

Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão

Congenital anomalies and its main avoidable causes: a review

Isadora Cristina Mendes¹, Rosália Santos Amorim Jesuino², Denise da Silva Pinheiro³, Ana Cristina Silva Rebelo⁴

RESUMO

As anomalias congênitas (AC) podem ser definidas como todas as alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal, cuja origem ocorre antes do nascimento. Elas possuem causas genéticas, ambientais ou desconhecidas. As principais causas das anomalias são os transtornos congênitos e perinatais, muitas vezes associados a agentes infecciosos deletérios à organogênese fetal, tais como os vírus da rubéola, da imunodeficiência humana (HIV), o vírus Zika, o citomegalovírus; o *Treponema pallidum* e o *Toxoplasma gondii*. O uso de drogas lícitas e ilícitas, de medicações teratogênicas, endocrinopatias maternas também podem ser citados como causa de AC. Estima-se que 15 a 25% ocorram devido às alterações genéticas, 8 a 12% são causadas por fatores ambientais e 20 a 25% podem ser causadas tanto por alterações genéticas quanto por fatores ambientais. Neste artigo, serão abordadas as principais causas das AC, com foco naquelas que podem ser evitadas.

Palavras-chave: toxoplasmose congênita, anormalidade congênitas, promoção da saúde.

¹ Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina. - Goiânia - Goiás - Brasil.

² Universidade Federal de Goiás, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas II - Goiânia - Goiás - Brasil.

³ Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Análises Clínicas e Ensino em Saúde - Goiânia - Goiás - Brasil.

⁴ Universidade Federal de Goiás, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas III - Goiânia - Goiás - Brasil.

Instituição:

Universidade Federal de Goiás, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas III - Goiânia - Goiás - Brasil

* Autor Correspondente:

Isadora Cristina Mendes
E-mail: isabiomedufg@gmail.com

Recebido em: 05/10/2017.

Aprovado em: 26/06/2018.

ABSTRACT

Congenital anomalies (CA) can be defined as all functional or structural changes of fetal development that originate before birth. They have genetic, environmental or unknown causes. The main causes of anomalies are congenital and perinatal disorders, often associated with infectious agents deleterious to fetal organogenesis, such as rubella virus, human immunodeficiency virus (HIV), Zika virus, cytomegalovirus; the *Treponema pallidum* and the *Toxoplasma gondii*. The use of licit and illicit drugs, teratogenic medications, and maternal endocrinopathies can also be cited as causes of CA. It is estimated that 15 to 25% occur due to genetic alterations, 8 to 12% are caused by environmental factors and 20 to 25% can be caused by both genetic and environmental changes. In this article, the main causes of CA will be addressed, focusing on those that can be avoided.

Keywords: congenital toxoplasmosis, congenital abnormality, health promotion.

INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas (AC) podem ser definidas como todas as alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal cuja origem ocorre antes do nascimento, possuindo causas genéticas, ambientais ou desconhecidas, mesmo que essa anomalia se manifeste anos após o nascimento.¹ Elas podem ser classificadas em maiores ou menores: as malformações maiores seriam graves alterações anatômicas, estéticas e funcionais podendo levar à morte, enquanto as menores levam a fenótipos que se sobrepõem aos normais.² Do ponto de vista biológico, as AC representam um grupo heterogêneo de distúrbios do desenvolvimento embrionário e fetal, com origens distintas, muitas vezes simultaneamente envolvidas.³

As anomalias estruturais podem ser divididas em quatro categorias: malformação, ruptura, deformação e displasia. A malformação acontece devido a um defeito intrínseco tecidual que tem origem durante o desenvolvimento dos tecidos ou quando o órgão é afetado, resultando em alterações persistentes. Nessa categoria, também são considerados os distúrbios cromossômicos apresentados como síndrome, como a síndrome de Down, por exemplo. A ruptura é definida como a destruição ou alteração de estruturas já formadas e normais, como a redução de membros causada por anomalias vasculares, por exemplo. A deformação pode ser entendida como uma alteração da forma, contorno ou posição de um órgão, como o pé torto congênito. Já a displasia é caracterizada como a organização anormal das células nos tecidos, levando a alterações morfológicas, o rim policístico é um exemplo.⁴

As AC têm apresentado relevância significativa e crescente na mortalidade e morbidade da população.⁵ De modo geral, pode-se considerar que 5% dos nascidos vivos (NV) apresentam alguma anomalia do desenvolvimento, determinada, total ou parcialmente, por fatores genéticos.⁶

A maioria das mortes por AC ocorrem durante o primeiro ano de vida, impactando na taxa de mortalidade infantil.

