



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José do Rio Preto

Camila Ive Ferreira Oliveira

Incidência, fatores de risco e consequências de defeitos
congenitos em recém-nascidos e natimortos

São José do Rio Preto
2014

Camila Ive Ferreira Oliveira

Incidência, fatores de risco e consequências de defeitos
congênitos em recém-nascidos e natimortos

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Genética, junto ao Programa de Pós-Graduação em Genética, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Agnes Cristina Fett Conte

São José do Rio Preto
2014

Oliveira, Camila Ive Ferreira.

Incidência, fatores de risco e consequências de defeitos congênitos em recém-nascidos e natimortos / Camila Ive Ferreira Oliveira. -- São José do Rio Preto, 2014
138 f. : il., tabs.

Orientador: Agnes Cristina Fett Conte

Tese (doutorado) -- Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

1. Genética humana. 2. Anomalias humanas. 3. São José do Rio Preto (SP) - Recém-nascidos - Mortalidade. 4. Mortalidade infantil. 5. Aconselhamento genético. I. Fett-Conte, Agnes Cristina. II. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. III. Título.

CDU – 612.64

Camila Ive Ferreira Oliveira

Incidência, fatores de risco e consequências de defeitos
congenitos em recém-nascidos e natimortos

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Genética, junto ao Programa de Pós-Graduação em Genética, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Comissão Examinadora

Prof^a. Dr^a. Agnes Cristina Fett Conte
UNESP - São José do Rio Preto
Orientadora

Prof^a. Dr^a. Isabella Lopes Monlleó
UFAL - Maceió

Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos
FAMERP - São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Ana Elisabete Silva
UNESP - São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Alba Regina de Abreu Lima
FAMERP - São José do Rio Preto

São José do Rio Preto
28 de Fevereiro de 2014

Dedico este trabalho

A todos os bebês e principalmente as famílias, que mesmo em um momento extremamente delicado, foram parceiras e acreditaram no trabalho.

Aos meus amados pais, Florisvaldo e Maria Neusa, ao meu irmão Vinicius Igor, pelo amor e apoio incondicional em todos os momentos.

Ao meu noivo, o outro Vinícius da minha vida, por todo apoio, amor e compreensão.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Agnes Cristina Fett Conte, por esses quase oito anos de convivência, apoio e incentivo.

Aos meus queridos e amados pais, Maria Neusa e Florisvaldo Oliveira, pela minha educação, formação, paciência e conselhos. Obrigada por acreditarem na minha capacidade e por me incentivarem frente aos vários obstáculos encontrados.

Aos dois Vinicius da minha vida e aos meus familiares.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro disponibilizado, essencial para realização deste trabalho.

Aos médicos, residentes, enfermeiros, auxiliares, secretárias e a diretoria de todos os Hospitais de São José do Rio Preto e também a Secretaria de Saúde do Município, pela colaboração.

Aos membros da banca examinadora por aceitarem o convite (véspera de carnaval) e pela disponibilidade em analisar e contribuir com o trabalho.

Ao Gustavo Capatti Cassiano pelo auxílio nas análises estatísticas e pelos momentos de descontração.

Aos meus colegas do Laboratório de Genética pela convivência e auxílio direto ou indireto na realização deste trabalho: Paula Abdala, Paula Freitas, Dante Rosan, Patrícia Nascimento, Fernanda Monteiro, Cristina Vendrame, Andréa Salles, Brasilina Mafei, Valéria Ferrarese, muito obrigada.

E a todos que não foram mencionados, mas que, de alguma forma, estiveram presentes e torceram por mim.

Muito obrigada!

“É muito melhor ousar coisas grandiosas, obter triunfos gloriosos, mesmo que sejam entremeados de fracasso, do que se alinhar aos pobres espíritos que não desfrutam nem da alegria nem sofrem muito, pois eles vivem na grande área crepuscular que não conhece a vitória e nem a derrota.”

Theodore Roosevelt

RESUMO

Defeitos congênitos são observados em cerca de 3 a 5% dos recém-nascidos e na maioria das perdas gestacionais, contribuem com 50% das mortes neonatais espontâneas e são considerados entre as principais causas de mortalidade infantil. Embora existam muitos estudos poucos foram realizados em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, e a maioria é de base hospitalar. O objetivo deste estudo caso-controle prospectivo de base populacional foi analisar todos os recém-nascidos e natimortos com defeitos congênitos nascidos no município de São José do Rio Preto/SP, durante um ano, para identificar os tipos de defeitos, etiologias, fatores de risco e consequências. Além disso, avaliar a notificação oficial sobre anomalias congênitas da Declaração de Nascido Vivo. O estudo envolveu equipes multidisciplinares, com a participação de todos os hospitais e parceria com a Secretaria de Saúde do Município. Foram estudadas 5.204 crianças. Destas, 169 apresentaram defeitos congênitos. Os dados foram comparados com 169 crianças controles, sem defeitos. A incidência foi de 3,2%, o que corrobora os dados da literatura. Idade materna avançada, recorrência familiar do defeito, ingestão de álcool durante a gestação, diabetes gestacional e abortos anteriores foram alguns dos fatores de risco significantes. As crianças com defeitos congênitos tiveram períodos de internação pós-parto, custos hospitalares e taxa de óbito em menores de um ano de idade significativamente mais elevados do que as do grupo controle. A presença de defeitos congênitos em recém-nascidos do município foi subnotificada em 40,5% dos casos. O conhecimento sobre anomalias congênitas possibilita estratégias preventivas e terapêuticas.

Palavras-chave: Anomalia Congênita; Malformação; Mortalidade Infantil; Recém-nascido; Aconselhamento Genético.

ABSTRACT

Birth defects are observed in around 3 to 5% of newborn babies and most miscarriages and contribute in 50% of spontaneous newborn deaths and thus are considered one of the main causes of infant mortality. Although there have been many studies about birth defects, few have been carried out in under-developed and developing countries and most are hospital based. The objective of this prospective case-controlled population-based study was to analyze all newborns and still-births with birth defects in the municipal of São José do Rio Preto, São Paulo during one year, to identify the types of defects, etiologies, risk factors and consequences. A second objective was to evaluate the official notification of birth defects on the Birth Certificate. The study involved multidisciplinary teams with the participation of all the hospitals of the city in a partnership with the City Health Department. In total 5204 children were studied. Of these, 169 presented birth defects. The data were compared with 169 controls without birth defects. The incidence was 3.2% which corroborates published data. Advanced maternal age, family recurrence of the defect, alcohol ingestion during pregnancy, gestational diabetes and previous miscarriages were some of the most important risk factors. Post-partum hospitalization, hospital costs and death rates of under one-year-old children with birth defects were significantly higher for children with birth defects than for the control group. The under-notification rate of defects in newborn babies of the city was 40.5%. Knowledge about birth defects allows the planning of preventive and therapeutic strategies and adequate public healthcare policies.

