuma	2	3,40	4	2,24	1	0,75	0,01*
1 a 3	6	10,17	13	7,30	9	6,72	
4 a 6	17	28,81	54	30,33	40	29,85	
7 e mais	30	50,85	97	54,50	80	59,70	
Ignorado	4	6,77	10	5,62	4	2,98	
Tipo de gravidez							
Única	57	96,61	174	97,75	131	97,76	0,08
Dupla	2	3,39	3	1,68	3	2,24	
Não preenchido	0	0,00	1	0,57	0	0,00	
Tipo de parto							
Vaginal	14	23,73	79	44,38	51	38,06	0,13
Cesáreo	45	76,27	99	55,62	83	61,94	
Total	59	100,00	178	100,00	134	100,00	

n = número de casos; p = p-valor baseado no teste de Friedman; \*p ≤ 0,05. Fonte: Sinasc (2014-2016)



**Figura 1.** (a) Razão de Incidências Espacial para o ano de 2014; e (b) Estatística Scan das anomalias congênicas do sistema nervoso na Paraíba no ano de 2014

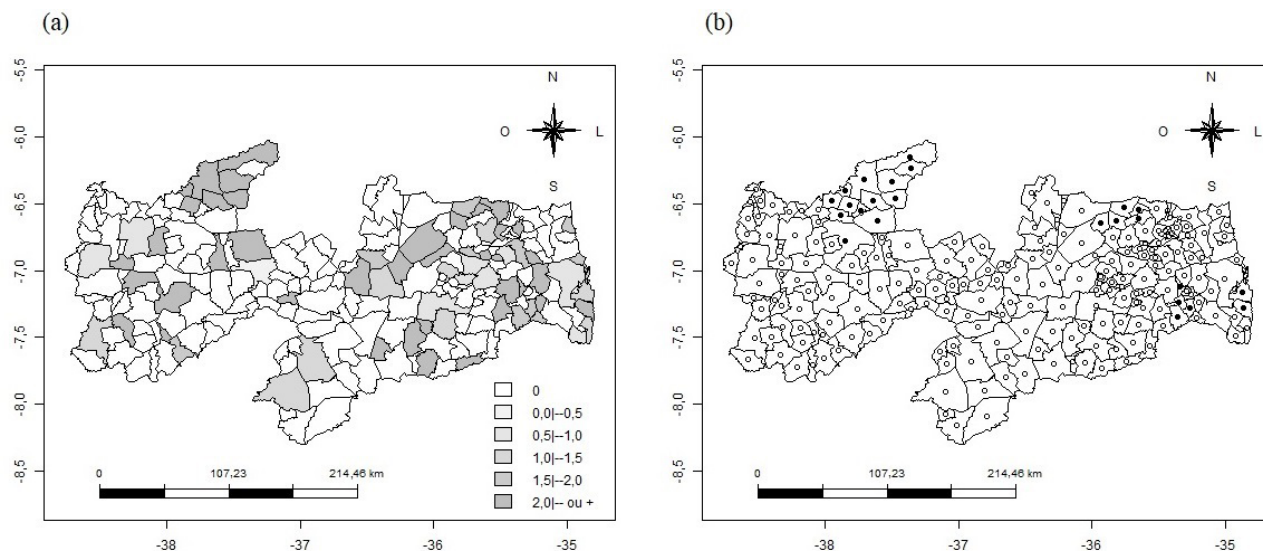
(28 municípios) demonstraram uma RIE igual ou superior a duas vezes a incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ . Em relação à estatística Scan foi usada 0,3% da população sob risco detectando 10 aglomerados espaciais distribuídos por todo estado.

