

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS: PRINCIPAIS ETIOLOGIAS CONHECIDAS, IMPACTO POPULACIONAL E NECESSIDADE DE MONITORAMENTO

BIRTH DEFECTS: MAIN KNOWN ETIOLOGIES, POPULATION IMPACT AND THE NEED FOR MONITORING

RODRIGO ROSA DE STEFANI, BRUNA STUMPF BÖCKMANN, GIULIA SOSKA BALDISSERA, MARIANA HORN SCHERER, MATHEUS LÜDTKE, NATÁLIA DIAS SIGNOR, RAFAEL VIANNA BEHR¹

ANA PAULA FRANCO LAMBERT, DEISE CRISTINE FRIEDRICH²

MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO³

RESUMO

OBJETIVOS: Este artigo tem por objetivo revisar as causas, o impacto dos defeitos congênitos na morbimortalidade infantil e a importância da sua vigilância, bem como apresentar como nossa comunidade acadêmica está inserida neste monitoramento. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

² Professora da Escola de Ciências da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Professora da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

da literatura nas bases de dados Medline/PubMed e Scielo, incluindo publicações de janeiro de 2010 até maio de 2018, em português e inglês. As palavras-chave utilizadas foram: “*birth defects*”, “*etiology*”, “*infant mortality*”, “*teratogens*”, “*congenital abnormalities*”, “defeitos congênitos”, “ECLAMC”, “genética”. Foram incluídos também livros-textos e artigos relevantes na área, independente da data de publicação, assim como sites eletrônicos de relevância. Adicionalmente, descrevemos o funcionamento do programa de monitoramento de defeitos congênitos do Hospital São Lucas da PUCRS, vinculado ao Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).

RESULTADOS: 971 artigos foram localizados com as combinações das palavras-chave, destes 21 foram utilizados na revisão. No conteúdo da revisão incluímos as etiologias conhecidas dos defeitos congênitos, dentre elas, estão as genéticas, multifatoriais e teratógenos físicos, químicos e biológicos. Esses dados estão resumidos das tabelas 1 a 5 deste artigo. Com relação ao monitoramento de defeitos congênitos, o ECLAMC- PUCRS avaliou 3981 recém-nascidos no período de agosto de 2016 a dezembro de 2017, e a taxa observada de malformações foi de 3,77%.

CONCLUSÃO: Os defeitos congênitos são uma causa importante de morbimortalidade em todos os países, inclusive no Brasil. A compreensão de suas etiologias contribui para o aconselhamento genético das famílias, para o estabelecimento do prognóstico e intervenções terapêuticas, assim como para sua prevenção.

Palavras-chave: malformações congênitas, teratogênese, vigilância epidemiológica

ABSTRACT

OBJECTIVE: This article aims to review the impact of birth defects on infant morbidity and mortality and the importance of their surveillance, to review their causes, as well as to show how our academic community is

included in this monitoring. **METHODS:** a literature review was conducted in the Medline / PubMed and Scielo databases, including publications from January 2010 to May 2018, in Portuguese and English. The keywords used were: “birth defects”, “etiology”, “infant mortality”, “teratogens”, “congenital abnormalities”, “congenital defects”, “ECLAMC”, “genetics”. Also included were textbooks and relevant articles in the area, regardless the date of publication, as well as relevant electronic sites. Additionally, we describe the operation of the congenital defect monitoring program of the São Lucas Hospital of PUCRS, linked to the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). **RESULTS:** 971 articles were found using the keywords, from those 21 were used in the review. In the content of the review we include the known etiologies of the congenital defects, among which are the genetic, multifactorial, and physical, chemical and biological teratogens. These data are summarized in Tables 1-5 of this article. With regard to the monitoring of congenital defects, ECLAMC-PUCRS evaluated 3981 newborns from August 2016 to December 2017, and the observed malformation rate was 3.77%. **CONCLUSION:** Congenital defects are an important cause of morbidity and mortality in all countries, including Brazil. Understanding their etiologies contributes to the genetic counseling of families, to the establishment of prognosis and therapeutic interventions, as well as to their prevention.

Keywords: congenital malformations, teratogen, surveillance

INTRODUÇÃO

Os defeitos congênitos são erros de desenvolvimento presentes ao nascimento, incluindo qualquer alteração estrutural ou funcional congênita que traga algum prejuízo ao bem-estar físico, intelectual ou social do indivíduo. São exemplos de defeitos congênitos: defeitos cardíacos congênitos, defeitos de fechamento de tubo neural, lábio e palato fendidos, entre outros [1].

