

Prevalência de malformações congênitas na Região Norte do Estado do Rio de Janeiro: uma avaliação das notificações de nascidos vivos (1999-2005)

Prevalence of congenital birth defects in the Northern Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil: an evaluation through life birth notifications (1999 to 2005)

¹Luciana Vilar Falleiro, ² Enrique Medina-Acosta

Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular (NUDIM), Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Avenida Alberto Lamego 2000, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ, CEP 28013-602, Brazil.

Hospital Escola Álvaro Alvim, Rua Barão da Lagoa Dourada 409, Pelinca, Campos dos Goytacazes, RJ, CEP 28035-010, Brazil.

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Ciências Biológicas, área de concentração Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

² MSc, PhD, Professor Associado do Centro de Biociências e Biotecnologia da UENF, Chefe do Laboratório de Biotecnologia, Coordenador do NUDIM

Resumo

Introdução: As malformações congênitas constituem alterações simples ou múltiplas da estrutura, função e/ou metabolismo que resultam em incapacidade física ou mental, as causas mais freqüentes de morbidade e mortalidade infantil no mundo. A sua etiologia é diversa, podendo ser ou não de base genética. No Brasil aproximadamente 2 a 3% de todos os nascidos vivos são afetados por algum tipo de malformação. Contudo, variações em incidência em até 8% têm sido relatadas segundo o sexo, etnia e local de residência.

Objetivos: Avaliar a ocorrência de defeitos congênitos na Região Norte Fluminense, que compreende nove municípios: Campos dos Goytacazes, Macaé, São João da Barra, Conceição de Macabu, São Francisco de Itabapoana, Quissamã, São Fidélis, Carapebus, Cardoso Moreira.

Métodos: Foram utilizadas as informações relativas ao período 1999-2005 do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos, SINASC. Foram calculadas as freqüências para as variáveis: *município, ano de notificação, categoria de sistema afetado, idade reprodutiva materna e sexo do acometido*.

Abstract

Introduction: Birth defects constitute simple or multiple alterations of structure, function and/or metabolism that result in physical or mental disabilities, the leading causes of child morbidity and mortality worldwide. Its etiology is diverse and it may or not be genetic. In Brazil, approximately 2 to 3% of all live births are affected by some type of malformation. Nevertheless, variations by gender, ethnicity and place of residence up to 8% have been reported.

Objectives: To evaluate the occurrence of birth defects in the Northern Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil, which comprises nine municipalities: Campos dos Goytacazes, Macaé, São João da Barra, Conceição de Macabu, São Francisco de Itabapoana, Quissamã, São Fidélis, Carapebus, Cardoso Moreira.

Methods: Information was for the year period 1999-2005 from the Live Birth Information Notification System, SINASC. Frequencies were calculated for the variables: *municipality, year of notification, category of system affected, maternal age and affected gender*.

Endereço para correspondência: Enrique Medina-Acosta, NUDIM - Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular, Sede Hospital Escola Álvaro Alvim, Rua Barão da Lagoa Dourada, 409, Prédio novo, 1º andar, Pelinca, Campos dos Goytacazes CEP 28035-010, Tel/Fax: (022) 2726 6758; E-mail: quique@uenf.br

Resultados: Em relação à categoria de sistema afetado, ano de notificação e município o número total de malformações notificadas foi 425. Segundo o sexo do acometido e a idade materna houve 440 notificações, sem diferenças significativas (teste *t* em par de Student $p = 0,2181$). A prevalência de malformações foi 47/10.000 nascidos vivos (frequência média anual de $0,46\% \pm 0,11\%$). A taxa de defeitos congênitos para o sexo masculino (0,54) foi maior do que para o sexo feminino (0,46), mas não significativamente diferente do esperado (tese $c^2 p_{\text{masculino}} = 0,7180; p_{\text{feminino}} = 0,5956$). Os defeitos mais freqüentes envolveram os sistemas nervoso central (21% das notificações; 0,097% dos nascidos vivos) e osteomuscular (20,5% das notificações; 0,095% dos nascidos vivos). A maioria (63%) dos acometidos nasceu de mulheres na faixa etária 35-44 anos. Dentre os afetados, a maior freqüência (64%) ocorreu em Campos dos Goytacazes e a menor (0,7%) em Cardoso Moreira.