Keywords: Congenital Abnormalities; Malformation; Infant Mortality; Newborn; Genetic Counseling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Indivíduos diagnosticados com cromossomopatias. RNs identificados com síndrome de Down (a-j); Com síndrome de Edwards (k-m); Com síndrome de Patau (n-p)..... 42
- Figura 2** - Indivíduos com alguns DCs identificados: RNs com pé torto (a,b); Polidactilia (c,d); Sindactilia (e); Anomalia esquelética em pododáctilo (f); Apêndices auriculares (g); Lesão cutânea displásica (h); Fenda labial e/ou palatina (i-l)..... 43
- Figura 3** - Indivíduos com alguns DCs identificados: RNs com genitália ambígua (a,b); RN com anomalias congênitas múltiplas – anorquia, contraturas articulares, entre outras (c); RN com síndrome de Beckwith-Weidemann (d); RN com sequência da amioplasia congênita (e); RN com associação VATERL (f); RNs com DFTN (g-i)..... 44
- Figura 4** - RN ao nascimento, aspecto facial sugestivo de síndrome Tricorrinofalangeana (a,b) e luxação congênita bilateral de quadril e joelhos (c); Aos dois anos de idade (d-f).....45
- Figura 5** - Metáfases em bandamento GTG do indivíduo com del(8)(q24).....46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequências de fatores de risco observados nos dois grupos estudados.	38
Tabela 2 - DCs identificados nos 169 casos.	41
Tabela 3 - Tempo de internação dos pacientes dos dois grupos.	47
Tabela 4 - Ocorrência de óbitos em indivíduos menores de um ano nos dois grupos e na população de nascidos vivos estudados no período.	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetros
DC(s)	Defeito(s) Congênito(s)
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DFTN	Defeito de Fechamento de Tubo Neural
DNV(s)	Declaração(ões) de Nascido(s) Vivo(s)
DRS	Divisão Regional de Saúde
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FISH	<i>Fluorescence in situ Hybridization</i>
FUNFARME	Fundação Faculdade Regional Medicina
g	Gramas
HB	Hospital de Base de São José do Rio Preto
HIV	Imunodeficiência Humana Adquirida
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ic	Intervalo de Confiança
IELAR	Instituto Espírita Nosso Lar
KCL	Cloreto de Potássio
ml	Mililitro
NM(s)	Natimorto(s)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
RN(s)	Recém-nascido(s)
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Incidência, classificação e etiologia dos defeitos congênitos.....	14
1.2 Fatores de risco	16
1.3 Consequências dos DCs	19
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral	24
2.2 Objetivos Específicos	24
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	26
3.1 Considerações Éticas	26
3.2 Casuística.....	27
3.3 Métodos	28
3.3.1 Avaliação Genético-Clínica.....	28
3.3.2 Obtenção de informações da Declaração de Nascido Vivo.....	29
3.3.3 Consequências dos defeitos congênitos.....	30
3.3.4 Análise Estatística	30
3.3.5 Cultura de Linfócitos e Bandamento GTG.....	31
3.3.6 Fluorescence in situ Hybridization (FISH).....	32
4 RESULTADOS	35
4.1 Incidência de DCs.....	35
4.2 Características obstétricas e fatores de risco para DCs	35
4.3 Defeitos congênitos	39
4.3.1 Alterações cariotípicas.....	39
4.3.2 Defeitos identificados	39
4.4 Consequências dos Defeitos Congênitos	46
4.5 Informações sobre anomalias congênitas nas DNVs.....	48
4.6 Ações/estratégias para prevenção e identificação de DCs.....	48
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 1	76
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2	78

APÊNDICE C – Protocolo de Pesquisa de Recém-Nascidos e Natimortos com Defeitos Congênitos	80
APÊNDICE D – Protocolo de Pesquisa de Recém-Nascidos e Natimortos sem Defeitos Congênitos (Controle).....	82
APÊNDICE E – <i>Folder</i> : Campanha “Genética e Saúde”	84
APÊNDICE F – Artigo de Periódico (Publicado)	86
APÊNDICE G – Artigo de Periódico	92
APÊNDICE H – Artigo de Periódico	116
APÊNDICE J – Artigo de Periódico	131

1 INTRODUÇÃO

1.1 Incidência, classificação e etiologia dos defeitos congênitos

Defeitos congênitos (DCs) ou anomalias congênitas incluem toda e qualquer alteração funcional ou estrutural do desenvolvimento embrionário ou fetal, originada antes do nascimento decorrente de causa genética, ambiental ou desconhecida que resulta em comprometimento físico e/ou mental do indivíduo (GILL et al., 2012). Os DCs são considerados uma das causas principais de mortalidade infantil, sendo observados em 3 a 5% dos recém-nascidos e resultando em mortes neonatais espontâneas em 50% dos afetados (MOZAFARI et al., 2012). No Brasil, as frequências de DCs variam entre 1,4% e 5% (AMORIM et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2011; REIS; FERRARI, 2013).

De acordo com Reece (2012), um número estimado de 185 mil crianças nascem com DCs nos Estados Unidos e cerca de oito milhões em todo o mundo a cada ano. Estudos em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento são escassos, e geralmente de base hospitalar sem avaliação direta da criança, mas por análise de dados de prontuários médicos e registros oficiais obrigatórios.

Como a classificação dos DCs em subgrupos é complexa, a mais utilizada baseia-se na gravidade e os divide em maiores e menores. São considerados como maiores aqueles que resultam em comprometimento da saúde, requerem tratamento clínico ou cirúrgico, ou causam impactos estéticos e sociais como anencefalia, fenda labial ou palatina, hidrocefalia e cardiopatias. São responsáveis por frequências elevadas de morbimortalidade e incapacidade física e/ou intelectual. Os DCs menores como a politelia, micrognatia e clinodactilia, não requerem intervenção médica, embora possam, em alguns indivíduos, significar comprometimento estético. Servem como indicadores de problemas mais sérios, pois a ocorrência de três ou mais anomalias menores podem

significar a presença de síndromes malformativas (JONES, 2007; LELONG et al., 2012).

O indivíduo pode apresentar defeitos isolados ou múltiplos que ocorrem como componentes de síndromes, sequências ou associações (complexos). Com raras exceções, o diagnóstico clínico de um padrão malformativo não pode ser realizado com base em um único defeito. Mesmo se for um evento raro pode ser característico de várias síndromes de etiologias diferentes. O diagnóstico específico, geralmente, depende do reconhecimento do padrão global dos DCs e a detecção de defeitos menores pode ser tão útil quanto a de maiores (GARNE et al., 2011).

Os DCs representam um grupo muito complexo e heterogêneo de alterações, de etiologia desconhecida na maioria dos casos. Os que resultam de alterações genéticas correspondem cerca de 45% dos casos, e podem ser de origem monogênica ou cromossômica (LELONG et al., 2012). Em 30%-50% de todas as gestações ocorrem como resultado de aneuploidias, a maioria por monossomia do cromossomo X ou por trissomias dos cromossomos 16, 21 e 22, que são responsáveis por 60% das perdas gestacionais. As trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21, embora responsáveis por grande desperdício reprodutivo, também promovem um impacto sobre os nascimentos, pois juntamente com a monossomia do X estão presentes em cerca de 0,3% de todos os nascimentos (WIENER-MEGNAZI et al., 2012). Entre os DCs de causa conhecida os que resultam de etiologia ambiental conhecida ou presumida respondem por cerca de 5% dos casos, os defeitos monogênicos ou cromossômicos por 45%, e a maioria (cerca de 50%) parece resultar da complexidade da interação entre causas genéticas e ambientais (NUSSBAUM et al., 2007).

1.2 Fatores de risco

Há uma série de fatores de risco relacionados ao aparecimento de DCs na população. A idade parental, materna e paterna, acima de 35 e 40 anos, respectivamente, constituem um dos fatores mais estudados (HERKRATH et al., 2012; KIM et al., 2013). Em regiões mais desenvolvidas, do ponto de vista sócio-cultural como nos Estados Unidos, um número progressivamente maior de mulheres está adiando a maternidade, o que resulta em um aumento progressivo da taxa anual de nascidos vivos de mães com 35 anos ou mais que em 2010 foi estimada em 14,9% (HAMILTON et al., 2010).

A idade materna avançada está relacionada ao risco de cromossomopatias numéricas na prole, como a trissomia do cromossomo 21, que é a mais prevalente. Ao nascimento, a incidência desta síndrome em recém-nascidos de mulheres com idades entre 25-30 anos é de cerca de 1:1.000; entre aquelas com 35 anos é de 1:385, chegando a 1:25 entre as de 45 anos ou mais (MILLER et al., 2011; KIM et al., 2013). Uma das falsas crenças observadas na população em geral é a de que estas mulheres estão em risco apenas para síndrome de Down, não sendo consideradas outras aneuploidias de prognóstico muito mais reservado e tampouco outros defeitos congênitos. Os resultados de um estudo desenvolvido por MILLER e colaboradores (2011) mostraram associação significativa da idade materna avançada com anomalias cardíacas isoladas e também com outros DCs. Entretanto, os fatores biológicos envolvidos na relação idade materna aumentada e predisposição a DCs, embora muitos sugeridos, ainda não estão esclarecidos (OOKI, 2013).

A idade paterna avançada também é um fator de risco para DCs, todavia menos conhecido dos profissionais da saúde e da população em geral. Está significativamente associada a um aumento do risco de doenças monogênicas específicas como a síndrome de Apert, de Marfan, Acondroplasia, Displasia Tanatofórica e síndrome de Costello,

assim como ao risco de doenças complexas como o autismo. Também, como na idade materna, os mecanismos que desencadeiam este efeito ainda são mal compreendidos (GORIELY; WILKIE, 2012; URHOJ et al., 2014).

A consanguinidade parental é um fator de risco bem estabelecido para anomalias congênitas. A taxa de casamentos consanguíneos varia conforme o país e envolve diversos fatores como etnia, tipo de população, localização geográfica, fatores culturais, crenças religiosas, etc. Estas uniões sempre foram frequentes, mas somente no século passado foram esclarecidos seus efeitos adversos à saúde, tanto no aumento da taxa de morbidade como de mortalidade pré e pós-natal (BITTLES, 2013). Na prole de consanguíneos, os DCs surgem como resultado da homozigose de genes recessivos deletérios que os pais, heterozigotos, têm em comum (RAVICHANDRAN et al., 2012). Por exemplo, o risco de prole defeituosa é aproximadamente duas a três vezes maior para casais de primos de primeiro grau do que para os não aparentados (WELLER et al., 2012).

