



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

CAROLINA LEÃO DE MORAES

**FATORES DE RISCO PARA ANOMALIA CONGÊNITA:
ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

**Goiânia
2016**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: CAROLINA LEÃO DE MORAES

Título do trabalho: FATORES DE RISCO PARA ANOMALIA CONGÊNITA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Carolina Leão de Moraes
Assinatura do (a) autor (a)

Data: 18 / 10 / 2016

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

CAROLINA LEÃO DE MORAES

**FATORES DE RISCO PARA ANOMALIA CONGÊNITA:
ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádya Aparecida Bérqamo

**Goiânia
2016**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

MORAES, CAROLINA LEÃO DE
FATORES DE RISCO PARA ANOMALIAS CONGÊNITAS:
ESTUDO DE CASO-CONTROLE [manuscrito] / CAROLINA LEÃO DE
MORAES. - 2016.
xiv, 91 f.

Orientador: Prof. Dr. WALDEMAR NAVES DO AMARAL; co
orientadora Dra. NÁDIA APARECIDA BÉRGAMO.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Goiânia, 2016.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de
tabelas.

1. Anormalidades congênitas. 2. Ultrassonografia pré-natal. 3.
Diagnóstico pré-natal. I. AMARAL, WALDEMAR NAVES DO, orient. II.
Título.

CDU 616.053.2

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por **Carolina Leão de Moraes** Aos doze dias do mês de novembro de 2016, às 10:00 horas, reuniu-se no Hospital e Maternidade Dona Iris, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "FATORES DE RISCO PARA ANOMALIA CONGÊNITA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE", como parte de requisitos necessários à obtenção do título de Mestre, área de concentração Dinâmica do Processo Saúde-Doença. O Presidente da Comissão julgadora, Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral, iniciando os trabalhos concedeu à palavra a candidata, para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir a candidata durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata aprovada ou reprovada.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral - Presidente
Prof.ª Dr.ª Glauceire Marquez Franco – Membro
Prof. Dr. Marcello Braga Viggiano – Membro
Prof.ª Dr.ª Sara Rosa de Sousa Andrade – Suplente

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Aprovado.
Reprovado
Reprovado

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou a candidata **Carolina Leão de Moraes** (✓) Habilitada () Não habilitada. Nada mais havendo a tratar, eu, Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral - Presidente
Prof.ª Dr.ª Glauceire Marquez Franco – Membro
Prof. Dr. Marcello Braga Viggiano – Membro
Prof.ª Dr.ª Sara Rosa de Sousa Andrade – Suplente

Assinatura:

Waldemar Naves do Amaral
Glauceire Marquez Franco
Marcello Braga Viggiano

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Carolina Leão de Moraes
Carolina Leão de Moraes

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: Carolina Leão de Moraes

Orientador: Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádia Aparecida Bérghamo

Membros:

1. Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral

2. Prof. Dr. Marcello Braga Viggiano

3. Prof^a. Dr^a. Glaucimeire Marquez Franco

OU

4. Prof^a. Dr^a. Sara Rosa de Sousa Andrade

Data: 12/11/2016

***“Dedico este trabalho à todas as mães de
crianças com necessidades especiais”***

AGRADECIMENTOS

Ingressar no mestrado é um processo difícil e desgastante. Desistir nunca foi opção, mas não faltaram pensamentos negativos e desejo de “entregar os pontos”. A vida não para para fazermos um mestrado. A trajetória da pesquisa pode ser solitária, mas, no meu caso, não. Portanto, meus sinceros agradecimentos...

Primeiramente, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, pela oportunidade e pelo incentivo à pesquisa, e às integrantes de sua secretaria, pela dedicação no atendimento prestado aos alunos.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, por todas as condições técnicas e logísticas para o desenvolvimento deste trabalho, em especial, à querida Meire, secretária do departamento e, hoje, minha grande amiga, por todo o carinho em ajudar-me direta e indiretamente durante a realização deste estudo.

Ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, especialmente a toda a equipe da Maternidade: médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, estudantes de residência médica, estudantes de residência multiprofissional e demais funcionários, pelo apoio técnico e profissional constante no desenvolvimento desta pesquisa. E um agradecimento especial ao Prof. Ms. Marcos Filisbino e ao Prof. Ms. Washington Luiz que, por muitas vezes, me acompanharam no atendimento às gestantes participantes deste estudo. Ao Prof. Ms. Washington Luiz, também agradeço pelas considerações em relação a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Waldemar, meu orientador, que possibilitou que eu aprendesse, além da embriologia, da genética, da fisiopatologia das anomalias congênitas e do senso crítico aplicado à pesquisa científica, “qualificações” que vão além do currículo Lattes: a paciência em ensinar, a dedicação aos alunos, o bom humor e a amabilidade constante. Seu entusiasmo científico encanta e faz com que desejemos estudar, pesquisar e contribuir com a ciência permanentemente. É muito prazeroso conviver ao lado de um pesquisador que está sempre em busca de novos desafios e não tem medo de inovar.

À minha co-orientadora Prof. Dra. Nádia, pelas experiências compartilhadas, além da atenção e das contribuições realizadas durante o desenvolvimento deste estudo.

Aos meus amores, meus exemplos, meus pais, por todo o esforço que dispuseram em me proporcionar a melhor educação. Durante a minha infância e adolescência, não vivi rodeada de luxo, não viajei nas minhas férias escolares/universitária, não possuí os eletrônicos de última geração. Mas nunca foi me negado um livro, um curso de línguas ou alguma participação em congressos. Vocês

sempre priorizaram a minha educação em detrimento do lazer ou da aquisição de bens materiais para vocês. E há amor maior que esse? Minha eterna gratidão por vocês terem se preocupado com o meu futuro e por terem confiado em mim durante todos estes anos de formação acadêmica, aconselhando-me e dando-me forças para prosseguir. Assim como minha amada Isadora, minha irmã, uma verdadeira fonte de carinho e estímulo. Vocês são a minha vida...

Aos queridos Celso e Lucilvane, que trouxeram tranquilidade e conforto ao meu coração, permitindo que a separação dos meus pais, que ocorreu durante o desenvolvimento desta pesquisa, não fosse uma experiência tão dolorosa. Saber que meus pais não estavam sozinhos e que haviam encontrado a felicidade ao lado de outras pessoas contribuiu para que eu conduzisse esse estudo em paz.

Aos meus tios José Carlos e Maria Terezinha, pela atenção demandada e por todo o zelo, que, sem dúvida nenhuma, traduz o verdadeiro significado de família. Ressalto o quão importante vocês são para mim e como fornecem, constantemente, uma base sólida que reflete, exatamente, na pessoa que me tornei. Meu tio vive dizendo que me adotou, que eu sou a filha que ele nunca teve. Acredito que, na verdade, quem os adotou fui eu.

À minha companheirinha, Dona Neném, minha querida avó. Pelos cuidados, pelo carinho, pelo amor incondicional. E preciso confessar: pela pipoca e pelo café durante as madrugadas de revisão de literatura e escrita da dissertação. Pipoca temperada com ternura, café adoçado com afeto. Uma combinação perfeita!

À minha outra companheirinha, Dona Acássia, minha outra avó. Por compreender a minha ausência durante o desenvolvimento desta pesquisa, mesmo quando a saudade apertava e se tornava pouco suportável. Minha eterna grande guerreira!

À minha família e aos meus amigos que compartilharam desse projeto pessoal e que, com apenas um olhar ou um simples sorriso, passaram-me a energia que tanto precisei para findar mais essa tarefa.

A Days, a Sara, a Thamirys, a Karoenne e a Isabella. A cada uma por um motivo diferente, mas também a todas pelo mesmo motivo, por serem as minhas amigas, meu porto seguro. Vocês contribuíram indiretamente para que minha trajetória acadêmica se tornasse uma busca prazerosa, pois são presenças indispensáveis, preservando a minha essência e me mostrando sempre o “o outro lado da vida”.

Agradeço, em especial, a outras duas amigas: Natália e Lays, pelas inúmeras revisões de texto e sugestões, mas, principalmente, por todo o carinho e incentivo que demonstraram durante todo o processo da pesquisa. Teria sido muito mais difícil sem vocês.

Às gestantes participantes desta pesquisa que, compartilhando a sua dor, generosamente, contribuíram para a realização deste projeto.

Aos Profs. Drs. Rosemar, Marcello e Eduardo, primeiramente, por terem aceitado compor a comissão julgadora do meu exame de qualificação de mestrado, mas principalmente, por todas as contribuições que, carinhosamente, realizaram ao avaliarem este trabalho. Meus sinceros agradecimentos.

E, por último, mas o agradecimento mais cordial: ao meu querido Pai! Deus concede a cada um as experiências necessárias para que crescamos como seres humanos. Ele, ao conceder-me a oportunidade de trabalhar com gestantes com anomalias fetais, permitiu que eu desenvolvesse a empatia, a caridade e o respeito ao próximo. Durante este trabalho, Ele também permitiu que eu conhecesse e convivesse com pessoas maravilhosas, que levarei em meu coração eternamente e que, por meio de seus exemplos, foram essenciais para as mudanças positivas que realizei na minha vida nesses últimos anos. Costumamos dizer que Ele “escreve certo por linhas tortas” e, após a conclusão deste trabalho, as palavras “dificuldade, desistir, não vou conseguir” foram riscadas do meu vocabulário. Para quem tem fé, tudo é possível.

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 CONCEITO	4
2.2 CLASSIFICAÇÃO	5
2.3 PREVALÊNCIA E MORTALIDADE	8
2.4 ETIOLOGIA	10
2.4.1 Fatores genéticos	10
2.4.1.1 Idade materna	12
2.4.1.2 Etnia	13
2.4.1.3 Consanguinidade	15
2.4.2 Herança multifatorial	16
2.4.3 Fatores ambientais	17
2.4.3.1 Consumo de substâncias teratogênicas	18
2.4.3.2 Alcoolismo	19
2.4.3.3 Tabagismo	20
2.4.4 Anomalias congênicas de causa desconhecida	21
2.5 PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS	22
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 MÉTODOS	26
4.1 DESENHO DO ESTUDO	26
4.2 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	26
4.3 LOCAL DO ESTUDO	26
4.4 PERÍODO DE ESTUDO	27

4.5 SELEÇÃO DE PARTICIPANTES	27
4.5.1 Seleção de casos	27
4.5.1.1 Critérios de inclusão para a população de casos	27
4.5.1.2 Critérios de exclusão para a população de casos	27
4.5.2 Seleção de controles.....	27
4.5.2.1 Critérios de inclusão para a população de controles	28
4.5.2.2 Critérios de exclusão para a população de controles	28
4.6 MEDIDAS DE EXPOSIÇÃO E VARIÁVEIS.....	28
4.6.1 Idade materna	29
4.6.2 Etnia.....	29
4.6.3 Número de gestações prévias.....	29
4.6.4 Antecedentes de abortos.....	29
4.6.5 Idade gestacional	29
4.6.6 Sexo fetal	30
4.6.7 Evolução da gestação.....	30
4.6.8 Filhos com anomalia congênita prévia.....	30
4.6.9 Histórico de anomalia congênita familiar.....	31
4.6.10 Consanguinidade entre os pais	31
4.6.11 Uso de substâncias teratogênicas durante a gestação	31
4.7 CÁLCULO AMOSTRAL.....	31
4.8 RECRUTAMENTO DAS PARTICIPANTES E ENTREVISTA.....	32
4.9 ANÁLISE DOS DADOS.....	33
5 RESULTADOS.....	34
6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÃO	53
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
(TCLE)	71
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS DADOS	
EPIDEMIOLÓGICOS DOS GRUPOS CASO E CONTROLE	74

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	76
ANEXO B – CARTA DE SUBMISSÃO DE RELATO DE CASO EM REVISTA QUALIS B1	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

TABELAS, FIGURAS, QUADROS E GRÁFICOS

Tabela 1 -	Descrição dos dados das populações caso e controle em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.....	35
Tabela 2-	Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo as características de gestantes atendidas em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.....	41
Tabela 3-	Distribuição da idade gestacional da confirmação do diagnóstico de anomalia congênita estrutural em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	42
Tabela 4-	Distribuição dos casos de anomalias congênitas estruturais segundo topografia- HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.....	43
Tabela 5-	Distribuição das principais anomalias congênitas estruturais, segundo topografia e tipo de lesão- HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	43
Tabela 6-	Distribuição dos casos, segundo sexo fetal de portadores de anomalias estruturais atendidos em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	44
Tabela 7-	Distribuição dos casos, segundo evolução das gestações de fetos portadores de anomalias estruturais atendidos em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	44
Figura 1 -	Fluxograma da formação do estudo caso-controle em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	34
Quadro 1-	Anomalias congênitas na classificação internacional de doenças: CID-10 por agrupamento.....	8
Quadro 2-	Alterações genéticas associadas a determinados grupos étnicos.	14
Quadro 3-	Variáveis do estudo.....	28
Gráfico 1-	Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para idade em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	36
Gráfico 2-	Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para etnia em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	37
Gráfico 3-	Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para número de gestações prévias em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	37
Gráfico 4 -	Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para antecedente de aborto em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.....	38
Gráfico 5 -	Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para filhos com anomalia congênita em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	38

Gráfico 6 - Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para histórico familiar de anomalias congênitas em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	39
Gráfico 7 - Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para consanguinidade entre os pais em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	39
Gráfico 8 - Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para consumo de teratogênicos durante a gestação em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.	40

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Nº	Número
%	Porcento
AC	Anomalia congênita
AE	Anomalia estrutural
BA	Bahia
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CE	Ceará
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde – Décima Revisão
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
Cromossomo X	Cromossomo responsável pela determinação do sexo em seres humanos
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DUM	Data da última menstruação
FM/UFG	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás
G-6 PD	Enzima glicose-6-fosfato desidrogenase
LOGIQP6	Sistema de ultrassom da marca Ge Healthcare ®
HC/UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
Hemoglobinopatia S.C	Presença anômala tanto da hemoglobina S quanto da hemoglobina C
IC 95%	Intervalo de confiança onde há 95% de probabilidade da média verdadeira da população inteira ocorrer
MAC	Múltiplas anomalias congênitas
Microsoft Office Excel	Editor de planilhas produzido pela Microsoft
N	Tamanho “n” da amostra
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NP/HC/UFG	Núcleo de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
OMS	Organização Mundial de Saúde
P-valor	Probabilidade de significância
Proteína C	Proteína plasmática de fase aguda produzida pelo fígado
Proteína S	Glicoproteína com atividade anticoagulante
RJ	Rio de Janeiro
RP	Razão de prevalência
RS	Rio Grande do Sul
SAF	Síndrome alcoólica fetal
SGU	Sistema genito-urinário
SIAT	Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos
SNC	Sistema nervoso central
SP	São Paulo
SSRIs	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
STF	Supremo Tribunal Federal
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
<i>Xenopus</i>	Gênero de rãs aquáticas

FATORES DE RISCO PARA ANOMALIA CONGÊNITA: ESTUDO DE CASO CONTROLE

Introdução. A maioria das causas de anomalias congênitas (AC) ainda permanece não elucidada, no entanto, sabe-se que fatores genéticos e ambientais podem aumentar o risco de desenvolvimento destas patologias. Os fatores de risco associados às gestantes têm sido destacados por sua capacidade de influenciar nos resultados da concepção. **Objetivo.** Estabelecer os fatores de risco clínico-epidemiológicos para AC. **Métodos.** Estudo observacional, prospectivo, longitudinal, do tipo caso-controle, realizado entre novembro de 2014 a janeiro de 2016, em um serviço de medicina fetal. A população caso foi composta por 223 gestantes com fetos portadores de AE, e a população controle por 134 gestantes sem anormalidades congênitas estruturais. Para avaliar os dados clínicos e epidemiológicos das gestantes participantes da pesquisa, foi aplicado um questionário para ambos os grupos antes da consulta pré-natal. Posteriormente, após diagnóstico de AE fetal, realizado durante a avaliação ultrassonográfica, foram divididas em grupo caso e grupo-controle. **Resultados.** Não foram encontradas diferenças significativas em relação à idade ($p: 0,884$), etnia ($p: 0,887$) e número de gestações prévias ($p: 0,139$) entre os dois grupos avaliados. Entretanto, houve diferenças estatísticas entre o grupo caso e o grupo-controle quanto a antecedentes de abortos (OR: 2,05), filhos anteriores com AC (OR: 3,85), histórico de AC familiar (OR: 6,03), consanguinidade (OR: 4,43) e consumo de substâncias teratogênicas durante a gestação (OR: 5,65). As AE mais frequentes foram as anomalias do sistema nervoso central (SNC) (30,94%), seguida das anomalias do sistema genito-urinário (SGU) (23,80%) e das múltiplas anomalias congênitas (MAC) (16,60%). O sexo fetal mais acometido por anormalidades estruturais foi o sexo masculino (52,12%). A evolução final da gestação de fetos portadores de AE mais frequente foi o nascimento (68,61%). **Conclusão.** Os fatores de risco que influenciaram a ocorrência de anomalia congênita foram: abortamento prévio, antecedentes de filhos com AC prévia, história familiar pregressa de AC, consanguinidade e uso de substâncias teratogênicas durante a gestação.

Palavras-chave: Anormalidades congênitas. Ultrassonografia pré-natal. Diagnóstico pré-natal.

**RISK FACTORS FOR CONGENITAL ANOMALIES:
A CASE-CONTROL STUDY**

Introduction. Most causes of congenital anomaly (CA) remain still not elucidated; however it is known that genetic and environmental factors can increase the risk of developing these pathologies. The risk factors associated to pregnant women have been highlighted by its ability to influence conception results. **Objective.** Establish the clinical-epidemiological risk factors to CA. **Methods.** An observational, prospective, longitudinal, case-control study, performed between November 2014 and January 2016, in a fetal medicine service. The case population consisted of 223 pregnant women with fetuses carrying SA, and the control population consisted of 134 pregnant women without congenital structural anomalies. To evaluate the clinical and epidemiological data of pregnant women participating in the study, a questionnaire was applied for both groups before pre-natal visit. Later, after fetuses SA diagnosis, realized during ultrasonography evaluation, the groups were divided in case group and control group. **Results.** No significant differences were found in relation to age (p: 0.884), ethnicity (p: 0.887) and number of previous pregnancies (p: 0.139) between both evaluated groups. However, there were significant statistical differences between case group and control group regarding abortion history (OR: 2.05), previous children with CA (OR: 3.85), familiar CA history (OR: 6.03), consanguinity (OR: 4.43) and consumption of teratogenic substances during pregnancy (OR: 5.65). The most frequent SA were central nervous system (CNS) anomalies (30.94%), followed by genitourinary system (GUS) anomalies (23.80%) and by multiple congenital anomalies (MCA) (16.60%). The fetal gender most affected by structural anomalies was the male gender (52.12%). The most frequent final evolution of pregnancies with fetuses carrying SA was the birth (68.61%). **Conclusion.** The risk factors that influenced the congenital anomaly occurrence were: previous abortion, history of children with previous CA, familial history of CA, inbreeding and teratogenic substances use during pregnancy.

Key-words: Congenital abnormalities. Ultrasonography, prenatal. Prenatal diagnosis.

A gravidez é um evento biologicamente natural, porém especial na vida da mulher e, como tal, desenvolve-se em um contexto social e cultural que influencia e determina a sua evolução e a sua ocorrência (DOURADO & PELLOSO, 2007).

Os acompanhamentos realizados nos serviços de saúde durante as diferentes fases da gestação concedem um efeito protetor para a saúde da mãe e do filho. Dentre os procedimentos de acompanhamento existentes, evidencia-se a realização do pré-natal, que tem como objetivos proteger, promover e recuperar a saúde da gestante e do concepto (COUTINHO *et al.*, 2003; MALFATTI *et al.*, 2006).

*A existência do diagnóstico pré-natal abriu portas
que jamais serão fechadas novamente.
A gravidez jamais será a mesma.
(GREEN, J. 1990).*

A oferta de pré-natal apropriado reduz a morbimortalidade materno-infantil. Expressando-se, por parte da criança, em melhor crescimento intrauterino, menor ocorrência de prematuridade, maior peso ao nascer, menor mortalidade neonatal e, por parte da mãe, em menor índice de irregularidades na gestação e de complicações no momento do parto. Refere-se a um conjunto de medidas essenciais à redução da morbimortalidade e da promoção do bem-estar materno-infantil (GOMES & CÉSAR, 2013; KLEIN *et al.*, 2012; GIL *et al.*, 2014).

Toda a gestação traz em si mesma risco para a mãe ou para o feto. No entanto, em pequeno número delas, esse risco está muito aumentado e é então incluído entre as chamadas gestações de alto risco (BRASIL, 2005). Desta forma, pode-se conceituar gravidez de alto risco como "aquela na qual a vida ou saúde da mãe e/ou do feto e/ou do recém-nascido, têm maiores chances de serem atingidas que as da média da população considerada", entre elas, gestações de fetos com alguma anomalia (CALDEYRO-BARCIA *et al.*, 1973).

Com o avanço tecnológico, a ultrassonografia passou a fazer parte da rotina pré-natal, permitindo a visualização detalhada da anatomia fetal. Isso possibilitou que determinadas anomalias congênitas fossem detectadas antes do nascimento, viabilizando a terapêutica intraútero para determinados tipos de deficiências (BRITO *et al.*, 2010).

Há muito mais continuidade entre a vida intrauterina e a primeira infância do que a impressionante caesura do ato do nascimento nos permite saber.
(SIGMUND FREUD, 1926)

Atualmente, o exame ultrassonográfico representa o principal método para o diagnóstico e a determinação de risco individual durante a gestação, não oferecendo perigos diretos para a mãe e para o concepto. Permite a avaliação do feto em seu meio natural, a avaliação de seu bem-estar e, muito especialmente, o estudo da anatomia fetal com o fim de reconhecer de maneira favorável as anomalias do desenvolvimento. É um procedimento propedêutico de avaliação seguro, com baixo custo, grande sensibilidade, fácil reprodutibilidade, servindo como método de triagem aplicável à população de baixo risco (GOMES & PICCININI, 2007; NORONHA-NETO *et al.*, 2009b).

O progresso no campo da ultrassonografia permite a detecção de anomalias estruturais tanto de baixo como de alto risco. Esta metodologia possibilita o rastreamento de anomalias morfológicas em todos os trimestres de gestação (NORONHA-NETO *et al.*, 2009b). Além disso, o desenvolvimento de equipamentos para ultrassonografia, ressonância magnética, *software* para manipulação de imagens e a formação de pessoal qualificado nas áreas de perinatologia, permitem o diagnóstico da maioria dos defeitos congênitos anatômicos antes do nascimento (GIL *et al.*, 2014).

No Brasil, a sensibilidade e especificidade da ultrassonografia morfológica fetal em diagnosticar adequadamente defeitos estruturais no feto estão em torno de 83,5 e 99,8%, respectivamente. Estes números fazem da ultrassonografia um instrumento confiável quanto à detecção de anomalias congênita maiores, especialmente quando o exame é realizado entre 20 e 24 semanas de gestação. Como 80 a 90% das malformações fetais ocorrem em gestantes que não apresentam fator de risco identificável, a ultrassonografia morfológica deve ser oferecida a todas as grávidas durante o pré-natal (GONÇALVES, 2000).