Conclusões: A prevalência de malformações congênitas na Região Norte Fluminense é aproximadamente a metade das taxas relatadas em outros estudos no Brasil, incluindo a cidade de Rio de Janeiro. Uma vez que as taxas de natalidade por faixa etária materna na Região são indistinguíveis das médias nacionais os dados apontam para uma significativa subnotificação de acometidos para o interior do Estado de Rio de Janeiro.

Palavras-chave: idade materna, malformação congênita, prevalência, SINASC.

Introdução

As malformações congênitas são definidas como alterações estruturais, funcionais ou bioquímicas causadas por um desenvolvimento anormal embrionário intrínseco, cujos fatores etiológicos podem ser de origem genética ou não, como exposição a medicamentos, dependência química, radiação e infecções^{1,2}. Os defeitos congênitos que resultam em graves alterações anatômicas e funcionais são as causas mais importantes de morte infantil³. Estudo sobre as tendências de mortalidade infantil atribuível aos defeitos congênitos elaborado pelo Centro de Controle de Doenças nos Estados Unidos da América indicou que há importante variação nas freqüências de acometimento segundo sexo, etnia, e residência de nascimento⁴. Embora as malformações congênitas constituam a principal causa de morte infantil, a proporção de todas as mortes em crianças com defeitos congênitos clinicamente diagnosticados não é bem documentada, inclusive em países desenvolvidos.

No Brasil, as anomalias congênitas constituem a segunda causa de mortalidade infantil. Aproximadamente 2 a 3% dos recém-nascidos são portadores de alguma malformação. No Rio Grande do Sul, por exemplo, a incidência chega a 8,1% dos neonatos com anomalias múltiplas⁵, uma taxa comparável à observada na Arábia Saudita (8,8%)⁵. Nos Estados Unidos os casos de morbidade devido a esses defeitos chegam a 22%⁴, apesar dos avanços em saúde pública e em medicina clínica; mostrando assim que as taxas de nascimentos de crianças com malformações representam uma significante parcela da morbidade e mortalidade infantil no mundo.

Results: Considering the category of system affected, year of notification and municipality, the cumulative number of notified birth defects was 425. Distributed by affected gender and maternal age, there were 440 notifications, without significant differences (Student *t*-test $p = 0,2181$). Prevalence of notified birth defects was 47/10,000 live births (mean annual frequency $0,46\% \pm 0,11\%$). The rate of birth defects in males (0.54) was higher than in females (0.46), but not significantly different from the expected values (c^2 test $p_{\text{males}} = 0,7180; p_{\text{females}} = 0,5956$). The most frequent birth defects involved the central nervous system (21% of all birth defects; 0.097% of all live births) and the musculoskeletal system (20.5% of all birth defects; 0.095% of all live births). The majority (63%) of affected children were born to women aged 20-34 years and the least (9.7%) to mothers aged 35-44 years. The majority of affected children were born in Campos dos Goytacazes (64%) and the least (0.7%) in Cardoso Moreira.

Conclusions: The prevalence of birth defects for the Northern Region of the State is approximately half the rates reported by other studies in Brazil, including the city of Rio de Janeiro. Given that the distribution of all live births in the Northern Region of the State is indistinguishable from the National mean birth rates per maternal age distribution, the data point to a significant sub-notification for the interior of the State.

Key words: birth defects, congenital defects, maternal age, prevalence, SINASC.

Além das variáveis sexo, etnia, e residência de nascimento, fatores maternos contribuem para mortalidade infantil atribuível aos defeitos congênitos. Eventos como processos anormais bivalentes vulneráveis na meiose I, pareamento de cromossomos meióticos e decréscimo na seleção dos óvulos são fatores dependentes da idade materna, acometendo principalmente mulheres com mais de 35 anos de idade⁶. No entanto, a vulnerabilidade da formação de quiasmas⁷ e as mutações de genes podem ser tidas como variáveis não-dependentes da idade materna⁸. No caso da Síndrome de Down, um estudo sugere que 59,6 % das crianças brasileiras estão correlacionadas à síndrome como fator não dependente da idade materna⁹, porém crianças do norte da Malásia representam 64% com mães acima de 35 anos (idade-dependente)¹⁰. Isso prova, a necessidade de um estudo mais aprimorado com relação à idade materna ser ou não contribuinte de anomalias congênitas. Além disso, as condições socioeconômicas e deficiência nutricional contribuem para o índice de casos de anomalias, como por exemplo, a carência de ácido fólico durante a gestação⁸.