A exposição gestacional a alguns agentes ambientais tóxicos, físicos, químicos e biológicos, também pode conferir um risco aumentado de DCs para a prole. Estes agentes teratogênicos (disruptivos) são capazes de interferir no desenvolvimento originalmente normal do embrião/feto, resultando em malformações secundárias, portanto sem comprometimento do genótipo. Entre eles, merece destaque a radiação ionizante, o álcool, alguns medicamentos como anticonvulsivantes, anticoagulantes e quimioterápicos, vírus como da rubéola, e doenças maternas como diabetes (FELDMAN et al., 2012; CASPERS et al., 2013; GOLBIDI; LAHER, 2013; THORPE et al., 2013; VELOSO; SOUZA-MONTEIRO, 2013; KIELB et al., 2014).

Alguns agentes infecciosos são notadamente deletérios à organogênese fetal. A rubéola, citada por ser uma das infecções gestacionais de ação teratogênica mais acentuada, quase que

invariavelmente afeta o desenvolvimento embrionário e/ou fetal, e podem resultar em lesões no sistema nervoso central, surdez, cegueira e cardiopatias. A literatura também destaca a ação negativa do vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV), do *Herpes simplex*, do citomegalovírus, do *Treponema pallidum* e do *Toxoplasma gondii* (ITO, et al., 2013; YAMAMOTO, et al., 2013; PHIRI et al., 2014).

Quanto ao álcool, atualmente tão consumido por mulheres em idade reprodutiva, a exposição pré-natal pode conduzir a uma ampla variedade de efeitos adversos, relacionados com o tempo de exposição e quantidade ingerida, que podem resultar em aborto (morte pré-natal), retardo do crescimento intrauterino, estatura e peso reduzidos ao nascimento, microcefalia, filtro nasolabial fino, ptose palpebral, fissuras orofaciais, atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual, alterações de comportamento entre outros. Como não há estimativa de dose segura a qual a criança em desenvolvimento pode ser exposta, as mulheres devem ser aconselhadas a se abster do consumo de álcool desde a concepção (BATES, 2013; WILLIAMS et al., 2013).

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como qualquer nível de intolerância a carboidratos que resulta em hiperglicemia de gravidade variável com início ou diagnóstico durante a gestação. Sua fisiopatologia é explicada pela elevação de hormônios contra reguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e por fatores pré-determinantes genéticos ou ambientais. É considerado como fator de risco para DCs, especialmente de anomalias cardíacas, defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) e sequência da displasia caudal. Alguns estudos com modelos animais mostraram que o processo disruptivo da doença inclui alterações no perfil de expressão gênica do feto (REECE, 2012). Assim, o controle da glicemia durante a gestação é uma das principais estratégias preventivas de DCs (GOLBIDI; LAHER, 2013).

A epilepsia afeta uma a cada 300 mulheres em idade fértil, também considerada como doença materna que pode interferir no desenvolvimento originalmente normal da criança. Isso porque os medicamentos anticonvulsivantes possuem ação teratogênica comprovada e representam um fator de risco adicional nestes casos, predispondo as fendas orofaciais, hipoplasia de falanges distais e DFTN (SMITH; WHITEHALL, 2009; GANDELMAN-MARTON; NEUFELD, 2013; VEIBY et al., 2014).

Também há sugestões de que mesmo uma alimentação inadequada no período gestacional, que resulte em carência de nutrientes, pode aumentar o risco de DCs. A nutrição deficiente em ácido fólico, por exemplo, aumenta o risco de DFTN em fetos predispostos geneticamente (SOTRES-ALVAREZ et al., 2013). A suplementação periconcepcional e durante o primeiro trimestre tem reduzido tanto o risco de ocorrência como o de recorrência para estes defeitos em 50 a 70%, além de diminuir o risco de defeitos cardíacos e de membros (CZEIZEL, 2012; WANG et al., 2013).

1.3 Consequências dos DCs

Quando o assunto é defeito de nascimento inúmeras consequências podem ser consideradas, mas a mortalidade infantil é um dos itens mais importantes, pois é indicadora da saúde de uma comunidade ou país por estar diretamente associada a fatores como saúde materna, qualidade e acesso a serviços de saúde, condições socioeconômicas e práticas de saúde pública. Quando estratificadas as causas de mortalidade infantil, observa-se em várias regiões do mundo uma diminuição na taxa total de óbitos, em especial por causas infecciosas. Como resultante, a proporção de mortes atribuíveis aos DCs vem aumentando (FERRARI; BERTOLOZZI, 2012; SCHULER-FACCINI et al., 2013).

Realmente, os DCs desempenham um papel importante na morbidade e mortalidade de crianças (HERBERT et al., 2012). Muitos trabalhos já descreveram que mais de 20% das mortes de recém-nascidos decorrem de DCs (WANG et al., 2011; LELONG et al., 2012). Nos Estados Unidos levam a óbito cerca de 6.000 bebês anualmente (REECE, 2012).

No Brasil, exemplo da realidade de um país em desenvolvimento, em 1980, as causas perinatais eram responsáveis por 38% dos óbitos em menores de um ano, e as anomalias congênitas por apenas 5%. Em 1990, o perfil começou a mudar. No ano de 2000, as causas infecciosas e respiratórias passaram para menos de 10% e as anomalias congênitas para 13%. Assim, entre 1980 e 2000, os DCs passaram da quinta para a segunda maior causa de óbitos em menores de um ano (HOROVITZ et al., 2006; SCHULER-FACCINI et al., 2013).

Além da mortalidade, outro fator relacionado aos DCs é a cronicidade que impõe custos altos de tratamento. Estima-se que crianças com estes defeitos representam até 30% de todas as hospitalizações pediátricas (COLVIN; BOWER, 2009). Além disso, o conhecimento sobre o impacto econômico destes defeitos na sociedade e o perfil dos custos diretos e indiretos, referente ao tempo de vida dos afetados, ainda é reduzido no Brasil. A estimativa de custo-vida médio por criança deve considerar, entre outros, a necessidade de estimulação precoce do desenvolvimento (geralmente com Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional), educação especial ou inclusiva, perda da produtividade por incapacidade ou morte e a diminuição da renda salarial familiar do responsável pelos cuidados da criança (CASE; CANFIELD, 2009). A este cálculo, devem ser adicionados também os custos psicossociais como trauma psicológico da família e as dificuldades de adaptação à sociedade “normal”, com grande risco de desestruturação familiar (HERBERT et al., 2012).

A prevalência dos DCs muitas vezes é alta devido à falta

de informação e de uso de estratégias preventivas. A esta dificuldade se somam a ausência de políticas públicas de saúde eficazes, que envolvam contracepção, imunização contra doenças infectocontagiosas maternas, planejamento familiar, cuidados pré-concepcionais, suplementação vitamínica e realização de diagnóstico pré-natal (KANCHERLA et al., 2013).

O reconhecimento da prevalência, fatores de risco e consequências são essenciais para planejar medidas de prevenção e de tratamento. Mulheres, que têm ótima saúde antes da concepção e estão cientes dos riscos e possíveis estratégias preventivas, podem reduzir seus riscos (CZEIZEL, 2012; SHANNON et al., 2013).

O diagnóstico preciso dos DCs também é pré-requisito necessário para o prognóstico e elaboração de planos de conduta para o lactente afetado (RESTA; MEMO, 2012). Na ausência do diagnóstico etiológico, além do prejuízo quanto a estratégias terapêuticas e preventivas, haverá prejuízos no Aconselhamento Genético, pois não será possível esclarecer a família sobre a origem do problema e precisar os riscos de recorrência. A aplicação de medidas padronizadas, culturalmente adequadas, e a utilização de múltiplos sistemas de informação são elementos necessários para que possa ser efetuada a avaliação correta do problema, supostos fatores de riscos, prejuízo funcional, demanda de serviços de saúde e barreiras para a utilização desses serviços.

No Brasil, os dados epidemiológicos oficiais referentes aos DCs são escassos e incompletos, o que indica a necessidade do aprimoramento da captação de dados. Mesmo o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) oferece poucas informações, pois o número de instituições brasileiras, que colaboram com o mesmo, é reduzido (GUERRA et al., 2008).

