JULIANA LIMEIRA DE ARAÚJO MOURA RAMOS

**Caracterização sócio demográfica e resultados perinatais
das gestações com diagnóstico ultra-sonográfico de
malformação fetal maior avaliadas em centro de referência**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ramos, Juliana Limeira de Araújo Moura

Caracterização sócio demográfica e resultados perinatais das gestações com diagnóstico ultra – sonográfico de malformação fetal maior avaliadas em centro de referência / Juliana Limeira de Araújo Moura Ramos. . -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Mário Henrique Burlacchini de Carvalho.

Descritores: 1.Anormalidades congênitas 2.Diagnóstico pré-natal 3.Ultra-sonografia pré-natal

USP/FM/SBD-311/08

DEDICATÓRIA

Esta dissertação é dedicada:

A minha mãe, **Fátima Limeira**,
por se fazer presente em todos os momentos, superando a distância.

A minha irmã, **Jussara Limeira**,
pelo cuidado e carinho que dispensa à nossa amizade.

Ao meu esposo, **Eduardo Ramos**,
que sempre respeitou às minhas decisões
profissionais, preservando acima de tudo o
que construímos de mais valioso: o nosso lar.

À minha **Sofia**,
razão de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial

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

Agradecimentos especiais

Ao Prof. Marcelo Zugaib por permitir que os conhecimentos gerados na Clínica Obstétrica possam ser compartilhados, através dos estágios e da pós-graduação, com membros de outras instituições. Esta oportunidade modifica muitas vidas.

À Dra. Maria de Lourdes Brizot, minha inspiração profissional, por influenciar de forma tão significativa na minha formação.

Ao Dr. Adolfo Liao, minha meta inatingível, pelas oportunidades de crescimento profissional e pessoal.

Às minhas grandes amigas Yanne Amorim e Ailma Andrade que, cada uma a seu modo, são presenças indispensáveis em minha vida, preservando a minha essência e me mostrando sempre “o outro lado da vida”.

Agradecimentos

Ao Dr. Mário Carvalho, pelo convite a desenvolver esta dissertação.

À Dra. Lílian Lopes, por compartilhar generosamente a sua segurança e sabedoria nos assuntos do coração fetal.

Aos demais membros do Setor de Medicina Fetal e Vitalidade Fetal, pelos muitos ensinamentos ao longo da minha trajetória.

Aos membros da minha banca de qualificação, pelas valiosas sugestões que contribuíram na finalização desta dissertação: Dr. Roberto Eduardo Bittar, Dra. Maria de Lourdes Brizot, Dr. Rodrigo Ruano, Dr. Adolfo Liao e Dr. Silvio Martinelli.

Aos colegas estagiários, residentes e pós-graduandos, com quem muito aprendi e a quem algumas vezes ousei ensinar: Antonio Amorim, Marcio Requeijo, Mario Kohatsu, Milena Ninno, Clarissa Lamberty, Verbênia Costa, Luciana Garcia, Renata Lopes, Carolina Hofmeister, Andréia Sapienza, Tatiane Trindade, Raquel Grecco, Vinicius Zanlorenci, Alexandre Nozaki, Karen Abrão e Cristiane Ortigosa.

Aos colegas que fizeram parte do Setor de Medicina Fetal e permanecem em minha vida: Carla Bicudo, Aline Ricci, Adriana Fukao, Isabel Noronha, Carolina Renzi, Ana Paula Mosconi e Jarbas (in memoriam).

A Sra. Cida Domingues, pela acolhida carinhosa.

À Mirian Souza e Amadeu dos Santos, por tornarem o trabalho sempre mais leve.

À equipe de profissionais do Ambulatório de Obstetrícia, pelo carinho com que me trataram sempre.

Aos membros do Setor de Informática, Alan Garcia e William Santos, da Secretaria de Pós-graduação, Inêz Jzara, Márcia Batista e Soraia da Silva, e da Biblioteca, Marina e Eliana Vergílio, pelo importante auxílio nas questões técnicas e burocráticas relativas a este trabalho.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografia*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos	xv
Lista de siglas	xvi
Lista de tabelas	xvii
Lista de figuras.....	xix
Resumo.....	xx
Summary.....	xxii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	10
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1 Conceitos	13
3.2 Classificação	16
3.3 Etiologia	18
3.3.1 Causa desconhecida	21
3.3.2 Causas genéticas	24
3.3.3 Causas ambientais	24
3.4 Estudos Nacionais a respeito da epidemiologia das Malformações Fetais	33
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
4.1 Desenho do estudo	39
4.2 Financiamento.....	39
4.3 Ética.....	40
4.4 Tamanho amostral	40
4.5 Seleção das pacientes	41
4.5.1 Critério de inclusão.....	41
4.5.2 Critérios de exclusão	41
4.6 Coleta de dados	41
4.6.1 Instrumento de coleta de dados.....	42
4.6.2 Seguimento e obtenção dos resultados	42
4.6.3 Exame ultra-sonográfico pré-natal	43
4.7 Variáveis analisadas	43

4.8 Análise dos dados	46
5. RESULTADOS	47
5.1 Identificação.....	48
5.2 Dados sociais.....	49
5.3 Avaliação do grau de obesidade	52
5.4 Antecedentes familiares	52
5.5 Antecedentes pessoais	54
5.6 Antecedentes obstétricos	55
5.7 Hábitos e costumes.....	59
5.8 Gestação atual	59
5.9 Pós-natal.....	63
6. DISCUSSÃO	66
6.1 Considerações sobre a representatividade da amostra	67
6.2 Identificação.....	68
6.3 Dados sociais.....	70
6.4 Avaliação do grau de obesidade	72
6.5 Antecedentes familiares	72
6.6 Antecedentes pessoais	74
6.7 Antecedentes obstétricos	75
6.8 Hábitos e costumes.....	76
6.9 Gestação atual	77
6.10 Pós-natal.....	81
7. CONCLUSÕES	83
8. ANEXOS	86
9. REFERÊNCIAS.....	99

LISTAS

Lista de Abreviaturas e Símbolos

%	por cento
CO	monóxido de carbono
dez.	Dezembro
et al.	e outros
Kg	Quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
M	Metro
MP10	material particulado
NO ₂	dióxido de nitrogênio
O ₃	Ozônio
rad	unidade de medida de radiação - <i>radiation absorbed dose</i> (quantidade de radiação que provoca a absorção de 10 ⁻⁵ J de energia por grama de matéria)
SO ₂	dióxido de enxofre

Lista de Siglas

CHARGE	Associação de coloboma ocular, cardiopatia, atresia de coanas, crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor anormais, anomalias genitais, anomalias do ouvido.
DATN	Defeito aberto do tubo neural
DUM	Data da última menstruação
ECLAM	Estudo colaborativo latino-americano de malformações congênitas
EUROCAT	<i>European population-based registries of congenital malformations</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corpórea
MURCS	Associação de aplasia dos ductos Müllerianos, aplasia renal e defeitos vertebrais cervicais
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
OFIU	Óbito fetal intra-uterino
RADIUS	<i>Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound</i>
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SILOG	Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia
SNC	Sistema Nervoso Central
UBS	Unidade Básica de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VATER	Associação de defeitos vertebrais, ânus imperfurado e atresia com fístula traqueoesofágica

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Causas das malformações congênitas e contribuição em relação ao percentual do total das malformações	20
Tabela 2.	Classificação das drogas quanto ao risco durante a gestação.....	28
Tabela 3.	Distribuição das gestantes segundo o estado civil – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006.....	49
Tabela 4.	Distribuição das gestantes segundo a escolaridade – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006.....	50
Tabela 5.	Distribuição das 335 gestantes de acordo com a renda mensal declarada – HCFMUSP – dez 2005 a dez 2006	50
Tabela 6.	Distribuição das 335 gestantes de acordo com o número de habitantes por cômodo – HCFMUSP – dez 2005 a dez 2006	51
Tabela 7.	Distribuição das gestantes (número e percentual) por número de habitantes por cômodo de acordo com a renda mensal declarada – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	51
Tabela 8.	Distribuição das 62 gestantes segundo os antecedentes familiares de malformações – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006.....	53
Tabela 9.	Distribuição das 199 gestantes segundo o tipo de doença familiar – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006.....	53
Tabela 10.	Distribuição das 53 gestantes segundo o antecedente pessoal de doenças – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	54
Tabela 11.	Distribuição dos medicamentos utilizados durante a gestação segundo a classificação do FDA – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	55
Tabela 12.	Distribuição das gestantes segundo o número de gestações – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	56
Tabela 13.	Distribuição das gestantes segundo o número de partos – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	56

Tabela 14.	Distribuição das gestantes segundo o número de abortamentos – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	57
Tabela 15.	Distribuição das gestantes segundo a indicação do morfológico no HC – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	60
Tabela 16.	Distribuição das gestantes segundo o tipo de malformação – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	61
Tabela 17.	Distribuição das gestantes segundo a realização do cariótipo fetal – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	61
Tabela 18.	Distribuição das gestantes segundo o resultado do cariótipo fetal – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	62
Tabela 19.	Distribuição das gestantes segundo a conduta – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	63
Tabela 20.	Distribuição das gestantes segundo a resolução da gestação – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	64
Tabela 21.	Distribuição dos produtos conceptuais segundo a evolução da gestação até o primeiro mês de vida – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006	65

Lista de Figuras

Figura 1.	Distribuição das gestantes de acordo com a cor da pele... ..	49
Figura 2.	Distribuição das 21 gestantes segundo o tipo de malformação ocorrida nas gestações anteriores	58

RESUMO

RAMOS, JLAM. *Caracterização sócio demográfica e resultados perinatais das gestações com diagnóstico ultra-sonográfico de malformação fetal maior avaliadas em centro de referência* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 110p.

Com o objetivo de caracterizar, do ponto de vista sócio-demográfico, e obter a evolução pós-natal, das gestantes com diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal de malformação fetal maior, atendidas no Setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 15/12/2005 a 15/12/2006, foram entrevistadas 335 gestantes. Foram excluídas aquelas que não concordaram em conceder a entrevista e aquelas que não tiveram confirmação da malformação fetal em exame realizado pela equipe de Medicina Fetal. A idade materna média das gestantes foi de 27,1 anos; a cor da pele predominante, parda (48,1%), seguida de branca (35,5%) e negra (16,4%). Em relação à escolaridade, 57,8% das gestantes apresentavam grau de escolaridade igual ou inferior ao ensino médio completo. A renda salarial média foi de 3,1 salários-mínimos. Possuíam planos de saúde privado 19,4% das envolvidas no estudo. Em relação ao uso de medicamentos na gestação, 26,6% referem ter feito uso, sendo que em 5,7% tratava-se de substância abortiva, e 1,2% admitiram ser usuárias de drogas ilícitas durante o 1º trimestre da gestação. Quanto aos antecedentes de malformação fetal, 10,4% das gestantes o referiram, sendo as malformações cardíacas e as síndromes / seqüência as mais comuns (28,6% cada). Dentre os casos de malformação atual, as do sistema nervoso central foram as mais prevalentes (28%), seguidas das malformações renais (9,2%) e cardíacas (8,9%). Foram submetidas a cariótipo fetal 36,7% (123/335) das gestações, sendo 23,6% dos resultados anormais. Em 311 casos (92,8%), o resultado da gestação foi obtido. Destes, 76,8% nasceram vivos; 25,7% evoluíram com óbito neonatal; 16,4% foram natimortos e em 6,3% houve interrupção da gestação. O presente estudo permitiu conhecer as características sócio demográficas e os resultados gestacionais de mulheres com diagnóstico de malformação fetal, o que poderá ser útil para o planejamento periconcepcional deste grupo de pacientes.

Descritores: anormalidades congênitas, diagnóstico pré-natal, ultra-sonografia pré-natal.

SUMMARY

RAMOS JLAM. *Socio demographic characterization and perinatal outcome of pregnancies with ultrasonographic diagnosis of major fetal malformation in a referral centre* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 110 p.

The purpose of this study is to describe the socio demographic profile and perinatal outcome of pregnant women with prenatal ultrasound diagnosis of major fetal malformation at the Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School. The study was performed from 15th December 2005 to 15th December 2006. Cases that were not confirmed and did not consent to participate in the study were excluded. Mean maternal age was 27.1 years and skin color was brown in 48.1% of the cases (white: 35.5% and black: 16.4%). According to the educational level and salary, 57.8% did not finish college and the mean monthly income was 3.1 minimal wages. 19.4% of the cases had private health insurance coverage. The proportion of women who were taking medications during pregnancy was 26.6%, and from these, 5.7% intended for an abortion. Drug addiction during the first trimester was admitted by 1.2%. A previous history of a fetal malformation was reported by 10.4% of women, most cases were related to cardiac, genetic or environmental syndromes. The central nervous system was the most frequent site of malformation (28.1%), followed by renal (9.3%) and cardiac (9%) defects. Fetal karyotype was determined in 36.7% (123/335) of the fetuses and 23.6% of the results were abnormal. Pregnancy outcome was ascertained in 311 cases (92.8%): 76.8% were alive, 25.7% were neonatal deaths, 16.4% were stillborn and 6.3% miscarried. This study describes social demographic features and perinatal outcome in pregnancies with major fetal malformation diagnosed antenatally. This information is useful for parents preconception counseling.

Descriptors: congenital abnormalities, prenatal diagnosis, prenatal ultrasonography.

RAMOS JLAM. *Socio demographic characterization and perinatal outcome of pregnancies with ultrasonographic diagnosis of major fetal malformation in a referral centre* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 110 p.

The purpose of this study is to describe the socio demographic profile and perinatal outcome of pregnant women with prenatal ultrasound diagnosis of major fetal malformation at the Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School. The study was performed from 15th December 2005 to 15th December 2006. Cases that were not confirmed and did not consent to participate in the study were excluded. Mean maternal age was 27.1 years and skin color was brown in 48.1% of the cases (white: 35.5% and black: 16.4%). According to the educational level and salary, 57.8% did not finish college and the mean monthly income was 3.1 minimal wages. 19.4% of the cases had private health insurance coverage. The proportion of women who were taking medications during pregnancy was 26.6%, and from these, 5.7% intended for an abortion. Drug addiction during the first trimester was admitted by 1.2%. A previous history of a fetal malformation was reported by 10.4% of women, most cases were related to cardiac, genetic or environmental syndromes. The central nervous system was the most frequent site of malformation (28.1%), followed by renal (9.3%) and cardiac (9%) defects. Fetal karyotype was determined in 36.7% (123/335) of the fetuses and 23.6% of the results were abnormal. Pregnancy outcome was ascertained in 311 cases (92.8%): 76.8% were alive, 25.7% were neonatal deaths, 16.4% were stillborn and 6.3% miscarried. This study describes social demographic features and perinatal outcome in pregnancies with major fetal malformation diagnosed antenatally. This information is useful for parents preconception counseling.

Descriptors: congenital abnormalities, prenatal diagnosis, prenatal ultrasonography.

1. INTRODUÇÃO

A presença de defeitos congênitos fetais afeta desfavoravelmente o resultado de uma gestação, e o seu estudo reveste-se de grande importância na atualidade, dada a morbidade e mortalidade que acarretam. De forma geral, são responsáveis por cerca de 25% dos óbitos em unidades de terapia intensiva neonatal (Nussbaum et al., 2002). Quando não resultam em óbito, freqüentemente causam atraso no desenvolvimento físico e mental da criança (Smith et al., 1984).