Diante do diagnóstico de uma malformação do feto precocemente identificada pela ultrassonografia morfológica, e com o auxílio da genética, os pais podem tomar conhecimento acerca do prognóstico do feto, a probabilidade de outras anomalias associadas e o risco de recidiva para futuras gestações (PAULA; MURTA; FERNANDES, 2007; VASCONCELOS & PETEAN, 2009; GIL *et al.*, 2014).

Durante o pré-natal, o diagnóstico de anomalias fetais é importante, pois permite oferecer ao casal aconselhamento genético apropriado e, quando possível, planejar a terapêutica com as opções de interrupção judicial da gestação, terapias intrauterinas e assistência neonatal especializada ao recém-nascido malformado (BARROS *et al.*, 2012; COSTA; GAMA; LEAL, 2006). Contudo, nem todas as malformações são passíveis de terapêutica definitiva, razão pela qual aqueles conceptos com anomalias maiores costumam ir a óbito. Em vista disso, o interesse da medicina fetal pelo estudo das causas que colocam em risco a saúde do feto e da gestante teve um significativo avanço (BRITO *et al.*, 2010).

A maioria das crianças que nasce com anomalias fetais é afetada fisicamente, mentalmente ou socialmente e pode estar em maior risco de morbidade por várias desordens. O impacto das malformações fetais na saúde do indivíduo, na família e na sociedade é complexo, posto que são alterações que se perpetuam por toda vida do indivíduo, podendo afetar muitos órgãos e sistemas (BARINI *et al.*, 2002; BARBOSA *et al.*, 2011). Nesse sentido, um paciente com algum defeito congênito precisará de atendimento médico, fisioterápico, odontológico e ocupacional direcionado, o que acarretará maiores custos a sua família (BRITO *et al.*, 2010).

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) possui um serviço de medicina fetal, referência na região centro-oeste do Brasil. De 2009 a 2014, foram realizadas pesquisas que verificaram a frequência de gestantes com fetos portadores de anomalias atendidas na instituição (ANDRADE, 2014; SILVEIRA *et al.*, 2015). Diante dos resultados, constatou-se a necessidade de desenvolver uma pesquisa que detectasse os fatores de risco para anomalias congênitas, visto que a frequência de gestantes de fetos portadores de anomalia observada nos estudos realizados anteriormente foi elevada.

Com o intuito de contribuir, tanto com a comunidade científica, quanto com a população no geral, espera-se que, os resultados desta pesquisa sejam essenciais para identificar os fatores de risco para anomalias congênitas e, posteriormente, colaborar com possíveis estratégias de prevenção. Faz-se imprescindível que todo o programa de saúde inclua estratégias de prevenção voltadas para as anomalias fetais (BRITO *et al.*, 2010), uma vez que os defeitos congênitos são a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil (BARROS *et al.*, 2012; COSTA; GAMA; LEAL, 2006).

2.1 CONCEITO

Toda condição que ocorre na vida intrauterina e que possa ser evidenciada ao nascimento ou mais tarde na vida, sendo ou não de origem genética, é conhecida como congênita (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2014).

Anomalias, malformações ou defeitos congênitos são alterações do desenvolvimento embrionário ou fetal presentes ao nascimento (BARBOSA *et al.*, 2011; CALONE; MADI; ARAÚJO, 2009). As causas podem ser herdadas ou adquiridas, envolvendo anomalias estruturais, funcionais, metabólicas e/ou comportamentais (RAMOS; CARVALHO; ZUGAIB, 2009; SANTOS & DIAS, 2005). A deficiência pode se manifestar e ser detectada no pré-natal, no parto ou em algum outro momento da vida do indivíduo (WHO, 2014), podendo ser única, múltipla ou não estar ligada a uma causa específica, apresentando pequeno ou grande significado clínico (BARBOSA *et al.*, 2011; SANTOS & DIAS, 2005).

O termo “malformação”, apesar de ser usado para se referir às anomalias congênitas, em geral, não é apropriado, porque malformações são apenas um tipo de anomalia congênita, que incluem deformações, rupturas e displasias, como mencionado na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde – Décima Revisão – CID-10, Capítulo XVII (WHO, 2010a).

As malformações são defeitos morfológicos de um órgão, parte de um órgão ou região maior do corpo, que surgem durante a organogênese (formação inicial de uma estrutura) resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal (SINASC, 2012; WHO, 2014). É a principal categoria de anomalias congênitas que podem ser menores ou maiores (SINASC, 2012). Já o termo “deformação” é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como forma e/ou posição anormal de uma parte do corpo causada por forças mecânicas, que afetam as estruturas após o seu desenvolvimento inicial (WHO, 2014).

Independentemente da definição, malformações congênitas ou anomalias congênitas podem causar abortos espontâneos e natimortos, e são uma causa significativa e reconhecida de mortalidade e incapacidade entre os lactentes e crianças com menos de cinco anos de idade (BERMEJO-SÁNCHEZ *et al.*, 2011;

SINASC, 2012). Elas representam risco de vida, resultam em incapacidades a longo prazo, e afetam negativamente os indivíduos, suas famílias, os sistemas saúde e a sociedade (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2010b).

2.2 CLASSIFICAÇÃO

Quanto ao número de anomalias, elas podem ser classificadas como isoladas ou associadas (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO 2010b). Nas anomalias isoladas, apenas uma única anomalia está presente, já nas anomalias associadas, existem duas ou mais anomalias que levam à busca de um mesmo mecanismo etiopatogênico (SINASC, 2012).

Em relação à morbidade, as anomalias congênitas podem expressar menor ou maior impacto clínico (BERMEJO-SÁNCHEZ *et al.*, 2011; SINASC, 2012). Uma menor repercussão clínica ocorre quando a anomalia não acarreta problemas significativos ao portador. Já um estado clínico avançado pode trazer consequências mais graves ao indivíduo (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; SINASC, 2012).

As anormalidades estruturais fetais podem ser classificadas, conforme seu período de aparecimento, em precoces ou tardias (ALBERTA & WELLNESS, 2007; CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007). As malformações diagnosticadas no primeiro trimestre, como a espinha bífida e a anencefalia, são anomalias congênitas precoces (BERMEJO-SÁNCHEZ *et al.*, 2011). Alguns defeitos congênitos não são passíveis de diagnóstico prévio, como a estenose duodenal (ALBERTA & WELLNESS, 2007). As anomalias tardias são aquelas que ocorrem no decorrer da gestação (por exemplo, rins multicísticos) (BERMEJO-SÁNCHEZ *et al.*, 2011). O tipo de malformação é importante para a avaliação da sensibilidade da ultrassonografia e depende da época de realização do exame para ser vista (ARRUDA; AMORIM; SOUZA, 2008; RAMOS; CARVALHO; ZUGAIB, 2009).

As anomalias fetais também podem ser agrupadas quanto a sua embriogênese ou fisiopatogenia (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; BERMEJO-SÁNCHEZ *et al.*, 2011; SINASC, 2012). As anomalias relacionadas à embriogênese quase sempre envolvem defeitos de campo (defeitos de um campo morfogenético ou de desenvolvimento), sequências, síndromes e associações (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; ALBERTA & WELLNESS, 2007). As anomalias de origem fisiopatogênica

envolvem malformações (menores ou maiores), deformidades, disrupções ou rupturas e displasias (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2014).

Anomalias embrionárias derivadas da alteração de um único campo de desenvolvimento são conhecidas como defeito de campo politópico (SINASC, 2012). Quando há um padrão de anomalias associadas que são derivadas de uma única anomalia (disrupção, deformidade ou displasia), elas são classificadas como sequência, como, por exemplo, os complexos malformativos ou sequências malformativas que ocorrem por um único erro na embriogênese (ALBERTA & WELLNESS, 2007).

Se houver um padrão de anomalias associadas que podem ser patogenicamente relacionadas, mas que não representam uma sequência ou defeito de campo politópico, este padrão é classificado como síndrome (ALBERTA & WELLNESS, 2007; SINASC, 2012). As síndromes malformativas, são padrões reconhecidos de malformações associadas que desencadeiam diversos erros no desenvolvimento embrionário (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; SINASC, 2012). Contudo, se os defeitos têm relação estatística, ou seja, ocorre um defeito não casual de duas ou mais anomalias em dois ou mais indivíduos e se descarta o defeito de campo politópico, sequência ou síndrome, trata-se de uma associação ou sintropia (ALBERTA & WELLNESS, 2007; SINASC, 2012).

As anomalias fisiopatogênicas relacionadas às malformações classificadas como menores não geram consequências graves para a saúde e/ou estética do portador, também não alteram o tratamento fetal ou do neonato (WHO, 2014). Usualmente, não são detectadas pelo ultrassom, mas, quando se encontram associadas com anomalias maiores, podem levar à suspeita de cromossomopatia (BERMEJO-SÁNCHEZ, 2011). São definidas como variações físicas que ocorrem em menos de 5% da população, porém não têm significado clínico (ALBERTA & WELLNESS, 2007; WHO, 2014). São mais comuns as síndromes malformativas na face, nas mãos, na genitália e na pele (BERMEJO-SÁNCHEZ, 2011; CASTILLA & MASTROIACOVO, 2011).

As malformações congênitas maiores são aquelas que trazem consequência clínica ou estética ao indivíduo (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2014). São, por vezes, letais, incuráveis e com alto risco de déficit residual (ALBERTA & WELLNESS, 2007). Estas malformações deixam sequelas funcionais graves,

aumentam o risco de morbimortalidade, requerendo intervenção clínica ou cirúrgica (RAMOS; CARVALHO; ZUGAIB, 2009; SINASC, 2012).

As anomalias classificadas como deformidades, como, por exemplo, o pé torto por miopatia, luxação congênita do quadril, assimetria facial, desvios ulnares e radiais das mãos, são ocasionadas por forças mecânicas ou traumatismos ainda intraútero (SINASC, 2012; WHO, 2014). Essas deformações costumam afetar cartilagens, ossos e articulações que, mesmo desenvolvidas, podem sofrer alteração por compressão fetal-intrauterina, primigestão, oligoâmnio, hipertensão materna, dentre outras (ALBERTA & WELLNESS, 2007; CASTILLA & MASTROIACOVO, 2011). A maioria destas deformações desaparece ao longo da vida do indivíduo (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007).

As disrupções ou rupturas são defeitos morfológicos em um tecido normal de um órgão, parte dele ou de uma região maior do corpo que ocasiona uma sequência disruptiva, decorrentes da destruição de estruturas com desenvolvimento embrionário normal (WHO, 2014). Leva a alterações na forma, fusão ou divisão anormal de estruturas que podem ocorrer por causas extrínsecas como: alcoolismo materno, infecções congênicas, isquemia intrauterina, exposição à radiação ionizante ou exposição a substâncias teratogênicas (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; CASTILLA & MASTROIACOVO, 2011). As displasias ou sequências displásicas se caracterizam por anormalidades na organização celular de um tecido e, conseqüentemente, alteração do órgão de origem. Exemplos: telangiectasias, displasias ectodérmicas anidróicas e hidróicas, cisto pilonidal, teratomas, etc. (BERMEJO-SÁNCHEZ *et al.*, 2011; CASTILLA & MASTROIACOVO, 2011).

A classificação das anomalias congênicas, segundo a OMS, descrita no CID-10, Capítulo XVII, refere-se às “Malformações congênicas, deformidades e anomalias cromossômicas”. Esta classificação agrupa as anomalias por região topográfica, descrevendo, também, anomalias cromossômicas/síndromes e outras malformações (WHO,2010a). A Quadro 1 traz os grupamentos de classificação de acordo com o CID 10.

Quadro 1- Anomalias congênitas na classificação internacional de doenças: CID-10 por agrupamento

CAPÍTULO XVII: MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS, DEFORMIDADES E ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS (Q00-Q99)
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-Q37 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
Q90-Q99 Anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte

Fonte: WHO (2010a)

A princípio, o CID pode parecer incompleto em relação às outras classificações existentes. Contudo, é um sistema padronizado e usado mundialmente, se bem utilizado, permite realizar o registro e a codificação adequada das anomalias congênitas (WHO, 2010a).

Neste trabalho, os termos “malformação congênita”, “defeitos congênitos” e “anomalias congênitas” são usados como sinônimos para descrever ou citar qualquer defeito diagnosticado a partir do nascimento e/ou descrito nos prontuários médicos.

2.3 PREVALÊNCIA E MORTALIDADE

Pelo menos 7,9 milhões de pessoas nascem com algum defeito congênito por ano no mundo. Estima-se que 276.000 bebês morrem de anomalias congênitas, dentro de quatro semanas após o nascimento anualmente (WHO, 2015). Em 2013, as anomalias congênitas foram a causa de 2.761 milhões de mortes no período neonatal em todo o mundo (WHO, 2016). Já em crianças com menos de 5 anos de idade, a mortalidade por malformações, anualmente, atinge cerca de 3,3 milhões de crianças (CHRISTIANSON; HOWSON; MODELL, 2006; ZILE & VILLERUSA, 2013).

A cada quatro minutos e meio, um bebê nasce com um defeito congênito nos Estados Unidos. Isso significa que cerca de 120.000 bebês são afetados por defeitos de nascimento a cada ano (CDC, 2008). De acordo com o *National Center for Health Statistics* (NCHS), as anomalias congênitas permaneceram como a principal causa

de mortalidade infantil nos Estados Unidos, sendo que a maioria dos óbitos ocorre no primeiro mês de vida (BARBOSA *et al.*, 2011).

O impacto das anomalias congênitas na mortalidade infantil depende de diversos fatores que incluem a prevalência das anomalias, qualidade e disponibilidade de tratamento, presença e efetividade de medidas de prevenção primária (BARINI *et al.*, 2002, BARBOSA *et al.*, 2011). Os avanços na atenção neonatal, que envolvem saúde pública e melhorias das condições socioeconômicas, têm proporcionado aumento na sobrevivência de recém-nascidos morfologicamente normais e na redução da mortalidade infantil (BARINI *et al.*, 2002, BARBOSA *et al.*, 2011). Nos países em desenvolvimento, as infecções e a desnutrição são responsáveis pela maioria dos casos de mortalidade infantil, enquanto nos países desenvolvidos essas causas são câncer, acidentes e malformações congênitas (BEHRMAN, 1992; FORFAR, 1992; TAYEBI; YAZDANI; NAGHSHIN, 2010).

Estudos nacionais estimam que as anomalias congênitas apresentam frequência entre 1,7 e 5%, constituindo a segunda causa de mortalidade infantil que determinam cerca de 11,2% dessas mortes (BARROS *et al.*, 2012; COSTA; GAMA; LEAL, 2006). São responsáveis por elevada mortalidade perinatal, sendo encontradas em grande percentagem dos abortamentos, sugerindo ser essa a evolução natural de grande parte das gestações cujos fetos apresentam anomalias embrionárias (BARROS *et al.*, 2012; COSTA; GAMA; LEAL, 2006).

Arruda, Amorim e Souza (2008), determinaram a mortalidade por anomalias congênitas no Estado de Pernambuco nos anos de 1979 a 2003. No período investigado, ocorreram 8.144 óbitos em menores de um ano e 2.146 óbitos fetais foram determinados por malformações. Dentre as malformações congênitas responsáveis pelo óbito de recém-nascidos e menores de um ano, as do sistema cardiovascular foram as mais frequentemente encontradas, representando 41% do total de óbitos. Em seguida, vieram as malformações do sistema nervoso central, com 21% dos casos e as do sistema digestivo, com 10% dos casos. Uma investigação realizada no período de 2004 a 2008, para os municípios de Maringá, demonstrou que, dos óbitos infantis, 4,1% foram por anomalia congênita (MATHIAS; ASSUNÇÃO; SILVA, 2008).

Um estudo com 71.500 nascidos vivos no período de 1990 a 2002 na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, demonstrou que 1,37% das crianças tinham anomalia congênita, sendo que destas 8,1% eram malformações múltiplas

(CASTRO; CUNHA; MOREIRA, 2006). Outro estudo no município de São Paulo identificou a prevalência de 1,2% de anomalias congênitas na cidade entre 2007 a 2011, sendo a polidactilia a malformação mais frequente, seguida da Síndrome de Down e da comunicação interatrial (MENDES *et al.*, 2015).

De acordo com o Relatório do Registro Nacional de Anomalias Congênitas referentes a 2011 e 2013, as cardiopatias congênitas continuam a constituir o grupo de anomalias mais prevalente (63,6 casos/10.000 nascimentos), seguido do grupo das anomalias do sistema musculoesquelético (36,6 casos/10.000 nascimentos) (BRAZ; MACHADO; DIAS, 2015). O relatório também evidencia o número elevado das anomalias cromossômicas e das malformações do sistema urinário (cerca de 25 casos por 10.000 nascimentos para cada grupo) (BRAZ; MACHADO; DIAS, 2015).

2.4 ETIOLOGIA

A maior parte dos defeitos congênitos é ocasionada por fatores genéticos, fatores ambientais ou mesmo uma combinação dos dois (defeitos congênitos multifatoriais) (SHAWKY *et al.*, 2013). No entanto, na maioria dos casos, entre 50 a 60%, não há causa reconhecida (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Estima-se que 6 a 7% das malformações congênitas são oriundas de aberrações cromossômicas; 7 a 8% de anomalias gênicas; 20 a 25% de heranças multifatoriais e 7 a 10% de causas ambientais (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007).

2.4.1 Fatores genéticos

As anomalias de causa genética apresentam-se como anomalias cromossômicas, transtornos monogênicos e herança multifatorial ou complexa (HASSOLD & HUNT, 2001; PEREIRA *et al.*, 2009, CORSELLO & GIUFFRÉ, 2012). Dentre as causas de risco que levam ao aparecimento de malformações de origem genética, a idade materna, a etnia e as uniões consanguíneas têm sido apontadas e investigadas como fator que contribuem para o surgimento das anomalias congênitas (HASSOLD & HUNT, 2001; STEVENSON & HALL, 2006; PEREIRA *et al.*, 2009; CORSELLO & GIUFFRÉ, 2012; SHAWKY *et al.*, 2013; SZCZALUBA & SMIGIEL, 2015). Mais recentemente, influências epigenéticas não resultante de alterações na estrutura do DNA, mas sim no controle e na expressão dos genes,

tiveram papel reconhecido no desenvolvimento embrionário e fetal (SZCZALUBA & SMIGIEL, 2015; THOMAS *et al.*, 2016).

O conteúdo genético do óvulo e do espermatozoides traz para o conceito todas as instruções necessárias para a formação e função de uma nova vida (HASSOLD & HUNT, 2001). Distúrbios na quantidade de material genético (aberrações no número de cromossomos ou na sua estrutura) ou na natureza deste material (mutações ou alterações epigenéticas nos genes) podem impedir a formação normal, causando uma vasta gama de malformações, deficiências funcionais e alterações morfológicas (HASSOLD & HUNT, 2001; HALL; HUNT; HASSOLD, 2006; PEREIRA *et al.*, 2009, MARTIN; KIRKPATRICK; LEDBETTER, 2015).

Durante o processo de meiose, surgem a maioria das anormalidades cromossômicas numéricas, devido, principalmente, à incapacidade de separação dos cromossomos homólogos (não disjunção) (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2009). No processo de não disjunção, o gameta que participa do processo de fertilização contém um número excepcional de cromossomos, o zigoto resultante tem o número de cromossomos anormal, fato que chamamos de aneuploidia (GIL *et al.*, 2015; MARTIN; KIRKPATRICK; LEDBETTER, 2015). Se há três cópias de cromossomos num mesmo zigoto, damos o nome de trissomia e, se há apenas uma cópia, denominamos monossomia (GIL *et al.*, 2015; GOULART *et al.*, 2016). A consequência disto é que a gravidez é perdida e o conceito é abortado durante as primeiras semanas de formação (MARTIN; KIRKPATRICK; LEDBETTER, 2015; GOULART *et al.*, 2016). Poucas exceções nascem, mas com malformações e distúrbios funcionais, mentais e de crescimento (HALL; HUNT; HASSOLD, 2006; PEREIRA *et al.*, 2009; GIL *et al.*, 2015; GOULART *et al.*, 2016).

Anomalias cromossômicas estruturais, presumivelmente, surgem durante a meiose, por meio do emparelhamento anormal das sequências homólogas e da troca de material genético entre os cromossomos ou entre as partes de um mesmo cromossomo (DAVIES, 1985; STEVENSON & HALL, 2006; KARLSSON *et al.*, 2015). O mesmo mecanismo pode ser a base de todos os tipos de rearranjos estruturais: translocações, deleções, duplicações, inversões e inserções (SOBREIRA *et al.*, 2011; CORSELLO & GIUFFRÈ, 2012).

Para cada gene, o número de possíveis mutações é grande, sendo que a maioria das mutações é do tipo deletéria (STEVENSON & HALL, 2006, SOBREIRA *et al.*, 2011). Muitas vezes, essas mutações não levam a efeitos fenotípicos, mas

outras, podem interferir gravemente nos processos biológicos sendo suficientes para impedir a sobrevivência do organismo (HASSOLD & HUNT, 2001; HALL; HUNT; HASSOLD, 2006; PEREIRA *et al.*, 2009).

As mutações gênicas têm origem por meio da inserção, substituição ou deleção de bases nitrogenadas em um trecho da molécula de DNA. Podem ocorrer isoladamente, resultando em uma mutação num único gene, levando a transtornos monogênicos que podem ser do tipo autossômico ou ligado ao X ou podem ser mutações associadas a outras alterações (DAVIES 1985; STEVENSON & HALL, 2006; SOBREIRA *et al.*, 2011). Pode-se localizar a mutação, tanto em autossomos quanto nos cromossomos X, classificando os padrões de herança em dominante ou recessiva (STEVENSON & HALL, 2006).

2.4.1.1 Idade materna

Nas últimas décadas, a idade média em que homens e mulheres têm filhos aumentou significativamente nos países desenvolvidos (MATTHEWS & HAMILTON, 2009; RYCHTARIKOVA *et al.*, 2013) e, conseqüentemente, elevou o surgimento de anomalias congênitas relacionadas com a idade dos progenitores (RYCHTARIKOVA *et al.*, 2013).

A idade materna reprodutiva ideal está entre os 20 anos e os 34 anos, ambos extremos da distribuição, estão em risco para defeitos congênitos, sendo que a idade materna superior a 35 anos constitui o mais importante fator de risco para malformações fetais (SILVA; FELISMINO; DANTAS, 2008; SANTOS *et al.*, 2009).

As anomalias cromossômicas são, geralmente, atribuídas ao envelhecimento do óvulo materno. A associação entre idade materna e anomalias congênitas é bem estabelecida, principalmente, para a síndrome de Down (HOLLIER *et al.*, 2000; DOBSON, 2006; ZILE & VILLERUSA, 2013), mas também há relatos do surgimento de anormalidades não cromossômicas, tais como defeitos da parede abdominal (onfalocele e gastrosquise), do tubo neural (anencefalia e hidrocefalia) (HEFFNER, 2004; MORRIS & ALBERMAN, 2009), alterações cardíacas, hérnia diafragmática e pé torto (HOLLIER *et al.*, 2000; ZILE & VILLERUSA, 2013).