No registro provisório de nascimento de crianças brasileiras, a Declaração de Nascido Vivo (DNV), tem uma parte que deve

ser preenchida por profissionais da saúde, em que deve ser informada e detalhada a presença de alguma alteração congênita. Segundo Geremias e colaboradores (2009), entretanto, nem sempre o preenchimento dos campos destinados a esta finalidade é realizado ou feito da forma correta.

A hipótese científica que foi testada neste estudo é que a frequência de defeitos congênitos em recém-nascidos e natimortos na população de um município brasileiro, é alta e envolve várias etiologias, fatores de risco e consequências graves, e pode ser representativa da realidade de algumas regiões do país. Além disso, muitos casos não são oficialmente notificados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar de modo prospectivo recém-nascidos e natimortos com defeitos congênitos nascidos em um período de um ano no município de São José do Rio Preto/SP, para avaliação da incidência de anomalias congênitas, suas possíveis causas e consequências.

2.2 Objetivos Específicos

1. Investigar a incidência de defeitos congênitos ocorridos no período de um ano no município de São José do Rio Preto/ SP.
2. Avaliar os defeitos congênitos e estabelecer possíveis diagnósticos ou categorias diagnósticas para os afetados.
3. Pesquisar etiologias e fatores de risco envolvidos.
4. Analisar o tempo de hospitalização pós-parto, os custos hospitalares deste período e a taxa de óbito até um ano de vida.
5. Avaliar o preenchimento das informações sobre anomalias congênitas na Declaração de Nascido Vivo.
6. Propor ações/estratégias multidisciplinares em Saúde Pública para prevenção e melhora da identificação e atendimento dos indivíduos com anomalias congênitas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Considerações Éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (CEP-FAMERP – nº 5838/2010). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Resolução 196/96) (Apêndice A e B) foi obtido pela própria doutoranda com um dos responsáveis por cada indivíduo estudado.

Os responsáveis pelos hospitais da cidade foram contatados, participaram de reuniões explicativas juntamente com ginecologistas/obstetras, pediatras/neonatalogistas e enfermeiros dos centros obstétricos e das unidades de terapia intensiva. Todos os hospitais concordaram em participar. As autorizações para a participação foram dadas pelas diretorias clínicas e apresentadas ao CEP.

A mãe e/ou o pai foram convidados a participar do estudo no período inicial da internação da criança. A abordagem dos pesquisadores foi realizada após autorização da equipe médica, com todo cuidado e apoio cabível para o tipo de situação. Os pesquisadores atuam profissionalmente e/ou participaram de estudos anteriores sobre anomalias congênitas, portanto, estão familiarizados com o contexto do nascimento de crianças com tais alterações. A coordenadora é especializada em Aconselhamento Genético, “momento da notícia” e em Aconselhamento Familiar Sistêmico.

A avaliação das crianças envolveu a equipe de pesquisadores e os médicos responsáveis por cada caso, que também foram os responsáveis pelas solicitações de exames e avaliações específicas, indicados para cada situação em particular. As dúvidas relativas às informações complementares contidas nos prontuários também foram esclarecidas com os médicos responsáveis.

Todas as dúvidas dos pais foram esclarecidas pelos pesquisadores e os diagnósticos sugeridos ou conclusivos, assim como os resultados de exames genéticos, foram comunicados diretamente a eles em sessão de Aconselhamento Genético, previamente agendada, no Ambulatório de Genética do Hospital de Base. Durante este processo de comunicação, a família recebeu todas as informações necessárias, esclarecimentos sobre riscos e apoio psicoterapêutico.

Todos os dados foram tratados como confidenciais e cada criança foi identificada por um código numérico. Não foi oferecido qualquer tipo de gratificação pela participação, seja aos hospitais ou famílias, e nenhuma informação que permita a identificação das famílias foi ou será divulgada.

3.2 Casuística

Após a obtenção do TCLE, foram estudados de forma prospectiva, no período de um ano (01 de março de 2011 a 29 de fevereiro de 2012), todos os indivíduos nascidos nos hospitais de São José do Rio Preto, SP. Foram excluídos da casuística aqueles que nasceram na cidade, cujas famílias residiam em outros municípios.

De acordo com o último censo do IBGE, realizado em 2010, São José do Rio Preto tem 408.258 habitantes, com população estimada para 2013 de 434.039 (IBGE, 2013). É o maior município da Região Noroeste e o décimo maior do Estado de São Paulo. Possui seis hospitais: Hospital de Base, Santa Casa de Misericórdia, Hospital IELAR, Hospital Beneficência Portuguesa, Hospital Austa e Hospital Santa Helena. O maior deles, o Hospital de Base (HB), é um dos maiores e mais importantes complexos hospitalares do Estado de São Paulo, Hospital-escola, ligado à Faculdade de Medicina São José de Rio Preto (FAMERP). Atende mais de dois milhões de habitantes dos 102 municípios pertencentes à Divisão Regional de Saúde de Rio Preto (DRS

15) e 85% dos atendimentos são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (HOSPITAL DE BASE, 2013).

Para atingir o caráter populacional do estudo, foi feita uma parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de São José do Rio Preto, para troca de informações sobre os recém-nascidos e natimortos. Assim, eventuais partos de crianças com DCs realizados em outros municípios da Federação, de mães residentes na cidade, puderam ser identificados e caracterizados.

Para efeito de comparação dos dados sobre DCs, foi constituído um grupo controle composto por 169 recém-nascidos sem DCs, nascidos de mães do município, proporcionalmente nas mesmas unidades hospitalares, por sexo, cujos partos ocorreram ao longo do período do estudo.

3.3 Métodos

3.3.1 Avaliação Genético-Clínica

Além das reuniões feitas com as equipes hospitalares, como descrito anteriormente, as pesquisadoras fizeram contatos diretos diários com tais equipes, pessoalmente ou por telefone, para obter informações sobre possível nascimento de crianças com anomalias.

Os dados foram obtidos das entrevistas realizadas com os responsáveis e dos prontuários, utilizando-se uma ficha padronizada, elaborada pelos pesquisadores, que incluiu: dados de registro hospitalar, dados sociodemográficos, história obstétrica anterior, antecedentes familiares e gestacionais, tipo de parto, peso e comprimento ao nascimento, idade gestacional, resultados de exames realizados, exposições a agentes disruptivos, entre outros (Apêndice C e D). Também, todos os indivíduos com DCs foram fotografados.

Foram avaliadas características e medidas físicas de acordo com o protocolo padrão utilizado no Serviço de Genética do Hospital de Base. As alterações físicas e os desvios do padrão de normalidade foram considerados de acordo com os critérios descritos por Jones (2007) e Allanson e colaboradores (2009). Os valores normais esperados para um indivíduo foram obtidos utilizando-se curvas de normalidade, construídas a partir de valores observados em grandes grupos amostrais tomados ao acaso, considerando-se sexo e idade.

Foram considerados natimortos os óbitos ocorridos após 20 semanas de gestação (O'NEILL et al., 2013). Quanto à etiologia, os defeitos isolados ou associados foram considerados como pertencentes às seguintes categorias, de acordo com Garne e colaboradores (2011): a) síndrome cromossômica; b) doença monogênica; c) doença ambiental; d) anomalia isolada e e) anomalias congênitas múltiplas.

Também foram utilizados os termos síndrome, sequência, associação, entre outros, de acordo com as designações contidas em *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM, 2013).

Amostras de sangue do cordão umbilical ou periférico foram coletadas para estudo do cariótipo, para confirmar ou investigar anomalias cromossômicas, quando indicado. Outros testes genéticos foram realizados de acordo com as necessidades de cada indivíduo.

3.3.2 Obtenção de informações da Declaração de Nascido Vivo

Para esta investigação, foram avaliadas as declarações dos 158 indivíduos que apresentaram DCs e nasceram vivos.

Quanto ao preenchimento dos campos da Declaração de Nascido Vivo, este foi considerado no grupo de crianças com DCs como *correto* quando pelo menos a presença do defeito foi assinalada (opção “sim”), independente do diagnóstico ou do defeito estar caracterizado, e *incorreto* quando o defeito era possível ser detectado em avaliação clínica

e o campo foi preenchido como ausência (opção “não”). Também foi investigado se os campos específicos foram preenchidos ou não (deixado em branco), ou preenchida a opção *ignorado*.

3.3.3 Consequências dos defeitos congênitos

Para avaliar a possibilidade dos DCs imporem períodos de internação mais longos, custos hospitalares elevados e frequência alta de mortalidade em menores de um ano de idade, foram estudados, nos dois grupos: 1) período de hospitalização pós-parto; 2) custos hospitalares neste período e 3) taxa de óbito até um ano de vida.