Por décadas, as malformações congênitas permaneceram como a principal causa de mortalidade infantil nos Estados Unidos, de acordo com o *National Center for Health Statistics* (NCHS), sendo que a maioria dos óbitos ocorre no primeiro mês de vida (Sowards et al., 1999; Seekhobo e Druschel, 2001).

Em virtude da melhoria da atenção neonatal, com maior sobrevivência dos recém-nascidos morfológicamente normais, a contribuição das malformações congênitas na taxa de mortalidade infantil vem aumentando progressivamente (Barini et al., 2002). O reconhecido impacto desfavorável destas motiva pesquisadores a investigarem o maior número possível de fatores que possam determinar um risco maior para o desenvolvimento de uma malformação fetal. Entretanto, a chance de

ocorrerem malformações congênitas em populações consideradas de baixo risco não pode ser desconsiderada.

Em estudos populacionais, o impacto das doenças genéticas e defeitos ao nascimento nas taxas de hospitalizações pediátricas foi estimado em 12%, sem considerar a admissão por ocasião do parto. Comparando às outras causas motivadoras de admissões em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a idade das crianças tende a ser menor, com período de internação prolongado, gerando mais custos, além de serem mais freqüentemente sujeitos a mortalidade intra-hospitalar (Yoon et al., 1997). Entretanto, há um impacto do diagnóstico pré-natal e das conseqüentes interrupções das gestações sobre a mortalidade perinatal. Nos países onde a interrupção da gestação é legítima, suas taxas podem chegar a mais de 50% dos casos, dependendo da idade gestacional e do tipo de malformação diagnosticada (Garne et al., 2005).

Considerando-se as alterações cromossômicas, freqüentemente associadas, mais de 90% dos embriões ou fetos não sobrevivem ao termo da gestação. As taxas de abortamento espontâneo, relacionadas às alterações cromossômicas numéricas, podem chegar a 50%, notadamente entre monossomias e trissomias (Ostrer, 2007).

Mundialmente, estima-se que a prevalência de defeitos congênitos seja entre 3 e 5% dos nascidos vivos (Seekhobo e Druschel, 2001; De Vigan et al., 2004). Em nosso país, estudos recentes estimam sua freqüência entre

1,7 e 5% (Moron, 1995; Moreira et al., 2001; Carvalho et al., 2002; Costa et al., 2006).

Na vida intra-uterina, Al-Mufti (1999) define como malformações graves ou maiores aquelas associadas a defeito mental grave, as que necessitam de correção cirúrgica pós-natal, além das letais. Tais anormalidades são mais raramente observadas, porém seu achado à ultra-sonografia requer a exclusão de outras alterações, que não raro, podem estar presentes. Malformações menores não estariam associadas freqüentemente a retardo mental e nem causariam maiores repercussões ao recém-nascido, exceto quando vinculadas a anormalidades cromossômicas.

O diagnóstico pré-natal ultra-sonográfico de alterações na morfologia fetal é tema recente na prática médica. Desde o relato de Sunden (1964), que descreveu com sucesso o diagnóstico pré-natal de um caso de anencefalia, o surgimento de novas técnicas ultra-sonográficas e aperfeiçoamento constante dos equipamentos denotam o interesse na investigação da integridade do produto conceptual ainda em formação.

No campo da Obstetrícia, as aplicações iniciais da ultra-sonografia estavam limitadas à determinação do número de fetos, determinação da posição fetal, localização da placenta e estimativa grosseira da idade gestacional a partir do diâmetro biparietal. O aperfeiçoamento técnico e dos profissionais envolvidos tornou possível a avaliação cada vez mais detalhada da anatomia fetal. Como método não invasivo de diagnóstico

pré-natal, a ultra-sonografia foi reservada inicialmente a grupos de gestantes com risco elevado de apresentarem malformações fetais ou alterações cromossômicas (Dunne e Johnson, 1979). O progresso observado nos últimos anos nos procedimentos obstétricos, nos métodos de análise citogenética, bem como nas técnicas de ultra-sonografia, tem permitido a identificação de um número cada vez maior de defeitos congênitos, no período pré-natal. Esses fatos estenderam o uso da ultra-sonografia a grupos cada vez maiores, passando a fazer parte da rotina de exames complementares recomendados durante a investigação pré-natal considerada de baixo risco (Smith et al., 1984).

A maioria das anormalidades detectáveis à ultra-sonografia pré-natal permanece sem causa definida. A contribuição relativa dos fatores causais para a frequência geral de defeitos congênitos distribui-se em (Nussbaum et al., 2002; Ostrer, 2007):

- multifatorial, poligênico ou causa desconhecida (60 a 70%);
- anormalidades cromossômicas (5 a 25%);
- defeitos em gene isolado (20%);
- exposição ambiental a doenças ou agentes externos (5 a 10%).

No que diz respeito ao risco de alterações genéticas, a idade materna elevada foi o primeiro fator associado à maior frequência de uma

anomalia cromossômica de impacto clínico: a síndrome de Down (Penrose, 1933). Posteriormente, foram estimadas as freqüências de ocorrência das anormalidades cromossômicas clinicamente significantes por ano de idade materna. Observou-se o seu aumento com o avanço da faixa etária. Assim, essas “freqüências” puderam ser extrapoladas, constituindo “riscos” em intervalo anual, possibilitando o aconselhamento das gestantes, de forma individualizada (Hook, 1981).

Outros fatores levados em consideração incluem: alteração cromossômica em gestação anterior, anomalia estrutural cromossômica em um dos genitores e história familiar de condições hereditárias. Como nestes casos pode haver risco de recorrência, tais gestantes são candidatas à avaliação precoce (Nussbaum et al., 2002).

Além dos antecedentes genéticos do casal, a história detalhada deve incluir informações sobre o passado obstétrico (abortamentos, natimortos ou filhos malformados anteriores), consangüinidade, doenças maternas, agentes infecciosos, uso de drogas lícitas e ilícitas, além de agentes físicos, químicos e ambientais (Ostrer, 2007). Selecionando esses casais para protocolos de seguimento específicos, o diagnóstico de anormalidades poderá ser pesquisado com antecedência.

Em todo o mundo, as instituições que detêm setores de diagnóstico pré-natal interessam-se em conhecer a incidência e os padrões dos diferentes tipos de malformações congênitas, determinando o perfil da população à qual a assistência é prestada. Isso viabiliza o planejamento

de serviços de saúde adequados a essas condições, e o desenvolvimento de programas de prevenção (Al-Gazali et al., 1999). Por meio de bancos de dados, os registros de malformações congênitas monitorizam a incidência das anomalias, investigam aumentos suspeitos que possam estar associados à exposição a substâncias tóxicas, caracterizam a distribuição geográfica dos tipos de malformações e possibilitam a realização de estudos epidemiológicos de anormalidades específicas (Sekhobo e Druschel, 2001).

Nas situações em que o diagnóstico pré-natal aponta para uma malformação congênita, a interrupção da gestação – em países onde é legítima –, é tida como conduta opcional, adotada a partir do consentimento do casal (Campbell et al., 1972; Garne et al., 2005). Nas situações em que a gestação precisa ser seguida, seja por opção do casal, pela detecção da anormalidade em idade gestacional avançada, ou por impedimento legal de se proceder à interrupção da gestação, vários aspectos passam a fazer parte da assistência. Esta deverá ser multidisciplinar, desde a abordagem pré-natal, quanto aos procedimentos do parto e período pós-natal (Breeze et al., 2007).

Nesse sentido, ainda, importa atentar para a adequação da assistência prestada, sendo o reconhecimento das necessidades da população assistida essencial para o planejamento de um ambiente onde todos os requisitos sejam atendidos. Considerando um centro terciário, deve-se incluir o adequado aconselhamento prévio à gestação, o uso de

métodos diagnósticos sofisticados para a investigação, acompanhamento pré-natal em casos selecionados, assistência individualizada ao parto, possibilidade de atenção neonatal específica, além do seguimento psicológico necessário a cada situação (Moron, 1995).

No Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) dá-se assistência a gestações consideradas clinicamente como de baixo e alto risco. Realizam-se de rotina ultra-sonografias morfológicas de primeiro e segundo trimestres, conforme protocolo da Clínica (Okumura, 2007). Além desses, casos suspeitos de malformações fetais são encaminhados para avaliação e conduta apropriada.

Entre janeiro de 1992 e dezembro de 1995, 357 casos de malformações fetais foram atendidos no Setor de Medicina Fetal da FMUSP (Pedreira et al., 1999). O setor torna o Hospital das Clínicas (HC), um dos centros de referência para malformações fetais do Estado de São Paulo. Entretanto, as características sócio demográficas desta população de gestantes ainda não foram pesquisadas.

A atenção especializada deverá ser praticada visando aos interesses maternos e fetais, em casos de gestações com malformações fetais graves ou maiores. Sem o reconhecimento das características da população assistida, o planejamento da atenção às suas complexas e abrangentes necessidades não será, em sua totalidade, eficaz. O presente estudo, portanto, parte do interesse em estudar as

características e os resultados perinatais de gestantes com diagnóstico ultra-sonográfico de malformações fetais maiores atendidas pelo Setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da FMUSP.

2. OBJETIVOS

O presente estudo desenvolvido no Setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da FMUSP tem como objetivos:

- caracterizar do ponto de vista sócio demográfico as gestantes com diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal de malformação fetal maior;
- descrever a evolução perinatal.

3. REVISÃO DA LITERATURA

As perturbações do desenvolvimento presentes ao nascimento são denominadas anomalias, defeitos ou malformações congênitas. Podem ser estruturais, funcionais, metabólicas ou comportamentais; únicas ou múltiplas, de grande ou pequeno significado clínico (Moore e Persaud, 2000).

Os defeitos estruturais complicam um número significativo de gestações. A maioria das anormalidades do desenvolvimento chama a atenção clínica ao nascimento, ou dentro dos primeiros meses de vida. Entretanto, algumas (*situs inversus*, valva aórtica bicúspide) não são aparentes até a adolescência ou a vida adulta (Nussbaum et al., 2002).

A prevalência de defeitos congênitos em nascidos vivos varia de 3% a 5% (Seekhobo e Druschel, 2001; Carvalho et al., 2002; De Vigan et al., 2004), sendo que, destes, 1% a 2% são considerados defeitos graves (Mattison e Jelovsek, 1992; Moore e Persaud, 2000).

3.1 CONCEITOS

Os termos utilizados para a definição das anormalidades congênitas seguem algumas padronizações. Merks et al. (2003),

reconhecendo a importância de uniformizar a nomenclatura usada para a descrição de achados físicos anormais, de forma a utilizá-la em estudos populacionais, revisam as principais publicações sobre os sistemas de classificação das anormalidades fenotípicas. Aase (1990)*, citado por Merks et al. (2003), propõe uma classificação das alterações fenotípicas congênicas em **Variantes menores** e **Anomalias**.

As **Variantes menores**, levando-se em consideração a sua frequência e implicações, foram diferenciadas em anomalias menores e variantes da normalidade:

- **Anomalia menor:** defeitos fenotípicos que ocorrem no período fetal ou pós-natal imediato, com prevalência esperada menor ou igual a 4% na população; a presença de múltiplas anomalias menores deve alertar para a possibilidade de haver uma anomalia mais grave, ou pode ser um indício de um defeito genético subjacente. Como exemplos: assimetria ocular, epicanto, nariz alongado, filtro longo ou curto, macro ou microdontia, orelhas assimétricas, alongadas ou pequenas, mamilos assimétricos ou espaçados, camptodactilia, sindactilia, pés desproporcionalmente pequenos ou grandes, estreitos ou largos.
- **Variante da normalidade:** defeitos fenotípicos que ocorrem no período fetal ou pós-natal imediato, com prevalência maior do que 4% na população geral. Como exemplos: estrabismo, nariz achatado, filtro

*Aase JM. The physical examination in dysmorphology. In: *Diagnostic dysmorphology*. New York and London: Plenum Medical Book Company. 1990; p 33-42.

proeminente ou profundo, má oclusão dentária, orelhas achatadas ou proeminentes, mamilos invertidos, clinodactilia, pés planos.

As **Anomalias** foram subdivididas baseando-se em sua possível patogênese, em malformações, deformações, disrupções e displasias (Spranger et al., 1982).

- **Malformação:** resultante de alteração precoce na embriogênese, causando impacto sobre o funcionamento do indivíduo. As consequências das malformações variam de leves a graves, dependendo do grau de acometimento estrutural, ou da presença de defeitos únicos ou múltiplos;
- **Deformação:** anomalia produzida por forças mecânicas capazes de distorcer estruturas anteriormente normais, resultado de fatores maternos ou fetais que podem ocorrer em qualquer momento da gestação;
- **Disrupção:** defeito de um órgão, parte de um órgão, ou uma região maior do corpo, resultado de interferência no processo de desenvolvimento originalmente normal. O fator extrínseco pode ter origem infecciosa, vascular, mecânica ou por efeito de um agente teratogênico;
- **Displasia:** é a histogênese ou função anormal de determinado tecido, que pode ser focal ou difusa, resultando em alterações estruturais clinicamente aparentes, com curso progressivo à medida que o tecido anormal cresce ou desempenha a sua função.

A área da ciência que estuda as causas, os mecanismos e os padrões de desenvolvimento embrionário ou fetal anormal chama-se **Teratologia**. Já a **Dismorfologia** é o ramo da genética clínica que estuda as anomalias congênitas, associando-as aos princípios genéticos, aos mecanismos de desenvolvimento e à história natural das anomalias (Nussbaum et al., 2002).

3.2 CLASSIFICAÇÃO

A classificação das anormalidades congênitas individuais em subgrupos é complexa, e na maioria das vezes é influenciada pelo tipo de estudo em que os dados serão utilizados. Assim, cirurgiões utilizam uma abordagem morfológica, enquanto os geneticistas preferem um sistema baseado no modo de herança. Os profissionais que exercem a dismorfologia utilizam um sistema que classifica todos os defeitos congênitos em malformações, deformações, disrupções e displasias, incorporando etiologias de forma, algumas vezes, especulativas (Wellesley et al., 2005).

Para Merks et al. (2003), é de essencial importância classificar os achados clínicos morfológicos em determinado grupo de indivíduos, uma vez que possibilitam a identificação correta de síndromes, padrões de anormalidades simultâneas e geram indícios de associação causal com genes específicos.

Quando se considera o diagnóstico ultra-sonográfico de defeitos congênitos, os vários achados anormais podem desenvolver-se ou se tornarem aparentes em diferentes estágios da gestação. Baseando-se na idade gestacional de sua identificação e na história natural das anormalidades fetais detectáveis à ultra-sonografia, Rottem (1997) determina quatro grupos de anormalidades fetais:

- anomalias de início precoce em idade gestacional constante;
- achados transitórios;
- anomalias com início variável ou anomalias potencialmente instáveis;
- anormalidades de início tardio.

A classificação descrita por Marden et al. (1964) é a mais simples e freqüentemente utilizada. O autor, baseando-se na gravidade dos achados anormais, dividiu as anomalias congênitas em duas categorias:

- *major* ou maiores, quando ocasionam um efeito adverso funcional ou na aceitabilidade social do indivíduo. Exemplos: anencefalia, fenda labial ou palatina, hidrocefalia, cardiopatia, entre outros;
- *minor* ou menores, quando não causam conseqüências médicas para os pacientes. Exemplos: mandíbula um pouco pequena (“*borderline*”), pregas pré-auriculares na pele, *nevus pigmentares*, prega simiesca, polidactilia, clinodactilia do quinto dedo.