O aumento da idade materna atribui à prole o risco aumentado de malformações não cromossômicas de, aproximadamente, 1% em gestantes com 35 anos e 2,5% em gestantes com 40 anos. As manifestações mais graves

relacionadas a anomalias congênitas em mulheres mais velhas estão associadas a aberrações cromossômicas, especialmente as aneuploidias. Estas afetam cerca de um a cada 50 nascimentos oriundos de gestantes com a idade média de 40,4 anos (HOLLIER *et al.*, 2000).

Estudos têm mostrado o aumento da prevalência de doença arterial coronariana entre crianças nascidas de mulheres com idade superior a 35 anos (HOLLIER *et al.*, 2000; REEFHUIS & HONEIN, 2004; GARG; CONNOLLY; HOLLIER, 2010; MILLER *et al.*, 2011). Além disso, a idade materna possui uma forte associação com baixo peso ao nascer, prematuridade (TANNER; SABRINE; WREN, 2005; MALIK *et al.*, 2007) e com a mortalidade infantil e neonatal (RYCHTARÍSKOVÁ; GOURBIN; WUNSCH, 2004; RYCHTARÍSKOVÁ *et al.*, 2013).

Há estudos que evidenciam o aumento da taxa de prevalência de defeitos congênitos no coração, nos membros superiores e inferiores, e no sistema urinário em nascidos vivos de mulheres com idade materna maior que 35 anos (ZILE & VILLERUSA, 2013; RYCHTARÍSKOVÁ *et al.*, 2013). Por outro lado, têm sido relatado que crianças nascidas de mães mais jovens possuem um risco aumentado de terem nevo congênito não neoplásico do que mães mais velhas (BATAILLE *et al.*, 1996; RYCHTARÍSKOVÁ *et al.*, 2013).

2.4.1.2 Etnia

A população humana é distribuída nos diferentes espaços do globo com características distintas de tipos raciais, espaços geográficos e hábitos de vida que contribuem para diferença alélica nas populações. O Brasil é um país que reúne muitas etnias, dessa forma, a miscigenação contribui na redução destas diferenças étnicas (EGBE *et al.*, 2015).

A associação entre as diferenças etnicorraciais e a ocorrência de malformações congênitas é observada, mas ainda não está totalmente elucidada (SONDIK *et al.*, 2000; BOTTO & CORREA, 2002; EGBE *et al.*, 2015). O Quadro 2 traz algumas associações que são estabelecidas com a origem étnica (PINTO, 2009).

Quadro 2- Alterações genéticas associadas a determinados grupos étnicos.

GRUPO ÉTNICO	ALTERAÇÃO GÊNICA
Africanos (negroides)	Hemoglobina S.C. persistência de hemoglobina fetal, talassemia, deficiência de G-6 PD
Caucasoides em geral	Fibrose cística do pâncreas
Chineses	Alfa-talassemia, deficiência de G-6 PD
Esquimós	Síndrome adrenogenital
Ingleses, irlandeses, egípcios	Defeitos de fusão do tubo neural
Italianos e gregos	Beta-talassemia, deficiência de G-6 PD, febre familiar do mediterrâneo
Japoneses	Acatalasemia
Judeus ashkenazi	Doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick
Sul-africanos (brancos)	Porfíria variegata

Fonte: Pinto (2009)

Um estudo observou alta frequência de malformações maiores e múltiplas na raça branca, que são as anomalias letais ou que afetam significativamente a função ou a aparência, requerendo tratamento médico ou cirúrgico; e malformações menores na raça negra, que são aquelas que não têm implicação funcional ou cosmética importante, como prega simiesca, sindactilia e dedos supranumerários (MALCOE *et al.*, 1999).

Na Flórida, um estudo avaliou as diferenças étnicas no desenvolvimento de cardiopatias congênitas em 10.027 nascidos vivos de pais brancos, negros e hispânicos. A prole de pais negros não hispânicos apresentou o risco aumentado de ter defeito do septo ventricular em relação aos pais brancos não hispânicos (WENNDY, 2009). Além disso, crianças negras têm maior probabilidade de desenvolverem nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, em comparação com crianças brancas não hispânicas (BLACKMORE *et al.*, 1993; SHEEDER; LEZOTTE; STEVENS-SIMON, 2006).

Um estudo recente analisou uma população de 1.048.252 nascidos vivos para determinar as diferenças étnicas na prevalência de anomalias congênitas (EGBE *et al.*, 2015). O risco geral de anomalias congênitas foi menor em afro-americanos e hispânicos em comparação com os caucasianos e menor em caucasianos do que em asiáticos. Em relação aos caucasianos, os africanos e americanos apresentaram menos risco de desenvolver proles com anomalias congênitas cardíacas, gênitourinárias e craniofaciais, porém apresentaram maior risco para o desenvolvimento de anomalias musculoesqueléticas (EGBE *et al.*, 2015).

2.4.1.3 Consanguinidade

Os casamentos consanguíneos têm sido descritos como um fator de risco importante para o surgimento de alterações congênitas. A união consanguínea pode ser constituída por cônjuges que possuíam algum grau de parentesco (TAYEBI; YAZDANI; NAGHSHIN, 2010).

Endogamia, em termos genéticos populacionais, refere-se ao acasalamento entre indivíduos que possuam material genético semelhante. Dessa forma, os conceitos de endogamia e consanguinidade são usados indistintamente para descrever uniões entre casais que compartilham, pelo menos, um ancestral comum (SHAWKY *et al.*, 2013).

A prole de uniões consanguíneas pode ter um risco aumentado para desordens genéticas devido ao aumento da expressão de mutações autossômicas recessivas, herdadas de um ancestral comum (KHLAT & KHOURY, 1991; BITTLES, 2001; SHAWKY *et al.*, 2013). Quanto mais próximo o relacionamento biológico entre os pais, maior é a probabilidade de seus filhos herdarem cópias idênticas de um ou mais genes recessivos prejudiciais (SHAWKY *et al.*, 2013).

A consanguinidade tem sido associada ao desenvolvimento de anomalias cromossômicas (AMUDHA; ARUNA; RAJANGAM, 2005). Determinado estudo observou que 78,8% dos indivíduos com doenças autossômicas recessivas eram oriundos de casamentos consanguíneos, em comparação com 21,2% de indivíduos não consanguíneos (RABAH *et al.*, 2013). Além disso, algumas desordens autossômicas dominantes, como a síndrome de Noonane, acondroplasia, doenças ligadas ao X, neoplasias, retardo mental e deficiência física, são relatadas também em associação com a consanguinidade (TEMTAMY & AGLAN, 2012).

O aumento da consanguinidade em algumas populações do Oriente Médio pode ser atribuído por influências culturais, religiosas, sociais e econômicas (BITTLES & BLACK, 2010; HAMMAMY *et al.*, 2011; BITTLES, 2012). Nestas populações, há uma forte preferência por uniões consanguíneas, pois o casamento fora da família é percebido como uma opção arriscada e perturbadora (BITTLES, 2012).

Consanguinidade sem doença genética conhecida na família parece causar um aumento nas taxas de mortalidade e malformação. As proles oriundas de casamentos entre primos de primeiro grau parecem ter um risco aumentado em

cerca de 3% do surgimento de anomalias, 5% de morte no início da infância, o que é o dobro do risco em relação à população em geral (RAHMANI *et al.*, 2010). Além disso, aumenta a prevalência de anomalias do sistema cardíaco e nervoso, tais como: microcefalia, defeitos septais atriais, defeitos do septo ventricular e canal arterial (SHERIDAN *et al.*, 2013).

Um estudo transversal avaliou 1195 recém-nascidos e observou que 25% eram de casamentos consanguíneos. Neste mesmo estudo, foram identificados 45 recém-nascidos com alguma malformação, destes, 34 (2,8%) advinham de casamentos familiares, enquanto que apenas 11 (0,9%) eram de casamentos não familiares (TAYEBI; YAZDANI; NAGSHI, 2010).

A relação entre problemas de consanguinidade e algumas doenças genéticas, tais como fenilcetonúria, imunodeficiências, hipertensão, beta-talassemia, deficiência de proteína C e S, baixo peso ao nascer, Síndrome de Down, atresia de esôfago e surdez profunda, tem sido mostrada em alguns estudos (KANAAN; MAHFOUZ; TAMIM, 2008; AL-HERZ, 2008). Além disso, a ocorrência de asma, retardo mental, epilepsia e diabetes têm sido observadas na prole de casais consanguíneos (BENER; HUSSAIN; TEEBI, 2007; SAYEE & THOMAS, 2007).

2.4.2 Herança multifatorial

As anomalias congênitas de herança multifatorial são causadas por uma combinação de mutações genéticas associadas a fatores ambientais (CABRAL, 2005; STEVENSON & HALL, 2006; CORSELLO & GIUFFRÈ, 2012; ANYANWU; DANBORNO; HAMMAN, 2015). Os vários genes envolvidos na herança multifatorial podem ser poligenes com efeito aditivo, ou com papel principal ou maior do que os outros genes alterados (STEVENSON & HALL, 2006; GREENE & COPP, 2014). A herança multifatorial também está relacionada com características hereditárias como cor dos olhos, da pele, etc. (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Neste tipo de herança, há um nexo de causalidade que exige as influências combinadas de ambos os fatores genéticos e ambientais (STEVENSON & HALL, 2006). Ambos os fatores envolvidos individualmente não têm o poder de produzir um fenótipo anormal, mas vários dos fatores hereditários e ambientais podem levar à anormalidade por meio da sua influência (COBOURNE, 2004; VAN-DER-ZANDEN *et*

al., 2012; CORSELLO & GIUFFRÈ, 2012; GREENE & COPP, 2014; ANYANWU; DANBORNO; HAMMAN, 2015).

2.4.3 Fatores ambientais

Os defeitos congênitos por causas ambientais ocorrem quando a anomalia congênita não é causada por alteração nos genes ou cromossomos (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007). Os fatores ambientais são divididos em três categorias: agentes químicos (drogas, medicamentos e substâncias químicas), agentes biológicos (agentes infecciosos ou parasitários) e agentes físicos (radiação ionizante) (STEVENSON & HALL, 2006).

Os mecanismos de proteção intrauterino nem sempre são suficientes para proteger o conceito contra qualquer exposição ambiental nociva que possa ser imposta durante a gestação (CHEN *et al.*, 2012). Substâncias danosas do ambiente atingem o organismo em desenvolvimento por meio do sistema vascular ou da placenta, menos comumente por penetração direta através da parede uterina e, raramente, por ascensão através do colo do útero (SCHULLER-FACCINI; SCHVARTZMAN; CECCHIN, 2001).

Em geral, as exposições ambientais são eventos esporádicos com uma baixa probabilidade de reincidência, ocorrendo em gestações sucessivas apenas se a exposição ambiental e a susceptibilidade genética são recorrentes (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WIEACKER & STEINHARD, 2010).

Dentre os principais fatores de exposição ambiental na gestação que estão envolvidos com as anomalias congênitas, podemos destacar: exposição à radiação (MAHRAM & GHAZAVI, 2013); infecções no período gestacional (WIEACKER & STEINHARD, 2010; LAZZAROTTO *et al.*, 2011; LIUZZI *et al.*, 2016); exposição a agentes químicos e/ou farmacêuticos como drogas, álcool e tabaco (WISBORG *et al.*, 2001; MITCHELL, 2003; HAMMOUD *et al.*, 2005; ROELANDS *et al.*, 2009; LEITE *et al.*, 2014; KARUNAMUNI *et al.*, 2014); influências hormonais (WOGELIUS *et al.*, 2006; WALLER *et al.*, 2010; VAN GELDER *et al.*, 2014; RANI & BEGUM, 2016); deficiências nutricionais (DEAN *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015); influências mecânicas (STEVENSON & HALL, 2006) e influências imunológicas (BRAUN *et al.*, 2010; CHEN *et al.*, 2012).

Os fatores socioeconômicos e demográficos também podem influenciar no surgimento das anomalias congênitas (CORSELLO & GIUFFRÈ, 2012). Apesar da baixa renda ser um determinante indireto, anomalias congênitas são mais frequentes entre as famílias com recursos limitados e países subdesenvolvidos (SITKIN *et al.*, 2015). Estima-se que cerca de 94% das anomalias congênitas graves ocorrem em países de baixa e média renda, nos quais as mulheres, muitas vezes, não têm acesso a uma nutrição adequada e são expostas por mais tempo a agentes ambientais como infecções e álcool (WHO, 2015). O consumo de substâncias teratogênicas, álcool e o hábito de fumar estão entre as principais causas ambientais de anomalias congênitas (STEVENSON & HALL, 2006).

2.4.3.1 Consumo de substâncias teratogênicas

A definição de um agente teratogênico consiste de qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, durante a vida embrionária ou fetal, causa alteração estrutural ou funcional na prole (HANSEN; PEACOCK; YANKOWITZ, 2002; WANNMACHER *et al.*, 2004; TORALLES, 2009).

Os agentes teratogênicos ambientais são divididos em três categorias: substâncias que tenham exposição maléfica registrada em algum período do pré-natal; agentes cujas implicações teratogênicas tenham sido comprovadas em dois ou mais estudos epidemiológicos por meio de resultados estatisticamente significativos; drogas que, apesar da incomum exposição ambiental, já foram associadas com alterações congênitas por casos clínicos (HANSEN; PEACOCK; YANKOWITZ, 2000).

O agente teratogênico possui ação variada na reprodução humana, sendo dependente de fatores como: fase de desenvolvimento do feto, dose-efeito, genótipo materno-fetal e mecanismo patogênico específico de cada agente. Estas substâncias podem causar manifestações clínicas como aborto, malformações, retardo do crescimento intrauterino ou deficiência mental (SCHULLER-FACCINI; SCHVARTZMAN; CECCHIN, 2001).

O Brasil possui seis centros de Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), que estão localizados na cidade de Porto Alegre (RS), Rio de Janeiro (RJ), Salvador (BA), Campinas (SP), Fortaleza e Juazeiro do Norte (CE) (ROCHA *et al.*, 2006; TORALLES, 2009). Os registros gerados por esses serviços

proporcionam subsídios para a elaboração de pesquisas em teratogenicidade, reprodução humana e auxiliam na criação de políticas de prevenção para as anomalias congênitas (ROCHA *et al.*, 2006).

Algumas drogas médicas, como a talidomida e isotretinoína, são clássicos exemplos de teratógenos humanos (MITCHELL, 2003). Alguns teratogênicos humanos são desconhecidos para mais de 90% dos tratamentos que foram aprovados para comercialização nos EUA desde 1980 (ADAM; POLIFKA; FRIEDMAN, 2011).

Os mecanismos mais importantes de teratogênicos na indução de malformações congênitas estão associados ao uso de medicamentos envolvidos no antagonismo de folato, perturbação vascular e estresse oxidativo. Um estudo detectou 30 associações estatisticamente significativas entre o uso de drogas medicamentosas e defeitos ao nascimento relacionados ao uso de acetaminofeno, medicação anti-hipertensiva, aspirina, fenobarbital, clomifeno, progesterona, SSRIs e ácido valproico (VAN GELDER *et al.*, 2014). Para o uso de contraceptivos orais, alguns estudos não encontraram riscos aumentados para defeitos na redução de membros ou hipospádia (CZEIZEL & KODAJ, 1995; WOGELIUS *et al.*, 2006; WALLER *et al.*, 2010; VAN GELDER *et al.*, 2014).

Devido à carência de informações sobre a segurança da medicação durante a gravidez (ADAM; POLIFKA; FRIEDMAN, 2011), o uso de medicação desnecessária ou inadequada deve ser evitada (VAN GELDER *et al.*, 2014).

2.4.3.2 Alcoolismo

A síndrome alcoólica fetal (SAF), gerada pela exposição de embriões e fetos ao etanol, tem sido responsável por retardos no crescimento, defeitos craniofaciais e neurocomportamentais (CLARREN & SMITH, 1978; KARUNAMUNI *et al.*, 2014).

Os indivíduos com SAF podem ser identificados por meio dos seguintes aspectos: deficiência de crescimento; características faciais (abertura mais estreita do olho, lábio superior fino; deficiências do sistema nervoso central (SNC), estruturais e/ou funcionais; histórico de consumo materno de álcool durante a gestação (HOYME *et al.*, 2005).

Apesar das gestantes serem notificadas durante o pré-natal dos efeitos maléficos da exposição de etanol na gestação, a incidência do consumo de álcool no

período gestacional não diminuiu (CDC, 2008). Tal fato pode ser justificado, em parte, pelo número elevado de gestações indesejadas (FINER & HENSHAW, 2006).

O recém-nascido com SAF possui fenótipo semelhante à Síndrome DiGeorge (deleção 22q11), em que os indivíduos possuem microcefalia e outras alterações cranianas, baixa estatura e defeitos septais cardíacos (VAN MIEROP & KUTSCHE, 1986). O álcool induz a apoptose das células do SNC, tal fenômeno pode explicar os defeitos craniofaciais (GRAHAM; KOENTGES; LUMSDEN, 1996).

A exposição ao etanol no período gestacional perturba muitos aspectos do desenvolvimento da crista neural. Baixas doses de exposição ao etanol são capazes de alterar significativamente a atividade das células da crista neural em embriões de *Xenopus in vitro* (CZARNOBAJ *et al.*, 2014).

2.4.3.3 Tabagismo

O tabagismo materno durante a gravidez é uma das principais causas evitáveis de resultados adversos na gestação, tais como parto prematuro, baixo peso ao nascer e morte fetal (WISBORG *et al.*, 2001; HAMMOUD *et al.*, 2005; ROELANDS *et al.*, 2009; LEITE *et al.*, 2014).

O hábito de fumar durante a gravidez é associado com malformações congênitas, provavelmente devido ao efeito teratogênico (ROGERS, 2009; LEITE *et al.*, 2014). Estudos mostram que o tabagismo afeta o desenvolvimento fetal envolvendo o transporte de, aproximadamente, 7.000 produtos químicos pela barreira placentária ocasionando efeitos diretos no feto (WERLER; POBER; HOLMES, 1985; QUINTON; COOK; PEEK, 2008; TALBOT, 2008; ROGERS, 2009; LEITE *et al.*, 2014)

Na Dinamarca, foram avaliados 838.265 bebês nascidos vivos, os resultados gerados mostraram que o hábito de fumar durante a gravidez aumenta o risco global de malformações congênitas, incluindo alterações do sistema cardiovascular, respiratório, digestivo e fissuras orais, bem como, para algumas malformações congênitas específicas, incluindo defeitos no septo cardíaco, malformações da válvula tricúspide, malformações das grandes artérias, estenose pilórica e pé torto (LEITE *et al.*, 2014).

Uma metanálise indicou que o tabagismo materno aumentou os riscos para uma variedade de malformações, tais como defeitos cardiovasculares,

musculoesquelético, redução de membros, pé torto, craniossinostose e fissuras orais (HACKSHAW; RODECK; BONIFACE, 2011).

O tabagismo materno durante a gravidez está associado, especialmente, com defeitos cardíacos congênitos de septo e alterações obstrutivas do lado direito (MALIK *et al.*, 2008; TZANI & ECONOMOPOULOS, 2014). Estudos futuros devem visar compreender os mecanismos envolvidos no tabagismo e seus efeitos teratogênicos para definir estratégias de prevenção e para encorajar mais mulheres a parar de fumar antes ou no início da gravidez, a fim de reduzir a mortalidade e morbidade infantil (MALIK *et al.*, 2008).

2.4.4 Anomalias congênitas de causa desconhecida

A era da medicina molecular promete trazer respostas sobre os mecanismos pelos quais as malformações ocorrem (SOBREIRA *et al.*, 2011; KARLSSON *et al.*, 2015). Grande parte das vias moleculares envolvidas no desenvolvimento do conceito já são parcialmente compreendidas e mostram que interrupções ou alterações nas vias metabólicas, epigenéticas e genéticas, que suportam o desenvolvimento embrionário normal, podem levar a malformações (DEAN *et al.*, 2014; KARLSSON *et al.*, 2015; SZCZALUBA & SMIGIEL, 2015; THOMAS *et al.*, 2016). No entanto, mais da metade das anomalias congênitas não tem sua etiologia esclarecida (STEVENSON & HALL, 2006).

Kurnit, Layton e Matthysse (1987) postularam que o acaso desempenha um papel importante na ocorrência de muitas malformações comuns, que se acumulam em determinadas famílias, mas se repetem com menos frequência do que o esperado para as características mendelianas simples. Uma vez que o papel dos efeitos aleatórios é aceito, a segregação de tais malformações pode ser explicada com base na transmissão mendeliana de um único gene anormal, que predispõe, mas nem sempre resulta em um fenótipo anormal (KURNIT; LAYTON; MATTHYSSE, 1987). O modelo probabilístico sugere a viabilidade de isolar genes individuais que determinam a morfogênese e, assim, estabelece limites mais precisos para prever com que recorrência as malformações acontecem (KURNIT; LAYTON; MATTHYSSE, 1987).

2.5 PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS

As medidas preventivas de saúde pública aplicadas por meio dos serviços de saúde diminuem a frequência de certas anomalias congênitas (CORSELLO & GIUFFRÈ, 2012; WHO, 2016). Toda a mulher que engravida, independente da faixa etária, da etnia ou dos hábitos, corre o risco de gerar um filho com qualquer tipo de malformação congênita (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2010b). Algumas destas malformações podem ser precocemente detectadas na gestação, outras podem, de certa forma, serem previstas pela história familiar; mas, no entanto, a grande maioria ocorre inesperadamente (HOROVITZ *et al.*, 2006; MOHAMMED *et al.*, 2013).

Os avanços das tecnologias moleculares expandiram enormemente o número de malformações e síndromes que podem ser diagnosticadas durante o pré-natal (PEREIRA *et al.*, 2009; WIEACKER & STEINHARD, 2010; KARLSSON *et al.*, 2015). As medidas preventivas básicas podem ser adotadas no sentido de evitar as malformações que são preveníveis, tais medidas podem ser primárias, secundárias e terciárias (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007).

As medidas preventivas primárias são realizadas antes da concepção e inclui: aconselhamento genético (WIEACKER & STEINHARD, 2010; SHAWKY *et al.*, 2013), idade materna não avançada (BRITO, AMARAL-FILHO, AMARAL, 2013); melhora na dieta das mulheres ao longo de seus anos reprodutivos, garantindo uma ingestão adequada de vitaminas e minerais, e, particularmente, ácido fólico, por meio de suplementos orais diárias ou fortificação de alimentos básicos como trigo e milho (DEAN *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015; WHO, 2016); vacinação (MARTINO, 2016); controle da diabetes pré-concepcional e gestacional, por meio de aconselhamento, gestão de peso, dieta e administração de insulina, quando necessário, dentre outras medidas (STEVENSON & HALL, 2006; MOHAMMED *et al.*, 2013; RANI & BEGUM, 2016).

As medidas preventivas secundárias são realizadas durante a gravidez para evitar o nascimento do feto defeituoso (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007), e incluem práticas como boa alimentação com suplementação de minerais e vitaminas (DEAN *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015); controle do diabetes gestacional (STEVENSON & HALL, 2006; MOHAMMED *et al.*, 2013; RANI & BEGUM, 2016) e restrição do

consumo de substâncias nocivas, em particular, o álcool e o cigarro (WISBORG *et al.*, 2001; MITCHELL, 2003; HAMMOUD *et al.*, 2005; ROELANDS *et al.*, 2009; KARUNAMUNI *et al.*, 2014; LEITE *et al.*, 2014).