O Departamento de Análise de Situação de Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde em conjunto com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde colocam a disposição os dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) obtidos dos estabelecimentos de saúde e cartórios¹¹. O presente estudo visou descrever a prevalência de nascidos vivos acometidos por defeitos congênitos na Região Norte Fluminense durante o período de 1999-2005 com base nas informações contidas no SINASC.

Métodos

Os dados foram obtidos com base no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC, DATASUS) para os nove municípios (Campos dos Goytacazes, Macaé, São João da Barra, Conceição de Macabu, São Francisco de Itabapoana, Quissamã, São Fidélis, Carapebus, Cardoso Moreira) que integram a Região Norte Fluminense, Brasil, disponibilizados on-line pelo site www.datasus.gov.br. As variáveis que foram selecionadas para estudo das doenças congênitas foram: *categoria do sistema afetado* (espinha bífida, sistema nervoso, aparelho circulatório, fenda labial e palatina, intestino delgado, aparelho digestivo, testículo não descido, aparelho geniturinário, deformidade do quadril, deformidade dos pés, aparelho osteomuscular, anomalias cromossômicas, sífilis congênita, hemangioma e linfangioma, dentofaciais, comprometimento tegumentar específico e outras malformações congênitas). Esses dados foram correlacionados com as variáveis para cada município da Região Norte Fluminense, com a idade materna e sexo do recém-nascido. Os dados foram agrupados em planilhas do Microsoft Office Excel para calcular as freqüências de acometidos com malformação congênita com relação ao número total de crianças nascidas na mesma variável para cada ano durante o período de 1999-2005 bem como sua respectiva freqüência acumulada, médias e desvios padrões, utilizando as fórmulas das funções respectivas no programa Excel. Para o cálculo de significância estatística foram utilizadas as funções teste *t* em par de Student (distribuição bicaudal) e teste para independência (distribuição qui-quadrada).

Resultados

Com relação às variáveis *ano de notificação, município e categoria do sistema afetado*, o total de notificações de defeitos congênitos para o período 1999-2005 na Região Norte Fluminense foi 425 (Tabela 1). Quando analisadas as variáveis *sexo do acometido* e *idade materna*, o total de notificações foi 440 e 424, respectivamente (Tabelas 2 e 3). Porém, os valores médios relativos à *categoria do sistema afetado* por *sexo do acometido* e *idade materna* não foram significativamente diferentes (teste *t* em par de Student $p = 0,2181$).

A prevalência de defeitos congênitos notificados na Região foi 47/10.000 nascidos vivos (freqüência anual média 0,46% \pm 0,11%). O total de nascidos vivos no período foi 91.344 (Tabela 1), porém o total de número de nascidos vivos por faixa etária materna foi 91.115 (Tabela 3), sugerindo que para 239 nascidos vivos a idade materna não foi notificada. A prevalência de malformações em crianças do sexo masculino (54%) foi maior do que em crianças do sexo feminino (46%, Tabela 2), mas a distribuição das notificações por *categoria do sistema afetado* não diferiu dos valores esperados (teste c^2 test $p_{\text{masculino}} = 0,7180$; $p_{\text{feminino}} p = 0,5956$).

Os defeitos mais freqüentes envolveram o sistema nervoso (ocorrendo em 21% do grupo dos acometidos por malformações ou em 0,097% de todos os nascidos vivos no período) e o aparelho osteomuscular (em 20,5% dos acometidos ou 0,095 de todos os nascidos vivos no período) (Tabelas 1 e 2). As malformações do sistema nervoso foram mais freqüentes em crianças do sexo feminino (23,27%) (Tabela 2) do que o masculino (17,65%). As principais categorias de defeitos congênitos em crianças do sexo masculino foi o aparelho osteomuscular (19,34%) e deformidade dos pés (18,07%).

Dentre os acometidos, a maioria (63%) nasceu de mulheres com idades entre 20-34 anos, enquanto que a menor freqüência de acometidos foi observada em nascidos vivos de mulheres com idades entre 35-44 anos (Tabela 3, Figura 1). Porém, considerando a distribuição dos acometidos por faixa etária de todas as mães, a prevalência foi em idade >40 anos (Figura 1).