Sabe-se que os defeitos podem estar presentes em 2,5 a 6% dos nascimentos no mundo, são a maior causa de morte infantil e incapacidade nos países desenvolvidos e vêm se tornando uma crescente e importante causa de morte em países em desenvolvimento, como o Brasil, na chamada transição epidemiológica. Observa-se que as taxas globais da mortalidade infantil vêm mostrando uma diminuição na contribuição das infecções e da desnutrição, acompanhada por um aumento proporcional dos defeitos congênitos [2].

Nesse contexto, torna-se importante investigar a etiologia, usar ferramentas de diagnóstico e realizar o monitoramento qualificado dessas anormalidades congênitas, buscando medidas que possam contribuir para intervenções terapêuticas precoces e para a sua prevenção.

Este artigo tem por objetivo apresentar o impacto dos defeitos congênitos na morbimortalidade infantil e a importância da sua vigilância, bem como revisar suas causas e mostrar de que forma nossa comunidade acadêmica está inserida neste monitoramento.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed e Scielo, entre os dias 11 e 16 de maio de 2018, incluindo publicações de janeiro de 2010 até a data atual, em português e em inglês. As palavras-chave utilizadas nas revisões foram: “*birth defects*”, “*etiology*”, “*infant mortality*”, “*teratogens*”, “*congenital abnormalities*”, “defeitos congênitos”, “ECLAMC”, “genética”. A combinação das diferentes palavras será explicada nos resultados. Os critérios de inclusão foram: leitura do título e resumo avaliando-se se havia enquadramento com o objetivo da revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos que não falam de defeitos congênitos, mas sim de outras síndromes clínicas, exposição ou desfecho específico. Foram incluídos também na revisão livros-textos e artigos relevantes na área, independente da data de publicação, assim como endereços eletrônicos.

Adicionalmente, descrevemos o funcionamento do programa de monitoramento de defeitos congênitos do Hospital São Lucas da PUCRS, vinculado ao Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).

RESULTADOS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Utilizando-se o conjunto de descritores “birth+defects+etiology” na base de dados Medline/PubMed foram localizados 824 artigos, dos quais 12 foram selecionados e, destes, cinco foram utilizados. O conjunto de descritores “birth+defects+infant+mortality” na mesma base de dados resultou em 50 artigos; destes, quatro foram utilizados. A busca por “teratogens” e “congenital abnormalities” resultou em 94 artigos dos quais nove foram selecionados. Na plataforma Scielo, a busca por “defeitos” e refinando a busca por “congênitos” e “genética” resultou em três artigos.

CONTEÚDO DA REVISÃO

O nascimento de um bebê com defeito congênito pode gerar um custo psicossocial ao portador e familiares, assim como um custo para a saúde desses portadores e para as instituições, uma vez que pode levar a hospitalizações, procedimentos cirúrgicos, abortos espontâneos e até à morte. Em um levantamento de dados no período de 1995 a 2008, em nove países latino-americanos, a frequência de crianças com alguma malformação congênita foi de 2,7%. Nesse mesmo período, a frequência de nascidos malformados no Brasil foi de 14,8% [3].

O conhecimento da etiologia dos defeitos congênitos é de suma importância para o entendimento do prognóstico, possíveis tratamentos e aconselhamento genético, assim como permite avanços significativos na prevenção de malformações [4].

Apesar da importância do conhecimento da etiologia dos defeitos congênitos, muitos casos ainda permanecem com causas desconhecidas,

como pode ser visto na [Tabela 1](#). Supõe-se que as causas desconhecidas sejam complexas e devam envolver interações entre os padrões genéticos dos pais e os fatores ambientais que influenciam a gestação [5].

Em se tratando das causas identificadas, a maioria dos defeitos congênitos apresentam etiologia multifatorial [4,6-8]. Nesses casos, o ambiente materno interage com fatores genéticos, epigenéticos e hormonais, influenciando diversos processos metabólicos e vias de sinalização. Essa interação molda o ambiente de desenvolvimento do embrião e pode interagir com a genética dele, facilitando ou atrapalhando a embriogênese [7].

Fazem parte da etiologia de defeitos congênitos as alterações cromossômicas, as condições monogênicas, fatores ambientais, entre outros. Na [Tabela 1](#) estão descritas as frequências em diferentes estudos dessas etiologias. Como pode ser percebido, o quanto cada causa contribui para o surgimento de malformações varia de acordo com o estudo, demonstrando a importância dos programas de vigilância para o conhecimento de qual fator etiológico é relevante para cada população, como será discutido mais adiante.