A mãe também deve evitar a exposição ambiental às substâncias perigosas (por exemplo, metais pesados e pesticidas) durante a gravidez (LANSKYA; FRANÇAA; LEAL, 2002; CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2016) e o médico que acompanha o pré-natal deve assegurar que qualquer exposição de mulheres grávidas a medicamentos ou radiação médica, como exames de imagem, é justificável com base na análise cuidadosa do risco-benefício para a saúde da gestante (MAHRAM & GHAZAVI, 2013). Outro aspecto importante que entra na fase secundária é a cobertura vacinal, que, se possível, deve ser realizada ainda na fase primária (MARTINO, 2016).

Nas medidas preventivas terciárias, é crucial o acompanhamento pós-natal, evitando as complicações das malformações congênitas, melhorando as possibilidades de sobrevivência da criança, assim como, de sua qualidade de vida (LANSKYA; FRANÇAA; LEAL, 2002; CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2016). Uma vez realizado o diagnóstico de anomalia congênita, o médico, juntamente com uma equipe multidisciplinar, deve planejar estratégias para melhor atender ao recém-nascido e, também, toda a sua família (HOROVITZ *et al.*, 2006; CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Os fatores associados ao estilo de vida das gestantes, cada vez mais, vêm sendo valorizados por sua capacidade de influenciar nos resultados da concepção (WHO, 2016). O aconselhamento genético também se tornou uma importante ferramenta para a prevenção das anomalias congênitas (WIEACKER & STEINHARD, 2010; SHAWKY *et al.*, 2013; SZCZALUBA & SMIGIEL, 2015).

Outra ferramenta que tem ajudado no diagnóstico das anomalias congênitas é o uso do ultrassom (AMARAL; CHA, 2010). Ele pode ser usado, por exemplo, para triagem da síndrome de Down durante o primeiro trimestre e para anomalias fetais graves durante o segundo trimestre (AMARAL; CHA, 2010; WHO, 2016). Testes adicionais e amniocentese podem ajudar na detecção de defeitos do tubo neural e anomalias cromossômicas no primeiro e segundo trimestres (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2015; SZCZALUBA & SMIGIEL, 2015).

A triagem neonatal inclui exames clínicos e triagem para distúrbios do sangue, do metabolismo e de hormônios (CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; THOMAS

et al., 2016). A triagem para defeitos de surdez e do coração, bem como a detecção precoce de malformações congênitas, pode facilitar o tratamento e prevenir a progressão de algumas dessas deficiências físicas, intelectuais, visuais ou auditivas (STEVENSON & HALL, 2006). Em alguns países, os bebês são examinados rotineiramente para anomalias da tireoide ou glândulas suprarrenais antes da alta da maternidade (MOHAMMED *et al.*, 2013; ANYANWU; DANBORNO; HAMMAN, 2015; WHO, 2016).

Muitas anomalias congênitas estruturais podem ser corrigidas com cirurgia pediátrica e o tratamento precoce pode ser administrado a crianças com problemas funcionais, tais como talassemias, doenças falciformes e hipotireoidismo congênito (WOGELIUS *et al.*, 2006; WALLER *et al.*, 2010; VAN GELDER *et al.*, 2014; WHO, 2016).

As campanhas preventivas são de importância inquestionável para a diminuição da prevalência destas patologias e estão associadas à diminuição da morbimortalidade perinatal (LANSKYA; FRANÇAA; LEAL, 2002; HOROVITZ *et al.*, 2006). Uma estrutura hospitalar adequada e uma população mais instruída sobre as anomalias congênitas proporcionam uma sobrevivência e, sobretudo, uma melhor qualidade de vida para crianças portadoras de anomalias congênitas (HOROVITZ *et al.*, 2006; CABRAL-OLIVEIRA *et al.*, 2007; WHO, 2016).

Estabelecer os fatores de risco clínico-epidemiológicos para anomalias congênitas.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar os achados ecográficos mais frequentes de anomalias congênitas estruturais, segundo a topografia;
- Identificar a evolução das gestações de fetos portadores de anomalias estruturais, observadas em ecografia.

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, prospectivo, longitudinal, do tipo caso-controle, em que os casos foram gestantes com fetos portadores de anomalias estruturais e os controles foram gestantes sem anormalidades congênitas estruturais.

O pareamento ocorreu pelo encaminhamento ao serviço de medicina fetal, considerando nível socioeconômico, idade materna, etnia e número de gestações prévias das participantes.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC/UFG em 26/09/2014 (ANEXO A), entretanto, nesta data, o CEP do HC/UFG enviou o projeto para o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O estudo só poderia ser iniciado após a aprovação pelo CONEP, porém, em 01/10/2014, a referida instituição devolveu o projeto por ele não se enquadrar nas áreas temáticas descritas no item IX.4 da Resolução CNS nº 466 de 2012, responsáveis pela sua avaliação. Sendo assim, a aprovação do CEP do HC/UFG foi o documento válido para o início da pesquisa.

O número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) na Plataforma Brasil é 34761614.9.0000.5078 e a pesquisa também está protocolada no Núcleo de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (NP/HC/UFG) com o nº 037/2014.

4.3 LOCAL DO ESTUDO

Serviço de medicina fetal do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/UFG) no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG).

4.4 PERÍODO DE ESTUDO

A coleta de dados iniciou-se em novembro de 2014 e terminou em janeiro de 2016.

4.5 SELEÇÃO DE PARTICIPANTES

4.5.1 Seleção de casos

Gestantes que foram diagnosticadas com fetos portadores de anomalias estruturais, compuseram a população de casos nesta pesquisa.

4.5.1.1 Critérios de inclusão para a população de casos

- Gestantes atendidas no serviço de medicina fetal do HC/UFG, com diagnóstico de anomalia congênita estrutural.
- Gestantes que responderam completamente todo o questionário aplicado na pesquisa e que foram localizadas após o nascimento da criança, sendo possível o preenchimento completo dos dados pesquisados nesta população.

4.5.1.2 Critérios de exclusão para a população de casos

- Gestantes que responderam incompletamente ao questionário aplicado na pesquisa e/ou aquelas que não foram localizadas após o nascimento da criança, não sendo possível o preenchimento completo dos dados pesquisados.

4.5.2 Seleção de controles

Gestantes que não receberam o diagnóstico de anormalidades congênitas estruturais formaram a população controle deste estudo.

4.5.2.1 Critérios de inclusão para a população de controles

- Gestantes atendidas no serviço de medicina fetal do HC/UFG sem diagnóstico de anormalidades congênitas estruturais.
- Gestantes que responderam completamente todo o questionário aplicado no estudo.

4.5.2.2 Critérios de exclusão para a população de controles

- Gestantes que responderam incompletamente ao questionário aplicado na pesquisa.

4.6 MEDIDAS DE EXPOSIÇÃO E VARIÁVEIS

Para avaliar os dados clínicos e epidemiológicos das gestantes participantes da pesquisa, aplicou-se o mesmo questionário padronizado tanto para o grupo caso quanto para o grupo-controle (APÊNDICE B). Entretanto, após o diagnóstico de anomalia congênita estrutural, no questionário das gestantes do grupo caso, de acordo com os objetivos deste estudo, mais três variáveis foram investigadas.

As variáveis analisadas entre os dois grupos encontram-se no Quadro 3. Logo abaixo ao quadro, segue a descrição detalhada de cada uma.

Quadro 3- Variáveis do estudo

Grupo de variáveis	Variáveis aplicadas ao grupo caso e ao grupo-controle
<i>Biológicas</i>	Idade materna Etnia
<i>Obstétricas</i>	Número de gestações prévias Antecedentes de aborto Idade gestacional* Sexo fetal* Evolução da gestação*
<i>Clínicas</i>	Filhos com anomalia congênita prévia Histórico de anomalia congênita familiar Consanguinidade entre os pais
<i>Estilo de vida</i>	Uso de substâncias teratogênicas durante a gestação

* Variáveis aplicadas somente ao grupo caso.

4.6.1 Idade materna

Variável numérica, contínua, expressa em anos completos no dia da inclusão no estudo. Foram, posteriormente, categorizadas em dois grupos: idade menor ou igual a 35 anos e idade maior que 35 anos.

4.6.2 Etnia

Variável nominal discreta, categorizada por branca, parda, negra e indígena. Para fins de análise estatística, foram, posteriormente, dicotomizadas em “parda” e “outras”. Variável auto declarada pela gestante.

4.6.3 Número de gestações prévias

Variável categórica dicotômica correspondendo ao número de gestações que a paciente já teve, conforme informação da própria gestante. Foram, posteriormente, categorizadas em primigestas, quando a gestação pesquisada foi a única gestação que a participante possuiu e multigestas, quando a participante teve gestações anteriores à atual, independentemente do número.

4.6.4 Antecedentes de abortos

Variável dicotômica do tipo sim e não, correspondendo a abortamentos anteriores à gestação atual, aplicada somente às gestantes multigestas, conforme informação da própria participante. Foram categorizadas em “sim”, quando a evolução de alguma gestação anterior foi o abortamento, independentemente do número, e “não”, quando não houve evolução para abortamento em gestações anteriores.

4.6.5 Idade gestacional

Variável numérica contínua, expressa em número de semanas de gestação no momento da inclusão da gestante na pesquisa. Os métodos para essa estimativa dependeram da data da última menstruação (DUM), que corresponde ao primeiro dia

de sangramento do último período menstrual, referido pela gestante e por análise da ultrassonografia precoce (abaixo de 20 semanas). Foram, posteriormente, categorizadas em: primeiro trimestre (1^a a 13^a semana), segundo trimestre (14^o a 27^a semana) e terceiro trimestre (28^a a 40^a semana).

4.6.6 Sexo fetal

Variável categórica dicotômica. Foi categorizada em masculino ou feminino, de acordo com a visualização da genitália fetal em ultrassonografia. Confirmada por meio de busca em prontuários ou contato telefônico com a genitora.

4.6.7 Evolução da gestação

Variável nominal discreta. Foi categorizada em nascimento, abortamento, interrupção judicial e natimorto, de acordo com a evolução final da gestação. Informação coletada em prontuários ou contato telefônico com a genitora. Haviam sido considerados para o nascimento recém-nascidos vivos; para abortamento, morte fetal intraútero antes de 20 semanas de gestação; interrupção judicial, gestações que foram interrompidas, após autorização de um juiz, por serem consideradas gestações de fetos inviáveis; e, para natimorto, morte fetal intraútero em 20 semanas ou mais. Entretanto, após a coleta das informações, para evitar vieses na interpretação dos dados, abortamento e natimorto foram recategorizadas em “perda intrauterina”, uma vez que as participantes, localizadas por contato telefônico, não sabiam informar a idade gestacional da perda fetal. Desta maneira, abortamento e natimorto foram consideradas todas as perdas fetais intraútero.

4.6.8 Filhos com anomalia congênita prévia

Variável dicotômica do tipo sim e não aplicada somente às gestantes multigestas. Foi categorizada em “sim” quando a participante já possuía um ou mais filhos com anomalia congênita e “não”, quando a participante não possuía filhos com anomalia congênita.

4.6.9 Histórico de anomalia congênita familiar

Variável dicotômica do tipo sim e não. Foi categorizada em “sim” quando a gestante relatou haver algum parente da sua família ou do pai da criança com alguma anomalia congênita e “não”, quando a gestante relatou não haver parentes dos pais da criança com anormalidades congênitas.

4.6.10 Consanguinidade entre os pais

Variável dicotômica do tipo sim e não. Foi categorizada em “sim” quando os pais eram consanguíneos, ou seja, quando havia grau de parentesco entre os pais com ascendência comum, e “não”, quando os pais não apresentaram consanguinidade.

4.6.11 Uso de substâncias teratogênicas durante a gestação

Variável dicotômica do tipo sim e não, sendo categorizadas em “sim” quando a gestante afirmou ter consumido álcool, tabaco, drogas ilícitas (maconha, crack, cocaína, ecstasy, entre outros) e/ou medicamentos com potencial teratogênico (ácido retinoico, misoprostol, talidomida, entre outros) durante a gestação e “não”, quando a gestante informou não ter consumido substâncias teratogênicas durante o período gestacional.

4.7 CÁLCULO AMOSTRAL

O estudo foi composto por gestantes com e sem diagnóstico de anomalia congênita estrutural, atendidas no serviço de medicina fetal do HC/UFG. Para atender um dos objetivos e em virtude do prazo máximo de conclusão do projeto e do fluxo de gestantes acompanhadas na instituição escolhida, uma vez que o serviço de medicina fetal conta apenas com um médico para realizar o diagnóstico e acompanhamento das gestações, utilizou-se, no cálculo amostral, prevalência (ou proporção) esperada de 75%, com margem de erro 6,0% e 95% de confiança no intervalo. Desta forma, o tamanho da amostra necessário para esta análise (cálculo de prevalência) seria de 200 gestantes.

Para a comparação dos perfis epidemiológico dos dois grupos (gestantes de fetos portadores de anomalias estruturais e gestantes de fetos estruturalmente normais), esperou-se que, com 57 gestantes apenas, se alcançasse o poder do teste de, pelo menos, 90%, considerando a utilização de testes Qui-Quadrado de Pearson com 1 a 3 graus de liberdade, um nível de significância nominal de 5% e uma amplitude do efeito de 0,50, como sugere a literatura para esse tipo de teste.

Foram consideradas, para fornecer mais segurança ao trabalho, com base nos critérios de exclusão definidos e de acordo com a disponibilidade observada no HC/UFG, 223 gestantes para o grupo de gestantes de fetos portadores de anomalias estruturais e 134 gestantes de fetos estruturalmente normais, de forma que, nas análises estatísticas de cada um dos objetivos, se espera obter poder estatístico satisfatório, uma vez que o tamanho amostral foi superior ao calculado em todos os objetivos específicos.

4.8 RECRUTAMENTO DAS PARTICIPANTES E ENTREVISTA

A coleta de dados foi realizada durante o ambulatório de medicina fetal do HC/UFG, que acontece uma vez por semana. O acompanhamento destas gestações na instituição é realizado por ultrassonografia fetal. O HC/UFG disponibiliza para a avaliação ultrassonográfica obstétrica dois aparelhos de ultrassom LogiqP6 (Ge Healthcare) ® que foram utilizados durante a pesquisa.

As pacientes encaminhadas para atendimento na instituição e que aguardavam para serem avaliadas eram convidadas pela pesquisadora principal a dirigirem-se a uma sala privativa e, então, eram informadas em relação ao procedimento do estudo. Riscos, benefícios e custos, bem como o caráter confidencial dos registros e o direito de não participarem ou saírem do estudo a qualquer momento também foram esclarecidos. Caso aceitassem participar da pesquisa, eram assinadas duas vias do TCLE. Uma ficava com a gestante e a outra era arquivada em pasta específica destinada ao estudo.

Para assegurar o caráter de mascaramento, com o intuito de minimizar o viés do observador, a pesquisadora principal, ao aplicar o questionário, desconhecia o *status* “caso-controle” da participante. Após a aplicação do questionário, as pacientes eram acompanhadas, pela pesquisadora principal, na consulta e avaliação

ultrassonográfica fetal, realizada pelo médico responsável pelo serviço de medicina fetal.

É importante salientar que, todos os diagnósticos de anomalias congênitas estruturais, utilizados nesta pesquisa, foram realizados pelo mesmo médico e pelo mesmo equipamento de ultrassonografia, o que contribuiu para evitar os vieses de diagnóstico ou detecção. Após o acompanhamento com ultrassonografia, o diagnóstico da gestação de alto risco fetal era previamente anotado e, posteriormente, as gestantes foram categorizadas em gestantes de fetos com anomalias estruturais e gestantes com fetos estruturalmente normais.

Nas fichas das gestantes portadoras de fetos com anomalias estruturais, também foi anotado o tipo de anomalia congênita vista durante a ultrassonografia, bem como, a idade gestacional do diagnóstico e o sexo fetal. Todas as gestantes foram acompanhadas, pela pesquisadora principal, em todas as consultas realizadas após o diagnóstico de anomalia congênita. Dessa forma, foi possível atualizar as informações referentes ao desenvolvimento do feto.

A confirmação do sexo fetal e a evolução final da gestação das gestantes de fetos portadores de anomalias estruturais foram obtidas em prontuários no HC/UFG, quando o parto foi realizado na instituição ou por contato telefônico com a genitora, em até um mês após o final da gestação, quando o parto aconteceu em outro local.

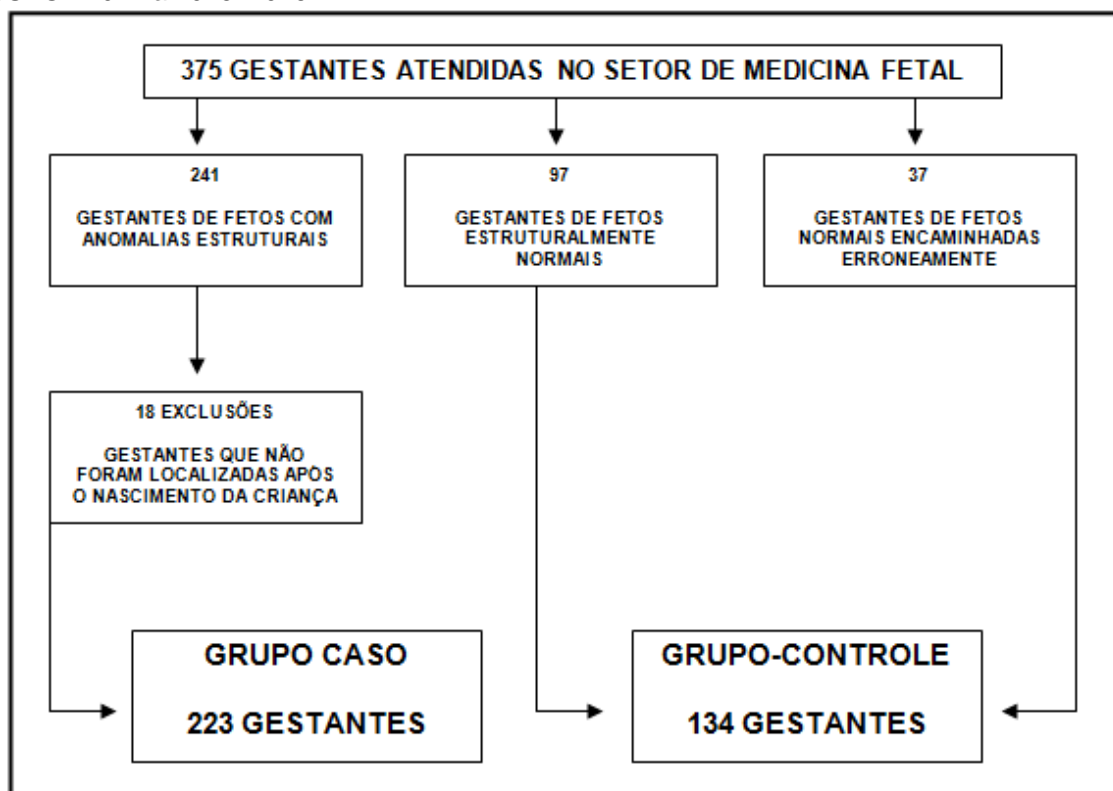
4.9 ANÁLISE DOS DADOS

Para atingir os objetivos propostos, a análise de dados prevista para este trabalho foi: a construção de intervalos de confiança para as proporções de gestantes em cada categoria, tabelas de contingência, utilizando Odds Ratio para estabelecer condições que promovem risco aumentado para as patologias em estudo e estatística descritiva (média, desvio padrão, frequência, frequência relativa, etc.). Todas as análises estatísticas foram executadas utilizando os *softwares* Microsoft Office Excel 2010, PASS 11 (cálculo de tamanho amostral) e IBM SPSS 22.

5 RESULTADOS

No serviço de medicina fetal, que atende as gestações de fetos com anomalias congênitas no HC/UFG, no período investigado, foram atendidas 375 gestantes. Destas, 64,27% (241/375) eram gestantes de fetos portadores de anomalias estruturais, 25,86% (97/375) possuíam gestações de alto risco fetal, mas que não incluíam anormalidades congênitas estruturais e 9,87% (37/375) vieram encaminhadas de outros serviços de medicina fetal com suspeita de anomalia congênita estrutural, entretanto, durante o acompanhamento na referida instituição, as suspeitas não se confirmaram. Estas gestantes, portanto, eram gestantes de fetos ecograficamente normais (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da formação do estudo caso-controlado em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.



Para o estudo de caso-controlado, a amostra do grupo caso foi composta por 223 gestantes de fetos portadores de anomalias estruturais, uma vez que dezoito participantes foram excluídas por não preencherem os critérios de inclusão no grupo caso. Já a amostra do grupo-controle foi composta por todas as 134 gestantes que aceitaram participar do estudo. Todas as participantes do grupo-controle foram

incluídas. A tabela 1 é uma descrição dos dados obtidos, tanto do grupo caso, quanto do grupo-controle.

Tabela 1- Descrição dos dados das populações caso e controle em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Variáveis	População					
	Caso			Controle		
	n	%	Média	n	%	Média
Idade materna			25,73			25,39
≤ 18	32	14,34%		19	14,18%	
19 – 24	70	31,40%		46	34,33%	
25 – 30	69	30,94%		34	25,37%	
31 – 36	41	18,39%		26	19,40%	
≥ 37	11	4,93%		9	6,72%	
Etnia						
Branca	46	20,62%		45	33,58%	
Parda	128	57,40%		62	46,27%	
Negra	45	20,20%		27	20,15%	
Indígena	4	1,80%		0	-	
Nº gestações						
Primigestas	92	41,26%		46	34,33%	
Multigestas	131	58,74%		88	65,67%	
Antecedentes de abortos						
Não	180	80,72%		120	89,55%	
Sim	43	19,28%		14	10,45%	
Filhos com AC prévia						
Não	205	91,93%		131	97,76%	
Sim	18	8,07%		3	2,24%	
Histórico de AC familiar						
Não	148	66,37%		124	91,94%	
Sim	75	33,63%		10	8,06%	
Consanguinidade						
Não	209	93,72%		132	98,51%	
Sim	14	6,28%		2	1,49%	
Consumo de teratogênicos						
Não	182	81,61%		129	96,27%	
Sim	41	18,39%		5	3,73%	
Álcool	11	26,83%		3	60,00%	
Tabaco	7	17,07%		1	20,00%	
Drogas ilícitas	4	9,76%		1	20,00%	
Medicamentos*	4	9,76%		0	-	
*Medicamentos para o SNC	2	-		-	-	
*Medicamentos dermatológicos (isotretinoína)	2	-		-	-	
Mais de um teratogênico concomitantemente	15	36,58%		0	-	
Total	223	100%		134	100%	

AC: anomalia congênita; n: amostra, %: frequência; média: média aritmética.

A idade média das gestantes do grupo caso foi de 25,73 anos, enquanto a idade média das gestantes do grupo-controle foi de 25,29 anos. Em ambos os

grupos, a frequência de gestantes na faixa etária compreendida entre 19 e 24 anos foi maior (Gráfico 1).