Para avaliar o período de internação e os custos, em função da dificuldade de acesso às contas hospitalares, foram avaliados dados dos 100 primeiros pacientes e dos 100 primeiros controles incluídos no estudo, que nasceram exclusivamente no Hospital de Base. Os dados foram considerados na sua totalidade, independente do tipo de defeitos apresentado e de necessidades de exames ou cirurgias, planos de saúde ou SUS, nos dois grupos. Os custos foram estimados em Real, Brasil/BRL.

Para estimar a taxa de óbito até um ano de idade nos dois grupos, foram coletados dados por contato telefônico diretamente com a família, dos registros hospitalares e da Secretaria de Saúde do Município.

3.3.4 Análise Estatística

Análise estatística descritiva, utilizando frequências e proporções, foi empregada para avaliar as características demográficas. Os efeitos foram avaliados pelo *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (ic). A análise estatística incluiu o teste t pareado, Mann-Whitney não paramétrico, qui-quadrado e teste exato de Fisher, adotando nível de

significância de 5%. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico Minitab (versão 16).

3.3.5 Cultura de Linfócitos e Bandamento GTG

A análise citogenética convencional foi realizada em metáfases submetidas à técnica de bandamento GTG segundo Grouchy e Turleau (1984), com modificações.

Nos casos indicados para estudo citogenético, foram utilizadas metáfases obtidas de culturas de linfócitos realizadas a partir da coleta com seringa estéril descartável, por profissional qualificado (enfermeiro), de 1-3 ml de sangue venoso ou de cordão umbilical. Para cada caso foram montados três frascos de cultura contendo o sangue, 5ml de meio de cultura RPMI 1640, suplementado com 20% de soro fetal bovino, penicilina (100U/ml) e fito-hemaglutinina (PHA-Gibco-0,2ml). Os frascos foram mantidos em estufa a 37°C por cerca de 72 horas e aproximadamente 20 minutos antes do término deste tempo, foi adicionado 0,1ml de solução de Colchicina a 4x10M a cada frasco, para interrupção da divisão celular.

Após o bloqueio celular, o material foi centrifugado, o sedimento hipotonizado com KCL a 0,075M por 10 minutos, a 37°C, e fixado em metanol: ácido acético (3:1). O material fixado nas lâminas foi tratado em solução de tripsina (60 ml de PBS e aproximadamente 0,12g de tripsina) a 27°C, por um tempo variável de 02 a 15 segundos. Em seguida, foi lavado em PBS por 01 minuto, corado com solução tamponada de Giemsa a 2% por 05 minutos e lavado em água.

A análise do cariótipo foi realizada em 20 metáfases, com resolução de cerca de 450 bandas. Os achados e a descrição dos mesmos foram apresentados de acordo com os critérios contidos em *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN, 2013).

3.3.6 Fluorescence in situ Hybridization (FISH)

Em alguns casos com cardiopatias complexas foi realizada a técnica de FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*) para investigação diagnóstica da del(22q). As lâminas foram tratadas em uma série de banhos de etanol a 70, 85 e 100% à temperatura ambiente, por dois minutos cada. Em seguida, colocadas em ácido acético 70% por um minuto. Imediatamente, após estes tratamentos, as lâminas sofreram três banhos consecutivos de PBS por quatro minutos cada, também a temperatura ambiente. Após nova desidratação, foram incubadas com solução de RNase 100ug/ml em 2XSSC por um período de 30 e 40 minutos, a 37°C, em uma câmara umedecida com água. O material passou por mais três banhos de 2XSSC de três minutos cada e sofreu uma nova desidratação com etanol. A desnaturação foi realizada em solução de formamida a 72°C por três minutos, seguida por uma desidratação a frio com nova série de etanol a -20°C.

Para hibridização foi utilizada a sonda DiGeorge/VCFS N25 (D22S75). Para o preparo, a sonda foi submetida a um “spin”, depois 1ul é transferido para um tubo eppendorff, onde é adicionado 1ul de LSI buffer e 2ul de água autoclavada. O material foi agitado e desnaturado a 73°C por cinco minutos. Após ser pingado na lâmina, o campo foi coberto com lamínula, selado com *ruber* e a lâmina incubada em câmara úmida por 48 horas.

Após este período, foi realizada a lavagem pós-hibridização. A lâmina foi colocada em solução de PBS por três minutos, duas vezes e desidratada. Então, adicionado o contra corante DAPI (15ul por campo) e a área de hibridização coberta com lamínulas de vidro com área de 22x22mm.

A verificação de ocorrência de hibridização e análise do material submetido à FISH foi realizada por dois investigadores, que

analisam individualmente cerca de 10 metáfases/caso em microscópio de fluorescência Olympus BX60.

4 RESULTADOS

4.1 Incidência de DCs

Nasceram no período 5.204 indivíduos, 5.168 (99,3%) recém-nascidos (RNs) e 36 (0,7%) natimortos (NMs). Do total, 5.170 (99,3%) dos partos foram realizados em São José do Rio Preto e 34 (0,7%) em outras localidades.

Do total, 169 indivíduos apresentaram DCs, todos nascidos de mulheres cujos partos foram realizados na cidade, 106 tiveram os partos realizados no Hospital de Base, 19 na Santa Casa de Misericórdia, 16 no Hospital IELAR, 15 no Hospital Beneficência Portuguesa, 13 no Hospital Austa e nenhum no Hospital Santa Helena. Não ocorreu nenhum nascimento de indivíduo com DCs em outra localidade, filho de mãe residente em São José do Rio Preto, de acordo com os registros oficiais da Secretaria da Saúde.

Dos 169 com DCs, 158 (93,5%; ic 95%: 88,7-96,3%) eram RNs e 11 (6,5%; ic95%: 3,7-11,3%) natimortos; 95 (56,2%; ic95%: 48,7-63,5%) eram do sexo masculino, 66 (39,0%; ic95%: 32,0-46,6%) do sexo feminino (proporção de 1,4:1) e oito (4,7%; ic95%: 2,4-9,0%) de sexo indeterminado ao nascimento (alterações do desenvolvimento sexual).

Durante o período de um ano de estudo, dos 5.204 indivíduos, 169 nasceram com DCs, o que correspondeu a uma incidência de 3,2% (intervalo de confiança 95%: ic95%: 2,8-3,8%).

4.2 Características obstétricas e fatores de risco para DCs

O período de gestação dos indivíduos com DCs variou de 20 a 42 semanas (média = 36,0 semanas; desvio padrão = 3 semanas e 6 dias). Em relação à idade gestacional, 41,2% (ic95%: 34,0-48,8%) eram

pré-termo (< 37 semanas) e 58,8% (ic95%: 51,2-66,0%) nasceram a termo ($\geq$ 37 semanas). A maioria das crianças com DCs (92,3%; ic95%: 85,9-97,2%) nasceu por parto cesárea e 42,0% (ic95%: 28,4-49,6%) apresentaram baixo peso ao nascer (<2500 g).

Nos controles, o período de gestação variou de 33 a 41 semanas (média de 38 semanas; desvio padrão = 1 semana e 2 dias), 16,6% (ic95%: 13,4-31,5%) eram pré-termo e 83,4% (ic95%: 68,5-86,6%) nasceram a termo. A maioria das crianças sem DCs (93,0%; ic95%: 87,4-98,0%) nasceu de parto cesárea e 14,7% (ic95%: 10,2-20,9%) apresentaram baixo peso ao nascer (<2500 g).

A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa quanto ao período de gestação ($p < 0,0005$), que foi menor entre os com DCs, e ao peso ($p < 0,0005$), ou seja, mais crianças com DCs nasceram com baixo peso. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à frequência de parto cesárea ($p = 0,800$).

A média de idade das mães dos indivíduos com DCs foi de 28,0 anos e desvio padrão de 7,3 anos (Intervalo: 14-45 anos) e para as mães dos controles foi de 26 anos com desvio padrão de 6,2 anos (intervalo: 14-41 anos). A maioria das mães das crianças com DCs (66,0%; ic95%: 58,6-72,8%) estava na faixa etária de 20 a 34 anos, 19,6% (ic95%: 14,3-26,3%) tinham 35 anos de idade ou mais e 14,3% (ic95%: 9,8-20,4%) eram menores de 19 anos.

A maioria das mães dos controles (74,0%; ic95%: 66,8-80,0%) estava na faixa etária de 20 a 34 anos, 8,3% (ic95%: 5,0-13,4%) tinham 35 anos de idade ou mais e 17,7% (ic95%: 12,7-24,2%) eram menores de 19 anos.