ETIOLOGIA DOS DEFEITOS CONGÊNITOS

Quando se trata de causas conhecidas para um defeito congênito, a genética ocupa um lugar de destaque. As alterações genéticas que levam a síndromes de malformações múltiplas podem ser vistas como um *continuum*, desde mutações em um único gene, passando por deleções de um pequeno número de genes ligados (como as síndromes de gene contíguos) até as aneuploidias cromossômicas parciais ou de cromossomos inteiros. Nas três últimas situações, a mudança genética envolve o aumento ou diminuição da dosagem de muitos genes simultaneamente, sendo os genes remanescentes estrutural e funcionalmente normais. Entretanto, no primeiro caso (alterações monogênicas que seguem um padrão de herança mendeliano), os genes responsáveis podem estar alterados de diversas maneiras: afetando o nível, a especificidade e a regulação de suas expressões e da expressão de seus produtos gênicos [6].

Malformações congênitas isoladas também podem ser resultado de causas genéticas e não genéticas. Entretanto, é menos provável que resultem de anormalidades cromossômicas e deleções de genes contíguos do que as malformações múltiplas. Além disso, há evidências de que muitas malformações isoladas são multifatoriais, nas quais um ou muitos fatores de suscetibilidade genética se combinam com eventos aleatórios do desenvolvimento e com fatores ambientais para gerar o defeito congênito [6].

Com relação a fatores de risco envolvidos nas causas genéticas de malformações, está bem estabelecido que a idade materna avançada seja um fator de risco para o surgimento de aneuploidias, visto que aumenta as chances de erros da divisão meiótica envolvida na produção dos gametas femininos com o passar da idade.

Ainda vale lembrar que a presença de consanguinidade entre os pais é um fator relevante, pois as doenças autossômicas recessivas têm ocorrência maior quando há taxas elevadas de consanguinidade na população [8].

TERATOGÊNESE

As preocupações sobre as malformações congênitas têm chamado a atenção desde os primórdios da história da humanidade. No início do século XIX, foi criado o termo teratologia, que significa “o estudo dos monstros”. Há dois grandes marcos na teratologia humana. O primeiro, em 1941, foi o estabelecimento do vírus da rubéola como a causa de uma síndrome de desenvolvimento anormal com defeitos congênitos nos olhos, orelhas e coração. O segundo marco aconteceu 20 anos depois, no final dos anos 50, com a observação dos efeitos no desenvolvimento principalmente dos membros das crianças cujas mães utilizaram a talidomida como sedativo específico para mulheres grávidas. Naquela época, mais de dez mil crianças nasceram com focomelia. Essa catástrofe sensibilizou a comunidade em geral e médica para o perigo potencial de algumas substâncias e outros teratógenos ambientais que poderiam causar defeitos congênitos nos embriões em desenvolvimento [9,10]. Com as inúmeras pesquisas que

surgiram após o desastre da talidomida, a teratologia começou a ganhar sua devida importância. No ano de 2015, presenciamos na realidade brasileira uma epidemia do zika vírus (um exemplo de teratígeno biológico) e da microcefalia, que assustou a população e mobilizou a comunidade médica. O fenômeno mostrou a importância do monitoramento dos defeitos congênitos e o impacto psicossocial e econômico de um acompanhamento deficitário desses defeitos. Há fortes evidências de que esse vírus apresente uma transmissão vertical durante os três trimestres da gravidez, causando anomalias congênitas como a microcefalia [11].

Um teratígeno corresponde a um fator ambiental, que pode ser físico, mecânico, químico, biológico ou de qualquer estado de carência, que tem capacidade de produzir alterações estruturais e funcionais, bem como restrição de crescimento e morte do feto ou embrião [12,13].

FATORES BIOLÓGICOS

Os fatores biológicos estão relacionados com a ação de agentes infecciosos causadores de malformações. Na Tabela 2 estão listados os principais fatores biológicos que levam ao desenvolvimento de malformações congênitas. Os efeitos teratogênicos desses agentes não só podem estar associados com a inibição da mitose, efeitos citotóxicos ou um evento vascular disruptivo do embrião ou feto, como também ao processo de reparo que pode causar calcificação ou cicatrização [13]. Os microrganismos que podem causar malformações nos embriões ou fetos são capazes de atravessar a membrana placentária penetrando, assim, na circulação sanguínea do conceito em desenvolvimento [10].

FATORES FÍSICOS E MECÂNICOS

Os fatores físicos são correlacionados com fenômenos físicos que podem induzir a anomalias congênitas e os fatores mecânicos são resultantes de pressões intrauterina anormais impostas ao feto que podem levar a deformações. A radiação ionizante (Raio X) é uma classe de

radiação caracterizada por ondas de alta frequência, usada em diagnósticos de imagem e em terapias. Essas ondas eletromagnéticas possuem energia suficiente para provocar ionização e conseqüentemente danos teciduais [14]. Vale a ressalva de que esses fatores dependem tanto da dose quanto do momento do desenvolvimento em que o conceito foi exposto; portanto, podem apresentar conseqüências bastante diversificadas. Segundo Carlson e colaboradores, vários estudos foram realizados sobre o efeito teratogênico de extremos de temperaturas, de diferentes concentrações de gases atmosféricos e de outros agentes físicos em animais experimentais, mas evidências relacionadas com esses fatores em humanos são ainda bastante controversas [9]. A Tabela 3 apresenta diversos fatores físicos e mecânicos teratogênicos e suas conseqüências.

FATORES QUÍMICOS

Fatores químicos são uma longa lista de agentes que, por mecanismos químicos, levam a malformações congênitas. Devido à grande diversidade de vias embriológicas, receptores de membrana e mecanismos de ação destes agentes químicos, seus efeitos e os órgãos afetados variam significativamente. Existe um consenso de que o momento mais crítico para a teratogênese é o que corresponde ao período de organogênese (quarta a oitava semana de desenvolvimento embriológico); porém, ao longo de toda a gestação o conceito pode ser afetado [9,10]. O exemplo de maior notoriedade deste grupo é a talidomida, que já foi citado anteriormente. Entretanto, vários outros fármacos que foram utilizados para tratamentos de doenças durante a gravidez também podem causar efeito teratogênico; bem como outros exemplos presentes na clínica médica: uso de drogas recreativas, como tabaco e nicotina, álcool, cannabis e cocaína [13].

Com relação aos medicamentos, para auxiliar na escolha da melhor opção terapêutica em pacientes grávidas, foram desenvolvidas categorizações de risco na gravidez baseados nos dados da literatura. A classificação mais conhecida é a utilizada pela *Food and Drugs Administration (FDA)*

que categoriza os medicamentos em A, B, C, D e X, de acordo com o nível de danos que o fármaco representa ao conceito (Brasil, 2010). A Tabela 4 apresenta os principais fatores químicos que induzem a malformações e suas consequências.

IMPACTO DOS DEFEITOS CONGÊNITOS NA MORBIMORTALIDADE INFANTIL

Em todo mundo, as malformações congênitas já estão incluídas entre as principais causas de mortalidade infantil [15], chegando a ser o principal fator em países desenvolvidos. Nos EUA, por exemplo, elas são responsáveis por aproximadamente 20% das mortes infantis. No Brasil, desde o ano 2.000 são consideradas a segunda principal causa de morte nesse grupo [16]. Acredita-se que um em cada 33 nascidos vivos apresenta algum tipo de defeito congênito, com uma estimativa de 3,2 milhões de recém-nascidos afetados por ano. Além disso, em 2013, mostrou-se que cerca de 276.000 recém-nascidos morrem antes de um mês de vida todos os anos em decorrência de anomalias do desenvolvimento [1]. Dessas anomalias, mais da metade permanece com causas desconhecidas, o que pode incluir doenças poligênicas, causas multifatoriais (interações gene-ambiente), alterações de desenvolvimento espontâneas e interações sinérgicas com teratógenos. Como já mencionado anteriormente, uma parcela reduzida apresenta como causa, padrões de herança genética reconhecível ou fatores ambientais identificáveis, como a exposição a teratógenos [6].

A morbimortalidade entre crianças com defeitos congênitos é significativa e os custos com saúde são altos. Em 2004, os custos com hospitalizações desse tipo nos EUA foram de aproximadamente 2,6 bilhões de dólares. Ademais, as incapacidades geradas por tais anomalias do desenvolvimento ocorrem com frequência e geram grande impacto tanto para os indivíduos, como para a sociedade como um todo [17]. Entretanto, para que tenhamos uma ideia do tamanho do impacto das malformações do desenvolvimento na quantidade de óbitos até um ano

de idade, é necessária a implementação de programas de vigilância capazes de monitorar adequadamente a sua frequência, assim como suas variações no tempo e no espaço [18,19].

VIGILÂNCIA DOS DEFEITOS CONGÊNITOS

No Brasil, existe o SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos), desenvolvido pelo DATASUS, que visa unir informações epidemiológicas referentes aos nascimentos informados em todo o território nacional e incluir dados a respeito de defeitos congênitos. Sua implantação ocorreu de forma lenta e gradual em todas as Unidades da Federação e ainda acredita-se haver uma taxa menor do que a esperada devido aos subdiagnósticos [15].

Na América Latina, existe o ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas), que funciona desde 1967 [20]. Inicialmente, era limitado a Buenos Aires e, gradualmente, foi sendo aderido por outros países da América Latina, inclusive o Brasil. O ECLAMC é um programa de pesquisa clínica e epidemiológica das malformações congênitas que considera nascimentos hospitalares. Foi criado para a pesquisa de fatores de risco para o desenvolvimento de defeitos congênitos, sendo sua metodologia caso-controle. Visto que a maioria das anomalias congênitas (em torno de 50%) não têm fatores predisponentes conhecidos, a finalidade do ECLAMC é a prevenção por meio da pesquisa [21].

No Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS), em agosto de 2016, foi implantado um programa de vigilância ligado ao ECLAMC, com suas devidas adaptações locais. Esse programa tem objetivo de gerar dados para a pesquisa de fatores de risco para malformações congênitas em nosso meio (CAEE: 68577717.0.0000.5336, parecer CEP-PUCRS no. 2.260.896); contribuir para a formação acadêmica e científica dos alunos da Escola de Medicina da PUCRS; aprimorar a detecção e o diagnóstico etiológico dos recém-nascidos com alterações do desenvolvimento no HSL-PUCRS; apresentar dados e relatos de caso em eventos científicos da área; e contribuir para a prevenção de anomalias através da educação da nossa comunidade.

Diariamente, são examinados, por acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS, os nascidos vivos nesse hospital: aqueles portadores de malformações congênitas são registrados por meio do preenchimento de uma ficha a partir de entrevista com a mãe. Para cada malformado, faz-se um controle (nascimento seguinte normal e do mesmo sexo) utilizando-se a mesma ficha. Além disso, são feitos censos diários com informações a respeito dos nascimentos de todos os recém-nascidos (idade materna, idade gestacional, tipo de parto, número de gêmeos, peso ao nascimento, sexo, número de malformados, natimortos e óbitos).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO DE DEFEITOS CONGÊNITOS

As medidas de prevenção aos defeitos congênitos podem ocorrer em três momentos [22] e incluem iniciativas governamentais e não governamentais, como programas de triagem e serviços informativos.

É de extrema importância observar as etapas de prevenção, pois muitos defeitos congênitos serão sintomáticos apenas depois do nascimento (como defeitos enzimáticos) [22]. A prevenção primária ocorre antes da concepção. Ela inclui: a utilização do ácido fólico, que é administrado, no mínimo, um mês antes da gestação (a fortificação da farinha de trigo e de milho com ácido fólico é obrigatória, de forma a reduzir a ocorrência de defeitos no fechamento do tubo neural) [22]; a imunização materna contra rubéola, para evitar Síndrome da Rubéola Congênita, sarampo e caxumba – tríplice viral; além da prevenção e, quando disponível, o tratamento de qualquer infecção materna existente, por exemplo, toxoplasmose, sífilis, zika. Ainda é fundamental informar a relação entre condições recessivas e consanguinidade, para evitar a ocorrência destas ou realizar o diagnóstico precoce e fornecer tratamento adequado [23].

A prevenção secundária é realizada durante a gestação e envolve principalmente os cuidados com os teratógenos. Os grupos de teratógenos já foram abordados no texto e os teratógenos conhecidos estão descritos nas tabelas 2, 3 e 4. Para mais informações sobre agentes tera-

togênicos recomendamos acessar as seguintes fontes: TERIS (disponível em <http://depts.washington.edu/terisweb/teris/>); Reprotox (disponível em www.reprotox.org) e o Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT, disponível em www.gravidez-segura.org).

A prevenção terciária ocorre após o nascimento e está associada a iniciativas como o Programa Nacional de Triagem Neonatal [22]. A Triagem Metabólica (“teste do pezinho”), iniciada em 2001, foi implementada em três fases: fase I - fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; fase II - doença falciforme e outras hemoglobinopatias; fase III - fibrose cística. Em 2012 foi adicionada a fase IV, que identifica hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase [24].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os defeitos congênitos são uma causa importante de morbimortalidade em todos os países, inclusive o Brasil. A compreensão da sua etiologia contribui para o aconselhamento genético das famílias, para o estabelecimento do prognóstico e intervenções terapêuticas, assim como para a busca de causas e, dessa forma, a sua prevenção.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. [Cited 2018 May 10]. Available from: www.who.int
- Bhude P, Gund P, Kar A. Prevalence of Congenital Anomalies in an Indian Maternal Cohort: Healthcare, Prevention, and Surveillance Implications School of Health Sciences. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166408. DOI: 10.1371/journal.pone.0166408.
- Nazer HJ, Cifuentes OL. Malformaciones congénitas en Chile y Latino America: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev Med Chile*. 2011;139(1):72-78. DOI: /S0034-98872011000100010.
- Toufaily MH, Westgate MN, Lin AE, Holmes LB. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Research*. 2018;110:87-91. DOI: 10.1002/bdr2.1105.

Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 2017;357:j2249. DOI: 10.1136/bmj.j2249.

Epstein CJ; Erickson RP; Wynshaw-Boris AJ. Inborn errors of development: The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. New York: Oxford University Press; 2004. p. 3-4.

Weber DM, MacLeod SL, Bamshad MJ, Shaw GM, Finnell RH, Shete SS, Witte JS, Erickson SW, Murphy LD, Hobbs C. Developments in our understanding of the genetic basis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):680-691. DOI: 10.1002/bdra.23385.

Castillo-Cadena J, Mejia-Sanchez F, López-Arriaga JA. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. *Environ Sci Pollut Res*. 2017;24:7662-7667. DOI: 10.1007/s11356-017-8429-3

Carlson, B. M. *Embriologia humana e biologia do desenvolvimento*. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. 520pp.

Moore, K.L., Persaud, T.V.N. *Embriologia Clínica*. 10a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 552pp.

Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, Horovitz DD, Pessoa AL, França GV, García-Alix A, Doriqui MJ, Wanderley HY, Sanseverino MV, Neri JJ, Pina-Neto JM, Santos ES, Verçosa I, Cernach MC, Medeiros PF, Kerbage SC, Silva AA, van der Linden V, Martelli CM, Cordeiro MT, Dhalia R, Vianna FS, Victora CG, Cavalcanti DP, Schuler-Faccini L; Zika Embryopathy Task Force-Brazilian Society of Medical Genetics ZETF-SBGM. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):841-857. DOI: 10.1002/ajmg.a.38170.

Leite JCL, Schüller-Faccini L. Defeitos congênitos em uma região de mineração de carvão. *Rev Saúde Pública* 2001;35(2):136-141.

Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(2):99-114.

Običan S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):150-69. DOI: 10.1002/ajmg.c.30310.

Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Portal da Saúde Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC). Brasília; 2009. [Cited 2018 May 10]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>

Nascimento TM, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AA, Faccini LS. Teratogens: a public health issue – a Brazilian overview Genetics and Molecular Biology. *Genet Mol Biol.* 2017; 40(2):387-397. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0179.

Almli LM, Alter CC, Russell RB, Tinker SC, Howards PP, Cragan J, Petersen E, Carrino GE, Reefhuis J. Association Between Infant Mortality Attributable to Birth Defects and Payment Source for Delivery. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(3):84-87. DOI: 10.15585/mmwr.mm6603a4.

International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. The World Birth Defects Day 2017. [Cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.icbdsr.org>

Mwalili A.M; Yang W. Birth Defects Surveillance in the United States: Challenges and Implications of International Classification of Diseases. *Int Sch Res Notices.* 2014;2014:212874. DOI: 10.1155/2014/212874.

Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. [Cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.eclamc.org>

Castilla EE, Oriolli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet.* 2004;7(2-3):76–94. DOI: 10.1159/000080776

Horovitz DDG, Llerena JC JR, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad. Saúde Pública.* 2005;21(4):1055-1064.

Cabral-Oliveira F. Defeitos Congênitos – tópicos relevantes. *Gazeta Médica da Bahia.* 2007; 77(1):S32-S39.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

TABELAS

Tabela 1: Frequência das diferentes etiologias de defeitos congênitos

Etiologia do defeito congênito	Frequência	População estudada	Referência
Multifatorial	20,8%	Estados Unidos	[4]
	69%	Rural do México	[8]
	47%	Urbana do México	[8]
Anormalidades cromossômicas	11,8%	Estados Unidos	[4]
	2%	Rural do México	[8]
	2,8%	Urbana do México	[8]
	15,3%	Estados Unidos	[5]
Fatores ambientais	3,4%	Estados Unidos	[4]
Mutações em um único gene (monogênica)	1,6%	Estados Unidos	[4]
	28%	Rural do México	[8]
	18,3%	Urbana do México	[8]
	3,8%	Estados Unidos	[5]
	Disrupção vascular	1,5%	Estados Unidos

Síndromes de malformações	1,2%	Estados Unidos	[4]
Complicações em gestações de gêmeos idênticos	0,5%	Estados Unidos	[4]
	0,3%	Estados Unidos	[5]
Causas desconhecidas	51,5%	Estados Unidos	[4]
	79,8%	Programa de vigilância de Utah (EUA)	[5]

Tabela 2: Principais fatores biológicos relacionados com malformações congêntas

PERÍODO CRÍTICO	ÓRGÃOS MAIS SENSÍVEIS	ANOMALIAS CONGÊNITAS	CONSEQUÊNCIAS GENERALIZADAS NO DESENVOLVIMENTO
Rubéola			
Até a 12ª semana	Coração	Anomalias cardíacas	Retardo de crescimento, aborto, natimorto, restrição de crescimento intrauterino
	Cérebro	Retardo mental, microcefalia, paralisia cerebral	
	Ouvidos	Perda de audição neurosensorial	
	Olhos	Cataratas, glaucoma, retinite, microftalmia	

Citomegalovírus			
1º trimestre	Fígado	Icterícia e hepatoesplenomegalia	Hidropisia fetal não imune, restrição de crescimento, petéquias
	Baço	Hepatoesplenomegalia	
	Órgãos hematopoiéticos	Trombocitopenia	
	Ouvidos	Ao longo prazo perda de audição neurossensorial	
	Cérebro	Ao longo prazo podem ocorrer convulsões	
Varicela			
Até a 13 semana	Membro	Hipoplasia de membros, paralisia dos membros, atrofia muscular, cicatrizes	Morte fetal intra-uterina, aborto espontâneo, polidrâmnio, hidropisia
	Cérebro	Atrofia cortical, retardo psicomotor, microcefalia	
	Olhos	Catarata, coriorretinite, microftalmia	

Herpes Vírus			
-	Pele	Cicatrizes e vesículas na pele	Infecção disseminada e questionável restrição do crescimento uterino
	Cérebro	Hidranencefalia e microcefalia	
Sarampo			
-	-	-	Aborto espontâneo e nascimento prematuro
Parvovírus B19			
Até a 20 semana	Coração	Miocardite	Hidropsia, morte fetal e aborto espontâneo
	Olhos	Anormalidades de oculares	

Sífilis			
	Ossos	Osteocondrite, tíbia em “Lâmina de Sabre”	<p>Hidropisia, restrição de crescimento intrauterino, lesões de pele, rinite.</p> <p>Na sífilis latente precoce pode ocorrer natimortos, aborto, parto prematuro.</p>
	Fígado	Hepatoesplenomegalia e icterícia	
	Baço	Hepatoesplenomegalia	
	Sangue	Anemia	
	Olhos	Corioretinite	
	Dentes	Dentes de Hutchinson	
	Ouvido	Surdez	
	Cérebro	Hidrocefalia e retardo mental	
	Face	Mandíbula protuberante e frontal, nariz em “sela”	
Listeria			
			<p>Natimorto, parto prematuro, aborto tardio</p>

Toxoplasmose			
Todos os trimestres	Coração	Calcificações periventriculares e ventriculomegalia	Convulsões, febre, ascites e erupção cutânea
	Cérebro	Retardo mental, hidrocefalia e microcefalia	
	Olhos	Coriorretinite	
	Fígado	Hepatoesplenomegalia	
	Baço	Hepatoesplenomegalia	
ZIKA			

Adaptado de [11,13,14]

Tabela 3: Principais fatores químicos relacionados com malformações congênitas

AGENTES	PERÍODO CRÍTICO	ÓRGÃOS MAIS SENSÍVEIS	ANOMALIAS CONGÊNITAS	CONSEQUÊNCIAS GENERALIZADAS NO DESENVOLVIMENTO
FÁRMACOS				
Talidomida	21 - 36 dias pósfecundação	Membros	Meromelia, focomelia	-
		Trato gastrointestinal	Atresia duodenal e esofágica	
		Crânio	Anormalidades da orelha externa e anormalidades em nervos cranianos	
		Rim	Agenesia renal	
		Coração	Tetralogia de Fallot	