A RIE e a estatística Scan das anomalias congênitas do sistema nervoso no estado da Paraíba, ano de 2015, podem ser observadas na Figura 2. A RIE teve uma variação entre 0 e 13,91 por mil habitantes. A cidade que demonstrou a maior RIE fica localizada ao noroeste do estado. Dos 223 municípios,

**Tabela 2.** Características dos nascidos vivos no estado da Paraíba, 2014 a 2016

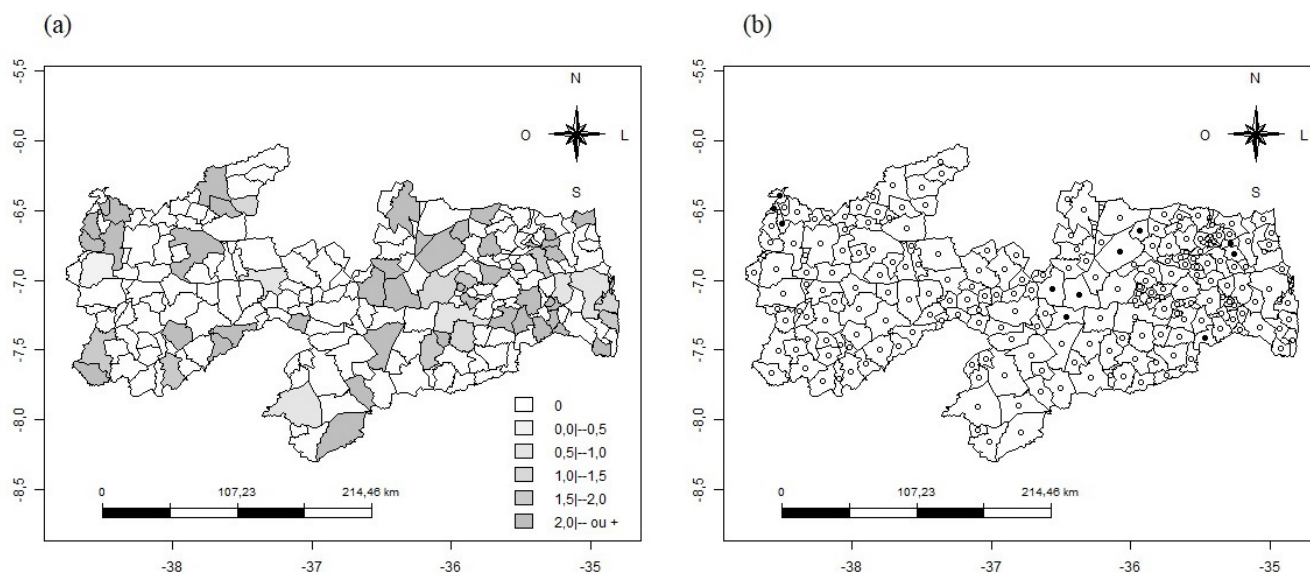
Variáveis	2014		2015		2016		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							
Feminino	35	59,32	98	55,05	73	54,48	0,13
Masculino	24	40,68	80	44,95	61	45,52	
<b>Peso (gramas)</b>							
Menos de 2.500	18	69,50	58	32,59	36	27,87	0,13
2.500 e mais	41	30,50	120	67,41	98	73,13	
<b>Índice de Apgar 1º minuto</b>							
0 a 3	16	27,12	23	12,92	15	11,19	0,05*
4 a 6	13	22,03	19	10,68	16	11,94	
7 a 10	30	50,85	134	75,28	101	75,37	
Não preenchido	0	0,00	2	1,12	2	1,50	
<b>Índice de Apgar 5º minuto</b>							
0 a 3	10	16,95	13	7,30	9	6,72	0,05*
4 a 6	7	11,86	12	6,74	10	7,46	
7 a 10	42	71,19	151	84,84	113	84,32	
Não preenchido	0	0,00	2	1,12	2	1,50	
<b>Tipos</b>							
Anencefalia e malformações similares	13	22,03	12	6,74	9	6,72	0,62
Encefalocele	1	1,70	4	2,25	1	0,74	
Microcefalia	5	8,47	133	74,71	75	55,97	
Hidrocefalia congênita	21	35,60	16	9,00	28	20,90	
Outras malformações congênitas do cérebro	3	5,08	3	1,68	4	2,98	
Espinha bífida	14	23,72	9	5,05	15	11,19	
Outras malformações congênitas da medula espinhal	1	1,70	0	0,00	0	0,00	
Outras malformações congênitas do sistema nervoso central	1	1,70	1	0,56	2	1,50	
<b>Total</b>	59	100,00	178	100,00	134	100,00	

n = número de casos; p = p-valor baseado no teste de Friedman; \*p ≤ 0,05. Fonte: Sinasc (2014-2016)



**Figura 2.** (a) Razão de Incidências Espacial para o ano de 2015; e (b) Estatística Scan das anomalias congênitas do sistema nervoso na Paraíba no ano de 2015





**Figura 3.** (a) Razão de Incidências Espacial para o ano de 2016; e (b) Estatística Scan das anomalias congênitas do sistema nervoso na Paraíba no ano de 2016

70 apresentaram uma RIE diferente de zero, destes, 57% (40 municípios) evidenciaram uma RIE igual ou superior a duas vezes a incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ . A estatística Scan com o percentual de 7% da população sob risco identificou 24 aglomerados espaciais com maior concentração ao noroeste do estado.