No Brasil, as AC constituem a segunda causa de mortalidade infantil, contribuindo com 11,2% destas mortes, perdendo apenas para as causas perinatais.⁷ O período perinatal foi inicialmente definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), na oitava revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-8) em 1967, como aquele compreendido entre a 28ª semana de gestação ou crianças com peso acima de 1.000 g e o 7º dia de vida. Com a CID-10, editada em 1993 e adotada no Brasil em 1996, este período se inicia na 22ª semana de gestação e considera crianças com peso acima de 500 g.⁸

O impacto das AC na mortalidade infantil depende de diversos fatores, como a prevalência das anomalias, a qualidade e disponibilidade de tratamento médico e cirúrgico, e a presença e efetividade de medidas de prevenção primária. Além disso, as AC maiores podem ser letais logo após o nascimento, como a anencefalia e algumas cardiopatias congênitas, por exemplo.⁹

Esse artigo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura, a respeito das principais causas associadas à ocorrência de anomalias, priorizando aquelas que podem ser evitadas.

CAUSAS DAS AC

As principais causas das anomalias são os transtornos congênitos e perinatais, muitas vezes associados a agentes infecciosos deletérios à organogênese fetal, tais como os vírus da rubéola, da imunodeficiência humana (HIV), o vírus Zika, o citomegalovírus; o *Treponema pallidum* e o *Toxoplasma gondii*. O uso de drogas lícitas e ilícitas, de medicações teratogênicas e endocrinopatias maternas também são causas de anomalias.² Estima-se que 15 a 25% ocorram devido às alterações genéticas, 8 a 12% são causadas por fatores ambientais e 20 a 25% envolvem genes e fatores ambientais (herança multifatorial). Porém, a grande maioria (40 a 60%) das anomalias ainda é de origem desconhecida.⁷

SUBSTÂNCIAS TERATOGÊNICAS

Um agente teratogênico pode ser definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, pode produzir uma alteração na estrutura ou função da descendência.¹⁰

A partir da segunda metade do século 20, houve uma grande preocupação com relação às possíveis substâncias utilizadas por gestantes e seus impactos no embrião ou feto em desenvolvimento, uma vez que o uso de medicamentos durante a gestação é algo frequente. A tragédia da talidomida no início da década de 1960, provocada pelo uso do fármaco durante a gravidez, trouxe grande medo à população e aos médicos. Com isso, vários sistemas para registro e identificação de AC têm sido estabelecidos em diversos países, sendo a maioria com o propósito de identificar agentes ambientais que ofereçam riscos teratogênicos.¹⁰

A talidomida tem importantes propriedades terapêuticas para um grande número de doenças, porém é aprovada no Brasil para o tratamento de poucas condições, como o eritema nodoso da hanseníase. Inicialmente, os estudos da toxicidade da talidomida em roedores mostraram um baixo risco de intoxicação e poucos efeitos colaterais. Entretanto, na época, não foi realizado nenhum teste de teratogenicidade. As anomalias fetais devido ao uso da talidomida ocorrem quando a droga é ingerida por gestantes entre 35 a 49 dias após o último período menstrual. As malformações de membros associadas ao uso deste medicamento são as mais descritas.¹¹

Estudos experimentais em animais fornecem uma base para a verificação do potencial teratogênico de um agente, porém há uma dificuldade de se identificar teratogênicos humanos devido às diferenças genéticas entre as espécies. Um exemplo encontrado na literatura é o dos corticosteróides, que são potentes teratogênicos em roedores e aparentemente seguros em humanos. Já a talidomida, aparece como um potente teratogênio para humanos e como aparentemente seguro para roedores. Dessa forma, fica claro que para se conhecer esse potencial teratogênico de agentes em humanos, a evidência deve ser procurada no próprio homem.¹²