A maioria dos autores prefere manter esta classificação na descrição das anormalidades congênitas fetais (Craner et al., 1994; Al-Gazali et al., 1999; Khattak et al., 1999; Grandjean et al., 1999; Morales-Súares-Varela et al., 2006; Souka et al., 2006, Ostrer, 2007).

Na vida intra-uterina, de acordo com a descrição de Al-Mufti (1999), são classificadas entre as malformações consideradas graves ou maiores aquelas associadas a defeito mental grave, as que necessitam de correção cirúrgica pós-natal, além das letais (hidrocefalia, holoprosencefalia, displasias renais, hidropsia fetal grave, hérnia diafragmática, fendas faciais, atresia esofágica, defeito aberto do tubo neural, onfalocele, gastrosquise, displasias esqueléticas, defeitos cardíacos, malformações pulmonares, anomalias cromossômicas, entre outras). Tais anormalidades são mais dificilmente observadas, porém seu achado à ultra-sonografia requer a exclusão de outras alterações, que não raro podem estar associadas. Malformações menores não estariam associadas freqüentemente a retardo mental e nem causariam maiores repercussões ao recém-nascido, excetuando-se os casos associados a anormalidades cromossômicas.

3.3 ETIOLOGIA

O desenvolvimento de qualquer estrutura fetal começa no estágio de proliferação, que dá origem a uma massa crítica de células, cuja expressão

gênica é inicialmente semelhante. Com o rápido aumento de volume, a massa celular atinge diferentes pontos, e entra em contato com diferentes células circundantes, que enviam sinais modificadores. O resultado dessa interação é a modificação da expressão gênica inicial, que se manifesta, em seqüência, pela diferenciação celular, migração regulada, adesão celular e, eventualmente, pela morte celular programada (Jelínek, 2005).

Estudos experimentais revelaram vários genes controladores do desenvolvimento, presentes no reino animal, para estabelecer o plano corpóreo durante a embriogênese. Todos eles têm seu papel no controle do desenvolvimento humano e, quando mutados, originam anomalias conhecidas como defeitos humanos de nascimento ou congênitos. Os mecanismos do desenvolvimento normais e os modos pelos quais eles são perturbados, tornando-se anormais, formam a base conceitual para compreender muitos tipos diferentes de doenças humanas. Algumas anomalias são causadas por mutações de genes únicos, enquanto outras são causadas por desequilíbrios cromossômicos. Por fim, podem resultar de uma combinação de fatores genéticos, ambientais, ou de ambos e, portanto, ocorrerem em padrões mais típicos de herança multifatorial. Mesmo quando o evento inicial de uma anomalia do desenvolvimento é totalmente ambiental, como na síndrome alcoólica fetal, a seqüência fisiopatológica é mediada por alterações na expressão gênica (Nussbaum et al., 2002).

Segundo Brent (2004), as causas de malformações congênitas podem ser divididas em três categorias conforme descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Causas das malformações congênitas e contribuição em relação ao percentual do total das malformações (Brent, 2004)

Causas das Malformações Congênitas	Total de malformações
<i>Genética</i>	15 – 25%
Doenças genéticas autossômicas e ligadas ao sexo	
Anomalias cromossômicas	
Mutações novas	
<i>Desconhecida</i>	65 – 75%
Poligênica	
Multifatorial (interações genéticas e do meio)	
Erros espontâneos do desenvolvimento	
Interações sinérgicas de teratógenos	
<i>Ambientais</i>	10%
Condições maternas: idade, alcoolismo, diabetes, endocrinopatias, fenilcetonúria, fumo, desnutrição	4%
Agentes infecciosos: rubéola, toxoplasmose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus, varicela zoster, encefalite equina Venezuelana, parvovírus B19	3%
Problemas mecânicos (deformações): constrição de banda amniótica, constrição de cordão umbilical	1 – 2%
Agentes químicos, drogas, altas doses de radiação ionizante, hipertermia	< 1%

3.3.1 Causas Genéticas

As anormalidades genéticas podem, de forma mais ampla, dividir-se entre as que afetam a dosagem genética (anormalidades cromossômicas), as que envolvem modificações no gene em si (distúrbios genéticos isolados), e as que criam uma suscetibilidade aos defeitos de desenvolvimento influenciado por fatores ambientais, como na herança multifatorial (Jones, 1998).

Embora se conheça pouco sobre a origem da distribuição cromossômica defeituosa, um dos fatores associados reconhecidos é a idade materna avançada. Isso se aplica especialmente às síndromes de trissomia autossômica e, em uma menor extensão, a algumas aneuploidias dos cromossomos sexuais (Jones, 1998). A síndrome de Down, ou trissomia do cromossomo 21, é a trissomia não letal mais freqüente. A relação entre idade materna avançada e essa alteração cromossômica já está bem estabelecida. Em 1933, Penrose estudou 150 famílias em que havia ao menos um caso de criança com síndrome de Down com relação à importância etiológica relativa da idade materna e paterna. Ele observou que a idade do pai não deve ser considerada como fator significativo na etiologia dessa síndrome, enquanto a idade materna deve permanecer como um fator de grande importância.

Shah e Choi (1999), ao avaliar retrospectivamente 208 casos de nascidos vivos malformados, encontram uma curva com padrão em “U” de

incidência de anomalias congênitas, distribuídas ao longo de todas as idades maternas. Tan et al. (2005) identificaram o mesmo padrão de distribuição da idade materna em relação aos defeitos congênitos não cromossômicos, ao avaliar um total de 7.870 gestantes em Singapura. Assim, os extremos de idade materna foram relacionados a maiores taxas de anomalias congênitas, ambos devendo ser considerados como grupos de gestações de alto risco.

Por fim, Hollier et al. verificaram aumento progressivo na incidência de defeitos não cromossômicos em gestantes com idade acima dos 25 anos, em relação àquelas na faixa etária de 20 a 24 anos, além de confirmar a associação bem conhecida entre idade materna avançada e cromossomopatias.

Dois indivíduos são considerados consangüíneos se eles têm ao menos um ancestral em comum. Devido à chance de compartilhar genes defeituosos, as uniões consangüíneas têm risco elevado de gerar crianças com condições autossômicas recessivas ou multifatoriais (Bonthron et al., 1998). Algumas relações são consideradas de primeiro grau: a dos irmãos (incluindo os gêmeos idênticos ou não) e aquela entre pais e filhos. Exceto no caso dos gêmeos idênticos, que apresentam mesma carga genética, os demais representantes desse grupo compartilham 50% dos genes. Na situação mais comumente observada entre as uniões consangüíneas, que é a do casamento entre primos de primeiro grau (considerados parentes em terceiro grau), 12,5% dos genes

são compartilhados. A consangüinidade é considerada importante em condições autossômicas recessivas, pois propicia que duas pessoas que compartilham uma proporção de sua carga genética, sendo portadores de genes autossômicos recessivos, transmitam esta condição aos seus filhos em uma freqüência maior (Bonthron et al., 1998).

Em estudo prospectivo observacional envolvendo 9.610 nascimentos, nos Emirados Árabes Unidos, os autores objetivaram estabelecer o padrão e a freqüência das anormalidades do sistema nervoso central em população reconhecidamente com alta taxa de consangüinidade. Identificaram elevada freqüência de distúrbios recessivos raros do sistema nervoso central e alta taxa de casamentos consangüíneos (92%) entre os genitores desta prole afetada (Al-Gazali et al., 1999).

Atualmente sabe-se que todas as reações celulares são mediadas pelo genoma. Conseqüentemente, a maioria dos defeitos ao nascimento tem base genética subjacente, variando desde a atuação de genes únicos, desempenhando papéis de dominantes ou recessivos, em doenças de herança mendeliana, até uma maioria que resulta da interação de múltiplos genes e fatores ambientais (Jelínek, 2005).

Uma proporção significativa das malformações congênitas de causa desconhecida parece ter um componente genético. Acredita-se que a maioria das características herdadas seja de origem multifatorial ou poligênica. A herança poligênica é determinada pelo efeito comum de vários genes. Já a herança multifatorial é determinada por múltiplos genes

em associação a fatores ambientais. Os defeitos congênitos adquiridos por estas formas de herança são reconhecidos pela sua tendência de recorrência familiar com padrão distinto da herança mendeliana (Thompson e McInnes, 1991).

3.3.2 Causa Desconhecida

Apesar dos avanços recentes envolvendo os campos da biologia molecular, genética e diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal, menos da metade de todos os defeitos ao nascimento tem uma causa conhecida (Brent, 2004; Jelínek, 2005).

Os erros espontâneos do desenvolvimento respondem por algumas das malformações que ocorrem sem anormalidades aparentes do genoma ou influência do ambiente. Um percentual significativo de defeitos ao nascimento é atribuído à probabilidade estatística de erros no processo de desenvolvimento, de forma similar ao conceito de mutação espontânea (Brent, 2004).

3.3.3 Causas ambientais

Os fatores ambientais consistem em amplo campo de investigação como possíveis causas das malformações congênitas.

Apenas 5 a 10% dos defeitos congênitos se devem aos fatores ambientais (Nussbaum et al., 2002; Brent, 2004). Considera-se causa ambiental todo fator não genético que aumenta o risco de um defeito congênito para o indivíduo exposto. Entre esses fatores encontram-se excessos e deficiências nutricionais, doenças ou infecções maternas, uso de drogas durante a gravidez, exposição ocupacional ou acidental a produtos químicos e radiação. Recentemente, além desses, há outros contaminantes que chamam a atenção, como é o caso dos agentes químicos no ar, água e alimentos, e das residências próximas a depósitos de lixo (Dolk, 2004).

Conhecer o estágio do desenvolvimento fetal em que houve exposição a um determinado agente, bem como a dose utilizada, é um dos princípios básicos da teratologia. Esses fatores influenciam o espectro de malformações resultantes da ação dos agentes teratogênicos. O período em que ocorreu a exposição vai determinar quais estruturas são mais suscetíveis aos efeitos deletérios do agente (droga ou produto químico), e em que nível o embrião pode reparar o dano sofrido (Brent, 2004).

A regra do “tudo-ou-nada” aplica-se às duas primeiras semanas de gravidez: se apenas poucas células são atingidas, seu papel pode ser compensado por outras células totipotentes; se muitas células são danificadas, então o embrião não é implantado ou sofre processo de abortamento espontâneo. O embrião é mais sensível à ação prejudicial dos agentes teratogênicos durante o período de organogênese, que vai

de duas a 10 semanas a partir da data da última menstruação (DUM). Durante o período fetal (período restante da gravidez), os agentes teratogênicos podem causar morte celular, retardo no crescimento celular ou inibir o processo normal de diferenciação. As conseqüências dessas ações podem ser a perda fetal, restrição do crescimento fetal, malformações ou retardo do desenvolvimento neurológico (Ostrer, 2007). Uma série de doenças maternas está associada a defeitos congênitos. Nessas situações, um metabólito ou anticorpo se difunde através da placenta atingindo o feto. Entre elas encontram-se (Ostrer, 2007):

- Diabetes mellitus: risco duas a três vezes maior de anomalias congênitas, incluindo cardiopatias e defeitos do tubo neural;
- Fenilcetonúria: associação com microcefalia, cardiopatia e retardo mental;
- Doenças auto-imunes:
 - a. *Miastenia Gravis* (causando tireotoxicose fetal);
 - b. Púrpura Trombocitopênica (causando trombocitopenia fetal e neonatal);
 - c. Lúpus Eritematoso Sistêmico (causando bloqueio cardíaco fetal).
- Infecções: os agentes reconhecidamente capazes de produzir toxicidade ao feto incluem a toxoplasmose, rubéola, herpes, sífilis, varicela e parvovírus B19. As conseqüências podem ser várias, incluindo malformações, infecção congênita, deficiência no

desenvolvimento neuropsicomotor a curto e longo prazo, e óbito fetal.

A abordagem diagnóstica à transmissão materno-fetal das infecções varia de acordo com a idade gestacional e com o agente suspeito. O diagnóstico pré-natal das infecções fetais enfrenta desafios na atualidade, pois apesar dos avanços nos campos da imunologia, ultrassonografia e técnicas de biologia molecular, o uso de tais testes requer conhecimento da utilidade e limitações de cada um, a fim de evitar ansiedade materna desnecessária, bem como emprego de intervenções obstétricas adversas (Andrews, 2004).

A terapêutica medicamentosa durante a gravidez tem sido objeto de numerosas publicações, que forneceram dados que possibilitam estimar a relação risco/benefício de farmacoterapias para gestantes e para o feto. O amplo conhecimento acumulado sobre esse tema possibilitou a classificação dos medicamentos em categorias de risco para uso na gestação (Tabela 2), orientando o médico acerca de medicamentos a prescrever e, especialmente, de quais medicamentos não prescrever durante a gravidez (Fonseca et al., 2002).

Tabela 2 - Classificação das drogas quanto ao risco durante a gestação

Categoria da droga	Interpretação
A	Estudos controlados não demonstram risco ou estudos adequadamente bem controlados em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto.
B	Estudos em animais não demonstraram dano fetal, entretanto, não existem estudos bem controlados em gestações humanas; ou Estudos em animais demonstraram efeito adverso, mas, estudos adequados em gestações humanas não demonstraram risco fetal.
C	Risco não descartado. Estudos em animais demonstraram efeitos adversos e não existem estudos adequados em gestações humanas; ou Não existem estudos em animais e em gestações humanas. Entretanto, o benefício potencial do uso da droga pode justificar o risco potencial.
D	Evidência positiva de risco. Estudos adequadamente controlados ou observacionais em gestações humanas demonstraram risco para o feto. Entretanto, o benefício potencial pode superar o risco.
X	Contra-indicada na gestação. Estudos adequadamente controlados ou observacionais em animais ou gestações humanas demonstram risco fetal que claramente superam qualquer benefício possível à gestante.

Fonte: FDA (Food and Drug Administration). Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

Tendo em vista as mudanças freqüentes do mercado de medicamentos que influenciam o padrão de prescrição e automedicação, Fonseca et al. (2002) realizaram um estudo para conhecer a utilização dos medicamentos entre mulheres durante a gravidez. Um total de 1.000

puérperas foi entrevistado, sendo que 970 realizaram pré-natal em unidades básicas de saúde. Após registro de características sócio demográficas, antecedentes obstétricos e de contracepção, dados sobre a assistência pré-natal e uso de medicamentos, os autores encontraram uma prevalência do uso de pelo menos um medicamento na gravidez de 94,6%, totalizando 3.778 itens, dos quais 88,8% foram prescritos por médicos. Apenas 11,2% foram utilizados como ingestão leiga ou automedicação. A mediana do número de medicamentos utilizados foi de três (0 a 18). Das entrevistadas, 46,1% referiram uso de pelo menos um medicamento durante o primeiro trimestre.

O desenvolvimento da Síndrome Alcoólica Fetal (restrição do crescimento intra-uterino, anormalidade facial e retardo mental) depende do padrão de consumo alcoólico antes e durante a gestação, e pode ser consequência do consumo excessivo do álcool. Segundo os dados publicados por Whitehead e Lipscomb (2004), sua incidência varia de 1:600 a 1:3.000 nascidos vivos nos Estados Unidos. Esses autores incluíram 50.461 gestantes em seu estudo, e observaram que quase metade delas mantinha o hábito de beber imediatamente antes da gravidez.