Dentre os afetados, a maior freqüência (64%) ocorreu em Campos dos Goytacazes e a menor (0,7%) em Cardoso Moreira (Tabela 1), porém considerando as taxas de natalidade dos municípios a maior prevalência de notificação de malformações congênitas foi no município de Quissamã (0,73%), seguida pelo município de Conceição de Macabu (0,71%), Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição de acometidos por malformações congênitas segundo as variáveis *ano de notificação, município e categoria do sistema afetado*.

Variável	Acometidos		Nascidos vivos	
	n	%	n	%
Ano				
2005	74	17,41	13332	0,555
2004	41	9,65	13101	0,313
2003	56	13,18	12799	0,438
2002	62	14,59	12707	0,488
2001	68	16,00	12995	0,523
2000	81	19,06	13387	0,605
1999	43	10,12	13023	0,33
Município				
Campos dos Goytacazes	271	63,76	54389	0,4983
Macaé	68	16,00	19136	0,3554
São João da Barra	18	4,24	3192	0,5639
Conceição de Macabu	16	3,76	2267	0,7058
São Francisco de Itabapoana	16	3,76	4622	0,3462
Quissamã	15	3,53	2055	0,7299
São Fidélis	13	3,06	3584	0,3627
Carapebus	5	1,18	892	0,5605
Cardoso Moreira	3	0,71	1207	0,2486
Malformação congênita/sistema				
Espinha Bífida	6	1,41	91344	0,007
Sistema Nervoso	89	20,94	91344	0,097
Aparelho Circulatório	15	3,53	91344	0,016
Fenda Labial e Palatina	45	10,59	91344	0,049
Aparelho Digestivo	24	5,65	91344	0,026
Aparelho Geniturinário	21	4,94	91344	0,023
Deformidade do Quadril	1	0,24	91344	0,001
Deformidade dos Pés	63	14,82	91344	0,069
Aparelho Osteomuscular	87	20,47	91344	0,095
Outras Malformações	56	13,18	91344	0,061
Anomalias Cromossômicas	17	4,00	91344	0,019
Hemangioma e Linfangioma	1	0,24	91344	0,001
Total	425	100	91344	0,47

Tabela 2. Distribuição de acometidos por malformações congênitas segundo a variável sexo acometido no período 1999-2005 na Região Norte Fluminense.

Malformação congênita/sistema	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
Espinha Bífida	3	1,26	3	1,49
Sistema Nervoso	42	17,65	47	23,27
Aparelho Circulatório	12	5,04	3	1,49
Fenda Labial e Palatina	20	8,40	25	12,38
Aparelho Digestivo	11	4,62	13	6,44
Aparelho Geniturinário	9	3,78	12	5,94
Deformidade do Quadril	*	*	*	*
Deformidade dos Pés	43	18,07	20	9,90
Aparelho Osteomuscular	46	19,33	40	19,80
Outras Malformações	40	16,81	31	15,35
Anomalias Cromossômicas	11	4,62	8	3,96
Hemangioma e Linfangioma	1	0,42	0	0,00
Total	238	100	202	100

* dado não encontrado ou não relatado

Tabela 3. Distribuição de acometidos por malformações congênitas na Região Norte Fluminense segundo a variável *idade materna* (período 1999-2005).

Faixa Etária Materna	Malformações congênitas		Nascidos Vivos	
	n	%	n	
Malformação congênita/sistema				
%				
< 10	0	0,00	0	0,0000
10-14	5	1,18	843	0,5931
15-19	111	26,18	19773	0,5614
20-24	120	28,30	28740	0,4175
25-29	83	19,58	20864	0,3978
30-34	64	15,09	12766	0,5013
35-39	30	7,08	6500	0,4615
40-44	11	2,59	1528	0,7199
45-49	0	0,00	89	0,0000
50-54	0	0,00	2	0,0000
55-59	0	0,00	0	0,0000
60-64	0	0,00	0	0,0000
Total	424	100	91105	0,47

Discussão

A prevalência de defeitos genéticos notificados para a Região Norte Fluminense foi 47/10.000 nascidos vivos, aproximadamente a metade da taxa (83/10.000) estimada para a cidade do Rio de Janeiro para o período 2000-2004¹² e 3,6 vezes menor a prevalência (170/10.000) estimada no estudo de Costa e colaboradores, também para a cidade do Rio de Janeiro¹³. Dois aspectos importantes surgem da comparação destes valores. Em primeiro lugar, e considerando que a taxa de natalidade para a Região Norte Fluminense reflete a média nacional (Figura 1), a freqüência observada aponta, a princípio, para uma significativa subnotificação de acometidos para o interior do Estado de Rio de