Foi observada no grupo caso uma frequência de 31,40% (70/223) de gestantes com idade entre 19 e 24 anos, seguida por 30,94% (69/223) de gestantes com idade entre 25 e 30 anos e 18,39% (41/223) de gestantes entre 31 e 36 anos. Gestantes com idade menor ou igual a 18 anos tiveram uma frequência de 14,34% (32/223) e gestantes com idade igual ou maior que 37 anos compreenderam 4,93% (11/223) da população caso.

Já no grupo-controle, 34,33% (46/134) das gestantes possuía idade entre 19 e 24 anos, 25,37% (34/134) tinham idade entre 25 e 30 anos e 19,40% (26/134) estavam na faixa compreendida entre 31 a 36 anos. Gestantes com idade menor ou igual a 18 anos formaram 14,18% (19/134) da população controle e gestantes com idade igual ou maior que 37 anos tiveram frequência de 6,72% (9/134).

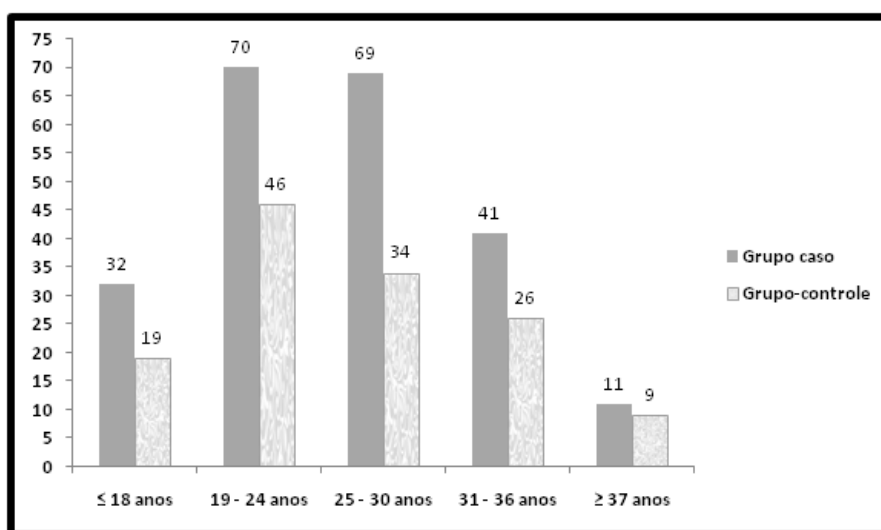


Gráfico 1- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para idade em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Em relação à etnia das gestantes, observou-se uma maior frequência de gestantes pardas nos dois grupos, sendo que no grupo caso essa frequência foi de 57,40% (128/223) e no grupo-controle de 46,27% (62/134). No grupo caso, as gestantes auto declaradas brancas possuíam frequência de 20,62% (46/223), seguidas por 45 gestantes auto declaradas negras (20,20%) e quatro indígenas (1,80%). Já no grupo-controle, as gestantes brancas corresponderam a 33,58% (45/134) e as gestantes negras a 20,15% (27/134) (Gráfico 2).

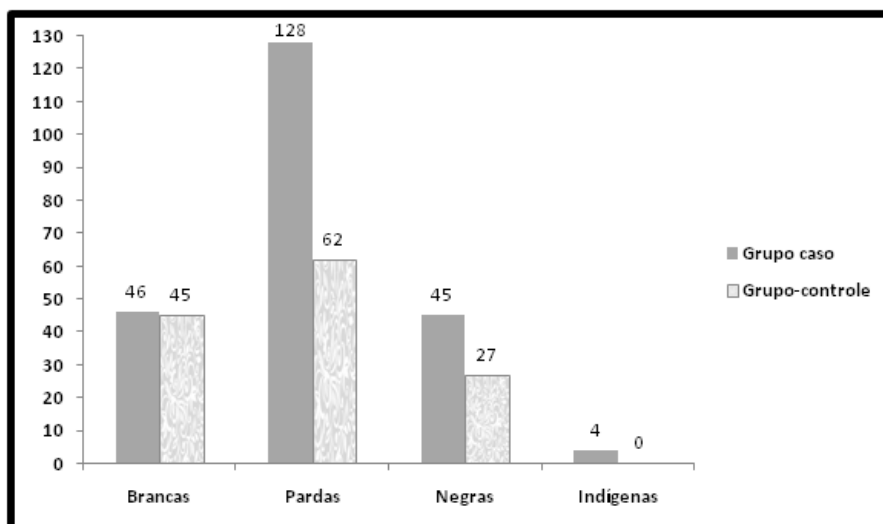


Gráfico 2- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para etnia em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Quanto ao número de gestações prévias, tanto no grupo caso, quanto no grupo-controle, houve uma maior frequência de gestantes multigestas (Gráfico 3). No grupo caso, 58,74% (131/223) das gestantes já haviam tido ao menos uma gestação anterior a gestação atual e 41,26% (92/223) eram primigestas. Já no grupo-controle, 65,67% (88/134) das gestantes eram multigestas e 34,33% (46/134) primigestas.

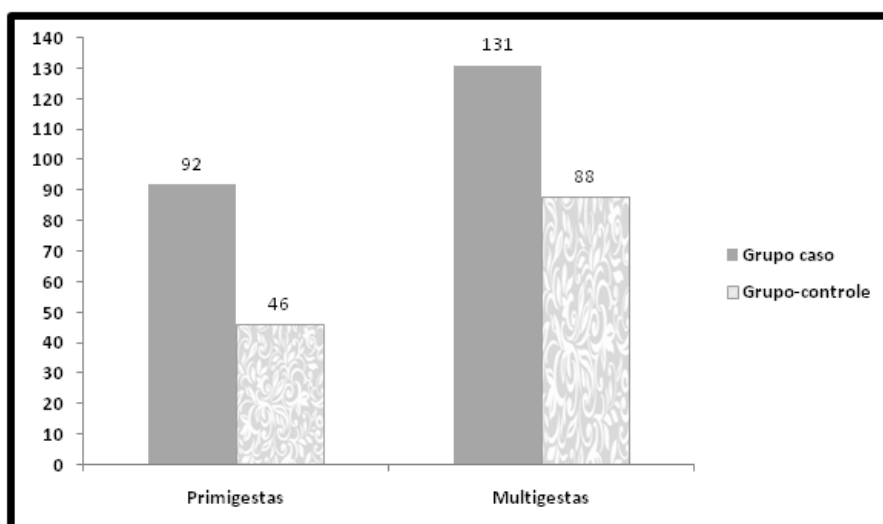


Gráfico 3- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para número de gestações prévias em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Em relação aos antecedentes de abortos, 19,28% (43/223) das gestantes do grupo caso afirmaram ter sofrido abortamento em gestação anterior, enquanto 80,72% (180/223) relataram nunca terem abortado. No grupo-controle, 10,45%

(14/134) das gestantes afirmaram ter vivenciado abortamento em gestação anterior e 89,55% (120/134) nunca abortaram (Gráfico 4).

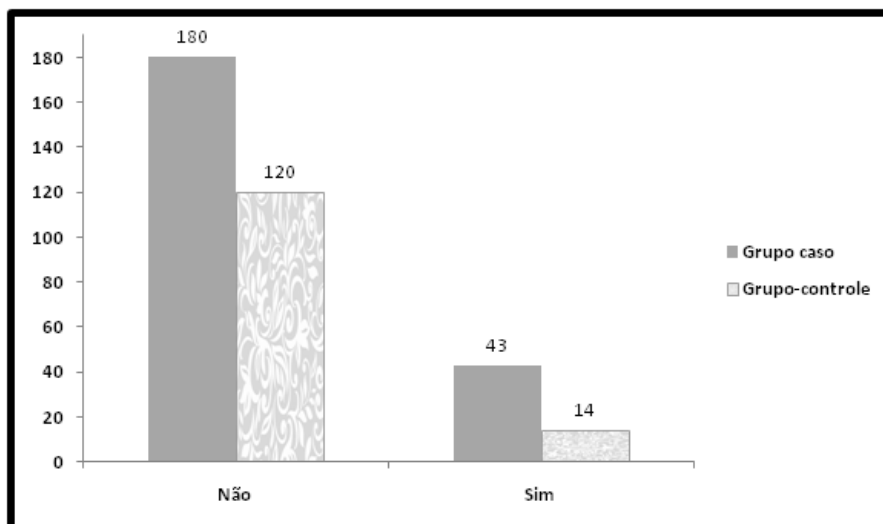


Gráfico 4- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para antecedente de aborto em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Quanto à variável “filhos com anomalias congênitas prévias”, dezoito (8,07%) gestantes do grupo caso afirmaram possuírem filhos com alguma malformação fetal. No grupo-controle, três (2,24%) gestantes declararam terem filhos com defeitos congênitos (Gráfico 5).

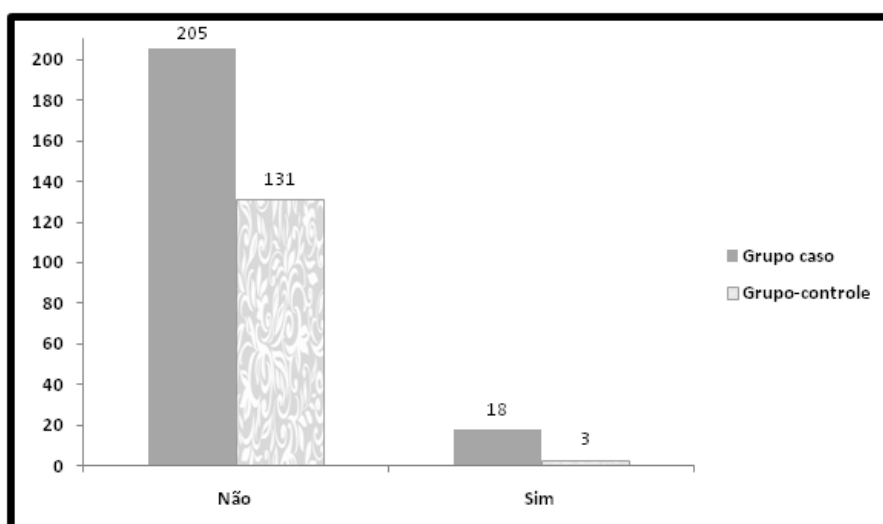


Gráfico 5- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para filhos com anomalia congênita prévia em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Em relação ao histórico de anomalia congênita familiar, 33,63% (75/223) das gestantes do grupo caso afirmaram que o feto possuía familiares com alguma malformação congênita. No grupo-controle, dez (8,06%) gestantes relataram que o feto possuía familiares com defeitos congênitos (Gráfico 6).

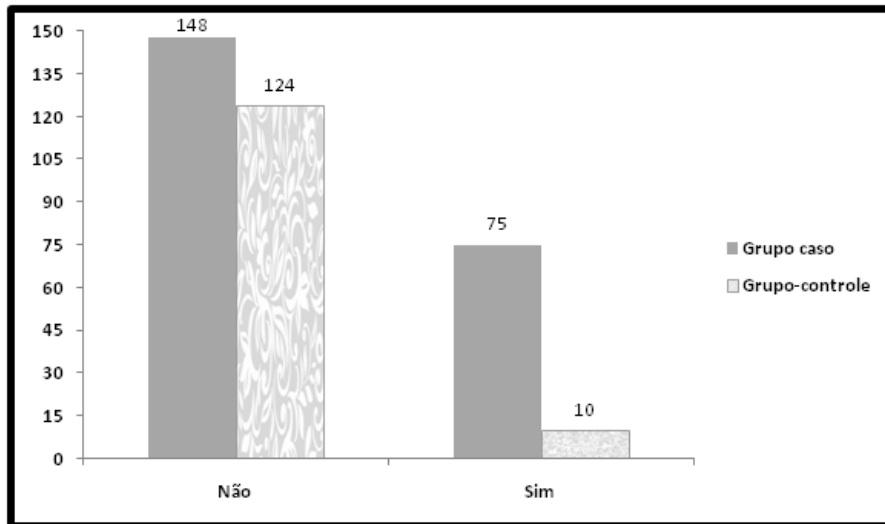


Gráfico 6- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para histórico familiar de anomalias congênitas em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Foi observado que, em relação à consanguinidade entre os progenitores, quatorze gestantes do grupo caso (6,28%) possuíam grau de parentesco com seus parceiros. No grupo-controle, duas gestantes (1,49%) também eram consanguíneas com seus parceiros (Gráfico 7).

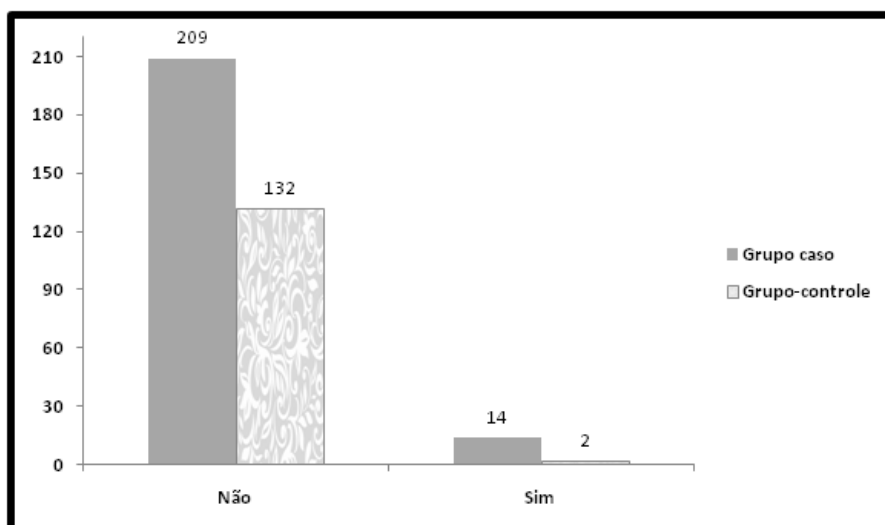


Gráfico 7- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para consanguinidade entre os pais em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Foi observado que 18,38% (41/223) das gestantes do grupo caso afirmaram terem consumido, durante a gestação, substâncias com potencial teratogênico. Destas, 36,58% (15/41) consumiram de mais de uma substância com potencial teratogênico concomitantemente, 26,83% (11/41) consumiram álcool e 17,07% (7/41) consumiram tabaco.

No grupo-controle, 3,73% (5/134) das gestantes informaram ter consumido substâncias teratogênicas. Álcool foi consumido por três gestantes (60,00%), tabaco por uma (20,00%) e drogas ilícitas (maconha, crack, cocaína, ecstasy, entre outros) também foram consumidas por apenas uma gestante (20,00%) (Gráfico 8).

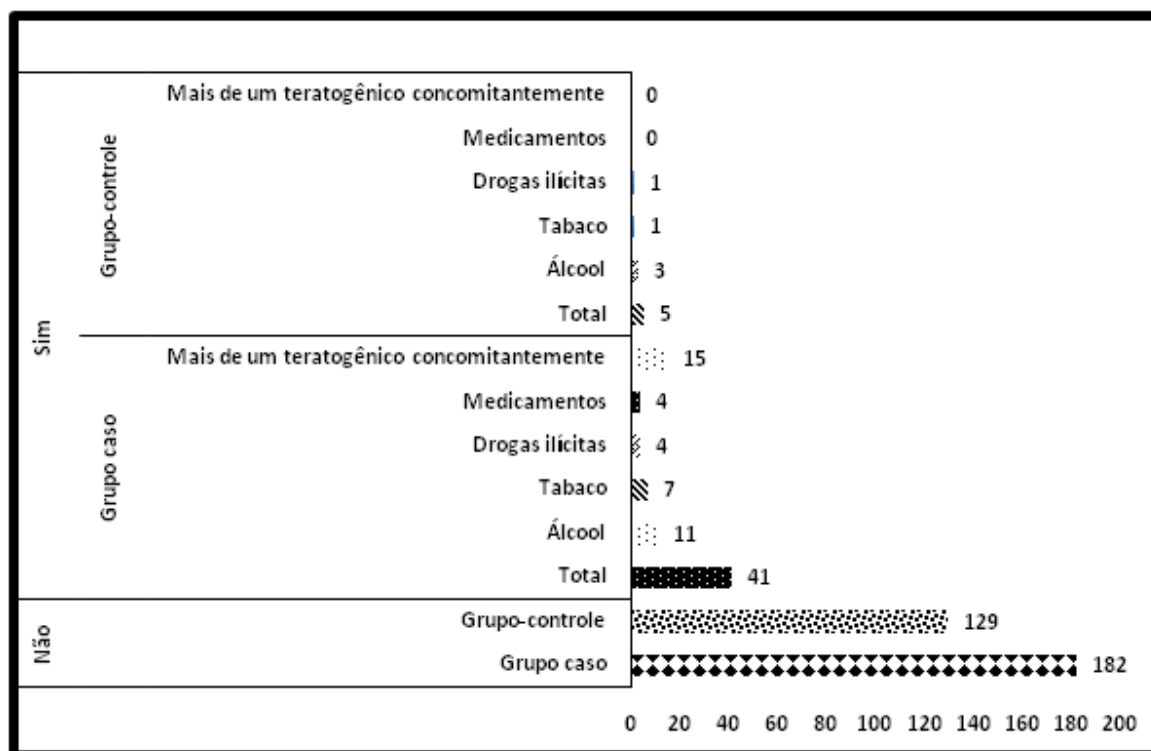


Gráfico 8- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo o percentual por grupo para consumo de teratogênicos durante a gestação em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Para realizar o estudo de caso-controle, foi necessário dicotomizar as variáveis idade e etnia, conforme exposto nos métodos. Portanto, algumas variáveis, descritas na tabela 1, foram recategorizadas para análise estatística (Tabela 2).

Tabela 2- Distribuição dos casos de avaliação fetal, segundo as características de gestantes atendidas em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Variáveis	População				OR	IC 95%	Valor de p
	Caso		Controle				
	n	%	n	%			
Idade materna							
< 35	21	9,42%	12	8,96%	-	0,50 – 2,22	0,884
≥ 35	202	90,58%	122	91,04%			
Etnia							
Parda	128	57,40%	62	46,27%	-	0,56 – 1,33	0,887
Outros	95	42,60%	72	53,73%			
Nº gestações							
Primigestas	92	41,26%	46	34,33%	-	0,86 – 2,10	0,193
Multigestas	131	58,74%	88	65,67%			
Antecedentes de abortos							
Sim	43	19,28%	14	10,45%	2,05	1,07 – 3,91	0,027
Não	180	80,72%	120	89,55%			
Filhos com AC							
Sim	18	8,07	3	2,24%	3,85	1,11 – 13,27	0,022
Não	205	91,93	131	97,76%			
Histórico de AC familiar							
Sim	75	33,63%	10	8,06%	6,03	3,12 – 12,67	<0,001
Não	148	66,37%	124	91,94%			
Consanguinidade							
Sim	14	6,28%	2	1,49%	4,43	0,99 – 19,76	0,034
Não	209	93,72%	132	98,51%			
Consumo de teratogênicos							
Sim	41	18,39%	5	3,73%	5,65	2,24 – 15,11	<0,001
Não	182	81,61%	129	96,27%			
Total	223	100%	134	100%			

AC: Anomalia Congênita; n: amostra; %: frequência; OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confiança a 95%

No grupo caso, 90,58% (202/223) das gestantes possuíam idade menor ou igual a 35 anos, não diferindo do grupo-controle, em que 91,04% (122/134) das gestantes possuíam essa mesma faixa etária. Conforme p-valor obtido (0,884) não se observaram diferenças significativas na distribuição das gestantes dos dois grupos dentre as faixas etárias propostas.

Em relação à etnia, observou-se frequência de 57,40% (128/223) de gestantes pardas no grupo caso. No grupo-controle, 46,27% (62/134) das gestantes auto declararam-se pardas. Com o intuito de verificar se existe diferença significativa entre as etnias do grupo caso e do grupo-controle, foi realizado teste Qui-Quadrado de Pearson. Conforme p-valor reportado (0,887), não foi encontrada diferença significativa na distribuição para cada etnia.

Quanto ao número de gestações prévias, tanto no grupo caso, quanto no grupo-controle, observou-se maior frequência de gestantes multigestas. A análise do p-valor (0,193) indicou que a distribuição para esta variável é proporcional entre os grupos analisados, não sendo verificada diferença estatística.

Ao realizar-se a comparação dos antecedentes de aborto em gestação anterior, percebeu-se diferença significativa ($p= 0,027$) entre os dois grupos de gestantes. Em virtude desta diferença, foi calculado o Odds Ratio, cujo valor foi de 2,05.

A variável “filhos com anomalia congênita prévia” também diferiu entre os dois grupos de gestantes, conforme o p-valor (0,022). O Odds Ratio, para essa variável, foi de 3,85.

Analisando-se o histórico de anomalia congênita na família, a comparação entre o grupo caso e o controle indicou p-valor $< 0,001$, demonstrando que existem diferenças significantes entre o grupo caso e o grupo-controle. O Odds Ratio calculado apresentou valor de 6,03.

Notou-se, em relação à consangüinidade entre os progenitores, que o p-valor (0,034) obtido foi significativo, sendo o Odds Ratio, para essa variável, de 4,43.

Para o consumo de substâncias teratogênicas durante a gestação, observou-se um p-valor significativo ($p < 0,001$) com Odds Ratio de 5,65.

Em relação ao grupo caso, a idade gestacional do diagnóstico da anomalia congênita, bem como o tipo de anomalia, o sexo fetal e a evolução da gestação também foram analisados. A idade gestacional média do diagnóstico de anomalia congênita foi de 29,95 semanas, sendo que 61,43% (145/223) dos diagnósticos foram realizados no terceiro trimestre (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição da idade gestacional da confirmação do diagnóstico de anomalia congênita estrutural em um serviço de medicina fetal- HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Trimestre de diagnóstico da AC	N	%
Primeiro trimestre	3	1,35
Segundo trimestre	75	33,63
Terceiro trimestre	145	65,02
Total	223	100

AC: anomalia congênita; n: amostra; %: frequência.

As anomalias congênitas mais frequentes foram as anomalias do sistema nervoso central (SNC) (30,94%), seguidas das anomalias do sistema gênito-urinário (SGU) (23,80%) e das múltiplas anomalias congênitas (MAC) (16,60%) (Tabela 4).

Observou-se que, os intervalos de 95% de confiança para as malformações do SNC e do SGU se sobrepõem na faixa de 25,24% a 29,77%, indicando a possibilidade de que não haja diferença significativa entre a frequência de ambas, ou

seja, parecem ter frequência semelhante. Percebe-se, também, uma sobreposição na faixa de 18,65% a 22,03%, também indicando uma possível ausência de diferença significativa entre as anomalias do SGU e as MAC. Para os outros tipos de malformação, se observou pequena ou nenhuma sobreposição.