Recentemente, o tabagismo e o uso de substitutos para a nicotina (adesivos, gomas de mascar e inaladores) foram avaliados para examinar o possível aumento da prevalência de malformações congênitas. Foram identificadas 20.603 gestantes tabagistas no primeiro trimestre e os autores não observaram aumento na prevalência de malformados, exceto

para as fendas faciais que, reconhecidamente, têm sua prevalência aumentada devido à inibição da fusão dos palatos pela nicotina. Entretanto, entre as gestantes não tabagistas que utilizaram substitutos para a nicotina, houve um aumento discreto na prevalência de anomalias, especialmente quando se avaliaram especificamente as malformações musculoesqueléticas (Morales-Suares-Varela et al., 2006).

A ocorrência de doenças maternas não é incomum na gravidez, e algumas vezes, requer a utilização de métodos radiológicos de imagem para o adequado diagnóstico ou tratamento. Embora desperte grande preocupação, os riscos para o feto em desenvolvimento são pequenos. A dose cumulativa aceitável de radiação ionizante durante a gravidez é 5 rad, e a maior parte dos métodos diagnósticos não excede esse limite máximo. Por exemplo, a realização de um exame de raios X simples do tórax em duas incidências expõe a gestante a apenas 0,00007 rad (Toppenberg et al., 1999).

Estudos epidemiológicos e em animais indicam que exposições maciças à radiação ionizante podem causar abortamentos, malformações congênitas, restrição do crescimento, óbito fetal e câncer. Diante de altas doses de radiação (caso das vítimas de explosões nucleares, por exemplo), as malformações mais comumente relacionadas são as do sistema nervoso central, entre elas a microcefalia (Toppenberg et al., 1999).

As emissões de poluentes produzidas pela indústria, transporte, atividades domésticas, gerenciamento de dejetos e agricultura concentram-

se no ambiente – ar, água, alimentos e solo. Aliadas a essas fontes poluidoras, as atividades cotidianas contribuem também para a exposição do homem, provocando efeitos deletérios à saúde (Pereira et al., 1998).

Recentemente, a preocupação com as exposições ambientais aos depósitos de lixo, bem como aos poluentes do ar, água e alimentos, vem ganhando destaque. Dolk et al. (1998), em estudo multicêntrico, avaliaram o risco de anomalias congênitas não cromossômicas, associado à residência próxima aos depósitos de lixo na Europa. Os autores encontraram risco aumentado para anomalias não cromossômicas, particularmente os defeitos do tubo neural e cardiopatias (defeitos de septo, anormalidades dos grandes vasos). Entretanto, uma associação causal ainda não pode ser estabelecida em virtude de questões metodológicas (vieses) na interpretação dos dados (McNamee e Dolk, 2001). Resultados posteriores indicam aumento da incidência de anomalias cromossômicas na mesma proporção das não cromossômicas (Vrijheid et al., 2002).

Há que se considerar a influência do nível socioeconômico, quando se avaliam condições que freqüentemente se sobrepõem, como é o caso das pessoas que residem próximo aos depósitos de lixo, e que também pertencem a classes socioeconômicas menos favorecidas. O papel dessas desigualdades na prevalência das anormalidades congênitas foi investigado em estudo envolvendo 858 casos de malformados e 1.764 controles, selecionados entre 1986 e 1993, pelos registros de malformações

congênitas de quatro centros europeus. Os resultados sugeriram um risco maior de malformações congênitas não cromossômicas entre a população mais carente, especialmente as cardiopatias, malformações do sistema digestivo e malformações múltiplas (Vrijheid et al., 2000).

Um estudo prospectivo de gestantes expostas (ocupacionalmente) a solventes orgânicos revelou um aumento de treze vezes na prevalência de anormalidades fetais maiores. Esse risco foi superior naquelas gestantes que apresentaram sintomas relacionados à exposição aos solventes no início da gestação, quando comparadas ao grupo sem sintomatologia (Khattak et al., 1999).

Durante o período de 1991 a 1992, em São Paulo, ao ser investigada a mortalidade intra-uterina e a concentração dos poluentes atmosféricos dióxido de nitrogênio (NO_2), dióxido de enxofre (SO_2), monóxido de carbono (CO), ozônio (O_3) e material particulado (MP_{10}), foi constatado que a exposição à associação entre NO_2 , SO_2 e CO é mais significativamente relacionada ao óbito intra-uterino, ao se avaliarem os três poluentes em conjunto, em vez de separadamente (Pereira et al., 1998).

As pesquisas epidemiológicas não demonstraram de forma convincente qualquer exposição ocupacional como teratogênica, especificamente para humanos. Porém, há um grande interesse em implicar possíveis efeitos teratogênicos a solventes orgânicos voláteis,

éteres glicóis, alguns pesticidas e alguns metais pesados, que demandam uma maior investigação (Thulstrup e Bonde, 2006).

3.4 ESTUDOS NACIONAIS A RESPEITO DA EPIDEMIOLOGIA DAS MALFORMAÇÕES FETAIS

No Brasil, algumas publicações recentes revelam uma tendência de incluir o grupo das anormalidades congênitas entre os temas importantes no contexto da atenção à saúde infantil, reconhecendo a sua relevância crescente. Quando se observam as causas de mortalidade infantil, nota-se uma diminuição na taxa total de óbitos no grupo, em especial nas causas infecciosas; como resultante, a proporção de mortes atribuíveis às malformações congênitas vem aumentando (Barini, 2002). Essa tendência é fato também em outros países da América Latina (González et al., 2005). Outro dado relacionado a essas condições, além da mortalidade, é a maior morbidade, haja vista as complicações clínicas associadas, que não raro resultam em internações devido à gravidade das intercorrências.

Moron (1995) realizou um estudo descritivo das atividades desenvolvidas pela equipe multidisciplinar, em um serviço de Medicina Fetal, e traçou o perfil das gestantes atendidas, no período de agosto de 1988 a julho de 1994. Excluídas as prenhez gemelares e aquelas resolvidas antes de 20 semanas, foram comparados 160 casos de gestações de fetos portadores de malformações com um grupo controle

(gestações simples sem malformações com mais de 20 semanas). O grupo de gestantes caracterizou-se pela faixa etária jovem (59% com idade menor ou igual a 30 anos), baixa escolaridade (74% possuíam primeiro grau incompleto), pequeno número de gestações prévias (71% referiram de 1 a 3 gestações prévias) e que não planejaram a gravidez atual (72% dos casos). O antecedente de “filho anterior malformado” foi o motivo mais freqüente de encaminhamento ao serviço, ocorrendo em 30,5% das gestantes, seguido de idade materna avançada, com 27% dos casos.

Barini et al. (2002) estudou 436 gestantes submetidas à pesquisa de cariótipo fetal, a fim de determinar o desempenho da ultra-sonografia em identificar fetos com risco de anomalias cromossômicas. Destas, 277 foram submetidas à pesquisa do cariótipo por anormalidade morfológica ultra-sonográfica, enquanto 159 fizeram a investigação invasiva apenas por ansiedade materna, uma vez que a ultra-sonografia foi considerada normal. Ocorreram anomalias cromossômicas em 9,1% da população estudada, sendo que 97,5% destas concentraram-se no grupo com achado ultra-sonográfico anormal. O único caso de cromossomopatia com ultra-sonografia prévia considerada normal, correspondeu a um feto com trissomia do cromossomo 21. A sensibilidade da ultra-sonografia em identificar os fetos com anomalia cromossômica foi 97,5%, com um valor preditivo positivo de 14% e valor preditivo negativo de 99,3%. Os maiores riscos de cromossomopatia foram estimados para as anomalias de face, parede abdominal, cardiovascular, pescoço e membros. Quando

ocorreram anomalias múltiplas, o risco de anormalidade cromossômica foi quatro vezes maior do que quando a anomalia morfológica foi isolada.

Na cidade de Pelotas, RS, foi avaliada a frequência de recém-nascidos com malformações múltiplas e os fatores sócio demográficos maternos associados. O protocolo obedeceu à metodologia descrita no Manual Operacional ECLAM (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas). O período de avaliação foi de 13 anos, com nascimento de 71.500 crianças, das quais 980 (1,4%) portavam malformações clinicamente diagnosticáveis. Destas, 78 (8,1%) recém-nascidos apresentavam malformações múltiplas. Definiu-se malformação toda alteração morfológica interna ou externa, clinicamente diagnosticada, antes da alta hospitalar de todo recém-nascido, além dos natimortos, acima de 500 gramas de peso. Sabendo-se que a maioria dos casos de defeitos congênitos não tem etiologia esclarecida, há fatores que podem aumentar o risco, ou atuar como predisponentes para o nascimento de um recém-nascido malformado. Por isso, foram avaliadas algumas variáveis maternas para determinar a sua contribuição ou relação com o nascimento de crianças com múltiplos defeitos. O resultado da avaliação dessas variáveis no grupo com recém-nascidos com malformações múltiplas, em relação ao grupo controle normal, revelou o seguinte panorama: maior frequência de mães na faixa etária mais jovem (< 20 anos); maior referência a antecedente familiar de malformação (25,3% x 16,4%); maior frequência de abortamentos (15,2% x 1,6%) e de natimortos prévios (15,2% x 6,5%); e antepassados de raça negra (12,7% x 9,8%). Nos dados demográficos como escolaridade, local de moradia (rural ou

urbana) e estilo de vida, e também com relação à consangüinidade, paridade, ocorrência de doenças agudas no primeiro trimestre, doenças crônicas e uso de medicamentos, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles (Castro et al., 2006).

Outra estimativa brasileira da prevalência das malformações ao nascimento, na cidade do Rio de Janeiro, foi publicada em 2006. Os dados foram obtidos de gestantes e de seus arquivos hospitalares, na ocasião da alta, preenchendo-se questionário padronizado. A pesquisa se deu envolvendo 47 instituições, públicas e privadas, avaliadas separadamente. Foram analisados 9.386 nascimentos, com 162 casos (1,7%) de anomalias congênitas. O sistema nervoso central representou o sítio mais freqüente de malformações maiores (17 casos), incluindo neste grupo a espinha bífida, anencefalia, encefalocele e hidrocefalia. Seguiram-se os defeitos de face (10 casos) e de parede abdominal (7 casos). As características maternas estudadas revelaram maior prevalência de malformados entre as adolescentes, primíparas, descendentes de africanos e asiáticos, e com menor tempo de permanência escolar. Verificou-se maior proporção de malformações congênitas entre as crianças nascidas em maternidades públicas, sendo menor quando os cuidados de pré-natal foram mais adequados, e em gestantes com passado obstétrico de um ou dois filhos normais. Variáveis ambientais que demonstraram ter uma associação positiva com as malformações congênitas, porém sem significância estatística, incluíram: tentativa de interrupção da gestação, antecedente

pessoal de diabetes, tabagismo, uso de drogas ilícitas ou toxoplasmose durante a gestação (Costa et al., 2006).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo do tipo prospectivo observacional, envolvendo 335 gestantes com diagnóstico de malformação fetal maior, segundo a definição de Marden (1964), examinadas no Setor de Medicina Fetal do ambulatório de obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 15 de dezembro de 2005 a 15 de dezembro de 2006.

4.2 FINANCIAMENTO

O presente estudo não dependeu de recursos financeiros, dado que todos os requisitos necessários para o total desenvolvimento da pesquisa estavam disponíveis na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas.

4.3 ÉTICA

O estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FMUSP (Anexo A).

As gestantes assinaram o termo de consentimento pós-informado (Anexo B), após serem esclarecidas sobre todas as etapas do estudo, baseando-se na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

4.4 TAMANHO AMOSTRAL

Considerando para este estudo que a proporção de malformações na população a ser avaliada esteja próxima de 3%, seria necessário entrevistar 279 gestantes para determinar, com intervalo de confiança a 95% ± 2 , a frequência de gestações com malformações em nossa população. Considerando uma perda de 15% durante o estudo, foram adicionados 42 casos, totalizando 321 gestantes.

4.5 SELEÇÃO DAS PACIENTES

4.5.1 Critério de inclusão

Gestantes com fetos vivos com diagnóstico de malformações, consideradas graves ou maiores (adotando-se a definição proposta por Marden et al., 1964), evidenciadas à ultra-sonografia morfológica, realizada por membro do Setor de Medicina Fetal e/ou Setor de Ecocardiografia Fetal do HCFMUSP.

4.5.2 Critérios de exclusão

- Não adesão ao protocolo;
- Não confirmação do diagnóstico de malformação fetal à ultra-sonografia realizada no Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP.

4.6 COLETA DE DADOS

As gestantes foram submetidas a exame ultra-sonográfico para confirmação da malformação fetal. Após confirmação, a pesquisadora realizou a entrevista com a gestante, em sala reservada.

4.6.1 Instrumento de coleta de dados

Foi utilizado formulário contendo dados sócio demográficos, história obstétrica prévia, antecedentes pessoais e familiares e dados da gestação atual, incluindo as malformações fetais (Anexo C). O formulário foi preenchido e os dados transferidos para uma planilha Excel do Microsoft Office 2003 pela pesquisadora executante.

4.6.2 Seguimento e obtenção dos resultados

O pré-natal foi realizado no ambulatório da Clínica Obstétrica, quando havia necessidade do parto ser realizado no HC. Quando não foi caracterizado que o nascimento no HC modificaria o curso da gestação (malformações sem necessidade de correção cirúrgica imediata ou sem risco iminente de vida no pós-natal, por exemplo), estas gestantes tiveram seu pré-natal continuado na unidade de origem.

Os resultados do parto e dos recém-nascidos foram obtidos por contato telefônico com as gestantes, no sistema de laudos computadorizado (SILOG) e nos casos com parto realizado neste hospital, mediante consulta do prontuário no arquivo médico.

4.6.3 Exame ultra-sonográfico pré-natal

O exame ultra-sonográfico para confirmação da malformação fetal foi realizado por assistente do Setor de Medicina Fetal, utilizando os aparelhos Voluson 730 da General Eletrics modelos Pró e Expert (Áustria), Corevision e Ecocee da Toshiba (Japão), Envisor da Philips (Estados Unidos), preferencialmente por via abdominal, sendo a abordagem transvaginal reservada aos casos com idade gestacional precoce (primeiro trimestre) ou diante da necessidade de confirmação diagnóstica por melhor identificação de determinada estrutura fetal.

4.7 VARIÁVEIS ANALISADAS

O questionário foi constituído pelos módulos:

Características da população

Identificação

- Idade: expressa em anos
- Procedência
- Cor da pele: branca, negra ou parda.

Dados sociais

- Estado civil: casada, solteira, amasiada, divorciada
- Escolaridade: analfabeta, alfabetizada, 1º grau incompleto / completo, 2º grau incompleto / completo, nível superior
- Ocupação: remunerada, não remunerada
- Renda familiar: em número de salários mínimos
- Plano de saúde privado: sim ou não
- Número de habitantes por cômodo
- Saneamento básico: sim ou não
- Residência próxima a terreno baldio ou depósito de lixo: sim ou não

Avaliação do grau de obesidade

- Índice de Massa corpórea (IMC)

Antecedentes familiares

- Malformações
- Doenças

Antecedentes Pessoais

- Consangüinidade: sim ou não
- Doenças
- Uso de medicações / produto com possível efeito teratogênico.