Na Figura 3 é possível observar a RIE e a estatística Scan das anomalias congênitas do sistema nervoso na Paraíba, no ano de 2016. A RIE das anomalias congênitas foi de 0 a 15,79 por mil habitantes, e o município com maior RIE está localizado no noroeste do estado. No estado da Paraíba, 62 municípios apresentaram RIE diferente de zero e, destes, 72,5% (45 municípios) comprovaram uma RIE igual ou superior a duas vezes a incidência global na região geográfica no geo-objeto  $g_i$ . A estatística Scan com 1% da população sob risco detectou 11 aglomerados espaciais disperso pelo estado.

## DISCUSSÃO

No presente estudo foi verificada a ocorrência e localização dos casos de anomalias congênitas do sistema nervoso no estado da Paraíba nos anos de 2014 a 2016. A estatística Scan identificou que nos anos de 2014 e 2016 os aglomerados estavam espalhados pelo estado e não se concentraram em apenas uma região, diferentemente de 2015, quando se apresentou uma maior concentração ao noroeste do estado. De maneira geral, esses aglomerados precisam ser monitorados por meio da vigilância dos municípios e do estado, apesar da dificuldade decorrente do fato de elas serem multifatoriais.

As diferenças numéricas na frequência observada de casos de microcefalia nos anos 2015 e 2016 identificados no estudo coincidem com as inesperadas diferenças de casos notificados

de microcefalia, especialmente na região Nordeste, o que levou o Ministério da Saúde a decretar situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional<sup>16</sup>. Este aumento tem sido atribuído à provável exposição intrauterina ao vírus Zika<sup>17</sup>. Entretanto, essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa, segundo o tipo de anomalia observada. A descrição espacial fornece outros elementos para se estudar, interpretar, ampliar os possíveis fatores etiológicos deste evento, além de identificar objetivamente áreas prioritárias para o direcionamento das ações de saúde.

Desta forma, o uso da estatística Scan pode ser uma abordagem eficiente para investigar fatores ambientais e/ou genéticos de uma população específica com anomalias congênitas<sup>4</sup>. O reconhecimento de aglomerados pode ser um ponto de partida para a identificação da suscetibilidade genética associada à ocorrência de anomalias congênitas em regiões com alta taxa de prevalência de nascimentos de crianças com anomalias<sup>18</sup>.

A estatística Scan na área da saúde foi utilizada em outras pesquisas que abordaram doenças como tuberculose, dengue, hanseníase, anomalias congênitas<sup>18-21</sup>. Estudos realizados em diferentes regiões do mundo verificaram a distribuição espacial de anomalias congênitas ou de algum tipo de anomalia específica<sup>4,18,22,23</sup>, confirmando a utilidade e potencialidade deste método para detectar anomalias congênitas do sistema nervoso. Dessa maneira, ressalta a importância deste agravamento à saúde e a possibilidade de outros fatores etiológicos, ainda não identificados, estarem relacionados à ocorrência deste agravamento no estado da Paraíba, especialmente considerando a concentração espacial do evento.

Os mapas da RIE servem como referência para análise dos mapas providos pela estatística Scan. A utilização da RIE

permite padronizar as informações em função da população sob risco dos municípios, relacionando a incidência de cada município à incidência no estado em um determinado período de tempo.