O álcool é outra substância que, quando consumida na gravidez, pode ocasionar AC. Entre as possíveis sequelas geradas por esse consumo, estão a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e suas formas incompletas; os defeitos congênitos relacionados ao álcool (ARBD) e as desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool (ARND). A primeira gera um quadro de maior gravidade, cujas manifestações clínicas são determinadas por um complexo grupo de sinais e sintomas, variando de acordo com a quantidade de álcool ingerida e o período de gestação, além de outros fatores. A SAF ocasiona restrição do crescimento intrauterino e pós-natal, disfunções do sistema nervoso central, microcefalia e alterações faciais características, afetando em torno de 33% das crianças nascidas de mães que fizeram uso de mais de 150g de etanol por dia.¹³

Em um estudo de coorte desenvolvido na cidade de Ribeirão Preto (SP), em 2016, verificou-se que 23% das gestantes consumiram álcool durante a gravidez, e que a maior parte do consumo ocorreu no primeiro trimestre (14,8%). Observou-se maior risco de baixo peso, neonato pequeno para idade gestacional e pré-termo em gestantes simultaneamente fumantes e etilistas. Os autores concluíram que o efeito combinado do tabagismo e o álcool precisa ser levado

em consideração quando se aconselha mulheres sobre o comportamento saudável antes e durante a gravidez.¹⁴

No Brasil, estima-se que 9,14% de mulheres grávidas são fumantes, havendo um considerável risco para ela e para a saúde do feto. Esses riscos incluem gravidez ectópica, descolamento da placenta, membranas rompidas e placenta prévia. Problemas no desenvolvimento do sistema neurológico do feto, com alterações no comportamento, prematuridade, baixo peso ao nascer e episódios de aborto também podem ser citados como sequelas do uso do cigarro durante a gestação.¹⁵

Um estudo realizado no Vale do São Francisco (PE), em 2011, revelou uma íntima ligação entre a exposição a agrotóxicos e o aumento do risco de AC, quando foram considerados: ambos os pais trabalhando na lavoura e morando nas proximidades, moradia materna próxima à lavoura, pai trabalhando na lavoura, pai aplicando os produtos na lavoura e exposição de pelo menos um dos genitores. A exposição paterna foi mais associada aos neonatos com AC (26%) quando comparados aos saudáveis (13%). Dessa forma, foi possível sugerir que existe uma tendência na associação entre a exposição dos pais aos agrotóxicos no período periconcepcional e nascimentos com AC. Os sistemas nervosos e musculoesqueléticos foram descritos como os principais afetados.¹⁶

Outro estudo, realizado em 2001, avaliou a relação entre o impacto ambiental decorrente da extração de carvão e sua repercussão na saúde reprodutiva de uma população, residente em pequenas cidades do Sul do Brasil, pela observação da frequência de AC nos recém-nascidos. O estudo mostrou, de uma maneira geral, que as frequências das AC selecionadas estão dentro do esperado para a população do Rio Grande do Sul e da América Latina. Desta forma, não há evidência de um dano teratogênico maior nessa região. Por outro lado, uma proporção maior de crianças portadoras de AC oriundas de Butiá (região de exploração ativa de carvão com minas a céu aberto), ainda que possa ser apenas um evento casual, deve ser monitorada em investigações posteriores, especialmente em relação aos locais de residência das mães dos afetados.¹²

Em 2001, um estudo associou o uso de abortifacientes e AC, mostrando que elas ocorreram em 4,7% de um total de 800 recém-nascidos e em 14 desses casos foi registrado uso gestacional de abortivos. Entre os recursos abortifacientes mais comumente utilizados estão os chás e as infusões de plantas medicinais, além do misoprostol, análogo sintético da prostaglandina E1.¹⁷

Em 2010, um estudo sugeriu que o uso de antiretrovirais durante a gestação esteve associado com o aumento dos casos de AC, sendo as cardiovasculares e osteomusculares as mais prevalentes. Os autores descreveram que mulheres infectadas por HIV-1 podem tomar outras drogas potencialmente teratogênicas além dos antiretrovirais, tais como trimetoprim, pirimetamina, sulfadiazina, e outros antagonistas de folato, tais como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, podendo assim aumentar os riscos de defeitos do tubo neural, bem como fissuras orais, cardiovasculares, do trato urinário e defeitos de redução de membros.¹⁸