Janeiro. As causas desta aparente subnotificação podem radicar em falhas do próprio sistema de notificação¹⁴. Em segundo lugar, as prevalências de defeitos congênitos estimadas a partir de bancos de dados de sistemas de notificação são muito menores do que as calculadas a partir de bancos de dados oriundos de programas de vigilância em saúde infantil, como nos Estados Unidos da América, que acusam taxas de prevalência de até 10 vezes maiores (64,5/1.000 nascidos vivos)¹⁵. Vale ressaltar que é necessária uma melhora nos bancos de dados fornecidos pelo SINASC, pois se observaram diferenças, embora não significativas, no total de notificações por *idade materna e sexo do acometido*.

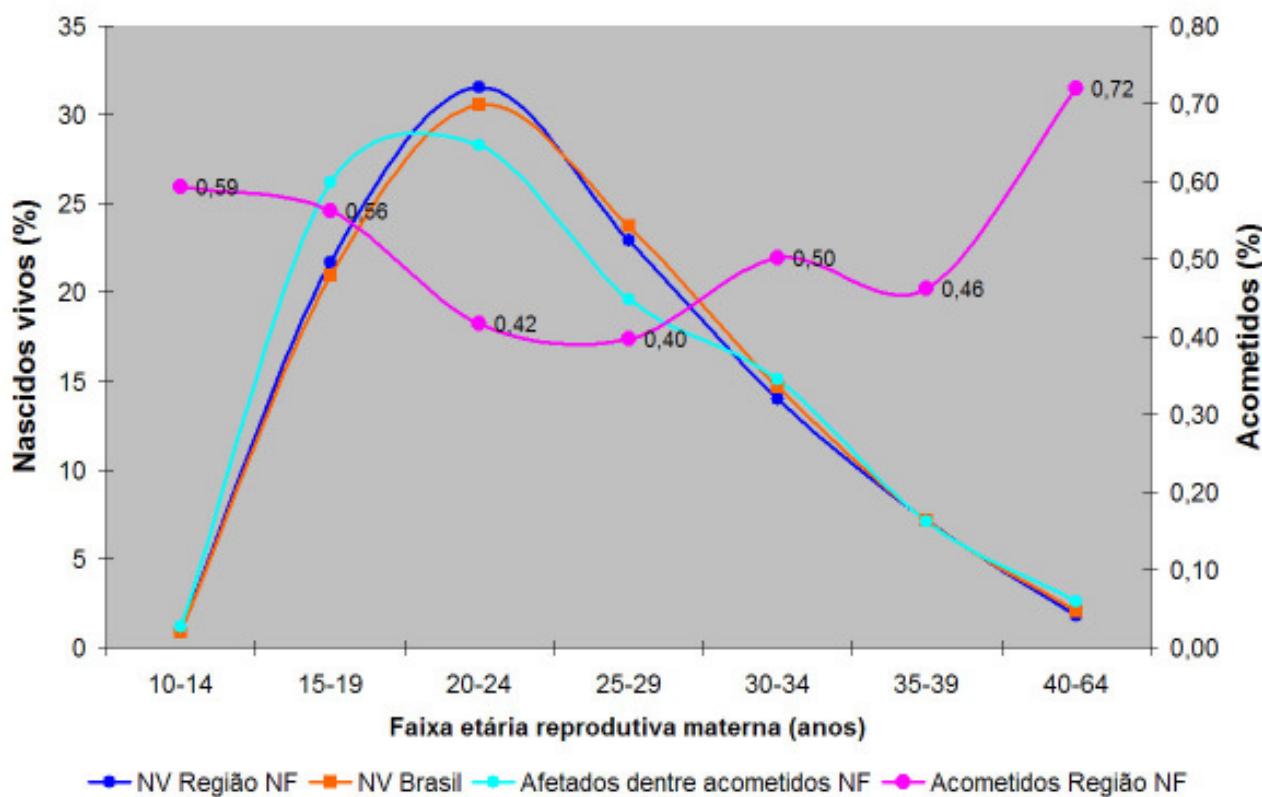


Figura 1

Distribuição de freqüências de acometidos por malformações congênitas e de nascidos vivos tanto na Região Norte Fluminense quanto no Brasil segundo a faixa etária reprodutiva materna (período 1999-2005).