O presente estudo permitiu detectar aglomerados espaciais das anomalias congênitas do sistema nervoso no estado da Paraíba, no período de 2014 a 2016 e descrever a ocorrência dos casos de acordo com as características das mães, parto, gravidez e dos nascidos vivos. A identificação dos aglomerados espaciais serve como subsídio para a eleição de áreas prioritárias no cuidado

à saúde, para reduzir os possíveis riscos de ocorrência destas anomalias, também para planejar ações ou organizar os serviços de saúde. Esta metodologia pode ser aplicada a problemas de vigilância similares, sobre este ou outros espaços geográficos e também para outros agravos. Portanto, ela pode trazer importantes contribuições para a gestão pública e os profissionais de saúde.

## AGRADECIMENTOS

Pelo apoio financeiro, a CAPES/FAPESQ-PB.

## REFERÊNCIAS

- Sadler TW. Langman, embriologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
- Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin: medicina neonatal e perinatal: doenças do feto e do neonato. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson tratado de pediatria. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
- Gili JA, Poletta FA, Pawluk M, Gimenez LG, Campaña H, Castilla E, et al. High birth prevalence rates for congenital anomalies in South American regions. *Epidemiology*. 2015;26(5):e53-5. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000345>. PMID:26134350.
- Almeida LFG, Araújo E Jr, Crott GC, Okido MM, Berezowski AT, Duarte G, et al. Epidemiological risk factors and perinatal outcomes of congenital anomalies. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(7):348-55. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586160>. PMID:27459392.
- Pinto EP Jr, Luz LA, Guimarães MAP, Tavares LT, Brito TRS, Souza GF. Prevalência e fatores associados às anomalias congênitas em recém-nascidos. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2017;30(3):1-9. <http://dx.doi.org/10.5020/18061230.2017.6467>.
- França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(20 Supl 1):46-60. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050005>. PMID:28658372.
- Reis LLAS, Ferrari R. Malformações congênitas: perfil sociodemográfico das mães e condições de gestação. *Rev Enferm UFPE Online*. 2014;8(1):98-106.
- Fontoura FC, Cardoso MVLM. Associação das malformações congênitas com variáveis neonatais e maternas em unidades neonatais numa cidade do nordeste brasileiro. *Texto Contexto Enferm*. 2014;23(4):907-14. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072014002320013>.
- 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 Saude*. 2014;23(2):295-304. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000200011>.
- Santos AL, Rigotto RM. Território e territorialização: incorporando as relações produção, trabalho, ambiente e saúde na atenção básica à saúde. *Trab Educ Saúde*. 2011;8(3):387-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1981-77462010000300003>.
- Câmara G, Monteiro AM, Fucks SD, Carvalho MS. Análise espacial e geoprocessamento: análise espacial de dados geográficos. Brasília: EMBRAPA; 2004.
- Goodchild M. Geographical data modeling. *Comput Geosci*. 1992;8(4):401-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0098-3004\(92\)90069-4](http://dx.doi.org/10.1016/0098-3004(92)90069-4).
- Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med*. 1995;14(8):799-810. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.4780140809>. PMID:7644860.
- Kulldorff M. A spatial Scan statistic. *Commun Stat Theory Methods*. 1997;26(6):1481-96. <http://dx.doi.org/10.1080/03610929708831995>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota informativa nº 1/2015 – COES Microcefalias. Brasília; 2015.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DPC, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):59-62. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>. PMID:26820244.
- 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>. PMID:26887535.
- Sá LR, Nogueira JA, Moraes RM. Modelo de decisão sobre o perfil demográfico para o controle da tuberculose usando lógica fuzzy. *Rev. Eletr. Enf*. 2015;17(2):223-37. <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v17i2.27643>.
- Melo JCS, Melo ACO, Moraes RM. Comparação dos métodos scan circular e flexível na detecção de aglomerados espaciais de dengue. In: *Anais da 1ª Escola de Informática Teórica e Métodos Formais (ETMF 2016)*; 2016; Natal. Natal: UFRN; 2016. p. 1-9.
- Freitas LRS, Duarte EC, Garcia LP. Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001-2003 e 2010-2012. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(4):702-13. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700040012>. PMID:29267754.
- Poletta FA, Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS. Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *Am J Med Genet A*. 2007;143(24):3216-27. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32076>. PMID:18000905.
- Orioli IM, Camelo JS, Rittler M, Castilla EE. Sentinel phenotype for rubella embryopathy: time-space distribution in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(10):1961-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011001000009>. PMID:22031200.

Recebido em: Jul. 17, 2018

Aprovado em: Fev. 19, 2019