AGENTES INFECCIOSOS

Apesar do feto ou do embrião estar protegido pela placenta, alguns agentes infecciosos presentes na mãe podem atingi-lo. Os defeitos induzidos por micro-organismos

diferem dos induzidos por agentes ambientais, uma vez que nem todas as lesões aparecem no período da gestação, sendo que muitas manifestações clínicas aparecem após o nascimento, mesmo que congenitamente adquiridas. É importante conhecer a soroprevalência gestacional de agentes infecciosos que possam ser transmitidos para o feto gerando anomalias.¹⁹

Segundo Costa et al.(2013)²⁰, a transmissão vertical é aquela que ocorre entre a mãe (gestante/lactante) e seu filho, podendo acontecer por diversas vias, como a ascendente (através do canal cervical), a hematogênica (através do aporte sanguíneo placentário) e o aleitamento materno. As infecções verticais hematogênicas resultam da presença na circulação placentária de diferentes agentes como bactérias (sífilis), protozoários (toxoplasmose) e vírus, como no caso da rubéola.²⁰

A rubéola é uma doença infecto-contagiosa com sintomas leves e erupção generalizada, causada por um vírus da família Togaviridae e do gênero Rubivirus. Este possui simetria icosaédrica, é um vírus envelopado e de RNA fita simples com polaridade positiva. A transmissão ocorre por via aérea, e após a entrada no hospedeiro, pode se disseminar para diversos órgãos, inclusive para a placenta. A rubéola congênita possui um efeito teratogênico, uma vez que o vírus infecta a placenta, atinge o feto, inibe a mitose e estimula apoptose, comprometendo assim a organogênese, sendo pior no primeiro trimestre gestacional. Quando acontece no primeiro trimestre, a infecção materna produz infecção fetal em mais de 90% dos casos. A evolução da forma congênita é crônica e grave. As principais manifestações são surdez, cataratas, glaucoma, retinopatia, cardiopatias, microcefalia, retardo mental, distúrbios motores, entre outros.²⁰

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário intracelular obrigatório *T. gondii*, e pode ser adquirida por meio da ingestão de oocistos liberados pelas fezes de felídeos, que podem estar presentes na água ou alimentos, ingestão de carne crua ou mal cozida, contendo cistos teciduais e da transmissão de taquizoítos por via transplacentária. Nesse último caso, o parasito atravessa a barreira placentária, atinge o feto, gerando infecção congênita e levando ao desenvolvimento de complicações neurológicas, oculares, auditivas e morte intraútero.²¹

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como HHV-5, é um herpesvírus humano (HHV) e pertencente à família Herpesviridae. Possui simetria icosaédrica, envelope e seu genoma é constituído por DNA. A infecção congênita pode ocorrer por transmissão vertical durante a gestação (via transplacentária), no momento do parto ou no período pós-natal (via leite materno). O CMV pode infectar o feto tanto durante a infecção primária materna, quanto durante a reativação da infecção materna presente antes da concepção. As crianças que apresentam a doença congênita por CMV podem possuir as seguintes manifestações: retardo do crescimento intra-uterino, prematuridade, icterícia colestática, hepato-esplenomegalia, púrpura, plaquetopenia, pneumonite intersticial e manifestações neurológicas como microcefalia, calcificações intracranianas, crises convulsivas no período neonatal, coriorretinite e deficiência de acuidade visual e auditiva. A surdez neuro-sensorial é a seqüela mais frequente, atingindo 57% dos lactentes infectados. A incidência da infecção congênita a CMV é elevada porque, como já mencionado, a transmissão materno-fetal pode ocorrer após a infecção primária ou recorrente.²²

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria *T. pallidum*. Durante a gestação, leva a sérias implicações para a mulher e seu conceito, podendo causar o abortamento, a morte intra-uterina, o óbito neonatal ou deixar sequelas graves nos recém-nascidos. A transmissão congênita faz-se da gestante infectada para o conceito, por via transplacentária, em qualquer momento da gestação.²³ Segundo o Ministério da Saúde (2006)²⁴, além da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, as principais características dessa síndrome congênita são hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, lesões cutâneas (como por exemplo, pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), periostite ou osteíte ou osteocondrite (com alterações características ao estudo radiológico), pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia e linfadenopatia generalizada (principalmente epitroclear). Outras características clínicas incluem petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite.²⁴