A classificação dos medicamentos foi avaliada pela

pesquisadora executante de acordo com a classificação do FDA, além da determinação do risco teratogênico por consulta ao banco de dados *Safe Fetus* (disponível em www.safefetus.com).

Antecedentes Obstétricos

- Número de gestações prévias, partos, abortamentos, intervalo entre o último evento obstétrico e a gestação atual, passado de malformações, considerando o tipo e o desfecho da gestação.

Hábitos e Costumes

- Tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, detalhando o tipo, dose e intervalo de uso em relação à idade gestacional correspondente.

Gestação Atual

- Única ou gemelar, programada ou não, desejada ou não, indicação para a realização do exame morfológico, idade gestacional no diagnóstico da malformação e do primeiro exame realizado no HC, relato detalhado da avaliação ultrassonográfica das alterações morfológicas observadas na gestação atual, ecocardiografia fetal, cariótipo (se realizado e qual o seu resultado), avaliação pelo geneticista (se necessário), avaliação da psicologia e conduta proposta.

Pós-natal

- Resolução da gestação: parto (vaginal ou cesariana), curetagem
- Evolução do produto conceptual até o primeiro mês de vida: interrupção da gestação, natimorto, óbito neonatal ou vivo
- Peso do produto conceptual
- Idade gestacional do parto

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

A partir das informações colhidas foi construído um banco de dados, fazendo-se dupla digitação para minimizar possíveis erros. Após a checagem da consistência dos dados, conduziu-se à análise descritiva:

- para as variáveis quantitativas → cálculo de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão);
- para as variáveis qualitativas → cálculo de suas frequências.

5. RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO

No período de estudo, foram entrevistadas 335 gestantes com fetos portadores de malformações maiores. Foram examinadas 7.444 gestações nesse intervalo, o que resulta em uma prevalência de malformações maiores de 4,5% na Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

As 335 gestantes avaliadas apresentaram idade entre 14 e 48 anos (média de 27,1 anos, com desvio padrão de 7,4 anos e mediana de 26 anos), sendo que 187 (55,8%) eram naturais de São Paulo e 148 (44,2%), de outras localidades.

A distribuição das gestantes, de acordo com a cor da pele, está apresentada na Figura 1.

Figura 1 - Distribuição das gestantes de acordo com a cor da pele – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

5.2 DADOS SOCIAIS

A caracterização das gestantes, em relação ao estado civil e à escolaridade, encontra-se relatada nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Distribuição das gestantes segundo o estado civil – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Estado Civil	n	%
Casada	98	29,3
Solteira	60	17,9
Amasiada	173	51,6
Separada/Divorciada	4	1,2
Total	335	100,0

Tabela 4 - Distribuição das gestantes segundo a escolaridade – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Escolaridade	n	%
Analfabeta	2	0,6
Alfabetizada*	1	0,3
1º Grau Incompleto	104	31,1
1º Grau Completo	38	11,3
2º Grau Incompleto	49	14,6
2º Grau Completo	118	35,2
Nível Superior	23	6,9
Total	335	100,0

NOTA: *sabia apenas ler e escrever o próprio nome

Cento e quarenta e quatro (43,0%) gestantes possuíam ocupação remunerada. A renda familiar variou de zero a 40 salários mínimos (média de 3,1 salários, com desvio padrão de 2,9 e mediana de 2,5 salários mínimos), sendo que a maioria das famílias possuía renda mensal na faixa de 1,5 a 4 salários mínimos.

Tabela 5 - Distribuição das 335 gestantes de acordo com a renda mensal declarada – HCFMUSP – dez 2005 a dez 2006

Renda familiar mensal	n	%
Até 1 salário mínimo	40	11,9
De 1,5 a 4 salários mínimos	241	71,9
Mais do que 4 salários mínimos	53	15,9
Não informado	1	0,3
Total	335	100

O número médio de habitantes por cômodo nas suas residências apresentou-se da seguinte forma:

Tabela 6 - Distribuição das 335 gestantes de acordo com o número de habitantes por cômodo – HCFMUSP – dez 2005 a dez 2006

Número de habitantes por cômodo	n	%
Até 1 habitante por cômodo	218	65,1
Até 2 habitantes por cômodo	96	28,6
Até 3 habitantes por cômodo	14	4,2
Mais de 3 habitantes por cômodo	7	2,1
Total	335	100

Ao relacionarmos a renda mensal e o número de habitantes por cômodo, verificamos que existe uma associação estatisticamente significativa, entre melhor condição de habitação (menor número de habitantes por cômodo) e maior renda familiar mensal:

Tabela 7 - Distribuição das gestantes (número e percentual) por número de habitantes por cômodo de acordo com a renda mensal declarada – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Salários mínimos	Até 1 hab/cômodo		Até 2 hab/cômodo		Até 3 hab/cômodo		Mais de 3 hab/cômodo		Total
Até 1	15	37,5%	14	35%	9*	22,5%	2	5%	40
De 1,5 a 4	158	65,6%	74	30,7%	4	1,7%	5	2,1%	241
Mais de 4	44*	83%	8	15,1%	1	1,9%	0	0%	53

*p < 0,0001 (Qui-quadrado)

Trezentos e três (90,4%) gestantes possuíam saneamento básico no bairro em que residiam. Sessenta e três (18,8%) afirmavam ter terreno baldio próximo às suas residências. Vinte e sete (8,1%) moravam próximo a depósito de lixo.

Sessenta e cinco (19,4%) gestantes possuíam planos de saúde privados.

5.3 AVALIAÇÃO DO GRAU DE OBESIDADE

O peso das gestantes prévio à gestação variou de 38 a 100 kg (média de 58,2 kg, com desvio padrão de 11 kg e mediana de 56,0 kg).

A estatura mínima foi de 1,44, e a máxima de 1,77 m (média de 1,60 m, com desvio padrão de 0,07 m e mediana de 1,60 m).

O IMC (índice de massa corpórea) variou entre 15,2 e 36,7 kg/m² (média de 22,6 kg/m², com desvio padrão de 4,0 kg/m² e mediana de 22,0 kg/m²).

5.4 ANTECEDENTES FAMILIARES

Em relação aos antecedentes familiares de malformações, duas (0,6%) gestantes eram adotivas e uma (0,3%) não conheceu seus familiares.

Duzentas e setenta (80,6%) negaram ter antecedentes familiares de malformações, e 62 (18,5%) apresentaram esses antecedentes entre seus parentes. Na Tabela 8 temos as porcentagens ocorridas nessas 62 gestantes.

Tabela 8 - Distribuição das 62 gestantes segundo os antecedentes familiares de malformações – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Antecedentes familiares de malformações	n	%
Aneuploidias	12	19,3
Cardiopatias	10	16,1
Sistema Nervoso Central	13	21,0
Outros*	36	58,1

NOTA: *Discriminados no Anexo D

Em relação às doenças de familiares, 133 (39,7%) negaram doenças clínicas e 199 (59,4%) confirmaram tais achados nos familiares. Na Tabela 9 verificamos as porcentagens ocorridas nessas 199 mulheres.

Tabela 9 - Distribuição das 199 gestantes segundo o tipo de doença familiar – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Patologia	n	%
Hipertensão	170	85,4
Diabetes	94	47,2
Cardiovascular	12	6,0
Outros*	15	7,5

NOTA: *Discriminados no Anexo E

5.5 ANTECEDENTES PESSOAIS

Vinte e três (6,9%) gestantes alegaram união consangüínea; 310 (92,5%) negaram e duas (0,6%) eram adotivas.

Duzentas e vinte e oito (84,2%) gestantes negaram a presença de doenças, enquanto que 53 (15,8%) tiveram respostas afirmativas (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição das 53 gestantes segundo o antecedente pessoal de doenças – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Doença	n	%
Hipertensão	11	20,8
Diabetes	6	11,3
Cardiovascular	4	7,5
Outros*	35	66,0

NOTA: *Discriminados no Anexo F

Verificamos que 89 (26,6%) gestantes referiram uso de um ou mais agentes medicamentosos. Considerando que 87 lembraram e referiram o nome das drogas que haviam usado, foi possível classificar 74 tipos de medicamentos segundo o FDA. Cinco tinham intenção abortiva e, destas, quatro fizeram uso do misoprostol (Citotec®). Após realizar-se a classificação, a maioria (35 medicamentos) pertencia à classe X, sendo que, destes, 26 casos tratavam-se do uso de anticoncepcionais hormonais, orais ou injetáveis. Em 5 casos, segundo apontado pelo banco de dados *Safe Fetus*, houve associação da malformação apresentada

pelo feto na gestação atual com a medicação utilizada pela gestante. Esses casos estão discriminados no anexo H.

Tabela 11 - Distribuição dos medicamentos utilizados durante a gestação segundo a classificação do FDA – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Medicamentos (classe FDA)	n	%
A	5	6,8
B	17	22,9
C	7	9,5
D	7	9,5
X	35	47,3
B ou D	1	1,3
C ou D	2	2,7
Total	74	100

Houve 12 gestantes (3,6%) que utilizaram outras substâncias com efeito teratogênico desconhecido, descritas no anexo G.

5.6 ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Nas tabelas abaixo temos o número de gestações, de partos e de abortamentos nos antecedentes obstétricos das 335 gestantes pesquisadas:

Tabela 12 - Distribuição das gestantes segundo o número de gestações – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Número de gestações	n	%
1	134	40,0
2	84	25,1
3	54	16,1
4	27	8,0
5	16	4,8
6	12	3,6
7	5	1,5
8	1	0,3
9	1	0,3
10	1	0,3
Total	335	100,0

Tabela 13 - Distribuição das gestantes segundo o número de partos – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Número de partos	n	%
0	157	46,9
1	90	26,9
2	44	13,1
3	25	7,4
4	9	2,7
5	4	1,2
6	4	1,2
7	1	0,3
8	1	0,3
Total	335	100,0

Tabela 14 - Distribuição das gestantes segundo o número de abortamentos – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Número de abortamentos	n	%
0	256	76,4
1	60	17,9
2	13	3,9
3	2	0,6
4	4	1,2
Total	335	100,0

Das 201 gestações anteriores, 153 (76,1%) resultaram em partos, e 48 (23,9%), em abortamentos. Em 43 (21,4%) casos, a gestação atual ocorreu há menos de um ano da anterior, e em 158 (78,6%), há mais de um ano. Em 21 (10,4%) casos, havia ocorrido malformação entre as gestações anteriores.

Os tipos de malformação ocorridos em gestações anteriores estão descritos na Figura 2:

NOTA: * Discriminados no Anexo I

** Outras = hidropsia fetal não imune (1), ausência de carpo e metacarpos da mão esquerda (1) e estenose esofágica (1).

Figura 2 - Distribuição das 21 gestantes segundo o tipo de malformação ocorrida nas gestações anteriores

No desfecho desses casos, 11 permaneciam vivos no momento da entrevista.

Em 9 casos em que houve recorrência da mesma malformação ou acometimento do mesmo sistema: Sd Walker Walburg (2 casos), Sd Pena Shokeir, Sd Meckel Gruber, Hidropsia fetal não imune, Cardiopatia, Holoprosencefalia e Malformação do Sistema Nervoso Central (SNC) (2 casos).

5.7 HÁBITOS E COSTUMES

Quarenta e seis (13,7%) gestantes referiram tabagismo durante os primeiros três primeiros meses da gestação. Trinta e sete (11,0%) gestantes alegaram uso de álcool socialmente.

Vinte gestantes (6,0%) alegaram uso de drogas, porém apenas 4 (1,2%) admitiram dependência durante a atual gravidez. A substância mais consumida pelas gestantes foi a maconha (17 gestantes, incluindo as 4 que fizeram uso na gestação atual), seguida da cocaína (3 gestantes). Uma gestante (0,3%) referiu uso de heroína socialmente.

5.8 GESTAÇÃO ATUAL

Trezentos e vinte e três (96,4%) gestações eram únicas e houve 12 (3,6%) casos de gestações gemelares. Cento e vinte e uma (36,1%) foram programadas e 299 (89,3%), desejadas.

Em relação à indicação da ultra-sonografia morfológica no HC temos a seguinte distribuição das gestantes:

Tabela 15 - Distribuição das gestantes segundo a indicação do morfológico no HC – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Indicação	n	%
Rotina HC	14	4,2
Rotina na Unidade Básica de Saúde	6	1,8
Idade materna avançada	7	2,1
Doença Materna	4	1,2
Suspeita de malformação	304	90,7
Total	335	100,0

A idade gestacional do primeiro exame no HC destas gestantes variou de 11 semanas e 6 dias a 38 semanas e 5 dias (média de 25,5 semanas, com desvio padrão de 6,2 semanas e mediana de 25,6 semanas).

Em trinta casos (9,0%) o diagnóstico de malformação foi realizado no 1º trimestre; em 255 (76,1%), no 2º trimestre, e em 50 (14,9%) casos, no 3º trimestre. Em relação à idade gestacional, o diagnóstico foi realizado entre 11 semanas e 5 dias e 37 semanas e 1 dia (média de 21,7 semanas, com desvio padrão de 5,7 semanas e mediana de 21 semanas).

O intervalo médio entre a realização do exame de suspeita e o confirmatório no HC foi de 3,6 semanas.

Em relação ao tipo de malformação temos a seguinte distribuição das gestantes:

Tabela 16 - Distribuição das gestantes segundo o tipo de malformação – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Tipo de Malformação	n	%
Sistema Nervoso Central	94	28,0
Defeito Aberto do Tubo Neural	22	6,6
Face	3	0,9
Tórax	22	6,5
Coração	30	8,9
Parede abdominal	19	5,7
Trato Gastrointestinal	10	3,0
Rins	31	9,2
Extremidades	11	3,3
Tumores de partes moles	7	2,1
Higromas císticos	7	2,1
HFNI	11	3,3
Sindrômicos*	37	11,0
Polimalformados não sindrômicos**	28	8,4
Gemelidade imperfeita	3	0,9
Total	335	100,0

NOTA: *cariótipo anormal ou padrão ultra-sonográfico reconhecível de síndrome

**cariótipo normal ou desconhecido

Em relação à pesquisa do cariótipo fetal, temos:

Tabela 17 - Distribuição das gestantes segundo a realização do cariótipo fetal – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Cariótipo	n	%
Sim	123	36,7
Não	212	63,3
Total	335	100,0

Tabela 18 - Distribuição das gestantes segundo o resultado do cariótipo fetal – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Cariótipo	n	%
Normal	90	73,1
Anormal	29	23,6
Falha Laboratorial	4	3,2
Total	123	100

Os 29 resultados anormais obtidos foram: 10 casos de síndrome de Down, 7 casos de síndrome de Edwards, 6 casos de síndrome de Patau, 2 casos de síndrome de Turner, 1 caso de trissomia do cromossomo 9, uma dupla trissomia de autossomos (48 XX + 18 + 21), 1 caso com marcador - 47 XX + mar (3) e 46 XX (37), e 1 caso de adição - 46 XX, 9ph add (13)(p11).

Em 46 (13,7%) casos, houve encaminhamento para avaliação genética. As principais indicações foram: filho anterior malformado (19 casos), seguido por consangüinidade (9 casos). Em 302 (90,1%) casos foi realizado atendimento psicológico.