Quanto à maior freqüência de malformações observada em crianças do sexo masculino (54,09%), em outros estudos no Brasil as crianças do sexo feminino foram as mais frequentemente acometidas, como por exemplo, nos estudos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul (51,9%)⁵, no Pará (62,16%)¹⁶ e no Paraná (57,41%)¹⁷. A prevalência de malformações estimada no estudo da cidade de Pelotas (137/10.000 nascidos vivos)⁵ é quase três vezes maior que a taxa relatada no presente estudo (47/10.000 nascidos vivos), o que também pode ser indicativo de subnotificação para a Região Norte Fluminense.

No presente estudo, a prevalência de acometidos foi maior para as mães com idade >40 anos. Mas, a idade materna avançada parece não estar intrinsecamente associada à globalidade das malformações congênitas analisadas, já que dentre dos afetados a maioria nasceu de mulheres jovens, correspondendo à faixa reprodutiva predominante na população (Figura 1). Contudo, a idade materna >35 anos é um fator de risco reconhecido para trissomia 21 (Síndrome de Down)¹⁸, o que foi recentemente confirmado para o município de Campos do Goytacazes (RJ)¹⁹.

O impacto em anos de vida perdidos por causa de defeitos congênitos tem aumentado progressivamente nos países desenvolvidos, como nos Estados Unidos da América⁴. A situação no Brasil não é diferente²⁰. A reversão de tal panorama (ou pelo menos a sua estabilização) requerá estratégias efetivas de política em saúde pública que contemplem desde o diagnóstico clínico-genético precoce (isto é, no pré-natal) ao atendimento especializado perinatal e pós-natal ao acometido, o aconselhamento genético e apoio às famílias.

Em face das variações em freqüência de acometimento segundo sexo, etnia, e residência de nascimento²¹ serão necessárias pesquisas básicas que objetivem a determinação e compreensão dos fatores locais associados com a ocorrência dos defeitos genéticos.

Quanto ao diagnóstico clínico-genético, estima-se que <30% dos casos são detectados precocemente no Brasil²⁰. Esta situação de saúde periclitante se deve principalmente à dificuldade de acesso aos serviços de genética, particularmente fora das grandes cidades, à limitada oferta de testes específicos e ao insuficiente suporte laboratorial. Contrastando com a realidade brasileira, em países desenvolvidos como Inglaterra, Espanha, Estados Unidos da América a suspeita clínica é virtualmente sempre confirmada pelo diagnóstico clínico-genético baseado em técnicas de citogenética clássica e molecular^{22,23}.

O diagnóstico tardio de qualquer alteração genética implica em importante ônus público e social. A falta de diagnóstico precoce traz graves consequências: abordagem pré-natal inadequada, ausência de planejamento de referência e contra-referência especializada, nascimento de acometidos em instituições sem recursos neonatal e perinatal, ausência da abordagem multidisciplinar para o casal e recém-nato, despreparo do casal na abordagem do acometido e na compreensão do problema, exclusão do afetado, desagregação social e produtiva do casal²⁴.

O município de Campos dos Goytacazes, que conta com uma forte tradição profissional na área médica, pode se converter em referência nacional tanto no diagnóstico clínico-genético quanto no atendimento especializado em doenças congênitas. Além de se investir no diagnóstico precoce, deve-se promover o registro *online* dos casos de malformações congênitas determinadas geneticamente e não simplesmente devidas a eventos do nascimento (notificação), seguindo as experiências bem sucedidas²⁵.

Conclusões

A prevalência de defeitos congênitos na Região Norte Fluminense é aproximadamente a metade das relatadas em outros estudos no Brasil, incluindo a cidade de Rio de Janeiro. Considerando que a distribuição de nascidos vivos por faixa etária reprodutiva materna na Região Norte Fluminense é indistinguível da distribuição média nacional, aliada à natureza miscigenada da população, os dados apontam para uma subnotificação na Região como causa mais provável das diferenças observadas.

Agradecimentos

O trabalho recebeu apoio logístico do Hospital Escola Álvaro Alvim e econômico do Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular - NUDIM, interveniente do termo aditivo ao convênio nº 020 entre a Fundação Benedito Pereira Nunes e a Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF). LVF é bolsista de Iniciação Científica da UENF. EM-A é bolsista de produtividade do Hospital Escola Álvaro Alvim/Fundação Benedito Pereira Nunes.