Tabela 4- Distribuição dos casos de anomalias congênitas estruturais segundo topografia- HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Anomalias	n	%	IC 95%
Sistema nervoso central	69	30,94	25,24 - 37,29
Sistema gênito-urinário	53	23,80	18,65 - 29,77
Múltiplas anomalias	37	16,60	12,28 - 22,03
Parede abdominal	19	8,52	5,52 - 12,92
Sistema cardiovascular	14	6,30	3,78 - 10,26
Sistema linfático	13	5,82	3,44 - 9,72
Face	9	4,03	2,14 - 7,49
Sistema esquelético	6	2,70	1,24 - 5,74
Sistema respiratório	2	0,90	0,25 - 3,21
Sistema digestivo	1	0,44	0,08 - 2,50
Total	223	100	

n: amostra; %: frequência; IC 95%: intervalo de confiança a 95%

A tabela 5 demonstra as anomalias mais frequentes do SNC (69/223), do SGU (53/223) e os sistemas mais frequentemente acometidos nas MAC (37/223).

Tabela 5- Distribuição das principais anomalias congênitas estruturais, segundo topografia e tipo de lesão- HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Anomalias	n	%
Sistema nervoso central		
Hidrocefalia	23	33,33%
Anencefalia	16	23,20%
Meningocele	7	10,14%
Outras	23	33,33%
Total	69	100%
Sistema gênito-urinário		
Displasia renal	20	37,73%
Hidronefrose	13	24,53%
Pielactasia	12	22,64%
Outras	8	15,10%
Total	53	100%
Múltiplas anomalias		
Craniofaciais e membros	13	35,14%
Craniofaciais e cardíacas	9	24,32%
Craniofaciais e digestivas	6	16,22%
Outras	9	24,32%
Total	37	100%

n: amostra; %: frequência.

Houve maior frequência de anomalias congênitas em fetos do sexo masculino (51,12%), entretanto, os intervalos de 95% de confiança do sexo masculino e do feminino se sobrepõem na faixa de 44,60% a 55,40% (Tabela 6). Não houve diferença significativa na frequência de acometimento de anomalias congênitas estruturais em relação ao sexo fetal.

Tabela 6- Distribuição dos casos, segundo sexo fetal de portadores de anomalias estruturais atendidos em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Sexo fetal	n	%	IC 95%
Masculino	114	51,12	44,60 – 57,61
Feminino	109	48,88	42,39 – 55,40
Total	223	100	

n: amostra; %: frequência; IC 95%: intervalo de confiança a 95%

A frequência para a evolução nascimento foi a maior observada, com frequência de 68,61% (entre 62,25% e 74,34% com 95% de confiança). Esta evolução foi observada em, aproximadamente, três vezes mais do que a segunda (perda intrauterina) (Tabela 7).

Tabela 7- Distribuição dos casos, segundo evolução das gestações de fetos portadores de anomalias estruturais atendidos em um serviço de medicina fetal - HC/UFG - 2014 a 2016. 2016.

Evolução da gestação	n	%	IC 95%
Nascimento	153	68,61	62,25 - 74,34
Perda intrauterina	51	22,87	21,72 - 40,48
Interrupção	19	8,52	5,52 - 12,92
Total	223	100	

n: amostra; %: frequência; IC 95%: intervalo de confiança a 95%

Neste estudo, observou-se no serviço de medicina fetal do HC/UFG, uma frequência de 64,27% de gestantes com fetos portadores anomalias estruturais. Xavier *et al.* (2013) evidenciaram, em uma mesma população, frequência de anomalias fetais estruturais em torno de 23%. Ressalta-se que este estudo se baseia em uma amostra de base hospitalar e que o HC/UFG é um centro de referência, para onde são triados casos de todo o Estado de Goiás, o que pode ter contribuído para a alta frequência observada.

Nesta pesquisa, 8,98% dos fetos encaminhados por outros serviços de saúde não tiveram anomalias estruturais confirmadas. Erros durante a interpretação do exame ultrassonográfico pré-natal dependem do órgão estudado, do equipamento e, principalmente, do ultrassonografista (NORONHA-NETO *et al.*, 2009b).

Em relação à idade materna, os resultados deste estudo mostraram que este não é um fator significativo para a ocorrência de anomalias congênitas ($p= 0,884$). Enquanto Calone, Madi e Araújo (2009), Fontoura e Cardoso (2014) e Hatibaruah e Hussain (2015) demonstram que não há uma associação estatística entre idade materna avançada e anomalias congênitas, assim como os dados desta pesquisa, Melo *et al.* (2010) e Correia *et al.* (2016) encontraram associação da idade materna avançada com anomalias congênitas estruturais.

Resultados divergentes, em relação à influência da idade materna no desenvolvimento de anomalias congênitas, também são encontrados em estudos que analisam apenas um tipo de malformação. Reefhuis e Honein (2004) observaram que gestações de mulheres entre 14-19 anos representavam fator de risco para algumas anomalias congênitas da face. Já Herkrath *et al.* (2012) avaliaram, por meio de uma metanálise, que, ao invés da idade materna precoce, mães com 40 anos ou mais apresentavam risco maior de desenvolvimento das mesmas anomalias.

A maior frequência de gestantes com idade menor ou igual a 35 anos, tanto de gestantes de fetos com anomalias estruturais (90,58%), quanto de gestantes de fetos estruturalmente normais (91,04%), observada nesta investigação, pode estar relacionado à maior fertilidade das mulheres nesta faixa etária e por ser este o período de maior paridade feminina. Percebe-se que o impacto da idade materna

sobre as anomalias congênitas tem sido investigado, porém ainda apresenta resultados inconsistentes.

Os resultados desta pesquisa indicaram que etnia não é um fator que influencia a ocorrência de anomalia congênita estrutural durante a gestação ($p=0,887$). Os dados se assemelharam aos dados de outros estudos (RAMOS; CARVALHO; ZUGAIB, 2009; REIS & FERRARI, 2013; MENDES *et al.*, 2015), que verificaram o predomínio da cor parda em outros serviços de medicina fetal, e não apontaram diferença estatística entre etnia e anomalias congênitas.

A variável etnia foi uma variável autodeclarada pelas gestantes deste estudo. Na última década, a população que se autodeclara negra ou parda, no Brasil, está aumentando (PNAD, 2015). Isso pode ter contribuído para a maior frequência de gestantes pardas verificada nesta pesquisa.

A maior frequência observada nesta investigação, de gestantes multigestas, concorda com outros estudos (BRITO; AMARAL-FILHO; AMARAL, 2013; HATIBARUAH & HUSSAIN, 2015). Ao compararmos os dois grupos, observou-se que o histórico de gestações prévias não é um fator preditivo para a ocorrência de anomalia congênita estrutural ($p=0,193$). Chinara e Singh (1982) e Bhat (2008) também verificaram que ter gestações anteriores não exerce efeito na incidência de anomalias congênitas.

Em estudo posterior, entretanto, Bhat *et al.* (2015) encontraram um aumento de anomalias congênitas após a terceira gravidez. Fontoura e Cardoso (2014) e Sunitha (2016) associaram gestantes primigestas ao aumento da incidência de anormalidades congênitas. Assim como a idade materna, as pesquisas são muito discordantes em relação ao número de gestações anteriores e a ocorrência de anomalia congênita.

Em relação aos antecedentes de abortos, os dados desta pesquisa indicaram que a ocorrência de abortos em gestações anteriores ocorre em proporção diferente entre o grupo caso e o grupo-controle. Os resultados desta pesquisa apontaram que gestantes que abortaram em gestações anteriores possuem 2,05 vezes mais chance de terem um filho com anomalia congênita estrutural, do que gestantes que não nunca abortaram.

Diferentemente deste estudo, em uma pesquisa realizada no Líbano, antecedente de aborto não foi significativamente associado com malformações fetais (RIZK; SALAMEH; HAMADÉ, 2014). Sabe-se que o risco de anomalia congênita em

mulheres com história de abortos anteriores é maior e este fato é fortemente relacionado à predisposição genética familiar, o que pode, possivelmente, ter ocorrido em alguns casos, não sendo objetivo de nossa pesquisa.

Os dados deste estudo indicaram que gestantes que possuem filhos com alguma anomalia congênita prévia têm 3,85 vezes mais chance de terem outros filhos com malformações. Lie, Wilcox e Skjerven (1994) demonstraram que mães que já tinham um filho com anomalia congênita teriam uma chance 2,4 vezes maior de ter uma segunda gestação acometida, do que uma gestante sem antecedente.

Quanto ao histórico de anomalia congênita na família, pode-se concluir que a ocorrência de malformação fetal em algum membro da família, tanto do pai, quanto da mãe, é um fator que influencia a observação de anomalia congênita na gestação atual. Progenitores que possuem algum membro da família com alguma anomalia congênita, possuem 6,03 vezes mais chance de terem filhos com malformações fetais, que progenitores sem histórico de anomalia congênita na família.

Uma pesquisa realizada por Correia *et al.* (2016) revelou que, em 16% das famílias com casos registrados de malformações fetais, em Portugal, tinham algum membro com anomalia congênita. Estudos indicam que algumas anomalias congênitas, como as malformações renais e as cardíacas, têm potencial para se agregarem em famílias (OYEN *et al.*, 2009; DIAS; SAIRAM; KUMARASIRI, 2014).

Desta forma, possivelmente há uma forte tendência à recorrência familiar de defeitos específicos, indicando a persistência de um fator causal tanto para filhos anteriores com anomalias congênitas prévias, quanto para histórico de malformação familiar.

Conforme os dados desta pesquisa, pais consanguíneos possuem 4,43 vezes mais chance de terem filhos com anomalias do que pais sem grau de parentesco com ascendência comum. Assim como nesta investigação, em outros estudos houve correlação positiva entre anomalias congênitas e pais consanguíneos (TAYEBI; YAZDANI; NAGSHI, 2010, SHERIDAN *et al.*, 2013; RIZK; SALAMEH; HAMADÉ, 2014).

Entretanto, Ramos, Carvalho e Zugaib (2009) e Hatibaruah e Hussain (2015) não encontraram relação entre consanguinidade e anomalia congênita, e, em um estudo descritivo, realizado em um serviço de neonatologia no Equador, não existiram casos de consanguinidade entre os pais de recém-nascidos malformados (NEIRA *et al.*, 2015).

Sabe-se que a incidência de anomalias congênitas é maior na prole de casais consanguíneos, uma vez que expressam genes homozigotos herdados de seus ancestrais comuns (TAYEBI; YAZDANI; NAGSHI, 2010). A consanguinidade, baseada em relações entre parentes próximos, deve-se, possivelmente, ao fenômeno de migração de grupos de parentes de outras regiões para o Estado de Goiás. Além disso, cidades goianas com tamanho reduzido da população, podem fazer com que aumente a probabilidade de parentesco consanguíneo próximo entre os conjugues.

Em relação ao consumo de substâncias teratogênicas, os dados indicam que gestantes que consomem substâncias com potencial teratogênico durante a gestação possuem 5,65 vezes mais chance de desenvolverem um feto com anomalias do que gestantes que não consomem álcool, tabaco, drogas ilícitas ou medicamentos com potencial teratogênico durante a gestação.

É importante salientar que, em relação aos resultados encontrados, há a possibilidade de que, com o intuito de se protegerem, as participantes terem negado o uso de tabaco, drogas e o consumo de álcool quando entrevistadas, sendo este um fator limitante para análise desta variável.

Em um estudo realizado no Oriente Médio, os pesquisadores não encontraram associação entre o consumo de tabaco e anomalias congênitas, no entanto, o consumo de álcool e drogas ilícitas pela gestante foi associado positivamente com anormalidades fetais (RIZK; SALAMEH; HAMADÉ, 2014). Correa *et al.* (2014) também não encontraram relação com o consumo de tabaco, assim como não encontraram associação entre o consumo de álcool e de drogas ilícitas, e malformações congênitas.

A frequência absoluta do consumo de substâncias teratogênicas pelo grupo caso (18,39%) foi semelhante à frequência relatada por Fontoura e Cardoso (2014) para o mesmo grupo. Em relação à frequência dos tipos de substâncias consumidas, os dados desta pesquisa se assemelharam aos dados encontrados por Costa, Gama e Leal (2006) quanto ao consumo de tabaco, mas foram superiores quando se analisou o consumo de álcool e drogas ilícitas. Avaliando-se os resultados encontrados, com o estudo desenvolvido por Oliveira, Westphal e Abrahão (2015), observou-se que a frequência do consumo de álcool e de drogas ilícitas por gestantes de fetos portadores de anomalias foi semelhante, entretanto, inferiores ao consumo de tabaco.

Estudos demonstram que, entre as consumidoras de drogas, 90% estão em idade fértil, entre 15 e 40 anos, e 30% fazem uso desde antes de 20 anos de idade (SOGC, 2011; KUCZKOWSKI, 2003). Neste estudo, tanto na população caso quanto na população controle, houve frequência acima de 90% de gestantes jovens, o que pode ter contribuído para a frequência observada, de gestantes que assumiram ter consumido substâncias teratogênicas durante a gestação.

O abuso da cocaína/crack, geralmente, está associado ao consumo de outras drogas, como álcool, tabaco e maconha (BOTELHO; ROCHA; MELO, 2013). Observou-se que, na população caso, 36,58% das gestantes informaram terem feito uso de mais de uma substância teratogênica durante a gestação. O uso concomitante de várias drogas na gestação é uma variável importante, entretanto, a ausência de estudos epidemiológicos nacionais e internacionais limita a análise de seus efeitos sobre o feto.

Há recomendações a respeito do estilo de vida para casais que planejam ter filhos, sendo que algumas das orientações são as interrupções do tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas (OLIVEIRA *et al.*, 2014). Porém, atualmente, observa-se que a maioria das gravidezes não é planejada. Desta forma, a tomada de medidas de prevenção primárias e secundárias para anomalias congênitas, fica comprometida.

Quanto à medicação administrada durante a gestação, no que diz respeito aos medicamentos com efeito teratogênico, esta pesquisa apresentou como fator limitante o viés de memória das gestantes. Neste caso, é possível que o número de medicamentos utilizados tenha sido subestimado, o que faz com que os resultados sejam observados com cautela.

Do total de gestantes de fetos portadores de anomalias, 9,76% assumiram ter feito uso de medicamentos teratogênicos, sendo que duas estavam em tratamento psiquiátrico e fizeram uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso, após a concepção, e duas estavam em tratamento dermatológico e faziam uso de isotretinoína quando engravidaram.

Sabe-se que o uso de medicação psiquiátrica na gravidez inclui teratogênese, como abortos, malformações congênitas, restrição de crescimento, efeito carcinogênico e mutações (SOARES, 2003; CARVALHO; ROCHA; PEREIRA, 2009; VITERI *et al.*, 2015). Já a isotretinoína é considerada altamente teratogênica, mesmo

com curtos períodos de utilização (SILVA; BRANCHER; CHIQUETTI, 2011; VITERI *et al.*, 2015).

É necessário que houvesse uma maior atenção e orientação às mulheres em idade fértil por parte dos profissionais da saúde, principalmente em relação às mulheres em tratamentos com medicamentos com potencial teratogênico. Os profissionais devem estar atentos a uma possível gravidez não planejada, evitando, dessa forma, o uso indevido de medicamentos prejudiciais ao feto.

Neste estudo, a maioria das anomalias congênitas (65,02%) foi diagnosticada no terceiro trimestre de gestação, pelo fato do setor de medicina fetal do HC/UFG ser referência terciária para esse fim. Os pacientes são examinados na atenção primária e, após suspeita de patologia fetal, são encaminhados para esse serviço, configurando a chegada mais tardia. Soma-se a isso, a burocracia que as gestantes enfrentam, no sistema de saúde público brasileiro, quando encaminhadas para serviços especializados.

É importante salientar que as filas de espera nos serviços de medicina fetal prolongam a elucidação do diagnóstico e impedem, em alguns casos, terapias intraúteros e, em outros, uma tomada de decisão pelas famílias, sobre a evolução da gestação, quando há a presença de anomalias congênitas passíveis de interrupção judicial (VASCONCELOS & PETEAN, 2009; GIL *et al.*, 2014).

Diagnósticos pré-natais, incluindo ultrassom, triagem do soro materno, amniocentese e biópsia de vilocorial anunciam um novo conceito em que o feto é agora um paciente. Sendo assim, é necessário que os sistemas de saúde busquem proporcionar uma melhor atenção a esse público, priorizando o atendimento a estas gestantes e diminuindo o tempo de espera nas filas de atendimento.

Neste estudo, observou-se maior frequência de anomalias do SNC (30,94%), seguida de anomalias do SGU (23,80%) e das MAC (16,60%). Sunitha (2016) desenvolveu uma pesquisa com 360 gestantes de fetos portadores de anomalias estruturais. Foi encontrada uma maior frequência de anomalias congênitas do SNC (37%), seguida de anomalias do SGU (20%) e das MAC (11%), assim como neste estudo.

Embora as anomalias do SNC e as do SGU não tenham tido diferença estatística nesta investigação, quanto à frequência de cada uma, a maior frequência de anomalias congênitas do SNC está de acordo com diversas causuísticas (ZHANG *et al.*, 2012; REIS & FERRARI, 2013, BROMLEY, 2014; EKANEM *et al.*, 2011).

Diferentemente, outros estudos têm demonstrado uma maior frequência de anomalias do sistema musculoesquelético (SARKAR, 2013; FONTOURA & CARDOSO, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2014; HATIBARUAH & HUSSAIN, 2015).

De acordo com a literatura, aproximadamente, 21% das malformações congênitas envolvem o SNC. A etiologia das malformações do SNC é multifatorial, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos e ambientais (SIMONI, 2013), constituindo um dos defeitos congênitos mais comuns (BARROS *et al.*, 2012).

As anomalias congênitas do SGU representam 20% a 30% de todos os defeitos congênitos fetais, diagnosticados durante o período pré-natal, em países desenvolvidos (BONDAGJI, 2014; KUMAR *et al.*, 2014). Estas alterações resultam de malformações do sistema coletor urinário, migração embrionária anormal dos rins ou desenvolvimento anormal do parênquima renal (SANTOS-JUNIOR; MIRANDA; SILVA, 2014).

As MAC representam a mais grave categoria de defeitos estruturais, estando relacionadas às mais altas taxas de natimortalidade, partos pré-termo e importante redução do peso ao nascimento (CALONE; MADI; ARAÚJO, 2009). Ramos, Oliveira e Cardoso (2008) demonstraram que 29% dos recém-nascidos que evoluíram para óbito possuíam múltiplas malformações. Neste estudo, a frequência de MAC (16,60%) foi o dobro da frequência encontrada por Correia *et al.* (2016).

Fetos do sexo masculino foram mais frequentemente acometidos. A preponderância do sexo masculino foi semelhante a outros estudos (SARKAR, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2014; MENDES *et al.*, 2015; ZHANG *et al.* 2012). Assim como nesta pesquisa, Amorim *et al.* (2006) não encontraram associação significativa entre anomalia congênita e sexo fetal.

Dentre os fetos com anomalias analisados, observou-se que 68,61% nasceram vivos e no terceiro trimestre. Um estudo realizado nos EUA verificou que gestações complicadas por anomalias congênitas maiores isoladas possuíam 15 vezes mais risco de morte fetal (FREY *et al.*, 2014). Nota-se que, nesta investigação, a maioria dos fetos foi viável, entretanto, a análise da variável “evolução da gestação” não distinguiu os fetos conforme as anomalias que os acometeram. Destaca-se, também, que os recém-nascidos nesta pesquisa não foram avaliados em relação à mortalidade neonatal precoce ou tardia, não sendo possível inferir sobre a sobrevivência de recém-nascidos com anomalia congênita.

As anomalias congênitas são apontadas como maior causa de óbito quando a causa se refere ao feto. Em relação à frequência de perdas fetais intraútero (22,87%), é importante lembrar que as anomalias detectadas pelo ultrassom são mais susceptíveis de serem severas e, portanto, podem ser associadas a um maior risco de morte intrauterina (FREY *et al.*, 2015). As anomalias congênitas fazem parte de uma associação de anomalias complexas em que seus efeitos cumulativos podem ser letais ainda intraútero (MAZOTTI *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado por Rizk, Salameh e Hamadé (2016), a maioria das perdas intrauterinas de fetos com malformações foi causada por anomalias cardiovasculares e anomalias de membros. Nesta pesquisa, 16,60% das gestantes possuíam fetos com múltiplas anomalias, que, provavelmente, tinham síndromes genéticas e que, por si só, podem estar associadas a um aumento da mortalidade, contribuindo para a frequência observada. Nestes casos, é fundamental a investigação diagnóstica por meio do estudo citogenético para compreender a etiologia da morte fetal e, assim, evitar a possibilidade malformações congênitas futuras, somado a recomendação para o aconselhamento genético.

Gestações de fetos portadores de anomalia, de acordo com o código civil brasileiro, não têm amparo legal para interrupção de seu curso, com exceção feita a fetos anencefálicos, que tem antecipação estabelecida pelo Supremo Tribunal Federal (STF). É necessária autorização judicial, realizada por meio de pareceres e do desejo do casal, quando decide-se interromper uma gestação (AMARAL; CHA, 2010). Dentre as gestações analisadas, 8,52% foram interrompidas judicialmente. Oliveira, Westphal e Abrahão (2015) observaram o dobro da frequência de interrupção judicial da gestação em um ambulatório de medicina fetal.

Em um estudo realizado por Benute *et al.* (2006), 81 gestantes solicitaram pedidos de interrupção judicial da gravidez, em virtude de gestarem fetos com anomalias congênitas letais. Destes, 65,4% foram deferidos pelo judiciário. Quando há autorização para a interrupção da gestação, as gestantes são internadas e o parto induzido por misoprostol ou ocitocina. Quando o pedido é vetado, a gestante segue fazendo acompanhamento em serviços de medicina fetal especializados, até o final da gestação (AMARAL; CHA, 2010). É necessário o acompanhamento psicológico de gestantes de fetos inviáveis durante todo o processo, tanto daquelas que decidem interromper a gestação quanto daquelas que optam pela gestação a termo (BENUTE *et al.*, 2006).

Os fatores de risco que influenciaram a ocorrência de anomalia congênita foram: abortamento prévio, antecedentes de filhos com anomalia congênita prévia, história familiar pregressa de anomalia congênita, consanguinidade e uso de substâncias teratogênicas durante a gestação.

As anomalias estruturais mais frequentes, conforme ecografia, foram as anomalias do sistema nervoso central (30,94%), seguidas das anomalias do sistema gênito-urinário (23,80%) e as múltiplas anomalias congênitas (16,60%).

A evolução das gestações de fetos com anomalias estruturais foi o nascimento a termo (68,61%), seguido das perdas intrauterinas (22,87%) e das interrupções judiciais (8,52%).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Sugere-se que haja a incorporação da avaliação genética (cromossomal/gênica) para esclarecimento mais pleno das patologias encontradas pela ultrassonografia fetal;

- Recomenda-se que as gestantes com fetos portadores de anomalias sejam encaminhadas mais precocemente, para serviços referência em medicina fetal para melhor esclarecimento diagnóstico, definição de prognóstico e possível terapêutica fetal;

- Recomenda-se atendimento especializado multiprofissional às gestantes com fetos portadores de anomalias.

ADAM, M.P.; POLIFKA, J.E.; FRIEDMAN, J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, v.57, p.75-182, 2011.

ALBERTA, H.; WELLNESS, A. Congenital Anomalies Surveillance System: Seventh report 1980–2005. Edmonton, AB: **Alberta Health and Wellness**, 2007.