A idade materna avançada ($\geq$ 35) foi significativamente mais frequente no grupo de mães de crianças afetadas do que no de mães de crianças sem DCs ($p = 0,008$).

A idade dos pais dos indivíduos com DCs variou de 17 a 54 anos (média de 31,5 anos; ic95%: 30,2-32,7%; desvio padrão de 7,9

anos) e dos controles variou de 17 a 49 anos (média de 29,6 anos; ic95%: 28,6-30,6%; desvio padrão de 6,5 anos). A idade paterna avançada (≥ 40) foi observada em 15% (ic95%: 9,8-21,0) dos pais de crianças com DCs e em 6% (ic95%: 2,8-10,6) dos do grupo controle ($p=0,016$). Nenhum dos pais de crianças com DCs atribuíveis a mutações gênicas tinha 40 anos ou mais.

A Tabela 1 apresenta os resultados quanto à presença de diabetes mellitus gestacional, exposição gestacional ao álcool, recorrência familiar do mesmo defeito, abortos espontâneos prévios, consanguinidade parental e gemelaridade, nos dois grupos. Não foram observados casos de DCs que possam ter resultado de doenças infecto-contagiosas no período gestacional. Embora investigada a ingestão de ácido fólico pelas mães de crianças com DCs e controles, e de 21,6% e 28,4%, respectivamente, terem relatado ter feito uso do mesmo, este dado não foi considerado no presente estudo, em função da imprecisão das respostas obtidas. Muitas alegaram ter feito uso, mas não souberam precisar em que período da gestação, outras não lembravam e a maioria relatou ter feito uso apenas após ter descoberto a gravidez.

As frequências de diabetes gestacional, de mães que consumiram álcool, recorrência familiar do mesmo defeito e de ocorrência de aborto espontâneos prévios diferiram estatisticamente entre os dois grupos. Entretanto, as frequências de consanguinidade parental e gemelaridade não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos.

A informação sobre consumo de álcool no período gestacional foi obtida de 165 mães dos indivíduos com DCs. Entre as 21 que relataram ter consumido, em dois casos o fenótipo era compatível com síndrome do álcool fetal.

Recorrência familiar do defeito foi observada em sete (4,1%, ic95%: 2,0-8,3%) casos. Recorrência de fissura de lábio e/ou palato foram observadas em quatro casos, polidactilia em dois e

implantação alterada do 3º pododáctilo bilateralmente em um RN, cuja documentação radiológica não foi realizada.

Três famílias (1,8%, ic95%: 0,6-5,1%) relataram que a criança era resultado de união consanguínea; uma tinha hidrocefalia, outra síndrome de Smith-Lemli-Opitz e uma apresentava cardiopatia congênita isolada.

Tabela 1- Frequências de fatores de risco observados nos dois grupos estudados.

FATORES RISCO	CASOS	CONTROLES	p	OR	ic95%
Diabetes gestacional	n=167; %	n=169; %			
Ausente	158(94,6)	168(99,4)	0.023*	9.56	1,19-76,4
Presente	9(5,4)	1(0,6)			
Consumo materno de álcool	n=165; %	n=169; %			
Ausente	144(87,3)	162(95,9)	0.008*	3.37	1,39-8,17
Presente	21(12,7)	7(4,1)			
Recorrência familiar do defeito	n=167; %	n=169; %			
Ausente	160(95,8)	169(100)	0.007*	-	0-0,67
Presente	7(4,2)	0(0)			
Abortos espontâneos prévios	n=167; %	n=169; %			
Ausente	132(79,0)	155(91,8)	0.000*	2.93	1,51-5,69
Presente	35(21,0)	14(8,2)			
Consanguinidade parental	n=167; %	n=169; %			
Ausente	164(98,2)	169(100)	0.210	-	0-2,38
Presente	3(1,8)	0(0)			
Gemelaridade	n=169; %	n=169; %			
Ausente	158(93,5)	166(98,2)	0.056	3.85	1,05-14,0
Presente	11(6,5)	3(1,8)			

n = número de indivíduos, casos = grupo com DCs, controles = grupo sem DCs, *valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), OR= odds ratio; ic = intervalo de confiança.

4.3 Defeitos congênitos

4.3.1 Alterações cariotípicas

Alguns pacientes com DCs apresentaram etiologia cromossômica. Alterações cariotípicas foram detectadas em 25 (0.48%; ic95%: 0.33-0.71%) dos 5.204 indivíduos estudados e 14.8% (ic95%: 10,2-20,9%) dos 169 indivíduos com DCs, e a maioria era numérica. Entre os casos com cromossomopatias, o achado mais frequente foi a trissomia do cromossomo 21 (64,0%; ic95%: 44,5-79,7%), seguida pela trissomia do cromossomo 13 (20,0%; ic95%: 8,9-39,1%), trissomia do cromossomo 18 (8,0%; ic95%: 2,2-25,0%), monossomia do X (4,0%; ic95%: 0,7-19,5%) e um caso del(8)(q24) (4,0%; ic95%: 0,7-19,5%)

Quarenta e seis por cento (ic95%: 27,9-64,9%) das mães de crianças com anomalias cromossômicas numéricas tinham idade igual ou superior a 35 anos.

4.3.2 Defeitos identificados

Além das cromossomopatias, os defeitos congênitos encontrados foram avaliados na busca de possíveis diagnósticos ou categorias diagnósticas. A Tabela 2 apresenta os casos estudados, de acordo com o diagnóstico concluído ou sugerido. Anomalias cardíacas congênitas isoladas (11,2%; ic95%: 7,3-16,9%), foram os defeitos mais comuns, seguidos pela síndrome de Down (9,5%; ic95%: 5,9-14,8%), DFTN (8,9%; ic95%: 5,4-14,1%), anomalias do trato urinário (7,7%; ic95%: 4,4-12,7%), e polidactilia (7,0%; ic95%: 4,0-12,0%). Em nenhum caso com cardiopatia complexa foi observada a del(22q).

As anomalias isoladas foram mais frequentes, seguidas pelas síndromes cromossômicas, doenças monogênicas, anomalias congênitas múltiplas e por doenças ambientais.

As Figuras 1, 2 e 3 apresentam fotos de indivíduos com alguns dos DCs identificados.

Tabela 2 - DCs identificados nos 169 casos.

Hipótese Diagnóstica	Nº de casos
Síndromes Cromossômicas	24
Cardiopatía Congênita	19
DFTN	15
Anomalias Renais	13
Anomalias Congênitas Múltiplas	12
Polidactilia	12
Fenda Labial e/ou Palatina	8
Hipospádia	7
Pé-Torto Congênito	6
Orelhas malformadas	5
Genitália Ambígua	4
Disrupção por Diabetes	4
Anomalias Digitais (Exceto Polidactilia)	3
Hérnia Diafragmática	3
Atresia de Esôfago	3
Gastrosquise	3
Síndrome de Prune Belly	3
Síndrome Álcool Fetal	2
Politelia	2
Hidrocefalia Ligada ao X	2
Acondroplasia	1
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	1
Sequência “Disruptiva” Amnioplasia Congênita	1
Complexo Membro Parede	1
Colpocefalia	1
Síndrome de Cornélia de Lange	1
Malformação Adenomatosa Cística	1
Síndrome de Dandy-Walker	1
Lesão Cutânea Displásica	1
Sequência Disruptiva Arterioarterial em Gêmeos	1
Síndrome Tricorrinofalangeana	1
Síndrome de Martinez-Frias	1
Microftalmia	1
Síndrome de Miller-Dieker	1
Pentalogia de Cantrell	1
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	1
Síndrome de TAR	1
Fístula Traqueoesofágica	1
Associação VATERL	1
Total	169



Figura 1 - Indivíduos diagnosticados com cromossomopatias. RNs identificados com síndrome de Down (a-j); Com síndrome de Edwards (k-m); Com síndrome de Patau (n-p).