Em relação à conduta proposta pela equipe de Medicina Fetal temos:

Tabela 19 - Distribuição das gestantes segundo a conduta – HCFMUSP
– dez. 2005 a dez. 2006

Conduta	n	%
Parto Hospital Centro Terciário	150	44,8
Pré-natal na Unidade Básica de Saúde	185	55,2
Total	335	100,0

A opção da assistência ao parto em centro terciário foi orientada pela necessidade de cuidado neonatal especializado, em casos selecionados. Houve 150 casos em que se julgou mais adequada a realização do parto nesse tipo de ambiente. Nos casos restantes (185), após aconselhamento do casal por membro do Setor de Medicina Fetal, baseando-se principalmente no prognóstico neonatal desfavorável, optou-se por manter o parto no hospital de referência de acordo com a região de procedência da gestante. Porém, destes, 58 casos (31,3%) preferiram procurar o HC no momento do parto, refletindo mais um vínculo estabelecido com o serviço do que propriamente um benefício sobre o resultado da gestação.

5.9 PÓS-NATAL

Em 23 (6,9%) casos não possuímos a informação sobre o término da gestação.

Houve evolução para interrupção da gestação em 21 casos. Destes, quatro (1,3%) obtiveram autorização judicial e 13 (4,2%) resolveram-se por abortamento espontâneo.

Em relação à resolução da gestação, temos:

Tabela 20 - Distribuição das gestantes segundo a resolução da gestação – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Parto	n	%
Cesariana	185	59,3
Normal	114	36,5
Curetagem	13	4,2
Total	312	100,0

Das 185 pacientes submetidas a cesariana, 89 (48,1%) eram primíparas. Dos fetos malformados resultantes destas intervenções, 125 (67,6%) permaneceram vivos até o primeiro mês de vida; houve 52 (28,1%) óbitos neonatais; 3 (1,6%) natimortos; 2 (1,1%) óbitos fetais intra-uterinos, e 2 casos cujo seguimento pós-parto não foi obtido.

Em relação à evolução do produto conceptual até o primeiro mês de vida, não foi obtida a informação em 24 (7,2%) casos, por falta de contato pós-natal com os pais.

Tivemos informação sobre a situação dos produtos conceptuais até o primeiro mês de vida em 311 casos (Tabela 21).

Tabela 21 - Distribuição dos produtos conceptuais segundo a evolução da gestação até o primeiro mês de vida – HCFMUSP – dez. 2005 a dez. 2006

Situação do nascimento ao primeiro mês de vida	n	%
Interrupção da gestação	21	6,3
Natimorto	51	16,4
Óbito neonatal	80	25,7
Vivo	159	51,1
Total	311	100,0

O peso destes produtos conceptuais variou de 490 g a 4.870 g (média de 2.617,7 g, com desvio padrão de 902,7 g e mediana de 2.760 g). A idade gestacional no parto dos nascidos vivos portadores de malformações variou de 26 semanas e 3 dias a 42 semanas e 2 dias (média de 38,5 semanas com desvio padrão de 1,9 semanas).

6. DISCUSSÃO

6.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE A REPRESENTATIVIDADE DA AMOSTRA

Em estudos descritivos, o tamanho da amostra é importante, uma vez que interfere sobre a expectativa da precisão de médias e proporções na amostra em questão (Eng, 2003).

No presente estudo, para obter o número de gestantes que apresentassem características que pudessem ser generalizadas para a população geral, todas as variáveis deveriam ser consideradas, uma vez que o cálculo do tamanho amostral é específico para cada variável. Como a prevalência do evento (presença de malformação) não é conhecida em todas as variáveis, esse procedimento torna-se inviável.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado de forma que o número de gestações a serem avaliadas representasse a proporção de malformações da população geral. Portanto, de acordo com o tamanho amostral calculado e com o número de gestantes analisadas, podemos afirmar com 95% de confiança que a proporção de gestantes de fetos malformados na população estava dentro de $\pm 2\%$ do estimado no presente estudo, e que a amostra aqui analisada é representativa da população geral.

Foram acrescentados 42 casos, tomando como base outros estudos da Clínica Obstétrica da FMUSP, que apresentaram aproximadamente 15% de perda de seguimento.

A elevada proporção de malformações maiores encontrada (4,5%) é semelhante à descrita em alguns estudos (4,2% por Forrester e Merz, 2006) e diferente de outros (1,65% por Al Talabani et al, 1998; 1,7% por Costa et al, 2006). Possivelmente, aqueles realizados em unidades hospitalares que dão assistência à população pré-selecionada, constituindo grupo de alto risco, encontrarão prevalência mais elevada.

6.2 IDENTIFICAÇÃO

Quanto à faixa etária das gestantes, alguns achados são similares a resultados encontrados em outros estudos com população-alvo relativamente semelhante. Os dados encontrados no presente estudo revelaram que 68,7% das gestantes encontravam-se na faixa etária jovem (idade menor ou igual a 30 anos). No serviço de Medicina Fetal descrito por Moron (1995), a maioria das pacientes (59%) também apresentava essa faixa etária, provavelmente pela maior fertilidade das mulheres mais jovens. Outros autores não encontraram a clássica associação entre idade materna avançada e malformações fetais (Castro et al., 2006, Costa et al., 2006). Hollier et al. (2000), estudando o efeito da idade materna na incidência de malformações não cromossômicas em gestações únicas,

relataram um inesperado aumento da sua incidência a partir dos 25 anos. É interessante observar que, apesar da tendência atual em se retardar a gravidez, na maior parte dos estudos o número de gestações ainda é maior em faixas etárias mais jovens (Castro et al., 2006; Costa et al., 2006; Tan et al., 2005). Além desse fator, Castro et al. apontam a imaturidade materna e suas repercussões sobre o estilo de vida, com exposição a outros fatores ambientais de grupos de mães mais jovens, como possíveis justificativas para a maior prevalência de malformações nessa faixa etária.

Alguns autores referem maior prevalência de malformados em grupos em que há maior frequência de antecedentes de raça negra (Castro et al., 2006) ou mesmo gestantes negras (Hollier et al., 2000).

No estado de São Paulo, a proporção de mulheres segundo a cor da pele, em julho de 2004, estava disposta da seguinte forma: 71,4% branca, 22,3% parda e 5% negra (SEADE – Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados). Nossos resultados foram diferentes, uma vez que a maior parte das nossas gestantes caracterizou-se pela cor da pele parda (48,1%), enquanto apenas 16,4% pertenciam ao grupo com cor da pele negra. Hollier et al. (2000), estudando parturientes cujos conceptos portavam malformações não cromossômicas, encontraram em sua amostra maior proporção de gestantes latino-americanas (50%), seguida de negras (30%) e brancas (17%). Como a classificação dos autores baseou-se na raça e não na cor da pele, é possível que as gestantes denominadas latino-

americanas tivessem cor da pele parda e, assim, representassem a maior parte do seu grupo.

6.3 DADOS SOCIAIS

A maioria das gestantes entrevistadas (80,9%) declarou conviver em união estável (casadas ou amasiadas) com seus companheiros, fosse ela reconhecida juridicamente ou não. Esse dado é considerado benéfico, uma vez que a situação conjugal insegura figura entre os fatores de risco reprodutivos relacionados pelo Ministério da Saúde (2006). Dastgiri et al. (2007) identificaram, em uma população de 1.574 casos de malformações congênitas, 59% de pais de crianças com malformação sem convivência matrimonial.

Com relação à escolaridade, entre as gestantes entrevistadas, 99,1% eram alfabetizadas e 49,8% já haviam ao menos ingressado ou mesmo concluído o segundo grau. Os resultados diferiram do estudo de Moron (1995), que relatou 74% das pacientes com primeiro grau incompleto. Entretanto, segundo dados do SEADE, a proporção de mulheres entre 15 e 49 anos alfabetizadas no estado de São Paulo em 2003, era de 97,9%. Esses dados indicam um bom índice de instrução, que foi refletido na amostra. A escolaridade reflete de alguma forma o nível de compreensão da paciente, importante na prática diária em um Serviço de

Medicina Fetal, onde nos deparamos com situações conflituosas, em que o entendimento entre as partes é essencial para o atendimento adequado.

O nível econômico desfavorável já foi associado à presença de malformações fetais (Vrijheid et al., 2000). Segundo o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), disponível no Portal do SEADE, a renda *per capita** municipal em 2000 encontrava-se em 4,03 salários mínimos. Em nossa amostra, 71,9% das gestantes declararam renda mensal familiar de 1,5 a 4 salários mínimos e a renda *per capita* obtida foi de 1,1 salários mínimos, bem abaixo da média municipal.

Ainda de acordo com os dados do IBGE e SEADE, em 2000, a proporção de domicílios urbanos no município com espaço suficiente (proporção de domicílios com pelo menos 4 cômodos, sobre o total de domicílios permanentes) era de 80,8%, e do total de domicílios particulares, aqueles atendidos por rede geral de esgoto sanitário representaram 89%. Em nossa amostra, 90,4% dos casos declararam haver saneamento no bairro onde residiam e apenas 2,1% referiram a convivência de mais de 3 habitantes por cômodo em suas residências.

* Renda *per capita* é a soma das rendas das pessoas residentes nos domicílios, dividido pelo total dessas pessoas.

6.4 AVALIAÇÃO DO GRAU DE OBESIDADE

O sobrepeso e a obesidade prévios à gestação são condições que já foram relacionadas à presença de malformações fetais em vários sistemas de órgãos. Waller et al. (2007), avaliando a obesidade como fator de risco para a ocorrência de malformações, estimaram a prevalência de sobrepeso e obesidade para a população geral em 21,1% e 14,1%, respectivamente. Entre as gestantes cujos fetos apresentavam malformações, a prevalência de sobrepeso não foi diferente (21,1%), e de obesidade, um pouco maior (17,0%). Em nosso estudo, excluindo-se os casos de diabetes, a proporção de gestantes com sobrepeso e obesidade prévios à gestação foi, respectivamente, 17,3% e 5,4%, abaixo, portanto, dos índices verificados na literatura.

6.5 ANTECEDENTES FAMILIARES

Em nossa amostra, 62 gestantes (18,5%) relataram antecedentes familiares de malformações. Castro et al. (2006), estudando um grupo de recém-nascidos com malformações múltiplas, identificou, em 25,3% dos casos, antecedentes familiares de malformações, contra 16,4% em seu grupo controle ($p < 0,05$).

Entre as gestantes com antecedentes familiares de malformados, 12 (19,3%) afirmaram tratar-se de aneuploidia (Síndrome de Down em

todos os casos). Entre elas, apenas uma confirmou diagnóstico pré-natal desta síndrome na gestação atual, porém a mesma tinha idade avançada (39 anos). Nesse caso, o que nos parece mais plausível é que o defeito tenha resultado do mecanismo de não-disjunção, maior responsável pelos casos de trissomia do cromossomo 21, em mulheres com idade acima dos 35 anos (Bonthon et al., 1998).

Os fatores de risco familiares para as cardiopatias congênitas dizem respeito aos antecedentes de síndromes com herança monogênica ou mendeliana, como nos casos de síndrome de Marfan, Di George, William, Holt-Oram e Noonan (Lopes e Zugaib, 2003). Entre os nossos casos, não houve antecedentes familiares com características de síndromes específicas.

Casos positivos de antecedentes familiares de malformações, acometendo parentes distantes, envolvendo situações mal esclarecidas ou com padrão de herança familiar desconhecida, foram discriminados em forma de anexo (D), para salientar apenas as condições de maior relevância.

6.6 ANTECEDENTES PESSOAIS

Vinte e três (6,9%) gestantes em nossa amostra alegaram união consangüínea. Moron (1995) encontrou taxa de 8,5% em população de gestantes com fetos malformados; portanto, próxima à da nossa amostra.

As taxas de consangüinidade variam consideravelmente entre países e culturas. Dastgiri et al. (2007) encontraram taxa de consangüinidade de 21% entre os pais de recém-nascidos malformados no Irã. Al Talabani et al. (1998) encontraram taxa de 47%, sendo em sua maioria (72%) uniões entre primos em primeiro grau; porém, entre os pais de recém-nascidos normais, os autores verificaram taxa de 32%, indicando que essa população, de maneira geral, já tem alta incidência de uniões consangüíneas.

Liascovich et al. (2001), na América do Sul, considerando recém-nascidos sem malformações, identificou taxa de consangüinidade de 0,96%. No Brasil, a taxa encontrada foi um pouco maior (1,6%), distribuída de maneira heterogênea entre os estados investigados. Na cidade de São Paulo, os autores identificaram alta taxa de consangüinidade em casais migrantes, em comparação com demais estados analisados (50,4% x 10,2%). A consangüinidade baseada em relações entre parentes mais próximos deve-se possivelmente ao fenômeno de migração de grupos de parentes de outras regiões.

Quanto à medicação durante a gravidez, verificamos que 89 (26,6%) gestantes referiram uso de agentes medicamentosos. Em 5 delas há possibilidade de que o uso da medicação tenha resultado na malformação observada na gestação atual. É interessante observar que, à exceção do fenobarbital, a maioria dos medicamentos administrados trata-se de hormônios largamente utilizados como contraceptivos, que têm seu uso continuado de forma inadvertida enquanto o diagnóstico da gestação ainda não foi firmado.

6.7 ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Quanto ao número de gestações prévias (paridade), segundo Moron (1995), 71% das gestantes tiveram até 3 gestações anteriores, e em nosso estudo esse percentual foi de 81,2%, igualmente elevado.

Em 43 (21,4%) dos nossos casos, o intervalo entre a última gestação e a atual foi menor que um ano e, em 158 (78,6%), há mais de um ano. Estudos prévios não apontaram nenhum efeito protetor com o aumento do intervalo interpartal no que diz respeito à recorrência de malformações. Entretanto, o parto de um recém-nascido malformado esteve mais associado a abortamentos e malformações em uma gravidez subsequente (Hathout et al., 1982). O intervalo interpartal abaixo de 6 meses e acima de 120 meses esteve mais associado aos desfechos

negativos (baixo peso ao nascimento, pequeno para a idade gestacional e prematuridade) segundo Zhu et al., 1999.

O percentual de gestantes que referiram antecedente de malformação em filho anterior no estudo de Moron (1995) foi de 30,5%, enquanto apenas 10,4% das nossas gestantes referiram ocorrência de malformação entre as gestações anteriores. Nove dos nossos casos (9/21) revelaram recorrência ou acometimento do mesmo sistema, sendo que em quatro foi constatada condição com padrão de herança bem definido.

O risco de ter um filho portador de defeito congênito é variável entre as mulheres. Lie et al., em 1994, verificaram em mães com um filho malformado, chance 2,4 vezes maior de ter uma segunda gestação acometida, do que uma outra gestante sem esse antecedente. Os autores sugerem que a forte tendência à recorrência familiar de defeitos específicos é indicativa da persistência de um fator causal.

6.8 HÁBITOS E COSTUMES

Quarenta e seis (13,7%) gestantes referiram tabagismo durante os primeiros três meses da gestação, 37 (11,0%) relataram uso de álcool socialmente e apenas 4 (1,2%) reconheceram dependência a drogas ilícitas durante a atual gravidez. Em nenhum desses casos a malformação

observada no feto mostrou relação com os defeitos relacionados ao uso dessas drogas. Entretanto, há possibilidade do viés de relato no discurso das gestantes.

Atualmente há recomendações a respeito do estilo de vida para casais que planejam ter filhos. Essas orientações incluem: interrupção do tabagismo e etilismo, manutenção de IMC ideal (entre 18,5 e 25 kg/m²), além de enfatizar o maior risco de aneuploidias associado à idade materna avançada (Hornstein, 2008).