AL-HERZ, W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait national primary immunodeficiency registry (2004–2006). **J Clin Immunol**, v.28, n.2, p.186-93, 2008.

AMARAL, W.N.; CHA, S.C. **Tratado de Ultrassonografia IV: Anomalias Fetais**. Goiânia: Sociedade Brasileira de Ultra-Sonografia, 2010.

AMORIM, M.R.; VILELA, P.C.; SANTOS, A.R.V.D. et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 6, Supl. 1, p.S19-S25, maio 2006.

AMUDHA, S.; ARUNA, N.; RAJANGAM, S. Consanguinity and chromosomal abnormality. **Indian J Hum Genet**, v.11, n.2, p.108-10, 2005.

ANDRADE, M. N. **Perfil sociodemográfico e sentimentos vividos gestantes com malformação fetal**. 2014. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

ANYANWU, L.J.C.; DANBORNO, B.; HAMMAN, W.O. Birth Prevalence of Overt Congenital Anomalies in Kano Metropolis: Overt Congenital Anomalies in the Kano. **Uni J Pub Health**, v. 3, n. 2, p. 89-96, 2015.

ARRUDA, T. A. M.; AMORIM, M. M. R.; SOUZA, A. S. R. Mortalidade determinada por anomalias congênitas em Pernambuco, Brasil, de 1993 a 2003. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, n. 2, p. 122-126, 2008.

BARBOSA, R. C.; SANTOS, N.M.C.; VELÁSQUES, P.C. et al. Relato de malformações congênitas detectadas no pré natal de gestantes em acompanhamento no HC de Goiânia. **VIII Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão - Conpeex**. AMARAL, W. N. D. Goiânia, 2011.

BARINI, R.; STELLA, J.H.; ROBEIRO, S.T. et al. Desempenho da ultra-sonografia pré-natal no diagnóstico de cromossomopatias fetais em serviço terciário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, n. 2, p. 121-127, 2002.

BARROS, M. L.; FERNANDES, D.A.; MELO, E.V. et al. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 6, p. 309-314, 2012.

BATAILLE,V.; BISHOP, J.A.; SASIENI, P. et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types, and sites of naevi: a case-control study. **British Journal of Cancer**,v.73, n.12, p. 1605-1611, 1996.

BEHRMAN, R.E. The Field of pediatrics. In: NELSON, W.E.;BEHRMAN, R.E.;KLIEGMAN, R. M. eds. **Textbook of Pediatrics**. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992. p. 1-5.

BENER, A.; HUSSAIN, R.; TEEBI, A.S. Consanguineous marriages and their effects on common adult diseases: studies from an endogamous population. **Med Princ Pract**, v.16, p.262-67, 2007.

BENUTE, G.R.G.; NOMURA, R.M.Y.; LUCIA, M.C.S. Interrupção da gestação após o diagnóstico de malformação fetal letal: aspectos emocionais. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 28, n. 1, p. 10-7, 2006.

BERMEJO-SÁNCHEZ, E.; CUEVAS, L.; AMAR, E. et al.AMELIA: a multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. **Am J MedGenet C Semin Med Genet.**,v. 157C, n. 4, p. 288-304, nov. 2011.

BHAT, A. General considerations in hypospadias surgery. **Indian J Urol**, v. 24, p. 188-94, 2008.

BHAT, A.; KUMAR, V.; BHAT, M. et al.The incidence of apparent congenital urogenital anomalies in North Indian newborns: A study of 20,432 pregnancies. **African Journal of Urology**,jul.2015.

BITTLES, A.H. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. **Clin Genet**, v.60, n.2, p.89-98, 2001.

BITTLES, A.H.; BLACK, M.L. Evolution and health Sackler colloquium: consanguinity, human evolution and complex diseases. **Proc Natl Acad Sci USA**,v. 107, p.1779–86, 2010.

BITTLES, A.H. **Consanguinity in context**. Cambridge: Cambridge University Press, 2012.

BLACKMORE, C.A.; FERRÉ, C.D.; ROWLEY, D.L. et al. Is race a risk factor or a risk marker for preterm delivery? **Ethn Disease**, v.3, n.372–377, 1993.

BONDAGJI, N.S. Antenatal diagnosis, prevalence and outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Saudi Arabia. **Urol Ann**,v. 6, n. 1, p. 36-40, jan./mar. 2014.

BOTELHO, A.P.M.; ROCHA, R.C.; MELO, V.H. et al. Uso e dependência de cocaína/crack na gestação, parto e puerpério. **FEMINA**,v. 41, n. 1, jan./fev. 2013.

BOTTO, L.D.; CORREA, A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. **Prog Pediatr Cardiol**, v.18, p.111-21, 2002.

BRASIL. **Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada** - Manual técnico. Ministério da Saúde. Brasília-DF. 5 2005.

BRAUN, T.; BRAUER, M.; FUCHS, I. et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. **Fetal Diagn Ther**, v. 27, n. 4, p. 191-203, 2010.

BRAZ, P.; MACHADO, A.; DIAS, C.M. Registo Nacional de Anomalias Congênicas: relatório de 2011-2013. **Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP**. 2015. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10400.18/3307>>. Acesso em: 27 jul. 2016.

BRITO, M.M.D.; AMARAL-FILHO, W.N.; AMARAL, W.N. Malformações fetais: estudo retrospectivo no Hospital Regional da Asa Sul-Brasília. **Revista Goiana de Medicina**, v. 43, n. 2, p. 11-7, 2013.

BRITO, V. R. S.; SOUSA, F.S.; GADELHA, F.H. et al. Malformações congênicas e fatores de risco materno em Campina Grande - Paraíba. **Rev. Rene. Fortaleza**, v. 11, n. 2, p. 27-36, 2010.

BROMLEY, B.; SHIPP, T.D.; LYONS, J. et al. Detection of Fetal Structural Anomalies in a Basic First-Trimester Screening Program for Aneuploidy. **J Ultrasound Med**,v. 33, p. 1737–1745, 2014.

CABRAL, A. **Medicina Fetal: o feto como paciente**. Belo Horizonte: Coopmed, 2005.

CABRAL-OLIVEIRA, F.C.; ALBUQUERQUE, L.C.; PAULO, C.S. et al. Defeitos Congênicos – Tópicos Relevantes. **Gaz. méd. Bahia**,v. 77, n. S32-S39, 2007.

CALDEYRO-BARCIA, R.; MÉNDEZ, B.C.; POSEIRO, J. et al. **Frecuencia cardíaca y equilibrioácido base del feto**. Montevideo: Centro LatinoamericanodePerinatología y Desarrollo Humano, 1973. (Publicación científica del CLAP, n. 519).

CALONE, A.; MADI, J.M.; ARAÚJO, B.F. *Malformações congênitas: aspectos maternos e perinatais*. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 53, n. 3, p. 226-30, jul./set. 2009.

CARVALHO, A.C.A.; ROCHA, R.S.; PEREIRA, E.S. et al. O uso de drogas psicotrópicas na gestação. **FEMINA**, v. 37, n. 6, p. 333-8, jun. 2009.

CASTILLA, E.E.; MASTROIACOV, O. P. Very rare defects: what can we learn? **Am J MedGenet C Semin Med Genet**,v. 157C, n. 4, p. 252-61, 15 nov. 2011.

CASTRO, M.L.S.; CUNHA, C.J.; MOREIRA, P.B. et al. Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sócio-demográficos associados. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 5, p. 1009-15, maio 2006.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Update on overall prevalence of major birth defects - Atlanta, Georgia, 1978-2005. **CDC-MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.57, n.1, p.1-5, 2008.

CHEN, M.;KIM, G.H.;PRAKASH, L. et al. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. **Autoimmunity**,v. 45, n. 1, p. 91-101, 2012.

CHINARA, P.K.; SINGH, S. East–west differentials in congenital anomalies in India. **Indian J Pediatr**, v. 49, p. 325-9, 1982.

CHRISTIANSON, A.; HOWSON, C.P; MODELL, B. **March of dimes**: global report on birth defect. New York, 2006. p. 2-10.

CLARREN, S.K.; SMITH, D.W. The fetal alcohol syndrome. **Lamp**, v.35, n.10, p.4-7, 1978.

COBOURNE, M.T. The complex genetics of cleft lip and palate. **Eur J Orthod**,v. 26, n. 1, p. 7-16, 2004.

CORREA, C.; MALLARINO, C.; PEÑA, R. et al. Congenital malformations of pediatric surgical interest: Prevalence, risk factors, and prenatal diagnosis between 2005 and 2012 in the capital city of a developing country. Bogotá, Colombia. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 49, p. 1099-1103, 2014.

CORREIA, S.; MACHADO, A.; BRAZ, P. et al. Absence of Prenatal Ultrasound Surveillance: Data from the Portuguese Congenital Anomalies Registry. **Wiley Online Library**, v. 106, p. 489-93, 15 jun. 2016.

CORSELLO, G.; GIUFFRÈ, M. Congenital malformations. **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 25, n. 1, p. 25-9, 2012.

COSTA, C.M.S.; GAMA, S.G.N.; LEAL, M.C. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2423-31, 2006.

COUTINHO, T.; TEIXEIRA, M.T.B.; DAIN, S. et al. Adequação do processo de assistência pré-natal entre as usuárias do Sistema Único de Saúde em Juiz de Fora-MG. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 10, 2003.

CZARNOBAJ, J.; BAGNALL, K.M.; BAMFORTH, J.S. et al. The different effects on cranial and trunk neural crest cell behaviour following exposure to a low concentration of alcohol in vitro. **Arch Oral Biol**, v.59, n.5, p. 500-12, 2014.

CZEIZEL, A.E.; KODAJ, I. A changing pattern in the association of oral contraceptives and the different groups of congenital limb deficiencies. **Contraception**, v.51, p. 19-24, 1995.

DAVIES K. Molecular genetics of the human X chromosome. **Journal of Medical Genetics**, v. 22, p. 243-249, 1985.

DEAN, S.V.;LASSI, Z.S.;IMAM, A.M.et al. Preconception care: nutritional risks and interventions. **Reprod Health**,v. 11, p. 1-15, 2014.

DIAS, T.; SAIRAM, S.; KUMARASIRI, S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**,v. 28, p. 403-15, 2014.

DOBSON, R. Rise in maternal age has led to increase in pregnancies affected by Down's syndrome. **British Medical Journal**, v.332, n.7552, p.1234, 2006.

DOURADO, V.G.; PELLOSO, S.M. Gravidez de alto risco: o desejo e a programação de uma gestação. **Acta Paul Enferm**, v. 20, n. 1, p. 69-74, 2007.

EGBE, A.; LEE, S.; HO, D. et al.Racial/ethnic differences in the birth prevalence of congenital anomalies in the United States.**J Perinat Med**,v.43, n.1, p.111-7, 2015.

EKANEM, T.B.; BASSEY, I.E.; MESEMBE, O.E. et al.Incidence of congenital malformation in 2 major hospitals in Rivers state of Nigeria from 1990 to 2003. **EMHJ**, v. 17, n. 9, p. 701-5, 2011.

FINER, L.B.; HENSHAW, S.K. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. **Perspect Sex Reprod Health**, v.38, n.2, p.90-6, 2006.

FONTOURA, F.C.; CARDOSO, M.V.L.M. 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. 907-14, out./dez. 2014.

FORFAR, J.O. Demography, vital statistics, and the pattern of disease in childhood. In: CAMPELL, A.G.M.; McINTOSH, I. eds. **Forfar and Arniel Textbook of pediatrics**. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1992. p.1-17.

FREY, H.A.; ODIBO, A.O.; DICKE, J.M. et al. Stillbirth Risk Among Fetuses With Ultrasound-Detected Isolated Congenital Anomalies. **Obstet Gynecol**,v. 124, n. 1, p. 91-8, jul. 2014.

GARG, A.; CONNOLLY, C.; HOLLIER, L. Maternal age malformations in singletonbirths. **Female Patient**, 2008.

GIL, M.M.;QUEZADA, M.S.;REVELLO, R. et al.Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**,v. 45, n. 3, p. 249-66, 2015.

GIL, W.S.; MURCIA, F.A.R.; FANDINÓ-LOSADA, A. et al. Evaluación del diagnóstico prenatal de defectos congénitos por ecografía de tamizaje, en Cali, Colombia.**Colombia Médica**, v.45, n.1,p.32-8, 2014.

GOMES, A.G.; PICCININI, C. A. Impressões e sentimentos das gestantes sobre a ultra-sonografia e suas implicações para a relação materno-fetal no contexto de anormalidade fetal. **PSICO**, v.39, n.1, p.67-76, 2007.

GOMES, R.M.T.; CÉSAR, J.A. Perfil epidemiológico de gestantes e qualidade do pré-natal em unidade básica de saúde em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 8, n. 27, p. 80-9, 2013.

GONÇALVES, L.F. Acurácia da ultrassonografia pré-natal na detecção de anomalias congênitas maiores. **Rev Soc Bras Med Fetal**, v. 5, p. 5-12, 2000.

GOULART, V.V.; LIAO, A.W.; CARVALHO, M.H. et al.Intrauterine death in singleton pregnancies with trisomy 21, 18, 13 and monosomy X.**Rev Assoc Med Bras**,v. 62, n. 2, p. 162-70, 2016.

GRAHAM, A.; KOENTGES, G.; LUMSDEN, A. Neural Crest Apoptosis and the Establishment of Craniofacial Pattern: An Honorable Death. **Mol Cell Neurosci**, v.8, n.2/3, p.76-83, 1996.

GREEN, J. Obstetricians's Views on Prenatal Diagnosis and Termination of Pregnancy: 1980 Compared with 1993. **Br. J. Obstet. Gynecol.** v, 102, p. 228-32, 1995.

GREENE, N.D.E.; COPP, A.J. Neural Tube Defects. **Annu Rev Neurosci**,v. 37, p. 221-42, 2014.

HACKSHAW, A.; RODECK, C.; BONIFACE, S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. **Hum Reprod Update**, v.17, p.589-604, 2011.

HALL, H.; HUNT, P.; HASSOLD, T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. **Curr Opin Genet Dev**, v. 16, n. 3, p. 323-9, 2006.

HAMMAMY, H.; ANTONARAKIS, S.E.; CAVALLI-SFORZA, L.L. et al. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop report. **GenetMed**, v.13, p.841-7, 2011.

HAMMOUD, A.O.; BUJOLD, E.; SOROKIN, Y. et al. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. **Am J Obstet Gynecol**, v.192, p.1856-62, 2005.

HANSEN, W.F.; PEACOCK, A.E.; YANKOWITZ, J. Safe prescribing practices in pregnancy and lactation. **J Midwifery Womens Health**, v. 47, p. 409-21, 2002.

HASSOLD T, HUNT P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. **Nat Rev Genet**, v. 2, n. 1, p. 280-91, 2001.

HATIBARUAH, A.; HUSSAIN, M. A study on prevalence of birth defects and its association with risk factors in fakhrudin ali ahmed medical college and hospital. **J of Evidence Based Med & Hlthcare**, v. 2, n. 30, p. 4336-43, 30 jul. 2015.

HOROVITZ, D.D.G.; CARDOSO, M.H.C.A.; LLERENA, J.R.J.C. et al. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 12, p. 2599-2609, 2006.

HEFFNER, L.J. Advanced maternal age – how old is too old? **New Engl J Med**, v.351, n.19, p.1927-8, 2004.

HERKRATH, A.P.;HERKRATH, F.J.;REBELO, M.A. et al. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. **J Dent**, v. 40, p. 3-14, 2012.

HOLLIER, L.M.; LEVENO, K.J.; KELLY, M.A. et al. Maternal Age and Malformations in Singleton Births. **The American College of Obstetricians and Gynecologists**, v.96, n.5, p.701-6, 2000.

HOYME, H.E; MAY, P.A.; KALBERG, W.O. et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. **Pediatrics**, v.115, n.1, p.39-47, 2005.

PNAD. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: síntese de Indicadores 2014. Rio de Janeiro, 2015. **IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento**. Disponível

em: < <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94935.pdf>>. Acesso em 20 set. 2016.

KANAAN, Z.M.; MAHAFOUZ, R.; TAMIM, H. The prevalence of consanguineous marriage in an underserved area in Lebanon and its association with congenital anomalies. **Genet Test**, v. 12, n. 3, p. 367-72, 2008.

KARLSSON, K.;SAHLIN, E.;IWARSSON, E. et al. Amplification-free sequencing of cell-free DNA for prenatal non-invasive diagnosis of chromosomal aberrations. **Genomics**, v. 105, n. 3, p. 150-8, 2015.

KARUNAMUNI, G.H.; MA, P.; GU, S. Connecting Teratogen-Induced Congenital Heart Defects to Neural Crest Cells and Their Effect on Cardiac Function. **Birth Defects Res C Embryo Today**, v.102, n.3, p. 227-50, 2014.

KHLAT, M.; KHOURY, M. Inbreeding and diseases: demographic, genetic, and epidemiologic perspectives. **Epidemiol Rev**, v.13, p.28-41, 1991.

KLEIN, C.J.; MADI, J.M.; ARAÚJO, B.F. et al. Fatores de risco relacionados à mortalidade fetal. **Revista da AMRIGS**, v. 56, n. 1, p. 11-6, 2012.

KUCZKOWSKI, K.M. Anesthetic implications of drug abuse in pregnancy. **J Clin Anesth**, v. 15, n. 5, p. 382-94, 2003.

KUMAR, M.; TAKUR, S.; PURI, A. et al. Fetal renal anomaly: Factors that predict survival. **Journal of Pediatric Urology**,v. 10, p. 1001-7, 2014.

KURNIT, D.M.; LAYTON, W.M.; MATTHYSSE, S. Genetics, Chance, and Morphogenesis. **Am. J. Hum. Genet**,v. 41, p. 979-95, 1987.

LANSKYA, S.; FRANÇAA, E.; LEAL, M.C. Mortalidade perinatal e evitabilidade: revisão da literatura. **Rev Saúde Pública**,v. 36, n. 6, p. 759-72, 2002.

LAZZAROTTO, T.;GUERRA, B.;GABRIELLI, L. et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. **Clin Microbiol Infect**,v. 17, n. 9, p. 1285-93, 2011.

LEITE, M.M.; ALBIERE, V.; KJAER, S.K. et al. Maternal smoking in pregnancy and risk for congenital malformations: results of a Danish register-based cohort study. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v.93, p.825-34, 2014.

LIE, R.T.; WILCOX, A.J.; SKJERVEN, R. A population-based study of the risk of recurrence of birth defects. **N Engl J Med**, v. 331, n. 1, p. 1-4, 1994.

LIUZZI, G.; PURO, V.; VAIRO, F. et al. Zika virus and microcephaly: is the correlation causal or coincidental? **New Microbiol**,v. 39, n. 2, p. 83-5, 2016.

MAHRAM, M.;GHAZAVI, M. The Effect of Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Pregnancy and Fetal Growth, and Development. **Arch Irão Med**,v. 16, n. 4, p. 221-4, 2013.

MALCOE L.H., SHAW G.M., LAMMER E.J. et al. The effect of congenital anomalies on mortality risk in white and black infants. **Am J Public Health**. 1999; 89:887-92

MALFATTI, C.R.M.; ASSUNÇÃO, A.N.; MOURA, R. et al. Perfil das gestantes cadastradas nas equipes de saúde da família da 13ª coordenadoria regional de saúde do estado do Rio Grande do Sul. **Texto Contexto Enferm**, v. 15, n. 3, p. 458-63, 2006.

MALIK, S.; CLEVES, M.A.; ZHAO, W. et al. Association between congenital heart defects and small for gestational age. **Pediatrics**, v.119, p.976-82, 2007.

MALIK, S.; CLEVES, M.A.; HONEIN, M.A. et al. Maternal smoking and congenital heart defects. **Pediatrics**, v.121, p.810-6, 2008.

MARTIN, C.L.; KIRKPATRICK, B.E.; LEDBETTER, D.H. CNVs, Aneuploidies and Human Disease. **Clin Perinatol**, v. 42, n. 2, p. 227-42, 2015.

MARTINO, M. Dismantling the Taboo against Vaccines in Pregnancy. **Int J Mol Sci**,v. 17, n. 6, p. 1-8, 2016.

MATHIAS, T.A.F; ASSUNÇÃO, A.N.; SILVA, G.F. Óbitos infantis investigados pelo Comitê de Prevenção da Mortalidade Infantil em região do Estado do Paraná. **Rev. Esc. Enf. USP**, v.42, n.3, p.442-450, 2008.

MATTHEWS, T.J.; HAMILTON, B.E. Delayed childbearing: More women are having their first child later in life. **NCHS Data Brief**, v.21, p.1-8, 2009.

MAZOTTI, B.R.; ZILLY, A.; FERREIRA, H. et al. Fatores epidemiológicos correlacionados ao risco para morte fetal: revisão integrativa da literatura. **Arq. Ciênc. Saúde**,v. 23, n. 2, p. 9-15, abr./jul. 2016.

MELO, W.A.; ZURITA, R.C.M., UCHIMURA, T.T. et al. Anomalias congênitas: fatores associados à idade materna em município sul brasileiro, 2000 a 2007. **Rev Eletr Enf**, v. 12, n. 1, p. 73-82, 2010.

MENDES, C.Q.S.; AVENA, M.J.; MANDETTA, M.A. et al. Prevalência de nascidos vivos com anomalias congênitas no município de São Paulo.**Rev Soc Bras Enferm Ped**, v.15, n.1, p. 7-12, jun. 2015.

MILLER, A.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; SIFFEL, C. et al Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. **Am J Med Genet Part**, v.155, n.9, p. 2137-45, 2011.

MITCHELL, A.A. Systematic identification of drugs that cause birth defects: a new opportunity. **N Engl J Med**, v.349, p.2556-9, 2003.

MOHAMMED, A.R.; MOHAMMED, S.A.R.; MOHAMED, A. et al. Congenital Anomalies among Children: Knowledge and Attitude of Egyptian and Saudi Mothers. **Journal of Biology, Agriculture and Healthcare**, v. 3, n. 20, p. 1-15, 2013.

MORRIS, J.K.; ALBERMAN, E. Trends in Down's syndrome live birth and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. **BMJ**, v.339, p.1-5, 2009.

NEIRA, F.C.; GARAY, R.C.; LUZURIAGA, I.T. et al. Estudio Descriptivo: Malformaciones Congénitas en Recién Nacidos del Servicio de Neonatología del Hospital "José Carrasco Arteaga". 2012-2014. **Revista Médica HJCA**, v. 7, n. 2, jul. 2015.

NORONHA-NETO, C.; SOUZA, A.S.R.; MORAES-FILHO, O.B. et al. Volume do líquido amniótico associado às anomalias fetais diagnosticadas em um centro de referência do nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 4, p. 164-70, 2009a.

NORONHA-NETO, C.; SOUZA, A.S.R.; MORAES-FILHO, O.B. et al. Validation of ultrasound diagnosis of fetal anomalies at a specialist center. **Rev Assoc Med Bras**, v.55, n.5, p.541-6, 2009b.

OLIVEIRA, J.V.; WESTPHAL, F.; ABRAHÃO, A.R. O impacto do desfecho neonatal em puérperas de recém-nascidos portadores de anomalia congênita. **Cogitare Enferm.**, v.20, n.2, p. 360-7, 2015.