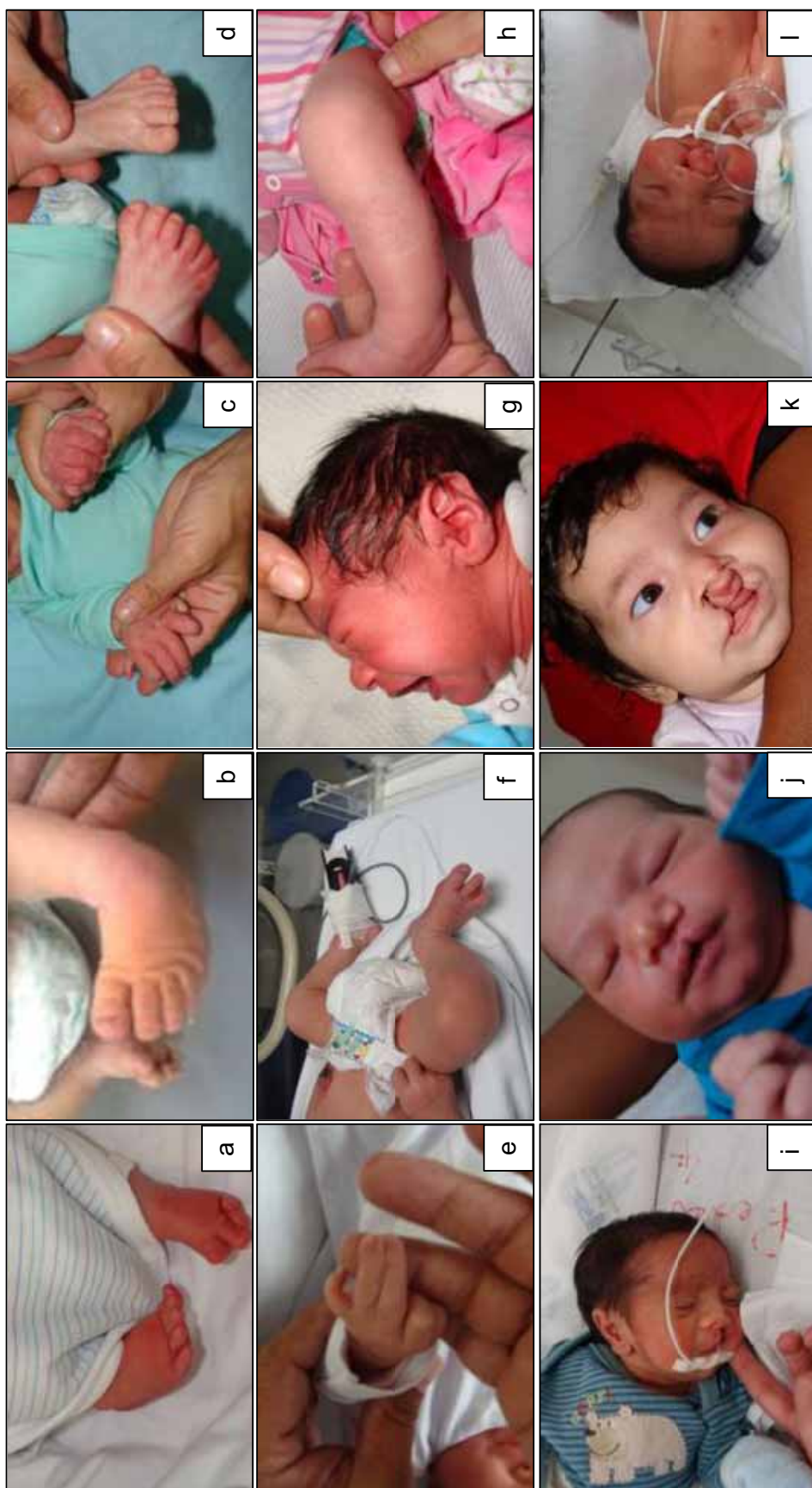


Figura 2 - Indivíduos com alguns DCs identificados: RNs com pé torto (a,b); Polidactília (c,d); Sindactília (e); Anomalia esquelética em pododáctilo (f); Apêndices auriculares (g); Lesão cutânea displásica (h); Fenda labial e/ou palatina (i-l).



Figura 3 - Indivíduos com alguns DCs identificados: RNs com genitália ambígua (a,b); RN com anomalias congênicas múltiplas – anorquia, contraturas articulares, entre outras (c); RN com síndrome de Beckwith-Wiedemann (d); RN com sequência da amioplasia congênita (e); RN com associação VATERL (f); RN com DFTN (g); NMs com DFTN (h,i).

Em um caso (Figura 4), do sexo feminino, filha de pais não consanguíneos, nascida de parto cesárea, com 3.270g e 45cm, a hipótese diagnóstica levantada foi de síndrome de Larsen, em função das alterações osteoarticulares. Entretanto, a paciente também apresentava facies sugestivo da síndrome Tricorriorfalangeana tipo I (Langer-Giedion) e cariótipo com deleção terminal do braço longo do cromossomo 8 (Figura 5). Paciente possui alterações de pele, escassez de cabelos e pelos, orelhas grandes, filtro naso labial longo e proeminente, nariz hipoplásico e em forma de pêra, boca pequena, lábio superior fino, peito carenado, luxação congênita bilateral do quadril, cotovelos e dos joelhos, pés tortos, displasia ungueal, entre outros. Além disso, a paciente também apresentava hipotonia ao nascimento.

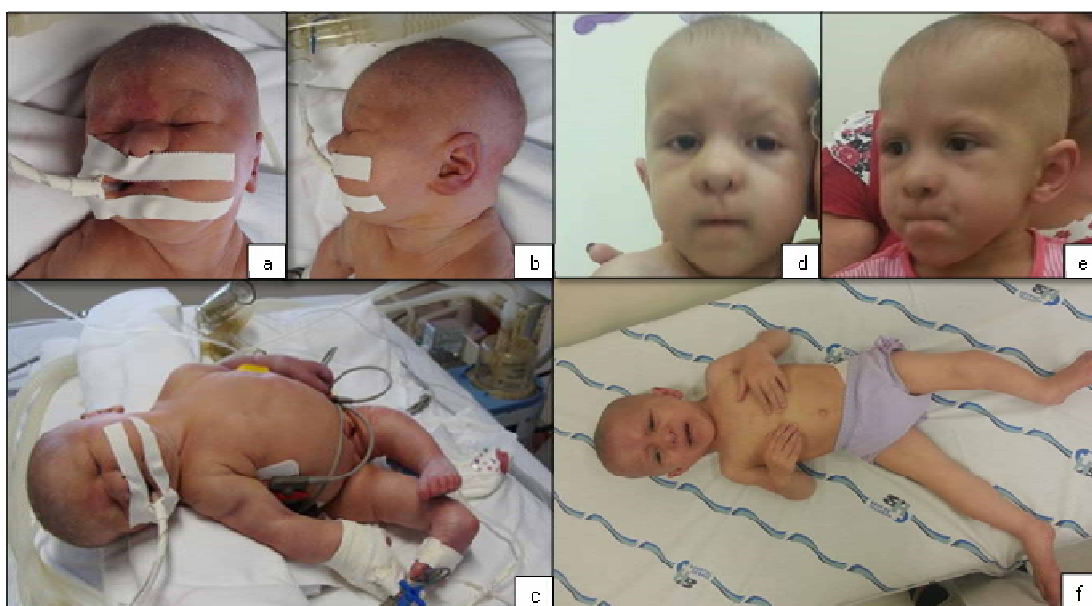


Figura 4 - RN ao nascimento, aspecto facial sugestivo de síndrome Tricorriorfalangeana (a,b) e luxação congênita bilateral de quadril e joelhos (c); Aos dois anos de idade (d-f).

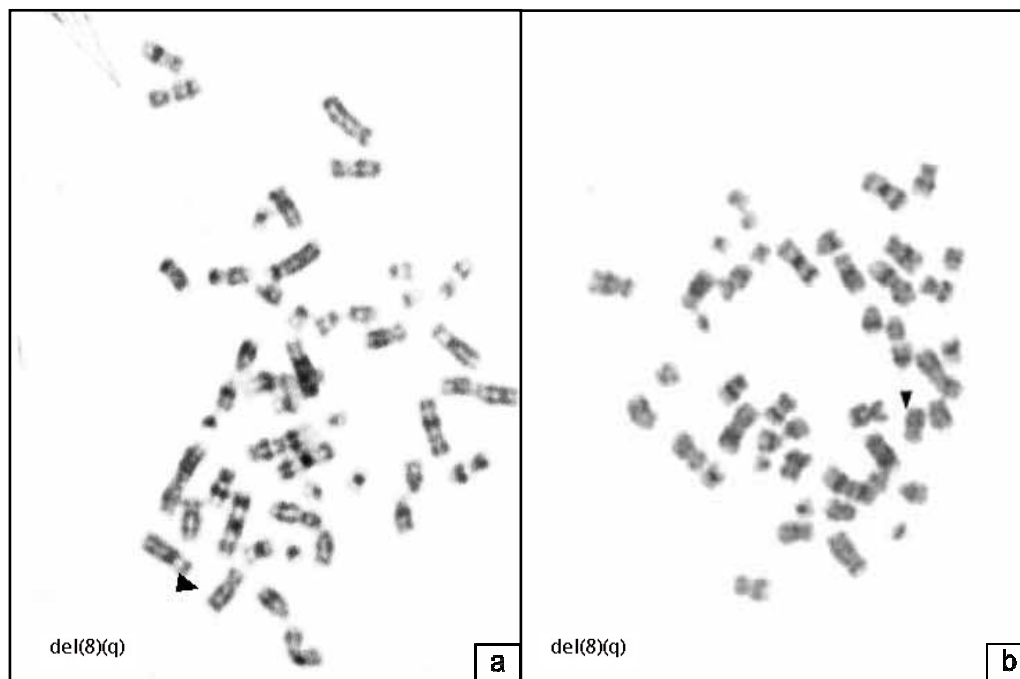


Figura 5 - Metáfases em bandamento GTG do indivíduo com del(8)(q24).
As setas pretas indicam o cromossomo com a deleção (a,b).