O vírus Zika é um arbovírus de RNA, cuja circulação foi confirmada em 18 estados brasileiros no ano de 2015. A partir de então, houve um aumento inesperado de nascidos vivos (NV) com microcefalia, AC que ocorre devido a uma lesão neuronal que interfere no desenvolvimento cerebral, havendo redução do perímetro cefálico.²⁵ No período de 2000 a 2014 o número de casos de NV com microcefalia era estável. Marinho et al. (2016)²⁶ verificaram que o número de casos dessa AC no ano da confirmação da circulação do vírus aumentou nove vezes em relação a média anual do país. Poucos estudos comprovaram que a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez está associada à microcefalia, porém grande parte destes sugeriram esse elo.²⁶

RADIAÇÃO

A radiação, que consiste na emissão de energia sob a forma de partículas radioativas/aceleradas a alta velocidade ou sob a forma de ondas eletromagnéticas, existe como dois tipos: não ionizante e ionizante. A primeira não possui energia suficiente para separar moléculas ou remover elétrons, responsáveis pela ionização dos átomos e consequentemente responsáveis pela lesão das células humanas. Já a segunda, possui energia capaz de afetar a estrutura normal da célula tanto direta, como indiretamente. Como exemplo, podem ser citados os raios gama e os raios-X, que penetram facilmente os tecidos, causando lesões orgânicas.²⁷

Através do processo chamado de ionização, a radiação ionizante interage com átomos, podendo modificar moléculas, alterar as células, transformar tecidos, afetar órgãos e finalmente ter repercussões sobre o normal funcionamento do organismo.²⁷

Os efeitos da radiação durante a gravidez dividem-se em teratogênicos e carcinogênicos, sendo que os primeiros podem ser variados e dependem da semana de gestação e o valor da dose efetiva de radiação.²⁷

Existem alguns exames e tratamentos que emitem radiação ionizante, e caso a gestante necessite realizar algum desses procedimentos, o médico deve avaliar a relação risco/benefício. O Raio - X é um dos métodos de diagnóstico mais utilizado no serviço de urgência, e o seu uso não acarreta riscos acrescidos sobre o embrião em desenvolvimento desde que o útero da grávida se encontre fora do campo de incidência do raio. O embrião estará apenas exposto à radiação dispersa em doses mínimas, entretanto de toda

forma é importante o uso de uma proteção de chumbo, até mesmo para que a gestante se sinta mais segura. No caso das radiografias abdominais, pélvicas e de coluna lombar é preciso levar em consideração a espessura da parede abdominal da grávida, a direção da projeção, a profundidade a que o feto se encontra e a técnica de aquisição das imagens.²⁷

A tomografia computadorizada (TC) é outro tipo de exame bastante utilizado, e que expõe a gestante a níveis um pouco maiores de radiação. Porém, assim como para o exame de Raio - X, se o embrião estiver fora do campo de incidência do raio primário, os efeitos da exposição à radiação não apresentam riscos para o embrião, tornando-se relativamente seguro a realização de TC ao crânio, coluna cervical, tórax e extremidades. Quando o exame envolve a região abdominal e pélvica, a dose a que o embrião está sujeito está dependente de parâmetros muito semelhantes aos da radiografia.²⁷

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

O diabetes mellitus gestacional ocorre quando há intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia, com início ou diagnóstico durante a gestação, ocorrendo uma elevação de hormônios contra-reguladores da insulina, estresse fisiológico imposto pela gravidez e com associação a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, porém existem outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina, que também estão envolvidos.²⁸