A consulta de planejamento e aconselhamento pré-concepcional é uma oportunidade para se identificar e informar a paciente sobre riscos relacionados à gravidez, opções de tratamento ou alternativas reprodutivas e, quando possível, iniciar intervenções para aperfeiçoar o resultado da futura gestação. Sackey (2007) recomenda aconselhamento pré-concepcional a todas as mulheres em idade fértil.

6.9 GESTAÇÃO ATUAL

Em nossa amostra, a maior parte das gestações foi única (96,4%). Houve 12 casos (3,6%) de gestações gemelares. Na amostra de gestantes do estudo de Castro et al. (2006), as gestações gemelares corresponderam a 6,3% daquelas com malformações múltiplas, sendo consideradas um fator importante. Entretanto, alguns autores preferem

analisar separadamente a contribuição das gestações gemelares (Moron, 1995), uma vez que o risco para anomalias congênitas está aumentado nesta situação.

As anomalias congênitas específicas aos gêmeos figuram entre as situações que contribuem para a elevada taxa de morbimortalidade perinatal, caso dos gêmeos unidos e dos acárdicos. Os gêmeos unidos correspondem a uma situação rara (1:50.000 nascimentos). Já os acárdicos correspondem a um a cada 35.000 gestações (D'Alton e Simpson, 1995). Em nossa amostra, dos 12 casos de gestações gemelares com malformações maiores, houve 7 casos com malformação em um dos fetos, 3 casos de gêmeos unidos, um caso de acárdico e um caso com os dois fetos acometidos por padrão semelhante de malformações.

Cento e vinte e uma (36,1%) gestantes referiram ter programado a gestação atual, diferindo dos dados de Moron (1995), que identificou 19% de gestações planejadas. Estudos demonstraram que gestações planejadas tiveram resultado melhor do que as não planejadas. Nos EUA, de um terço até a metade das gestações resultam de gestações não planejadas. Metade das mulheres que planejaram a sua gestação e dois terços das que não o fizeram tinham uma ou mais indicações para aconselhamento pré-concepcional, como, por exemplo, tabagismo ou etilismo nos três primeiros meses da gestação (Sackey, 2007).

A maioria de nossas gestantes (90,7%) foi encaminhada por suspeita de malformação em exame ultra-sonográfico. Esse achado difere da situação encontrada por Moron (1995), que teve no antecedente de filho malformado e idade materna avançada os principais motivos de encaminhamento ao seu serviço (30,5% e 27,1%, respectivamente), e apenas 20,8% de casos encaminhados por suspeita de malformação. O diagnóstico de suspeita de malformação foi realizado no segundo trimestre de gestação em 76,1% dos casos. O intervalo médio entre a realização do exame de suspeita e o confirmatório no HC foi de 3,6 semanas. Esses dados sugerem uma boa aplicação da ultra-sonografia pela rede básica de saúde, fonte principal dos exames realizados pelas gestantes encaminhadas ao Setor, e adequado acesso à rede de assistência terciária, possibilitando maior investigação do caso, quando indicado, orientação familiar precoce e programação da conduta individualizada.

O sistema nervoso central, incluindo os defeitos do tubo neural, foi o sítio mais freqüentemente acometido em nosso grupo de fetos (28,1%), o que também foi observado por Costa et al. (2006), em 31%, e por Moron (1995), em 35,2% dos seus casos. Esses defeitos são passíveis de prevenção com a suplementação do ácido fólico durante o período periconcepcional. Uma vez que tal benefício só seria alcançado nas gestações previamente planejadas, que correspondem à menor proporção dos casos, alguns países como os Estados Unidos, Canadá, Chile e África do Sul implementaram a fortificação de cereais e grãos com o ácido

fólico (Botto et al., 2006). Estudos nos Estados Unidos, Canadá e Chile documentaram redução na prevalência dos defeitos do tubo neural da ordem de 26%, 42% e 40%, respectivamente (Williams et al., 2002; De Wals et al., 2007; Hertrampf et al., 2004) enquanto outros autores apontam diminuição, mais modesta, da prevalência de outras malformações maiores (Canfield et al., 2005). A partir de junho de 2004, no Brasil, a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico passou a ser obrigatória (Horovitz, et al., 2005). Apesar de não ter sido questionado o uso do ácido fólico no período periconcepcional, como a maior parte das gestações não foi planejada, é possível que esta prática não tenha sido observada pela maioria das nossas gestantes.

O cariótipo fetal foi pesquisado em 36,7% dos nossos casos, dos quais 23,6% foram anormais. O achado anormal mais freqüente foi a síndrome de Down (34,5%), seguido pela síndrome de Edwards (24,1%) e de Patau (20,7). Moron (1995) identificou 5% de aneuploidias em seu grupo de gestantes, uma vez que incluiu fetos com e sem malformações. O achado anormal mais comum foi a síndrome de Edwards (48%), seguido da síndrome de Down (20%) e monossomia do cromossomo X (16%).

Embora nosso grupo tenha sido constituído por fetos portadores de malformações maiores, nem todos os casos foram selecionados para pesquisa de aneuploidias na discussão prévia à indicação do procedimento, por assistente do Setor de Medicina Fetal. Uma parcela

das malformações não se associava a aneuploidias (55,3%); um grupo se apresentou com idade gestacional maior do que 30 semanas (26,4%) de forma que o risco do procedimento não justificava a sua realização; 11,5% das pacientes se recusaram a se submeter ao procedimento após a explicação dos benefícios e riscos associados; foi constatado óbito em 2,9% dos fetos no dia em que o procedimento seria realizado.

6.10 PÓS-NATAL

Em nossa amostra, houve evolução para abortamento em 21 casos. A redução na prevalência de malformados se dá, na maioria dos estudos, pela política de interrupção das gestações de fetos portadores de malformações maiores (Rankin et al., 2005). No Brasil, este ainda é tema em discussão e, no momento, considerado ilegal do ponto de vista jurídico.

Entre os nossos casos, a maioria se resolveu por via alta (59,3% foram cesarianas), independente de o parto ter sido realizado em nosso serviço ou não. Moron (1995) também identificou índice elevado (55,1%) de cesarianas. No Irã, segundo Dastgiri et al. (2007), a principal via de parto nos casos de portadores de defeitos congênitos foi vaginal (67%). A resolução de gestações em que o feto é portador de malformação grave idealmente deveria ser por via baixa, salvo em situações de indicação obstétrica (distócia) ou quando há possibilidade de tratamento neonatal

para a condição diagnosticada. A via vaginal tem o intuito de preservar a possibilidade reprodutiva futura dessas mulheres, dada a elevada morbimortalidade associada às malformações. Entretanto, de acordo com a Fundação SEADE, em 2006, a proporção de cesárias no município foi de 51,6%, indicando que essa questão deve ser abordada em nível ainda mais amplo, dada à tendência de resolução das gestações por via alta, de uma forma geral.

No seguimento dos produtos conceptuais, em nossa amostra, dos 239 nascidos vivos, 51,1% permaneceram vivos ao final do primeiro mês de vida. Outros autores também relatam elevados índices de nascidos vivos entre os fetos portadores de malformações maiores: 81% no estudo de Dastgiri et al. (2007), no Irã, e 63,4% para Rankin et al. (2005), no Reino Unido. Entretanto, é importante observar que essa sobrevida é associada invariavelmente à elevada morbidade.

Apesar de algumas limitações, o nosso estudo provê informações básicas acerca da magnitude dos problemas causados por diferentes tipos de malformações em nível de saúde pública. Esses dados são essenciais para estabelecer um plano nacional de registro de malformações e doenças genéticas. Refletir sobre esse assunto constitui oportunidade para as autoridades de saúde desenvolverem métodos de rastreamento e diagnóstico padronizados no período perinatal, além de incentivar o desenvolvimento de facilidades e serviços de suporte educacional, social e

de reabilitação para as crianças que sobrevivem com uma incapacidade, de qualquer forma ou intensidade, resultado de um defeito congênito.

7. CONCLUSÕES

No período analisado pelo presente estudo, foram examinadas 7.444 gestações, das quais 335 fetos portavam malformações maiores, resultando em uma prevalência de 4,5%. As características sócio demográficas predominantes dessas 335 pacientes foram: faixa etária jovem, cor da pele parda, boa escolaridade e condição de moradia (saneamento e adequação de espaço domiciliar), apesar do baixo nível econômico.

Tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas foram admitidos por uma pequena parcela das gestantes (13,7%, 10% e 1,2%, respectivamente).

A avaliação do grau de obesidade não revelou índices de sobrepeso e obesidade significativos.

O antecedente familiar de malformação foi identificado em 18,5% de nossas gestantes, sendo mais freqüente a Síndrome de Down (12/62).

O antecedente obstétrico de malformação foi referido por 10,4% das nossas gestantes. Em 9 oportunidades (9/21), houve recorrência ou acometimento do mesmo sistema na gestação atual.

A união consangüínea foi referida por 9,6% das gestantes.

As malformações do sistema nervoso central, incluindo os defeitos do tubo neural, foram as mais freqüentemente observadas em nosso grupo de fetos (28,1%).

Obtivemos 23,6% de cariótipos com resultados anormais, sendo o achado anormal mais freqüente a trissomia do cromossomo 21 (34,5%).

A via de parto preferencial foi cesariana, observada em 59,3% dos nossos casos.

No seguimento, houve 21 (6,3%) interrupções das gestações, 51 natimortos (16,4%), 80 óbitos neonatais (25,7%) e 159 recém-nascidos que permaneciam vivos ao final do primeiro mês de vida (51,1%).

8. ANEXOS

Anexo A: Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.12.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 934/05, intitulado: "Perfil epidemiológico de gestantes com fetos malformados na clínica obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo." apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho

Pesquisador (a) Executante: Dra. Juliana Limeira de Moura Ramos

CAPPesq, 14 de Dezembro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B: Termo de consentimento pós-informado

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**

**Perfil Epidemiológico de gestantes com fetos malformados na clínica obstétrica do
Hospital das Clínicas da Universidade São Paulo**

2. PESQUISADORES: **Mário Henrique Burlacchini de Carvalho (médico assistente CRM 80872)**
Juliana Limeira de Moura Ramos (médico pesquisador CRM 113590)

UNIDADE DO HCFMUSP: **Clínica Obstétrica**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : **.2 anos**

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Este estudo pretende descrever as características das gestantes que procuram o Setor de Medicina Fetal do HC com fetos malformados. Esta pesquisa é bastante simples. Se você concordar, haverá uma entrevista com perguntas bem diretas sobre seus dados pessoais, como sua identificação, endereço e telefone; dados sociais, como emprego, salário, tipo de moradia; história familiar e pessoal de problemas de saúde; seus hábitos e vícios; além de informações a respeito de sua história obstétrica, ou seja, suas gestações anteriores e a atual. Estas informações vão ser importantes para conhecermos melhor o tipo de paciente que procura este hospital com um feto malformado. A entrevista não vai tomar muito do seu tempo e nos ajudará a conhecer melhor o perfil das gestantes que são atendidas pelo Setor de Medicina Fetal. Tudo o que for revelado na entrevista será mantido em sigilo médico, e sua identidade não será revelada nem divulgada. Algum tempo depois, entraremos em contato novamente para saber como foi a evolução da sua gravidez e o seu parto. Com a sua colaboração, esperamos que o resultado dessa pesquisa nos ajude a melhorar o atendimento às pacientes que atendemos diariamente.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. A sua participação nesta pesquisa é sigilosa, todos os seus dados serão guardados em segredo. Em qualquer momento você pode ter acesso aos seus dados e esclarecer as dúvidas que restarem. Da mesma forma, você pode desistir a qualquer momento da pesquisa, sem prejudicar o seu atendimento neste hospital;
2. O fato de você estar participando desta pesquisa não garante que você tenha seu parto no HC, nem mesmo no caso de você ter feito o Pré-Natal aqui, pois a possibilidade de internação está sujeita à existência de vagas na Enfermaria e no Berçário no dia do parto. Você tem o direito de procurar outro hospital se começarem as dores de parto e, caso você venha ao HC e não haja vaga será feita a sua transferência para outro hospital em ambulância.
3. Caso ocorra algum problema de saúde com você durante a gestação, a equipe de Obstetrícia do Hospital das Clínicas estará disponível a qualquer momento para lhe prestar assistência.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Caso você tenha algum problema durante seu acompanhamento no Hospital das Clínicas, procure o Pronto-Socorro de Obstetrícia, no Instituto Central do HC, Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, ou pelo telefone (011) 3069 6242.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C: Questionário**QUESTIONÁRIO – DATA __/__/__****Identificação**

Nome: _____ Idade: _____ ID SILOG _____

RG HC: _____

Data de Nascimento: __/__/__

Naturalidade: 1. São Paulo 2. Outro _____

Cor da pele: 1. branca 2. negra 3. parda 4. amarela _____

Endereço: _____ N _____

Bairro: _____ Cidade _____ CEP: _____

Estado: _____ Fone: _____ () residência () recado () comercial

Falar com: _____

Dados Sociais

Estado Civil:

1. Casada 2. Solteira 3. Amasiada 4. Viúva 5. Separada/Divorciada _____

Escolaridade:

1. analfabeta 2. 1 grau incompleto 3. 1 grau completo
4. 2 grau incompleto 5. 2 grau completo 6. nível superior _____

Ocupação Remunerada: 1. SIM 2. NÃO _____

Renda Familiar: _____ salários mínimos.

Plano de saúde privado: 1. SIM 2. NÃO _____

Condições de moradia: Habitantes / Cômodos _____

Saneamento 1. SIM 2. NÃO _____

Terreno Baldio 1. SIM 2. NÃO _____

Lixão 1. SIM 2. NÃO _____

Avaliação do grau de obesidade

Estatura: ____ m

Peso pré-gestacional: ____ Kg

Índice de massa corpórea (IMC): ____

Antecedentes Familiares

Malformações:

1. Aneuploidias 2. X frágil 3. Cardiopatia 4. SNC 5. Nega 6. Outros _____

Doenças:

1. Hipertensão 2. Diabetes 3. Cardiovascular 4. Nega 5. Outros _____

Antecedentes Pessoais

Consangüinidade: 1. SIM 2. NÃO _____

Doenças: 1. Hipertensão 2. Diabetes 3. Cardiovascular 4. Nega 5. Renal 6. Outras _____

Medicações/Teratógenos: 1. Abortivas 2. Não abortivas 3. Outros 4. Nega _____

Antecedentes Obstétricos

Gesta _____ Para _____ A _____

Última gravidez – ano _____

Desfecho: 1. parto 2. abortamento _____

Intervalo para gravidez atual 1. < 1 ano 2. > 1 ano _____

Malformações anteriores

1. SIM 2. NÃO _____

Tipo: 1. Aneuploidia 2. X frágil 3. Cardiopatia 4. SNC 5. Nega 6. Síndrome/seqüência

7. Outra _____

Resultado: 1. Parto 2. Abortamento 3. Natimorto _____

Hábitos

Tabagismo: 1. SIM 2. NÃO _____

Cigarros por dia: _____

Etilismo: 1. SIM 2. NÃO 3. SOCIAL 4. ALCOÓLATRA _____

Drogas Ilícitas: 1. SIM 2. NÃO 3. SOCIAL 4. DEPENDENTE _____

Tipo: 1. Maconha 2. Cocaína 3. Heroína 4. Crack 5. Ecstasy 6. Outro _____

Vício: _____

Tempo de uso: início _____ término _____

Época da gestação: _____ semanas.