OLIVEIRA, N.P.; MOI, G.P.; SANTOS, M.A. et al. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 10, p. 4123-30, 2014.

OYEN, N.; POULSEN, G.; BOYD, H.A. et al. Recurrence of congenital heart defects in families. **Circulation**, v. 120, p. 295-301, 2009.

PAULA, T.B.C.; MURTA, C.G.V.; FERNANDES, C.D. Diagnóstico das malformações fetais: implicações médico-jurídicas. **FEMINA**, v. 35, n. 2, p. 123-6, fev. 2007.

PEREIRA, T.M; OLIVEIRA, A.R.C.P.; TEIXEIRA, A.C.Z. et al. Frequência das Anormalidades Cromossômicas: Importância para o diagnóstico citogenético. **Arq Ciênc Saúde**, v. 16, n. 1, p. 31-3, 2009.

PINTO, W. Diagnóstico pré-natal. **Ciências & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 139-57, 2009.

QUINTON, A.E.; COOK, C.M; PEEK, M.J. The relationship between cigarette smoking, endothelial function and intrauterine growth restriction in human pregnancy. **BJOG**, v.115, p.780-4, 2008.

RAHMANI, S.A., ABOUALSOLTANI, F., POURBARGHI, M. et al. The frequency of consanguineous marriages and their effects on offsprings in Tabriz city. **Shiraz E-Med J**, v.11, n.1, p.1-9, 2010.

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**, v. 4, n. 1, p. 27-42, 2008.

RAMOS, J.L.A.M.; CARVALHO, M.H.B.; ZUGAIB, M. Caracterização sóciodemográfica e resultados perinatais das gestações com diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 4, p. 447-51, 2009.

RANI, P.R.; BEGUM, J. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. **J Clin Diagn Res**, v. 10, n. 4, p. QE01-4, 2016.

REEFHUIS, J.; HONEIN, M.A. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta—1968—2000: Teenager or thirty-something, who is at risk? **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.70, p.572-9, 2004.

REIS, L.L.A.S.; FERRARI, R. Características dos recém nascidos com malformações congênitas em dois hospitais de médio porte do centro-sul de mato grosso. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 4, n. 3, p. 922-32, 2013.

RIZK, F.; SALAMEH, P.; HAMADÉ, A. Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors. **Universal Journal of Public Health**, v. 2, n. 2, p. 58-63, 2014.

ROCHA, R.S.; COSTA, F.S.; ELEUTÉRIO, F.J.C. et al. Sistemas de informação sobre agentes teratogênicos no Brasil e no mundo. **Femina**, v.35, p.309-15, 2006.

RODRIGUES, L.S.; LIMA, R.H.S.; COSTA, L.C. et al. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.23, n.2, p. 295-304, 2014.

ROELANDS, J.; JAMISON, M.G.; LYERLY, A.D. et al. Consequences of smoking during pregnancy on maternal health. **J Womens Health (Larchmt)**, v.18, p.867-72, 2009.

ROGERS, J.M. Tobacco and pregnancy. **Reprod Toxicol**, v.28, p.152-60, 2009.

RYCHTARIKOVA, J.; GOURBIN, C.; WUNSCH, G. Paternal age and child death: The stillbirth case. **European Journal of Population**, v.20, n.1, p.23-33, 2004.

RYCHTARIKOVA, J.; GOURBIN, C.; SIPEK, A. et al. Impact of parental ages and other characteristics at childbearing on congenital anomalies: Results for the Czech Republic, 2000-2007. **Demographic Research**, v.28, n.5, p.137-76, 2013.

SANTOS, R.S.; DIAS, I.M.V. Refletindo sobre a malformação congênita. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 58, n. 5, p. 592-6, set./out. 2005.

SANTOS, G.H.N.; MARTINS, M.G.; SOUSA, M.S. et al. Impacto da idade materna sobre os resultados perinatais e via de parto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 7, p. 16, jul. 2009.

SANTOS JUNIOR, A.C.S.; MIRANDA, D.M.; SILVA, A.C.S. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: An Embryogenetic Review. **Wiley Periodicals, Inc.**, 2014.

SARKAR, S.; PATRA, C.; DASGUPTA, M.K. et al. Prevalence of Congenital Anomalies in Neonates and Associated Risk Factors in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. **Journal of Clinical Neonatology**, v. 2, n. 3, jul./set. 2013.

SAYEE, R.; THOMAS, I.M. Consanguinity and chromosomal abnormality in mental retardation and or multiple congenital anomaly. **J Anat Soc India**, v.56, n.2, p.30-3, 2007.

SCHULLER-FACCINI, L.; SCHVARTZMAN, L. CECCHIN, C. Teratogênese humana e o SIAT. In: Sanseverino MT, Spritzer D, Schüller-Faccini L, organizadores. Manual de teratogênese. Porto Alegre: Editora da Universidade, 2001. p. 11-7.

SHAWKY, R.M.; ELSAYED, S.M.; ZAKI, M.E. et al. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. **The Egy J. Med Hum Gen**, v. 14, p. 157-64, 2013.

SHEEDER, J.; LEZOTTE, D.; STEVENS-SIMON, C. Maternal age and the size of White, Black, Hispanic and mixed infants. **J Pediatric Adolescent Gynecol**, v.19, p.385-9, 2006.

SHERIDAN, E.; WRIGHT, J.; SMALL, N. et al. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study. **Lancet**, v. 382, p. 1350-9, out. 2013.

SILVA, A.O.; BRANCHER, D.R.G.E.C.; CHIQUETTI, M.S. Relação entre o uso de Isotretinoína durante o período gestacional e má-formação congênita. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 3, n. 2, 2011.

SILVA, M.; FELISMINO, D. C.; DANTAS, I. C. Malformações fetais: estudo retrospectivo na maternidade da fundação assistencial da Paraíba no município de Campina Grande. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 8, n. 1, p. 232-9, 2008.

SIMONI, R.Z. Malformações do sistema nervoso central e a presença da mutação C677T-MTHFR no sangue fetal. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 35, n. 10, p. 436-41, 2013.

SINASC. CEInfo. Declaração de Nascido Vivo - Manual de Anomalias Congênicas. 2ª ed. São Paulo: **Secretaria Municipal da Saúde**, 2012.

SITKIN, N.A.; OZGEDIZ, D.; DONKOR, P. et al. Congenital Anomalies in Low- and Middle-Income Countries: The Unborn Child of Global Surgery. **World J Surg**, v. 39, p. 36-40, 2015.

SOARES, P.J. Uso de medicação psiquiátrica na gravidez. **Psychiatry on line Brasil**, v. 8, n. 8, ago. 2003. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano03/artigo0803_2.php>. Acesso em: 27 jul. 2016

SOBREIRA, N.L.M.; GNANAKKAN, V.; WALSH, M. et al. Characterization of complex chromosomal rearrangements by targeted capture and next-generation sequencing. **Genome Res**, v. 21, n. 10, p. 1720-7, 2011.

SOGC. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Clinical practice guideline. Substance use in pregnancy. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 33, n. 4, p. 367-84, 2011.

SONDIK, E.J.; LUCAS, J.W.; MADANS, J.H. et al. Race/ethnicity and the 2000 census: implications for public health. **Am J Public Health**, v.90, p.1709-13, 2000.

STEVENSON, R.E.; HALL, J.G. Human malformations and related anomalies. 2ª ed. **Oxford University Press, Inc.**, 2006. Cap. 1: 03-70. Disponível em: <https://books.google.com.br/books/reader?id=_ssqN2gaDoUC&hl=pt-BR&printsec=frontcover&output=reader&source=gbs_atb&pg=GBS.PA58>. Acesso em: 27 jul. 2016.

SUNITHA, T. Risk factors for congenital anomalies in high risk pregnant women: A large study from South India. **Egypt J Med Hum Genet**, 2016.

SZCZAŁUBA, K.; ŚMIGIEL, R. Novel Cytogenetic and Molecular Techniques in the Diagnosis of Congenital Anomalies in Newborns. **Dev Period Med**, v. 4, p. 432-40, 2015.

TALBOT, P. In vitro assessment of reproductive toxicity of tobacco smoke and its constituents. **Birth Defects Res C Embryo Today**, v.84, p. 61-72, 2008.

TANNER, K.; SABRINE, N.; WREN, C. Cardiovascular malformations among preterm infants. **Pediatrics**, v. 116, p. e833-e838, 2005.

TAYEBI, N.; YAZDANI, K.; NAGHSHIN, N. The Prevalence of Congenital Malformations and its Correlation with Consanguineous Marriages. **Oman Medical Journal**, v.25, n.1, p.1-4, 2010.

TEMTAMY, S.; AGLAN, M. Consanguinity and genetic disorders in Egypt. **Middle East J Med Genet**, v.1, p. 12-7, 2012.

THOMAS J.M.; SURENDRAN, S.; ABRAHAM, M. et al. Genetic and epigenetic mechanisms in the development of arteriovenous malformations in the brain. **ClinEpigenetics**, v. 22, n. 8, p. 78, 2016.

TORALLES, M.B. A importância do Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos, Bahia, Brasil, na prevenção de malformações congênitas: análise dos quatro primeiros anos de funcionamento. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v.25, n.1, p. 105-10, 2009.

TZANI, A.; ECONOMOPOULOS, K.P. Maternal tobacco use during pregnancy and risk of congenital heart defects in off spring: a systematic review. **Tobacco Induced Diseases**, v.12, p.1-2, 2014.

VAN-DER-ZANDEN, L.F.;VAN ROOIJ, I.A.;FEITZ, W.F. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. **Hum Reprod Update**,v. 18, n. 3, p. 260-83, 2012.

VAN GELDER, M.M.; DE JONG-VAN DER BERG, L.T.; ROELEVELD, N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. **Human Reproduction**, v.29, n.1 p.168-83, 2014.

VAN MIEROP, L.H.; KUTSCHE, L.M. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. **Am J Cardiol**, v.58, n.1, p.133-7, 1986.

VASCONCELOS, L.; PETEAN, E. B. L. O impacto da malformação fetal: indicadores afetivos e estratégias de enfrentamento das gestantes. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v.10, n.1, p.69-82, 2009.

VITERI, O.A.; SOTO, E.E.; BAHADO-SINGH, R.O. et al. Fetal anomalies and long-term effects associated with substance abuse in pregnancy: a literature review. **American Journal of Perinatology**, v.32, n.5, p. 405-15, 2015.

WALLER, D.K.; GALLAWAY, M.S.; TAYLOR, L.G. et al. Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in off spring. **Epidemiology**, v.21, p.232-9, 2010.

WANG, X.; GUAN, Z.; CHEN, Y. et al. Genomic DNA hypomethylation is associated with neural tube defects induced by methotrexate inhibition of folate metabolism. **PLoS One**,v. 10, n. 3, p. 1-12, 2015.

WANNMACHER, L. Fármacos em gestação e lactação. In: FUCHS, F.D.;WANNMACHER, L.(orgs.).**Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 936-41.

WENNDY, N.N. Fetal Growth Among Infants With Congenital Heart Defects by Maternal Race/Ethnicity. **Ann Epidemiology**, v.19, n. 5, p.311-5, 2009.

WERLER, M.M.; POBER, B.R.; HOLMES, L.B. Smoking and pregnancy. **Teratology**, v.32, p.473-81, 1985.

WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. **GenevaWorld Health Organization**, 2014.

WHO/CID. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva: **World Health Organization**, 2010a. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>>. Acesso em: 11 jun. 2016.

WHO. Resolution WHA63.17. Birth defects. In: Sixty-third World Health Assembly, Geneva, 17–21 May 2010. Geneva: **World Health Organization**, 2010b. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-en.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2016.

WHO. Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2013. WHO-CHERG estimates for child causes of death 2000–2013. 2015Geneva: **World Health Organization**. Disponível em:<http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_child_cod_2013/en/>. Acesso em: 27 jul. 2016.

WHO. Congenital anomalies, 2016. Geneva: **World Health Organization**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>>. Acesso em: 27 jul. 2016.

WIEACKER, P.; STEINHARD, J. The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases. **Dtsch Arztebl Int**, v. 107, n. 48, p. 857-62, 2010.

WISBORG, K.; KESMODEL, U.; HENRIKSEN, T.B. et al. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of still birth and death in the first year of life. **Am J Epidemiol**, v. 154, p. 322-7, 2001.

WOGELIUS, P.; HORVATH-PUHO, E.; PEDERSEN, L. et al. Maternal use of oral contraceptives and risk of hypospadias—a population-based case–control study. **Eur J Epidemiol**, v. 21, p. 777-81, 2006.

XAVIER, R.B.; JANNOTTI, C.B.; SILVA, K.S. et al. Risco reprodutivo e renda familiar: análise do perfil de gestantes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 4, p. 1161-71, 2013.

ZHANG, X.; LI, S.; WU, S. et al. Prevalence of birth defects and risk-factor analysis from a population-based survey in Inner Mongolia, China. **BMC Pediatr**, v. 12, p. 125, 2012.

ZILE, I.; VILLERUSA, A. Maternal Age-Associated Congenital Anomalies Among Newborns: A Retrospective Study in Latvia. **Medicina (Kaunas)**, v. 49, n. 1, p. 29-35, 2013.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE GESTANTES COM FETOS PORTADORES DE ANOMALIAS:UM ESTUDO DE CASO CONTROLE”

Prezada Senhora,

Este Termo de Consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça a pesquisadora que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

1. Introdução

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa que estudará o perfil clínico e epidemiológico de gestantes com fetos portadores de anomalias estruturais. Você foi selecionada porque está em acompanhamento no pré-natal de alto risco do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) e por ter recebido um diagnóstico de malformação fetal no pré-natal. Sua participação não é obrigatória. Informamos que, caso você não queira participar da pesquisa, isto não interferirá na realização do seu exame, nem no seu acompanhamento pré-natal na instituição.

2. Procedimentos do Estudo

Para participar deste estudo solicito a sua especial colaboração em responder uma entrevista que será gravada. Poderemos fotografá-la ou seu filho/filha para melhor análise da malformação fetal, caso seja esse o seu diagnóstico, e divulgar as imagens em eventos publicações científicas. Sua contribuição será muito importante para sabermos se há relação entre as características biológicas maternas e a incidência de malformação fetal.

Essa pesquisa é relevante, porque o estudo das anomalias congênitas possibilita o conhecimento do quadro epidemiológico e gera reflexões acerca das ações de saúde em prevenção e controle desses agravos, por meio do diagnóstico precoce e de um pré-natal mais detalhado. É imprescindível que as instituições que detêm setores de diagnóstico pré-natal, como o HC/UFG conheça a incidência, o perfil da população à qual a assistência é prestada e os padrões dos diferentes tipos de anomalias congênitas, afim de que seja possível o planejamento de serviços de saúde adequados a estas condições e o desenvolvimento de programas de prevenção.

A pesquisa tem por objetivo verificar se o grupo de gestantes portadoras de fetos com anomalia difere do grupo de gestantes de fetos normais em relação aos dados epidemiológicos, atendidas

pelo Sistema Único de Saúde no ambulatório do HC/UFG. Busca-se dessa maneira, caracterizar o perfil clínico e epidemiológico das gestantes portadoras de fetos com anomalias estruturais, demonstrar a frequência de anomalias congênitas estruturais, tendo em vista a ecografia, segundo a topografia e identificar a evolução pré-natal dos fetos anomalias vistos em ecografia.

A coleta de dados será realizada no ambulatório do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HC/UFG, onde você, faz o acompanhamento pré-natal. Você será encaminhada a uma sala privativa, onde a pesquisadora principal explicará o projeto que está sendo desenvolvido e a convidará a participar dele. Caso você aceite, assina-se esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias. Uma via fica com a pesquisadora e outra com você.

Após seu consentimento, você será entrevistada, sendo seus dados anotados em um formulário individual. Essa entrevista dura em média 10 minutos. Nesse formulário, serão registrados sua idade, sua etnia, se você consome ou consumiu teratogênicos (álcool, drogas, tabaco e medicamentos), o número de gestações prévias e a paridade que você possa ter tido e a idade gestacional em que se encontra. No questionário também será anotado se há ou não a consanguinidade entre os progenitores e o sexo do feto.

O exame ultrassonográfico para avaliação detalhada da morfologia do feto será realizado pelo orientador da pesquisadora, que é membro do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HC/UFG. Você permanecerá durante o exame em decúbito dorsal com a bexiga esvaziada, com emprego de decúbito lateral, quando necessário, para melhor avaliação de alguma estrutura específica. Todos os exames serão realizados no modo abdômen, tendo duração aproximada de 15 minutos. Os exames serão interpretados na tela do aparelho de ultrassom.

A pesquisadora principal acompanhará a realização do exame ultrassonográfico. Caso existam malformações fetais, estas serão diagnosticadas pelo orientador do projeto, sendo o diagnóstico previamente anotado em seu formulário individual, sendo arquivados em pasta específica para a pesquisa. Entraremos em contato com você, após seu parto, para confirmação do sexo da criança e para sabermos a criança nasceu, se houve morte intraútero ou interrupção judicial..

3. Riscos

Os riscos envolvidos nessa pesquisa são, por ventura, o desconforto ao responder as questões do estudo; o constrangimento/desconforto em ter seu exame acompanhado por uma segunda pessoa, que não somente médico e/ou o constrangimento/desconforto em ser fotografada ou permitir que fotografem seu filho/filha após o nascimento.

4. Benefícios

A sua participação nesta pesquisa contribuirá para o planejamento de serviços adequados as condições de uma gestante portadora de feto com anomalia congênita no (HC/UFG), bem como o desenvolvimento de programas de prevenção a malformação fetal.

5. Custos/Reembolso

Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo e também não receberá pagamento pelo mesmo. Entretanto, caso você se sinta lesada pela pesquisa, acreditando que algum direito/dever foi descumprido durante a realização do estudo, há a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrente da pesquisa.

6. Caráter Confidencial dos Registros

A sua identidade será mantida em sigilo. Dessa forma, você não será identificada quando o material de seu registro for utilizado para publicação científica. Os resultados obtidos serão para fins acadêmicos e guardados juntos a autora num prazo de 5 anos para possíveis consultas e questionamentos.

7. Participação

Sua participação neste estudo é muito importante e voluntária. Você tem o direito de não querer participar ou de sair deste estudo a qualquer momento, sem prejuízos ou perda de qualquer benefício ou cuidados a que tenha direito nesta instituição. Você também pode ser desligado do estudo a qualquer momento sem o seu consentimento nas seguintes situações: o estudo termine. Em caso de você decidir retirar-se do estudo, favor notificar o profissional e/ou pesquisador que esteja atendendo-o. A pesquisadora responsável pelo estudo poderá fornecer qualquer esclarecimento sobre o estudo, assim como tirar dúvidas, bastando contato no seguinte endereço e/ou telefone:

Nome da pesquisadora:
Carolina Leão de Moraes
Telefone: (62) 8229-0120

Hospital das Clínicas
1ª Avenida, s/n – Setor Leste Universitário
74.605-020 – Goiânia – GO
Telefone: (62) 3269-8497

8. Declaração de Consentimento

Eu,, portador (a) de documento de identidade nº, expedido pela, estou ciente do que foi exposto acima e autorizo a minha participação neste estudo. Participo de forma voluntária e estou ainda ciente de que ele não trará risco à minha saúde ou a de meu filho, além daqueles próprios decorrentes das complicações relacionadas à malformação do feto, dos quais já estou ciente. Autorizo a divulgação, exibição e publicação das fotos e imagens minhas ou de meu filho/filha em eventos ou publicações científicas, não havendo a nossa identificação, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre nossa participação.

Goiânia, de de

Assinatura do (a) participante

Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral
Orientador

Carolina Leão de Moraes
Pesquisadora

**APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS DADOS
EPIDEMIOLÓGICOS DOS GRUPOS CASO E CONTROLE**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE



Título do Projeto: “PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE GESTANTES COM
FETOS PORTADORES DE ANOMALIAS: UM ESTUDO DE CASO CONTROLE”

Número do prontuário: _____

Dados pessoais:

Nome: _____

Data de nascimento: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Idade (em anos): _____

Etnia: _____

Antecedentes ginecológicos e obstétricos e gestação atual:

Idade gestacional: _____

Número de gestações prévias: _____

Abortos? Sim () Não ()

Paridade: Sim () Quantas? _____ Não ()

Malformações em gestações anteriores? Sim () Não ()

Tem histórico de malformação fetal na família? Sim () Não ()

Consanguinidade entre os pais? Sim () Não ()

Consumo de teratogênicos

Tabagismo: Sim () Não ()

Etilismo: Sim () Não ()

Medicamentos: Sim () Qual? _____ Não ()

Drogas: Sim () Qual? _____ Não ()

Ultrassonografia:

Sexo do feto: () masculino () feminino

Diagnóstico da malformação fetal: _____

Evolução da gestação: _____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO DAS GESTANTES PORTADORAS DE FETO COM ANOMALIA CONGÊNITA

Pesquisador: CAROLINA LEÃO DE MORAES

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);
Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):
(Medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos);

Versão: 1

CAAE: 34761614.9.0000.5078

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás - GO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 808.377

Data da Relatoria: 09/10/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se das respostas da pesquisadora às pendências apresentadas no Parecer Consubstanciado 777681.

Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8426 E-mail: cepcufg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 808.377

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas da pesquisadora as pendências no projeto de pesquisa apresentado:

- Quanto ao TCLE:

1. Segundo item IV.3.a da res. 466/2012, é necessário que a justificativa, os objetivos, os procedimentos e os métodos utilizados da pesquisa sejam detalhados no TCLE. Pede-se que acrescente ao TCLE: o que será abordado pela entrevista; quanto tempo levará para responder às questões; que o exame de ultrassonografia dela será acompanhado pela pesquisadora; o que a pesquisadora observará no exame; informar à participante que mesmo que ela não queira participar da pesquisa que isto não interferirá na realização do seu exame. PENDENCIA ATENDIDA

2. Segundo item V da res. 466/2012 toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variados. Mesmo que os riscos sejam mínimos, um mero desconforto ao responder as questões, um certo constrangimento/ desconforto em ter seu exame acompanhado por uma segunda pessoa que não somente médico, etc. é necessário explicitá-los conforme item IV.3.b da mesma resolução. Pede-se que acrescente estas informações ao TCLE e que altere a informação de que "não há riscos nessa pesquisa". PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Segundo item IV.3.h da res. 466/2012, é necessário explicitar no TCLE a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrente da pesquisa. Pede-se que inclua no TCLE tal informação. PENDENCIA ATENDIDA

- Quanto ao cronograma: visto que o projeto ainda se encontra em tramitação pelo CEP/HC, verificou-se a incoerência ética de se iniciar a coleta de dados em agosto/2014, quando o projeto ainda não teve aprovação pelo CEP. Pede-se adequação do cronograma da pesquisa considerando o prazo para aprovação pelo CEP. PENDÊNCIA ATENDIDA

A pesquisadora atendeu satisfatoriamente todas as pendencias, portanto recomendamos a aprovação deste estudo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFG - CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8426 E-mail: cephcfg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 808.377

projeto de pesquisa proposto.

Após início, o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, via Plataforma Brasil, relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações. O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares. Situação: Protocolo aprovado.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

GOIANIA, 26 de Setembro de 2014

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

Página 03 de 03