Com relação ao diabetes mellitus gestacional, um dos mecanismos moleculares pelo qual a hiperglicemia leva a anomalias estaria associado ao fato de que este quadro causa a ativação de várias vias moleculares que geram hipóxia do embrião, levam à produção de radicais superóxido mitocondriais, à diminuição da atividade de anti-oxidantes e a um aumento das vias apoptóticas. As vias metabólicas ativadas pelo quadro hiperglicêmico convergem para a inibição da expressão do gene PAX 3 (paired box gene 3), que é responsável pelo controle da proteína p53. O gene PAX 3 pertence a uma família de genes PAX que desempenha um papel crítico na formação de tecidos e órgãos durante o desenvolvimento embrionário. Na ausência desse gene funcional e na ausência de degradação da proteína p53 por ubiquitinação, há um aumento descontrolado da mesma e consequentemente das vias apoptóticas.²⁹

As taxas de AC em pacientes com diabetes mellitus gestacional aparecem de 1,9 a 10 vezes superiores do que na população geral, ocorrendo com maior risco para anomalias específicas como as do tubo neural.²⁹

COMENTÁRIOS

É necessário socializar, cada vez mais, informações sobre as anomalias e suas causas, e dessa forma, contribuir para que muitos casos sejam evitados. Apesar de a etiologia genética existir e ser responsável por uma porcentagem considerável da AC deve-se levar em consideração as causas evitáveis, como as infecções que podem ser transmitidas ao feto, endocrinopatias maternas e exposição à radiação. Nesse sentido faz-se necessário cada vez mais que o tema seja debatido.

Mesmo com todas as políticas e campanhas que visam à conscientização e o combate de infecções que geram transmissões pré-natais e perinatais, o que se tem observado é que ainda há um elevado número de casos dessas infecções. Como fatores que podem contribuir para essa situação podem ser citados o descuido da população em relação às doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), a não total adesão às campanhas de vacinação, que poderia diminuir o número de casos de rubéola, e o descuido com relação às medidas de combate ao vetor do vírus Zika.

O caso mais alarmante atualmente é o do vírus Zika, cujo surto veio acompanhado por um aumento do número de casos de microcefalia, sugerindo uma ação teratogênica deste vírus. Pode-se observar que, de certa forma, a ocorrência de microcefalias creditadas ao vírus Zika, sendo este um possível detentor de potencial teratogênico, trouxe ao cotidiano dos pesquisadores, ministério da saúde e da população em geral as discussões e investigações sobre as infecções causadoras de AC.

A associação de substâncias (medicamentos ou não) à ocorrência de AC faz com que fique cada vez mais claro, que durante a gestação, é necessária muita atenção com relação ao que a gestante utiliza.

O aumento da proporção de mortes causadas por AC, além do fato de elas estarem também associadas com a morbidade, aponta para a necessidade de estratégias específicas na política de saúde. Além disso, outra questão relacionada com as AC é a cronicidade, que implica em altos custos, requerendo um atendimento multiprofissional.

A associação com a morbimortalidade infantil, principalmente no período neonatal, torna muito importante o diagnóstico precoce das AC, de modo que o planejamento e a alocação de recursos dos serviços de saúde especializados sejam realizados.

CONCLUSÃO

As AC são a segunda causa de mortalidade infantil, e esse fato enfatiza a importância do conhecimento de algumas de suas causas, principalmente as que podem ser evitadas. É fundamental ser mencionado o papel da prevenção, através de campanhas educativas e da ampliação do acesso ao aconselhamento genético.

É necessário que a cada dia se invista mais em estratégias que auxiliem e acompanhem as crianças portadoras de anomalias congênitas, e que mais estudos sejam realizados a fim de conhecer bem suas causas e fatores associados, minimizando seus riscos e diminuindo suas incidências.

REFERÊNCIAS

1. Calone A, Madi JM, Araújo BF, Zatti H, Madi SRC, Lorencetti J, Marcon NO. Malformações congênitas: aspectos maternos e perinatais. *Revista da AMRIGS*. 2009; 3 (53): 226-230.
2. Rodrigues LS, Lima RHS, Costa LC, Batista RFL. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2014; 23 (2): 295-304.
3. Nhocanse GS, Melo DG. Confiabilidade da Declaração de Nascido Vivo como fonte de informação sobre os defeitos congênitos no Município de São Carlos, São Paulo, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2012; 17 (4): 55-963.