Gestação Atual

1. Única 2. Gemelar _____

1. Programada 2. Não programada _____

1. Desejada 2. Não desejada _____

DUM ____/____/____

DPP ____/____/____

Indicação do morfológico HC:

1. Rotina HC 2. Rotina UBS 3. Idade materna 4. Doença 5. Suspeita de MF 5. Outro _____

IG do primeiro exame HC: _____

IG no diagnóstico da MF: 1. Prim TRI (< 14 s) 2. Seg TRI (14 a 28 s)

3. Terc TRI (> 28 s) _____

Malformação

1. SNC 2. DATN 3. Face 4. Tórax 5. Coração 6. Parede abdominal 7. TGI 8. Rins 9. Extremidades 10. Genitália 11. Aneuploidia 12. Polimalformado 14. Gemelidade Imperfeita

Detalhes:

Ecocardiografia fetal: 1. Normal 2. Anormal 3. Não realizada _____

Cariótipo: 1.SIM 2. NÃO _____

Resultado: 1. Normal 2. Anormal 3. FALHA LABORATORIAL _____

Avaliação genética: 1. SIM 2. NÃO _____

Avaliação da Psicologia: 1. SIM 2. NÃO _____

Sorologias maternas: 1. SIM 2. NÃO 3. Normais 4. Anormais _____

Conduta proposta: 1. pré-natal HC 2. pré-natal origem UBS 3. parto HC _____

Pós-Natal:

Interrupção judicial: 1. SIM 2. NÃO _____

Interrupção espontânea: 1. SIM 2. NÃO _____

Interrupção provocada: 1. SIM 2. NÃO _____

Parto: 1. Normal 2. Cesárea 3. Fórceps 4. CTG _____

Produto conceptual: 1. OFIU 2. Natimorto 3. ONN 4.Vivo _____

Peso ao nascimento: _____ gramas.

Idade gestacional do nascimento: _____ semanas

Anexo D

Outros antecedentes familiares de malformações	n	Grau de parentesco com a gestante
Anomalias musculoesqueléticas isoladas	13	Sobrinha, tios, primos em primeiro e em segundo grau, cunhado, primo em primeiro grau do esposo
Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor sem causa definida	5	Irmã, primo em primeiro grau, sogros
Fenda facial	5	Irmã, primo em segundo grau, primeiro filho do esposo, tio do esposo
Pavilhão auditivo e audição	4	Tio, sobrinhos, primo em primeiro grau
Renais	3	Sobrinho, primo em primeiro grau
Intestinais sem diferenciação (gastrosquise ou onfalocele)	2	Primo em primeiro grau, primo em terceiro grau
Hermafroditismo	1	Primas de primeiro grau
Espina Bífida	1	sobrinho
Linfangioma cervical	1	sobrinho
Hérnia de hiato	1	sobrinho

Anexo E

Outros antecedentes familiares de doenças	n
Leucemia	2
Nefropatias não congênitas	5
Câncer de pulmão	1
Câncer de estômago	1
Câncer de pâncreas	1
Parkinson	1
Anemia Falciforme	1
Câncer de útero	1
Câncer de mama	1
Trombocitopenia	1

Anexo F

Outras doenças entre os antecedentes pessoais patológicos das gestantes	n
Gastrite	3
Asma	3
Hipertireoidismo	1
Hipotireoidismo	7
Depressão	2
Bronquite	3
Traço Falciforme	2
Lúpus	1
Espina bífida oculta	1
Seqüela de poliomielite	1
Labirintite	1
Trombose venosa	1
Epilepsia	2
Refluxo	1
Chagas	1
Hepatite C	2
Síndrome. Anticorpo Antifosfolípide	1
Varicela	1
Tumor ósseo	1

Anexo G

Outras substâncias, cujo efeito teratogênico é desconhecido, usadas pelas gestantes	n
Produtos de beleza para cabelo	9
Chás não abortivos	2
Produto para limpeza pesada	1

Anexo H

Medicamentos e Malformações relacionadas	n
medroxiprogesterona - malformação cardiovascular	1
noretindrona no 1º trimestre - hidrocefalia	2
estrogênios no 1º trimestre - Síndrome de Down	1
fenobarbital no 1º trimestre - Síndrome de Down	1

Disponível em: www.safefetus.com

Anexo I

Antecedentes Pessoais - Gestações anteriores: síndromes	n
Síndrome de Walker Walburg	2
Síndrome de West	1
Síndrome de Meckel Gruber	1
Síndrome de Pena Shokeir	1
Polimalformado	1

9. REFERÊNCIAS

Al-Gazali LI, Sztriha L, Dawodu A, Bakir M, Varghese M, Varady E, Scorer J, Abdulrazzaq YM, Bener A, Padmanabhan R. Pattern of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineous marriages. *Clin Genet*. 1999; 55 (2):95-102.

Al-Mufti R Translucência nugal seguida pela ultra-sonografia morfológica no segundo trimestre. In: Nicolaidis KH, Sebire NJ, Snijders RJM. O exame ultra-sonográfico entre 11-14 semanas – diagnóstico de anomalias fetais. Londres: Parthenon Publishing Group Inc; 1999. p.46-9. (Série Diploma em Medicina Fetal).

Al-Talabani J, Shubbar AI, Mustafá KE. Major congenital malformations in United Arab Emirates (UAE): need for genetic counseling. *Ann Hum Genet*. 1998;62: 411-18.

Andrews JI. Diagnosis of fetal infections. *Obstet Gynecol*. 2004;16(2):163-6.

Barini R, Stella JH, Ribeiro ST, Luiz FB, Isfer EF, Sanchez RC, Faúndes A, Pinto e Silva JL. Desempenho do ultra-som pré-natal no diagnóstico de cromossomopatias fetais em serviço terciário. *RBGO*. 2002;24(2):121-7.

Bonthron DT, FitzPatrick DR, Porteous MEM, Trainer AH. Clinical Genetics – a case-based approach. 1º ed. London: Saunders; 1998.

Botto LD, Lisi A, Bower C, Canfield MA, Dattani N, De Vigan C et al. Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment. *Birth Defects Research*. (part A). 2006; 76: 693-705.

Breeze ACG, Lees CC, Kumar A, Missfelder-Lobos HH, Murdoch EM. Palliative care for prenatally diagnosed lethal fetal abnormality. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92 (1):F 56-58.

Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*. 2004;113 (4):957-68.

Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, May P. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet*. 1972; December (9):1226-7.

Canfield MA, Collins JS, Botto LD, Williams LJ, Mai CT, Kirby RS et al. Changes in birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Oct;73 (10): 679-89.

Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn*. 2002; 22:1-4.

Castro MLS, Cunha CJ, Moreira PB, Fernández RR, Garcias GL, Martino-Röth MG. Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sociodemográficos associados. *Cad. Saude Publica*. 2006; 22 (5):1009-15.

Costa CMS, Gama SGN, Leal MC. Congenital Malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22 (11):2423-31.

Crane JP, Le Fevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, Frigoletto FD, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171 (2):392-99.

D'Alton ME, Simpson LL. Syndromes in Twins. *Seminars in Perinatology*. 1995; 19 (5): 375-86.

Dastgiri S, Imani S, Kalankesh L, Barzegar M, Heidarzadeh M. Congenital anomalies in Iran: a cross-sectional study on 1574 cases in the North-West of country. *Child Care Health Dev*. 2007; 33 (3): 257-61.

De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme VV, Goujard J, Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations em population parisienne: vingt ans de surveillance par lè Registre des malformations congénitales de Paris. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2005; 34 (1):8-16.

De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *New Engl J Med*. 2007; 357 (2): 135-42.

Dolk H. Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects. *Am J Med Genet C*. 2004; 125 (C):4-11.

Dolk H. Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JES, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near havardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998;352:423-7.

Dunne MG, Johnson ML. The ultrasonic demonstration of fetal abnormalities in utero. *J Reprod Med.* 1979; 23 (4):195-206.

Eng L. Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology.* 2003; 227: 309-13.

Fonseca MRCC, Fonseca E, Bergsten-Mendes G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev. Saúde Pública.* 2002; 36 (2):205-12.

Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/index.html>. Acesso em: 12 dez. 07.

Forrester MB, Merz RD. Rates for specific birth defects among offspring of Japanese mothers, Hawaii, 1986-2002. *Congenital Anomalies.* 2006; 46:76-80.

Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Portal do Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Economia e Planejamento. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/>. Acesso em: 13 jun. 08.

Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scaranos G, Tucker D, Stoll C, Gener B, Pierini A, Nelen V, Rösch C, Gillerot Y, Feijoo M, Tincheva R, Queisser-Luft A, Addor MC, Mosquera C, Gatt M, Barisic I. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25:6-11.

González GR, Dezerega PV, Vasquez, MR. Contribución de la ecografía rutinária em el período 22 a 26 semanas al diagnóstico de anomalías congénitas. Experiência de 2 años, em 1162 ecografías. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005; 70 (5):289-95.

Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the EUROFETUS study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181 (2):446-54.

Hathout H, Kasrawi R, Moussa MA, Saleh AK. Influence of pregnancy outcome in subsequent pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1982; 20 (2) 145-7.

Hertrampf E, Cortes F. Folic acid fortification of wheat flour: *Chile. Nutr Rev*. 2004; 62: S44-8.

Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, MCintire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*. 2000; 96 (5): 701-6.

Hook EB. Rates of chromossome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol*. 1981; 58 (3):282-85.

Hornstein MD. Up to date – Patient Information. Women's health issues. Infertility. Evaluation of the infertile couple. The initial fertility consultation in couples planning pregnancy: lifestyle factors. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Acesso em: 06 fev. 08.

Horovitz DDG, Llerena Junior JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública RJ* 2005; 21 (4): 1055-64.

Jelínek R. The contribution of new findinds and ideas to the old principles of teratology. *Reprod Toxicol*. 2005; 20:295-300.

Jones KL. Smith Padrões reconhecíveis de malformações congênitas. 5º ed. São Paulo: Manole; 1998.

Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study. *JAMA*. 1999; 281 (12):1106-9.

Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Hered*. 2001; 51: 27-34.

Lie RT, Wilcox AJ, Skjerven R. A population-based study of the risk of recurrence of birth defects. *N Engl J Med*. 1994; 331 (1): 1-4.

Lopes LM, Zugaib M. Atlas Comentado de Cardiologia Fetal. 1ª ed. São Paulo: O Autor; 2003.

Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr*. 1964; 64 (3):357-71.

Mattison DR, Jelovsek FR. Environmental and occupational exposures. In: Evans M. Reproductive risks and prenatal diagnosis. Norwalk, Connecticut / San Mateo, California: Appleton and Lange; 1991. p.91-107.

McNamee R, Dolk H. Does exposure to landfill waste harm the fetus? *BMJ*. 2001; 323:351-2.

Merks HMJ, Van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic Abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A*. 2003; 123 (A):211-30.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico [on line]. 3º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Manual%20Puerperio%202006.pdf>

Moore KL, Persaud TVN. Embriologia Clínica. 6º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Morales-Súares-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use and congenital malformations. *Obstet Gynecol*. 2006; 107 (1):51-7.

Moreira LMA, Dias AL, Ribeiro HBS, Falcão CL, Felício TD, Stringuetti C, Santos MDF. Associação entre o uso de abortifacientes e defeitos congênitos. *RBGO*. 2001; 23 (18):517-21.

Moron AF. Diagnóstico pré-natal de malformações congênitas no contexto do sistema de saúde [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade São Paulo; 1995.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson e Thompson: Genética Médica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

Okumura M. Ultra-sonografia. In: Zugaib M, Bittar RE. Protocolos Assistenciais: Clínica Obstétrica da FMUSP. 3º ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p.61-6.

Ostrer H. Up to Date - Patient Information. Pregnancy complications. Congenital anomalies. Etiology of birth defects. Disponível em: <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=pregcomp/8988>. 2007. Acesso em: 23 mai. 07.

Pedreira DAL, Brizot ML, Bunduki V, Haiek DB. Malformações Congênitas: Introdução. In: Zugaib M. Medicina Fetal. São Paulo: Atheneu; 1999 p.173-4.

Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet*. 1933; 27:219-24.

Pereira, LA, Loomis D, Conceição GMS, Braga ALF, Arcas RM, Kishi HS, Singer JM, Böhm G, Saldiva PHN, Associations between air pollution and intrauterine mortality in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect.* 1998; 106 (6):325-9.

Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan D, Stone D et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 374-79.

Rottem S. IRONFAN: new time-oriented malformation work-up and classification of fetal anomalies *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10:373-4.

Sackey JA. Up to date - Patient Information. Women's health issues. Infertility. Evaluation of the infertile couple. Preconception evaluation and counseling. Disponível em:

<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?print=true&topicKey=antenatl/4844&view=print> 2007. Acesso em: 06 fev. 08.

Sarraf KM. Safe fetus [on line]. Guy's, Kings and St Tomas' School of Medicine; King's College London, London. Disponível em: www.safefetus.com. Acesso em: 15 mar. 08.

Sekhobo JP, Druschel CM. An evaluation of Congenital Malformations surveillance in New York State: An application of Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for evaluating surveillance systems. *Public Health Rep.* 2001; 116 (4):296-305.

Shah L, Choi Y. Congenital anomalies in liveborn infants of adolescent mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180 (IS-II):171S.

Smith PA, Chudleigh P, Campbell S. Prenatal Diagnosis: Ultrasound. *Br J Hosp Med.* 1984; 31 (6):421-26.

Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194:393-6.

Sowards, KA. What is the leading cause of infant mortality? A note on the interpretation of official statistics. *Am J Public Health*. 1999; 89 (11):1752-4.

Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinski L, Schwarzacher HG, Smith DW. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr*. 1982; 100 (1):160-65.

Sunden B. On the diagnostic value of ultrasound in obstetrics and gynaecology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1964; 43 (6): 1-191.

Tan KH, Tan TYT, Tan J, Tan I, Chew SK, Yeo GSH. Birth defects in Singapore: 1994-2000. *Singapore Med J*. 2005; 46 (10): 545-52.

Thompson MW, McInnes RR. Thompson and Thompson – genetics in medicine. 5^a ed. Philadelphia: Saunders; 1991.

Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occup Med*. 2006; 56:532-43.

Toppenberg K, Hill A, Miller DP. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am Fam Physician*. 1999; 59 (7):1813-8.

Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Fazarinc I, Garne E, Ide R, Nelen V, Robert E, Scott JES, Stone D, Tenconi R. Chromosomal congenital anomalies and residence near hazardous waste landfill sites. *Lancet*. 2002; 359:320-2.

Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JES. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child*. 2000; 82 (5):349-52.

Waller K, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, Gallaway MS, Correa A. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161 (8): 745-50.

Wellesley D, Boyd P, Dolk H, Pattenden S. An aetiological classification of birth defects for epidemiological research. *J Med Genet*. 2005; 42:54-7.

Whitehead N, Lipscomb L. Patterns of alcohol use before during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol Surv*. 2004; 59 (3):170-1.

Williams LJ, Mai C, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*. 2002;66: 33-9.

Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatrics hospitalizations:a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151 (11):1096-103.

Zhu B-P, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med*. 1999; 340 (8) 589-94.