Referências bibliográficas

1. de Lima Garcias G, Schuler-Faccini L. Community diagnosis of maternal exposure to risk factors for congenital defects. *Community Genet* 2003; 6: 96-103.
2. de Arruda TA, de Amorim MM, Souza AS. [Mortality caused by congenital anomalies in Pernambuco, Brazil from 1993 to 2003]. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54: 122-126.
3. Victora CG, Barros FC. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *Sao Paulo Med J* 2001; 119: 33-42.
4. CDC. Trends in infant mortality attributable to birth defects—United States, 1980-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 773-778.
5. Castro ML, Cunha Cde J, Moreira PB, Fernandez RR, Garcias GL, Martino-Roth Mda G. [Frequency of multiple neonatal malformations in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, and associated socio-demographic factors]. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 1009-1015.
6. Hassold T, Sherman S. Down syndrome: genetic recombination and

- the origin of the extra chromosome 21. *Clin Genet* 2000; 57: 95-100.
7. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 280-291.
8. Brouns R, Ursem N, Lindemans J, Hop W, Pluijm S, Steegers E et al. Polymorphisms in genes related to folate and cobalamin metabolism and the associations with complex birth defects. *Prenat Diagn* 2008; 28: 485-493.
9. Beiguelman B, Krieger H, SILVA LM. Maternal age and Down syndrome in Southeastern Brazil. *Revista Brasileira de Genética* 1996; 19: 637-640.
10. Azman BZ, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida MA, Norhashimah M, Tarmizi AB et al. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. *Singapore Med J* 2007; 48: 550-554.
11. DATASUS, *Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC, Brasil, período 1994-2005 (dados distribuídos pelo Departamento de Análise de Situação de Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, em conjunto com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, e obtidos pelo site do Ministério da Saúde - MS/SVS/DASIS <http://www.datasus.gov.br>)*, Ministério da Saúde do Brasil (Departamento de Informática do Serviço Único de Saúde - SUS), Editor. 2008: Brasília.
12. Guerra FA, Llerena JC, Jr., Gama SG, Cunha CB, Theme Filha MM. [Birth defects in Rio de Janeiro, Brazil: an evaluation through birth certificates (2000-2004)]. *Cad Saude Publica* 2008; 24: 140-149.
13. Costa CM, da Gama SG, Leal Mdo C. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 2423-2431.
14. Guerra FA, Llerena JC, Jr., Nogueira da Gama SG, Braga da Cunha C, Theme Filha MM. [Reliability of birth defect data on birth certificates of Rio de Janeiro, Brazil, 2004]. *Cad Saude Publica* 2008; 24: 438-446.
15. Kirby RS, Brewster MA, Canino CU, Pavin M. Early childhood surveillance of developmental disorders by a birth defects surveillance system: methods, prevalence comparisons, and mortality patterns. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16: 318-326.
16. Pereira ELR, Bichara CNC, Oliveira ACS. Epidemiologia de pacientes com malformação de Chiari II internados no Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. *Rev Para Med* 2007; 21: 13-17.
17. De Noronha L, Medeiros F, Martins VD, Sampaio GA, Serapiao MJ, Kastin G et al. [Malformations of the central nervous system: analysis of 157 pediatric autopsies]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 890-896.
18. Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, Lamb NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111: 273-280.
19. da Silva AFA, Machado BF, de Souza Campos Fernandes RC, Medina-Acosta E. [Implementation of molecular cytogenetics for the rapid diagnosis of trisomy 21 and the incidence of Down Syndrome in the municipality of Campos dos Goytacazes, Brazil, in the period 2006-2008]. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos* 2008; (prelo):
20. Horovitz DD, Cardoso MH, Llerena JC, Jr., de Mattos RA. [Birth defects in Brazil and health care: proposals for public policies in clinical genetics]. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 2599-2609.
21. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 747-756.
22. Alberman E. The National Down Syndrome Cytogenetic Register (NDSCR). *J Med Screen* 2002; 9: 97-98.
23. Egan JF, Benn PA, Zelop CM, Bolnick A, Gianferrari E, Borgida AF. Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1044-1048.
24. Pelchat D, Lefebvre H, Proulx M, Reidy M. Parental satisfaction with an early family intervention program. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004; 18: 128-144.
25. Wang Y, Tao Z, Cross PK, Le LH, Steen PM, Babcock GD et al. Development of a web-based integrated birth defects surveillance system in New York State. *J Public Health Manag Pract* 2008; 14: E1-E10.