4. Ramos AP, Oliveira MND, Cardoso JP. Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. *Rev. Saúde. Com.* 2008; 4(1): 27-42.
5. Horovitz DDG, Llerena Jr JJC, Matos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad. Saúde Pública.* 2005; 4 (21): 1055-1064.
6. Pinto CO, Nascimento LFC. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. *Rev Paul Pediatr.* 2007; 25 (3): 233-9.
7. Lima ID, Araújo AA, Medeiros WMC. Perfil dos óbitos por anomalias congênitas no Estado do Rio Grande do Norte no período de 2006 a 2013. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.* 2017; 16 (1): 52 – 58.
8. Lansky S, França E, Leal MC. Mortalidade perinatal e evitabilidade: revisão da literatura. *Rev Saúde Pública.* 2002; 6 (36): 759-72.
9. Amorim M, Vilela PC, Santos ARVD, Lima ALMV, Melo EFP, Bernardes HF, Filho PFBM, Guimarães VB. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2006; 6 (1): 19 – 25.
10. Faccini LS, Leite JCL, Sanseverino MTSV, Peres RM. Avaliação de teratógenos na população brasileira. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2002; 1 (7): 65-71.
11. Borges LV, Guerra MO, Aarestrup FM. Talidomida: De teratogênica à terapêutica. *Bol Cen Bio Reprod.* 2005; 24 (1): 31-44.
12. Faccini LS, Leite JCL. Defeitos congênitos em uma região de mineração de carvão. *Rev Saúde Pública.* 2001; 2 (35): 136-141.
13. Santos RS, Estefanio MP, Figueiredo RM. Prevenção da síndrome alcoólica fetal: subsídios para a prática de enfermeiras obstétricas. *Rev enferm UERJ.* 2017; 25 (1): 1 – 7.
14. Sbrana M, Grandi C, Brazan M, Junquera N, Nascimento MS, Barbieri MA, Bettiol H, Cardoso VC. Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2016; 134 (2): 146-52.
15. Lucchese R, Paranhos DL, Santana Netto N, Vera I, Silva GC. Factors associated with harmful use of tobacco during pregnancy. *Acta Paul Enferm.* 2016; 29 (3): 325-31.
16. Silva SRG, Martins JL, Seixas S, Silva DCG, Lemos SPP, Lemos PVB. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33 (1): 20-6.
17. Moreira LMA, Dias AL, Ribeiro HBS, Falcão CL, Felício TD, Stinguetti C, Santos MDF. Associação entre o Uso de Abortifacientes e Defeitos Congênitos. *RBGO.* 2001; 23 (8).
18. Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Hance LF, Ortiz J, Ivalo SA, Pierre R, Reyes M, Watts H, Read JS. Maternal Antiretroviral Use during Pregnancy and Infant Congenital Anomalies: The NISDI Perinatal Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 2 (53): 176–185.
19. Inagaki ADM, Oliveira LAR, Oliveira MFB. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2009; 5 (42): 532-536.
20. Costa FAZ, Quadrado AVM, Brandão AP, Paes LBA, Carneiro BV, Castanho DLM, Rocha CHR. Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura. *Rev Med Saude.* 2013; 1 (2): 46-57.
21. Sartori AL, Minamisava R, Avelino MM, Martins CA. Triagem pré-natal para toxoplasmose e fatores associados à soropositividade de gestantes em Goiânia, Goiás. *Ver Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33 (2): 93-98.
22. Junqueira JJM, Sancho TM, Santos V. A. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. *NewsLab.* 2008. edição 86.
23. Szwarcwald CL, Junior AB, Miranda AE, Paz LC. Resultados do estudo sentinela parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. *DST – J Bras Doenças Sex Transm.* 2007; 19 (3-4): 128-133.
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Diretrizes para controle da sífilis congênita: manual de bolso. Brasília (DF); 2006.
25. Vargas A, Saad E, Dimech GS et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiol. Serv. Saude.* 2016; 25 (4): 691-700.
26. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL. et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol. Serv. Saude.* 2016; 25 (4):701-712.
27. Groen RS, Bae JY, Lim KJ. Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012; 206 (6):456-62.
28. Miranda PAC, Reis R. Diabetes mellitus gestacional. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 6 (54): 471-86.
29. LS Fetita, E Sobngwi, P Serradas, F Calvo, JF Gautier. Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 3718- 24.