4.4 Consequências dos Defeitos Congênitos

Dos 158 RNs com DCs, em 100 casos foram avaliados o tempo (em dias) de internação logo após o nascimento e os custos hospitalares neste mesmo período, que foram comparados com os dados de 100 RNs do grupo controle. A taxa de óbito no primeiro ano de vida foi avaliada nos dois grupos, e também foi comparada com a do total dos indivíduos nascidos vivos no período do estudo (5.168).

A internação foi significativamente mais longa no grupo de crianças com anomalias ($p < 0,0005$). A internação mais prolongada foi de uma criança com trissomia do cromossomo 13, que permaneceu no hospital por 186 dias, em função do comprometimento sistêmico, inclusive, cardíaco e renal, e evoluiu para óbito. No grupo controle, a

internação por 26 dias foi a mais longa, em função de prematuridade com complicações respiratórias, com boa evolução e alta hospitalar. A Tabela 3 apresenta os dados do período de internação nos dois grupos.

Tabela 3 - Tempo de internação dos pacientes dos dois grupos.

Internação (dias)	Casos	Controles
	n=100	n=100
Média	18,7 (ic95%12,5-24,8%)	2,7 (ic95%2,0-3,1%)
Mediana	6,0	2,0
Mínimo	1	1
Máximo	186	26

Os custos hospitalares no período de internação foram obtidos com a somatória das diárias e dos procedimentos realizados em cada caso. O custo total dos 100 RNs com DCs foi de R\$673.708,77, Brasil (BRL). O do grupo controle foi R\$106.238,19, significativamente menor ($p<0,0005$) que do primeiro grupo. A média de gastos durante a internação por recém-nascido com DCs foi de R\$6.737,08 e o maior custo hospitalar individual foi de R\$66.233,40, do RN que permaneceu internado por 186 dias. Entretanto, a média por RN do grupo controle foi de R\$1.062,38 ($p<0,0005$). O maior custo individual neste grupo foi de R\$6.040,83, do indivíduo que ficou internado por 26 dias.

A tabela 4 mostra a ocorrência de óbitos em indivíduos menores de um ano. A evolução para óbito foi maior no grupo de afetados do que no grupo controle ($p<0,0005$). Segundo os dados da Secretaria da Saúde, o total de mortes até um ano de vida entre as crianças do município no período do estudo foi de 36. Destas, 33 (91,7%; ic95%: 78,1-97,1%) eram indivíduos com DCs do grupo estudado ($p<0,0005$).

O índice de mortalidade infantil no município observado no período do estudo foi de 6,97%, sendo que 6,38%, ou seja, a maioria pode ser atribuída aos DCs. Este dado foi calculado com base no número de óbitos de crianças menores de um ano, multiplicado por mil e posteriormente dividido pelo número de nascidas vivas.

Tabela 4 - Ocorrência de óbitos em indivíduos menores de um ano nos dois grupos e na população de nascidos vivos estudados no período.

	Óbitos	
	Sim	Não
	n(%)	n(%)
Casos (n=158)	33(20,9)	125(79,1)
Controles (n=169)	0(0)	169(100)
População (n=5.168)	36(0,7)	5.132(99,3)

4.5 Informações sobre anomalias congênitas nas DNVs

O preenchimento dos campos específicos para notificação de DCs na Declaração de Nascido Vivo foi feito nos 158 casos (100%). Em 94 (59,6%, ic95%: 51,7-66,8%) tal preenchimento foi considerado correto (opção “sim”) e em 64 (40,5%, ic95%: 33,2-48,3%), incorreto (opção “não”). Nos 64 casos cujo preenchimento foi considerado incorreto, o DC era possível de ser detectado ao nascimento. Em nenhum caso a opção “ignorado” foi assinalada.

4.6 Ações/estratégias para prevenção e identificação de DCs

Este trabalho possibilitou a colaboração multidisciplinar entre diferentes profissionais, que atendem indivíduos com DCs, que realizaram uma “força tarefa” durante a realização do mesmo. Conforme referido pelas equipes, em comunicação pessoal nas reuniões, promoveu

maior conscientização sobre a importância do assunto, atenção ao diagnóstico precoce, preenchimento dos campos específicos da DNV e encaminhamentos pertinentes.

Forneceu suporte para a realização da Campanha “Genética e Saúde”, realizada em 19 de novembro de 2011, cujo objetivo foi esclarecer a população sobre riscos e prevenção de defeitos de nascimento, com distribuição de *folders* (Apêndice E).

Provavelmente, também possibilitou maior sensibilização dos órgãos municipais de saúde sobre o assunto, uma vez que os dados obtidos foram acrescentados aos dados oficiais do município para complementação dos mesmos (comunicação pessoal), e apresentados aos gestores de saúde do município no I Encontro Científico de Pesquisas no SUS, realizado pela Secretaria de Saúde de São José do Rio Preto, em novembro de 2013.

5 DISCUSSÃO

A discussão referente aos achados por tipo de investigação realizada também consta nos artigos resultantes deste trabalho, apresentados em Apêndices.

A incidência de DCs relatada pela maioria dos estudos realizados em diferentes populações em todo o mundo é de 3 a 5% (GILL et al., 2012). Os métodos, entretanto, diferem entre os autores quanto aos critérios de diagnóstico, tamanhos das casuísticas e tipos de estudo (NAIM et al., 2012).

Nos estudos brasileiros estas divergências metodológicas também são notadas e os estudos realizados descrevem frequências que variam de 1,4 a 5% (AMORIM et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2011; REIS; FERRARI, 2013). A incidência de 3,2% obtida neste trabalho corrobora as taxas obtidas pela maioria dos estudos realizados no Brasil e em outros países. A possível não comunicação à equipe de pesquisadores deste trabalho de alguns casos de DCs, principalmente os menores, não pode ser descartada.

Defeitos congênitos são mais preponderantes em homens (HEGAZY et al., 1995). A proporção entre os sexos dos indivíduos com DCs estudados foi semelhante à obtida por Asindi e colaboradores (1997), que observaram uma razão de 1,2 homem para cada mulher afetada.

Uma maior incidência de anomalias congênitas também é observada entre as crianças que pesam 2.500g ou menos ao nascimento que entre aquelas que apresentam maior peso (HERBERT et al., 2012). Aqui, a ocorrência de nascimentos prematuros e de indivíduos com peso inferior a 2.500g foi significativamente maior no grupo com DCs. Estima-se que 13 milhões de bebês nascem, anualmente, antes de completar 37 semanas de gestação com taxas em geral mais altas em países

subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (LAWN et al., 2010). Deve ser considerado, contudo, que o diagnóstico pré-natal de anomalias graves pode ter um impacto sobre os resultados neonatais, pois em fetos com diagnóstico pré-natal de DCs maiores, geralmente, a opção por parto cesárea é frequente e realizado mais precocemente. Este tipo de procedimento pode explicar o peso inferior (CALISTI et al., 2012; O'NEILL, et al., 2013).

A maioria dos indivíduos estudados, tanto com DCs quanto os controles (mais de 90%), nasceu de parto cesárea. Não foi investigado quantos foram relacionados ao diagnóstico pré-natal de anomalias ou indicação médica, e quantos ocorreram por escolha da família, mas independentemente do status do feto, a opção por parto cesárea é muito comum no Brasil (CALISTI et al., 2012; CHIAVEGATTO FILHO, 2013).

Muitas mulheres estão adiando a maternidade para fases posteriores da vida, o que resulta em uma taxa anual de 14,9% de nascidos vivos de mulheres de 35 anos ou mais (HAMILTON et al., 2010). