

## Malformações congênicas em crianças nascidas de mães expostas ao tabagismo e/ou alcoolismo: uma revisão literária

### *Congenital malformations in children born to mothers exposed to smoking and/or alcoholism: a literary review*

Marcela Portela Rezende Rufino<sup>1</sup>, Gabriela Vieira de Sousa<sup>1</sup>, Camila Galdino Sales Sousa<sup>1</sup>,  
Maria Auxiliadora Silva Oliveira<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Ina – UNINTA. Membro da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada à Histologia – LAEH. <sup>2</sup> Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Ina – UNINTA. Membro da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada à Histologia – LAEH

#### Resumo

**Introdução:** drogas lícitas, tais como fumo e álcool, quando utilizadas por mulheres durante a gestação, são consideradas como potentes teratogênicos, comprometendo assim o desenvolvimento normal de órgãos e/ou sistemas do feto. **Objetivo:** objetivou-se no presente estudo, realizar um apanhado na literatura que exponha a relação de ocorrências de malformações congênicas em crianças nascidas de mães usuárias das drogas citadas. **Metodologia:** para tanto foi realizado busca sistemática e integrativa nas bases de dados *PubMed Central*: PMC, *Science Direct* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos utilizados para a busca em português foram “Álcool”, “Fumo” e “Tabaco” associadas à “Malformações Congênicas”; em inglês, “Alcohol”, “Tobacco”, “Cigarette Smoke” e “Congenital Abnormalities”. **Resultados:** foram selecionados 26 artigos que trataram do assunto. Destes, 08 relatavam consumo das duas drogas, 17 descreviam uso só de cigarros e 01 somente de álcool. Foi apontado defeitos congênicos tais como: cardíacos, cerebral, lábio leporino, respiratório, criptorquidia, psicomotor, hipodontia, membros, fissura oropalatina, distúrbios do tubo neural, microtia, pé torto, hérnia diafragmática. **Conclusão:** os achados favoreceram a associação direta entre as drogas lícitas, cigarro e álcool, com diversas malformações durante o desenvolvimento embrionário.

**Palavras-chave:** Anomalias Congênicas. Drogas lícitas. Gestação.

#### Abstract

**Introduction:** licit drugs, such as smoking and alcohol, when consumed by women during pregnancy, are considered to be potent teratogens, thereby compromising the normal development of fetal organs and / or systems. **Objective:** the objective of this study was to make a survey in the literature that exposes the relation of occurrences of congenital malformations in children born to mothers who used the mentioned drugs. **Methodology:** for that, a systematic and integrative search was performed in *PubMed Central* databases: PMC, *Science Direct* and *Virtual Health Library* (VHL). The terms used for the Portuguese search were “Alcohol”, “Smoke” and “Tobacco” associated with “Congenital Malformations”; in English, “Alcohol”, “Tobacco”, “Cigarette Smoke” and “Congenital Abnormalities”. We selected 26 articles that dealt with the subject. **Results:** of these 08 they consumed the two drugs, 17 made use of only cigarettes and 01 was consuming only alcohol. Congenital defects such as: cardiac, cerebral, cleft lip, respiratory, cryptorchidism, psychomotor, hypodontia, limbs, oropalatine fissure, neural tube disorders, microtia, crooked foot, diaphragmatic hernia. **Conclusion:** the findings favored the direct association between licit drugs, cigarettes and alcohol, with several malformations during embryonic development. **Keywords:** Congenital abnormalities. Licit drugs. Gestation.

#### INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil constitui um importante indicador de saúde de um país, já que é um reflexo da qualidade e acesso a serviços de saúde, das condições socioeconômicas, das práticas de saúde pública, bem como da própria saúde da mulher. Analisando as causas de mortalidade infantil, observa-se, nos últimos anos, uma diminuição da taxa total de óbitos por causas infecciosas e, em contrapartida, aumento da proporção de mortes

atribuíveis às malformações congênicas. Entre os possíveis causadores dessas malformações, além de fatores ambientais, encontram-se drogas como álcool e fumo.<sup>1</sup>

Nas mulheres, o hábito de fumar reduz a fertilidade, aumenta a probabilidade de doenças cardiovasculares e representa riscos à saúde do feto e do recém-nascido, como a maior chance de baixo peso ao nascer e óbito perinatal.<sup>2</sup> Diante desses riscos a gravidez constitui um período favorável ao desenvolvimento de programas de prevenção e de promoção à saúde, em especial à cessação do hábito de fumar, devido ao contato frequente com profissionais da área da saúde e à preocupação da mãe em relação à saúde do seu filho.<sup>3</sup>

**Correspondente/Corresponding:** \*Maria Auxiliadora Silva Oliveira – End: R. Cel. Antonio Rodrigues Magalhães, Bairro D. Expedito Lopes, 359, Sobral – CE  
Tel: (88) 3112-3500 – E-mail: myresearchbio@hotmail.com

O fumo pode acarretar diversas consequências ao conceito, dentre as quais o baixo peso, anomalias placentárias, prematuridade, maiores taxas de aborto, aumento na mortalidade infantil e retardo no crescimento pós-natal.<sup>4</sup>

Já em relação ao uso e abuso de álcool no período próximo à concepção e ao longo da gestação, vem ganhando interesse da comunidade científica desde a sistematização da Síndrome de Alcoolismo Fetal na década de 1970.<sup>5</sup> As repercussões diretas do problema para o feto e recém-nascido também são variadas.<sup>6</sup>

Os danos pré-natais podem ser citotóxicos ou mutagênicos. No 1º trimestre, observa-se risco de malformações e dimorfismo facial, pois se trata de fase crítica para a organogênese; no 2º semestre, elevada incidência de abortos espontâneos; e, no 3º trimestre, acometimento do sistema nervoso, como o cerebelo, o hipocampo e o córtex pré-frontal. Pode ainda ocasionar retardo no crescimento intrauterino, descolamento prematuro de placenta, hipertonia uterina e trabalho de parto prematuro.<sup>7</sup>

Ainda são escassos, no Brasil, estudos que avaliam os riscos teratogênicos potenciais aos quais a nossa população possa estar exposta. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura afim de avaliar o potencial teratogênico que o uso de álcool e fumo têm sobre o desenvolvimento fetal.

## METODOLOGIA

Foi conduzida uma busca sistemática e integrativa nas bases de dados *PubMed* Central: PMC, *Science Direct* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos utilizados para a busca em português foram “Álcool”, “Fumo” e “Tabaco” associadas à “Malformações Congênitas”; em inglês, “Alcohol”, “Tobacco”, “CigaretteSmoke” e “CongenitalAbnormalities”.

Para seleção dos artigos foram estabelecidos critérios de inclusão para a leitura dos resumos, a saber: a) publicações com limite inferior de data até o ano de 2013; b) resumo disponível; c) citação no mesmo resumo do potencial teratogênico do fumo e do consumo de álcool; d) publicação em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão, neste momento, foram: a) os artigos de revisão de literatura; b) cartas e editoriais; c) relatos de casos.

Os artigos foram avaliados de forma independente por dois revisores, que retiraram artigos duplicados nas

bases. Para facilitar a interpretação de cada um dos artigos selecionados, os mesmos foram organizados de acordo com os seguintes itens: ano de publicação; tipo de estudo; se as malformações eram em seres humanos ou animais; tipos de malformações congênitas; tempo de fumo e/ou consumo de álcool; carga tabágica e de álcool e trimestre gestacional que ocorreu o surgimento da malformação. Posteriormente esses dados foram comparados, compilados e discutidos.

## RESULTADOS

A partir das pesquisas realizadas nas bases de dados, foram encontrados 66 artigos no *Science Direct*, posteriormente a inserção dos critérios de inclusão. Destes, após leitura de título e resumo, foram excluídos 49 por fuga ao tema e 2 por serem revisões de literatura, restando 15 artigos para melhor apreciação.

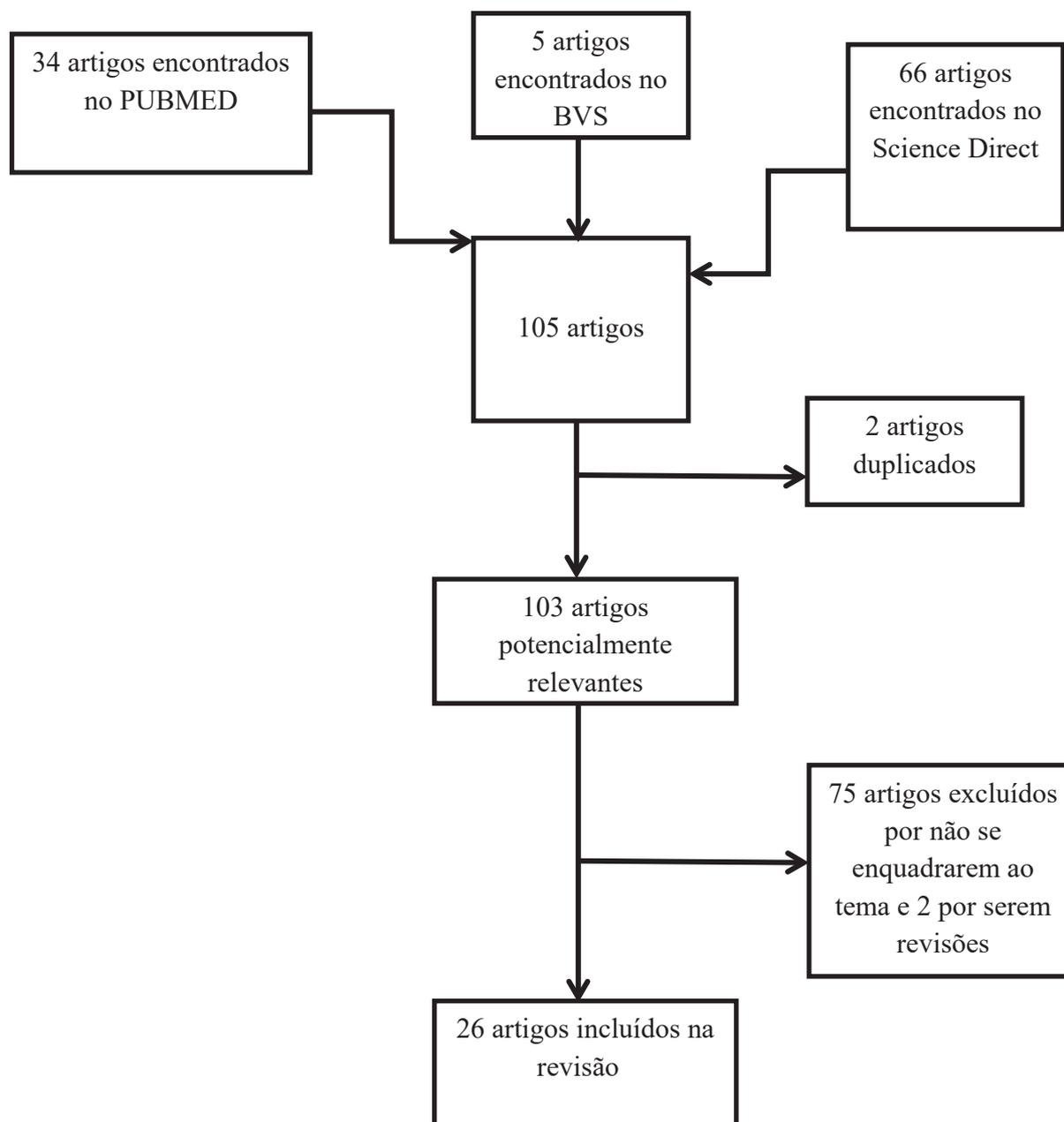
Em relação a base de dados do *PubMed*, foram obtidos 34 resultados, destes após avaliação de título e resumo foram excluídos 23 por não corresponderem ao objetivo do estudo, ficando 11 artigos que se adequaram ao estudo. No BVS foram encontrados 5 artigos que respeitavam os critérios de inclusão, destes apenas 2 se enquadravam na temática, mas foram excluídos por já estarem contemplados em outra base de dados.

Diante dos resultados obtidos, foram selecionados 26 estudos, utilizados para embasamento da revisão atual. (Ver Figura 1)

Dentre as anormalidades congênitas secundárias ao uso de álcool e cigarro na gestação foram observadas: a) Malformações cardíacas, b) Fissuras Orofaciais, c) Defeitos no tubo neural, d) Outras malformações, como Criptorquidismo, Malformações no Trato Respiratório, Anormalidades do Desenvolvimento Psicomotor, Hipodontia, entre outros. Entre as drogas lícitas mais observadas nos estudos em questão, o cigarro demonstrou maior frequência em relação ao álcool.

A maioria dos resultados encontrados foram referentes a malformações congênitas cardíacas e fissuras orofaciais causadas pelo uso do cigarro na gestação, sem especificar em que momento da gestação essas alterações cardíacas e orofaciais ocorreram. As características gerais das 26 publicações incluídas são demonstradas na Tabela 1.

**Figura 1** – Identificação e seleção dos artigos para a revisão sistemática sobre Malformações congênitas em crianças nascidas de mães expostas ao tabagismo e/ou alcoolismo (2013 a 2017).



Fonte: Dados da Pesquisa

**Tabela 1** – Características dos estudos sobre Malformações congênitas em crianças nascidas de mães expostas ao tabagismo e/ou alcoolismo (2013 a 2017).

Título do Artigo (Referência)	Base	Ano	Humanos/ Animais	Tipo de malformações	Tipo de Exposição
Does maternal environmental tobacco smoke interact with social-demographics and environmental factors on congenital heart defects. <sup>8</sup>	Science Direct	2018	Humanos	Cardíaca	Cigarro
Pregnancy Survey of Smoking and Alcohol Use in South Dakota American Indian and White Mothers. <sup>9</sup>	Science Direct	2018	Humanos	Nãoespecificada	Cigarro e Álcool
Differential correlations between maternal hair levels of tobacco and alcohol with fetal growth restriction clinical subtypes. <sup>10</sup>	Science Direct	2018	Humanos	Não especificada	Cigarro e Álcool
Neurobehavioral phenotype of C57BL/6J mice prenatally and neonatally exposed to cigarette smoke. <sup>11</sup>	Science Direct	2013	Ratos	Função Cerebral	Cigarro
Non-inheritable risk factors during pregnancy for congenital heart defects in offspring: A matched case-control study. <sup>12</sup>	Science Direct	2018	Humanos	Cardíaca	Cigarro e Álcool
Cigarette smoke induces proteasomal-mediated degradation of DNA methyltransferases and methyl CpG-/CpG domain-binding proteins in embryonic orofacial cells. <sup>13</sup>	Science Direct	2015	Humanos	LábioLeporino	Cigarro
Respiratory disease in pregnancy. <sup>14</sup>	Science Direct	2015	Humanos	Respiratório	Cigarro
Risk of Congenital Heart Defects in the Offspring of Smoking Mothers:A Population-Based Study. <sup>15</sup>	Science Direct	2015	Humanos	Cardíaca	Cigarro
Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study. <sup>16</sup>	Science Direct	2016	Humanos	TumoresCerebrais	Cigarro
Impaired serum inhibin-B and number of germ cells in boys with cryptorchidism following heavily gestational maternal smoking. <sup>17</sup>	Science Direct	2018	Humanos	Criptorquidismo	Cigarro
Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. <sup>18</sup>	Science Direct	2018	Humanos	Não Especificado	Cigarro
Congenital malformations of pediatric surgical interest: Prevalence, risk factors, and prenatal diagnosis between 2005 and 2012 in the capital city of a developing country. Bogotá, Colombia. <sup>19</sup>	Science Direct	2014	Humanos	Múltiplas	Cigarro e Álcool
Prenatal smoking exposure, measured as maternal serum cotinine, and children's motor developmental milestones and motor function: A follow-up study. <sup>20</sup>	Science Direct	2016	Humanos	Alterações no desenvolvimento psicomotor	Cigarro
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as determinants of various anthropometric measures of birth outcome. <sup>21</sup>	Science Direct	2013	Humanos	Múltiplas	Cigarro
Association of Fatty Acid Ethyl Esters in Meconium and Cognitive Development during Childhood and Adolescence. <sup>22</sup>	Science Direct	2014	Humanos	Desordens do espectro alcoólico fetal	Álcool
Maternal Smoking during Pregnancy IsAssociated with Offspring Hypodontia. <sup>23</sup>	PubMed	2017	Humanos	Hipodontia	Cigarro
Maternal Periconceptional Exposure to Cigarette Smoking and Congenital Limb Deficiencies. <sup>24</sup>	PubMed	2013	Humanos	Deficiências Congênitas dos Membros	Cigarro
Maternal Snuff Use and Smoking and the Risk of Oral Cleft Malformations – A Population-Based Cohort Study. <sup>25</sup>	PubMed	2014	Humanos	Malformações da Fenda Oral	Cigarro
Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. <sup>26</sup>	PubMed	2015	Humanos	Múltiplas	Cigarro
Passive Smoke Exposure as a Risk Factor for Oral Clefts—A Large International Population-Based Study. <sup>27</sup>	PubMed	2016	Humanos	Fissurasorais	Cigarro
Partner cigarette smoking and risk of neural tube defects among infants of non-smoking women in northern China. <sup>28</sup>	PubMed	2013	Humanos	Defeitos do tubo neural	Cigarro
Risk Factors and Demographics for Microtia in South America: A Case–Control Analysis. <sup>29</sup>	PubMed	2013	Humanos	Microtia	Cigarro e Álcool
Cigarette smoke induces proteasomal-mediated degradation of DNA methyltransferases and methyl CpG-/CpG domain-binding proteins in embryonic orofacial cells. <sup>30</sup>	PubMed	2015	Humanos	Degradação mediada por proteossoma de DNA	Cigarro
Maternal Cigarette, Alcohol, and Coffee Consumption in Relation to Risk of Clubfoot. <sup>31</sup>	PubMed	2015	Humanos	Pétorto	Cigarro e Álcool
Evaluation of the association of polymorphisms in EYA1, environmental factors, and non-syndromicorofacial clefts in Western Han Chinese. <sup>32</sup>	PubMed	2015	Humanos	Fissuras orofaciais	Cigarro e Álcool
Maternal medical and behavioral risk factors for congenital diaphragmatic hernia. <sup>33</sup>	PubMed	2014	Humanos	Hérnia diafragmática congênita	Cigarro e Álcool

Fonte: Dados da Pesquisa

## DISCUSSÃO

### Malformações Cardíacas

A exposição ao tabaco é um fator de risco bem estabelecido para insuficiência placentária e hipóxia fetal, que foram implicadas em alterações no desenvolvimento cardiovascular.<sup>15</sup> Em particular, o monóxido de carbono e a nicotina são componentes de fumaça de cigarro que atravessam a placenta e induzem a formação de carboxihemoglobina, impedindo a transferência do oxigênio placentário, e promovendo a constrição do suprimento sanguíneo uteroplacentário.<sup>15</sup>

Para Liu et al.<sup>8</sup>, as probabilidades ajustadas de exposição à fumaça do cigarro durante a gravidez entre todas as mães associadas à alterações no desenvolvimento cardiovascular (CHDs) foi 44% maior do que as não associadas. Além disso, o consumo de álcool paterno teve o mais forte efeito interativo (em ambas as escalas aditiva e multiplicativa) com a exposição materna à fumaça do cigarro, com uma probabilidade muito maior de CHDs com a exposição combinada (aumento de 391%) do que o aumento das chances relacionadas a exposição materna só à fumaça do cigarro (36%) ou consumo de álcool paterno realizado de forma isolada (49%).<sup>8</sup>

O estudo realizado por Fenget al.<sup>12</sup>, demonstra que o tabagismo materno durante a gravidez foi significativamente associado com um risco aumentado de CHDs (OR = 1,89, IC95%: 1,35–2,64), assim como o tabagismo paterno maior de 10 anos (OR = 1,17, 95% CI:1,01-1,36). Ingestão de álcool materna durante a gravidez também foi significativamente associada com CHDs.

Já Correa et al.<sup>19</sup>, demonstrou resultados discordantes, demonstrando que não houve relação significativa entre as anormalidades congênitas selecionadas (dentre elas, cardíacas e vasculares) e exposição ao álcool (RR 1.425, CI: 0.94–2.15), drogas ilícitas (RR 1,14, IC: 0,36-4,97), tabaco (RR: 0,86, IC:0,517–1,446) durante a gravidez.

### Fissuras Orofaciais

Dentre os artigos analisados há relatos sobre exposição passiva e exposição ativa ao cigarro. A exposição passiva ao fumo foi associada ao aumento de 14% de risco em todas as fissuras combinadas.<sup>27</sup> Já o tabagismo ativo foi associado ao aumento do risco de fissuras, para fendas como um todo, bem como os tipos separados de fissura, e além disso o fumo ativo sozinho associou-se a um aumento de 27% no risco de fissuras orofaciais.<sup>27</sup>

O risco de fissuras foi maior para a prole de fumantes ativos que também foram expostos ao fumo passivo (OR = 1,51, IC 95%: 1,35, 1,70), mostrando-se estatisticamente superior ao risco de fumar (P = 0,0378) ou a exposição à fumaça (P = 0,0001) isoladamente. O aumento do risco de uma combinação de tabagismo ativo e exposição passiva à fumaça foi consistente entre os vários tipos de fissuras.<sup>27</sup> Mostrando, dessa forma, que os bebês de gestantes taba-

gistas tiveram um aumento nas taxas de fissuras orais em comparação com as gestantes não tabagistas.<sup>25</sup>

Além disso, na análise bruta, bebês de mães que usaram tabaco no início da gravidez apresentaram maior risco de qualquer malformação de fissura oral que os lactentes de não tabagistas.<sup>25</sup>

### Hipodontia da descendência

A proporção de mães que relatam tabagismo no grupo da hipodontia foi duas vezes maior que o do grupo controle, além disso, a frequência de fumar também diferiu entre os grupos, e mostrou um gradiente biológico, com 50% (n = 9) das mães que relataram fumar muito durante a gravidez (mais que 10 cigarros por dia) tendo filhos com hipodontia. Mais que metade das mães tabagistas (56,1%) fumaram todo o tempo de gravidez.<sup>23</sup>

Em outro estudo observado, o consumo de álcool materno durante a gravidez não foi associado com hipodontia na criança.<sup>23</sup>

### Acometimento do Sistema Nervoso

#### Tumores Cerebrais na infância

O tabagismo materno durante a gravidez tem pouco ou nenhum efeito sobre o risco de tumores cerebrais (TCs) na infância. Entretanto, um risco 47% maior de astrocitoma, embora não tenha sido estatisticamente significativo, foi encontrado entre crianças do sexo masculino cujas mães eram fumantes inveteradas no momento da primeira consulta pré-natal (RR = 1,47, 0,93–2,32).<sup>16</sup>

O tabagismo materno pesado, consumo de mais de 20 cigarro/dia, durante a gravidez foi associado a um risco 90% maior de astrocitoma entre crianças de 5 a 9 anos de idade (RR = 1,90, IC 95% 1,15–3,13), com um risco consideravelmente maior observado entre crianças do sexo masculino (RR = 2,00; IC95% 1,02-3,91). Nenhum efeito do tabagismo durante a gravidez na ocorrência de tumores cerebrais foi observado entre crianças de 10 a 14 anos e 0 a 1 ano de idade. Entre crianças de 2 a 4 anos de idade, o tabagismo leve, consumo de menos de 10 cigarro/dia, foi positivamente associado ao risco de tumor cerebral e astrocitoma.<sup>16</sup>

#### Doenças do Tubo Neural

Entre as mulheres que foram expostas ao tabagismo pelos parceiros, o risco de Doenças do Tubo Neural (DTN) cresceu com o aumento do número de cigarros que o parceiro fumava (p para tendência > 0,001), entretanto, demonstrou-se que o tabagismo paterno de mais de 1 cigarro por dia não apresentou risco aumentado quando comparado com o subgrupo parceiro não fumante. Mulheres expostas ao tabagismo de mais de 20 cigarros por dia mostraram um risco 2,7 vezes maior para DTNs fetais. A exposição ao fumo passivo foi associada a um risco aumentado de anencefalia, espinha bífida e encefalocele.<sup>28</sup>

## Alterações no desempenho motor

O estudo realizado por Christensen et al.<sup>20</sup>, indica que não há associação entre a exposição pré-natal ao tabagismo e maior idade nos marcos motores na infância ou menor escore DCDQ (escore de desempenho motor) entre crianças de cinco a sete anos de idade. No entanto, os resultados indicam que as crianças expostas tiveram um menor escore DCDQ e maiores chances de serem classificadas com dificuldades motoras do que crianças de não-fumantes com idade entre oito e nove anos. Portanto, os filhos de fumantes apresentaram maior chance de serem classificados com dificuldades motoras em comparação aos filhos de não fumantes (OR = 1,9; IC95%: 1,1; 3,3), o que sugere uma relevância clínica.<sup>20</sup>

## CONCLUSÃO

Os achados favorecem a associação direta entre as drogas lícitas, cigarro e álcool, com diversas malformações durante o desenvolvimento embrionário. As malformações congênitas cardíacas e as fissuras orofaciais foram observadas como as mais expressivas durante o estudo realizado. Ademais, a quantidade de artigos encontrados acerca dos efeitos do cigarro foram consideravelmente maiores do que os do álcool, influenciando no estudo em questão.

## REFERÊNCIAS

1. ROCHA, R.S. et al. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev. gaúch. enferm.*, Porto Alegre, v. 34, n. 2, p. 37-45, jun. 2013.
2. ERIKSEN, M.; MACKAY, J.; ROSS, H. *The tobacco atlas*. 4 ed. Atlanta: American Cancer Society, New York: World Lung Foundation, 2012.
3. NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH. *Promotion Office on Smoking and H*. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.
4. TEDESCO, I. L.A. *A grávida: suas indagações e as dúvidas do obstetra*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.
5. MORAES, C.L.; REICHENHEIM, M.E. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 695-703, out. 2007.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Status Report on Alcohol 2004*. Geneva, 2004.
7. FERREIRA, J. D. *Gestação, consumo de álcool e fumo, exposições ocupacionais materna e paterna e o desenvolvimento de leucemias em menores de 2 anos*. 2015. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.
8. LIU, X. et al. Does maternal environmental tobacco smoke interact with social-demographics and environmental factors on congenital heart defects?. *Environ. Pollut.*, Barking, v. 234, p. 214-222, Mar. 2018.
9. SPECKER, B.L. et al. Pregnancy Survey of Smoking and Alcohol Use in South Dakota American Indian and White Mothers. *Am. j. prev. med.*, New York, v. 55, n. 1, p. 89-97, July 2018.
10. SABRA, S. et al. Differential correlations between maternal hair levels

of tobacco and alcohol with fetal growth restriction clinical subtypes. *Alcohol*, New York, v. 70, p. 43-49, Aug. 2018.

11. AMOS-KROOHS, R.M. et al. Neurobehavioral phenotype of C57BL/6J mice prenatally and neonatally exposed to cigarette smoke. *Neurotoxicol. teratol.*, New York, v. 35, p. 34-45, Jan./Feb. 2013.
12. FENG, Y. et al. Non-inheritable risk factors during pregnancy for congenital heart defects in offspring: A matched case-control study. *Int. j. cardiol.*, Amsterdam, v. 264, p. 45-52, aug. 2018.
13. MUKHOPADHYAY, P.; GREENE, R.M.; PISANO, M.M. Cigarette smoke induces proteasomal-mediated degradation of DNA methyltransferases and methyl CpG-/CpG domain-binding proteins in embryonic orofacial cells. *Reprod. toxicol.*, Elmsford, v. 58, p. 140-148, Dec. 2015.
14. MEHTA, N. et al. Respiratory disease in pregnancy. *Best pract. res., Clin. obstet. gynaecol.*, Amsterdam, v. 29, n. 5, p. 598-611, July 2015.
15. SULLIVAN, P.M. et al. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J. pediatr.*, St. Louis, v. 166, n. 4, p. 978-984, Apr. 2015.
16. TETTAMANTI, G. et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study. *Cancer epidemiol.*, Amsterdam, v. 40, p. 67-72, Feb. 2016.
17. HILDORF, S. et al. Impaired serum inhibin-B and number of germ cells in boys with cryptorchidism following heavily gestational maternal smoking. *J. Pediatr. Surg.*, New York, Apr. 2018.
18. COOPER, S. et al. Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. *Lancet Respir. Med.*, Kidlington, v. 2, n. 9, p. 728-737, Sept. 2014.
19. CORREA, C. et al. Congenital malformations of pediatric surgical interest: prevalence, risk factors, and prenatal diagnosis between 2005 and 2012 in the capital city of a developing country. Bogotá, Colombia. *J. Pediatr. Surg.*, New York, v. 49, n. 7, p. 1099-1103, July 2014.
20. CHRISTENSEN, L.H. et al. Prenatal smoking exposure, measured as maternal serum cotinine, and children's motor developmental milestones and motor function: A follow-up study. *Neurotoxicology*, Amsterdam, v. 53, p. 236-245, Mar. 2016.
21. AL-SALEH, I. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as determinants of various anthropometric measures of birth outcome. *Sci. total environ.*, Amsterdam, v. 444, p. 565-578, Feb. 2013.
22. MIN, M.O. et al. Association of fatty acid ethyl esters in meconium and cognitive development during childhood and adolescence. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 166, n. 4, p. 1042-1047, Apr. 2015.
23. AL-ANI, A.H. et al. Maternal smoking during pregnancy is associated with offspring hypodontia. *J. dent. res.*, Washington, v. 96, n. 9, p. 1014-1019, Aug. 2017.
24. CASPERS, K. M. et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies. *Paediatr. perinatal epidemiol.*, Oxford, v. 27, n. 6, p. 509-520, Nov. 2013.
25. GUNNERBECK, A. et al. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 9, n. 1, p. e84715, Jan. 2014.
26. HOYT, A.T. et al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am. j. obstet. gynecol.*, St. Louis, v. 215, n. 5, p. 613.e1-613.e11, Nov. 2016.
27. KUMMET, C.M. et al. Passive smoke exposure as a risk factor for oral clefts-a large international population-based study. *Am. j. epidemiol.*, Baltimore, v. 183, n. 9, p. 834-841, May. 2016.

28. LI, Z. et al. Partner cigarette smoking and risk of neural tube defects among infants of non-smoking women in northern China. **Tobacco Control**. London, v. 22, n. 6, p. 401-405, Nov. 2013.
29. LUQUETTI, D.V. et al. Risk factors and demographics for microtia in South America: a case-control analysis. **Birth Defects Research- A Clinical and Molecular Teratology**, [S.l], v. 97, n. 11, p. 736-743, Nov. 2013.
30. MUKHOPADHYAY, P.; GREENE, R.M.; PISANO, M.M. Cigarette smoke induces proteasomal-mediated degradation of DNA methyltransferases and methyl CpG-/CpG domain-binding proteins in embryonic orofacial cells. **Reproductive toxicol.**, Elmsford, v. 58, p. 140-148, Dec. 2015.
31. WERLER, M.M. et al. Maternal cigarette, alcohol, and coffee consumption in relation to risk of clubfoot. **Paediatr. Perinatal Epidemiol.**, Oxford, v. 29, n. 1, p. 3-10, Jan. 2015.
32. ZENG, N. et al. Evaluation of the association of polymorphisms in EYA1, environmental factors, and non-syndromic orofacial clefts in Western Han Chinese. **J. oral pathol. med.**, Copenhagen, v. 44, n. 10, p. 864-869, nov. 2015.
33. MCATEER, J.P. et al. Maternal medical and behavioral risk factors for congenital diaphragmatic hernia. **J. Pediatr. Surg.**, New York, v. 49, n. 1, p. 34-38. Jan. 2014.

---

**Submetido em:** 04/09/2018

**Aceito em:** 03/04/2019