Hormônios Sexuais (andrógenos e progesterona)		Genitálias	Masculinização (fem) e feminização (masc) de genitálias; hipospádia	Sem dados suficientes
		Coração	Anormalidades cardíacas	
Isotretinoína	Antes ou nos primeiros 28 dias	Sistema nervoso	Hidrocefalia, alterações na coluna vertebral e anormalidades no sistema nervoso central	Abortos
		Membros	Alterações nos membros	
		Coração	Malformações conotruncais	
		Face	Baixa implantação da orelha, micrognatia, depressão da ponte nasal	

Metotrexato	Entre 4-12 semana de gestação	Sistema nervoso	Meningoencefalocele, hidrocefalia, anencefalia, ossificação incompleta do crânio	Abortos
		Membros	Malformações nos membros	
Varfarina	Entre a 6-9 semana	Face	Hipoplasia nasal, atrofia óptica, epífises pontilhadas	Abortos
		Sistema nervoso	Anormalidades nervosas	
Carbamazepina	Sem dados suficientes	Crânio	Defeitos craniofaciais	Abortos
		Unhas	Hipoplasia das unhas	

Meclofenolato	Sem dados suficientes	Face	Fissuras faciais	Abortos
		Orelha	Várias anormalidades na orelha	
		Coração	Defeitos conotrunciais	
Misoprostol	Primeiro trimestre	Sistema nervoso	Anormalidades craniais e exposição da dura-máter	Abortos
Inibidores da ECA	Segundo e terceiro trimestre	Rins	Displasia renal, insuficiência renal	Restrição do crescimento intrauterino oligodramnio, morte
		Crânio	Hipocalvária	

DROGAS RECREATIVAS LÍCITAS				
Álcool	Desde o início da gravidez	Crânio	Microcefalia, hidrocefalia	Síndrome do álcool fetal
		Face	Defeitos no lábio superior	
		Coração	Defeitos septais cardíacos	
		Cérebro	Disgenesia cerebral, anormalidades no corpo caloso e no cerebelo.	
Cafeína	-	-	Não há dados suficientes, embora existam estudos (4)	-
Tabaco e Nicotina (tabagismo)	Sem dados suficientes	Crânio	Microcefalia	Retardo de crescimento intrauterino, aumento de mortalidade
		Trato urinário	Anomalias no trato urinário	

DROGAS RECREATIVAS ILÍCITAS				
Cocaína	Sem dados suficientes	Sistema nervoso	Microcefalia distúrbios, neurocomportamentais, infarto cerebral	Retardo do crescimento intrauterino;
		Trato urinário	Anomalias urogenitais	prematuridade
LSD	Sem dados suficientes	Membros, articulações	Defeitos em membros, artrogrípese	Sem dados suficientes
		Olhos	-	
		Sistema nervoso central	-	
Cannabis	Desde o primeiro semestre	Sem dados suficientes	Malformações relatadas, embora sem conclusões	Baixo peso ao nascer
POLUIÇÃO				
Carvão	-	-	Efeitos carcinogênicos e mutagênicos	-
Agrotóxicos	-	-	Estudos sugerem associação com malformações	-

Fonte: Adaptado de [10,13, 14.]

Tabela 4: Principais fatores físicos e mecânicos relacionados com mal-formações congênitas

PERÍODO CRÍTICO	ÓRGÃOS MAIS SENSÍVEIS	ANOMALIAS CONGÊNITAS	CONSEQUÊNCIAS GENERALIZADAS NO DESENVOLVIMENTO
AGENTE: ALTOS NÍVEIS DE RADIAÇÃO IONIZANTE			
Sem dados suficientes	Sistema nervoso	Microcefalia; retardamento mental; espinha bífida	Retardo do crescimento
	Sistema esquelético	Anomalias esqueléticas	
	Olhos	Cataratas	
AGENTE: CAMPOS ELETROMAGNÉTICOS			
-	-	Não há evidências suficientes em campos de baixa incidência	-
AGENTE: ONDAS DE ULTRASSOM			
-	-	Não há evidências	-

AGENTE: FATORES MECÂNICOS			
-	Membros	Deformação dos membros induzida mecanicamente	Sem dados suficientes

Adaptado de [13,14]

Tabela 5: Resultados ECLAMC- PUCRS de agosto de 2016 a dezembro de 2017.

	N	%	N/mês
Nascimentos	3981	100	234,2
Mortes	34	0,85	2
Defeitos congênitos	150	3,77	8,8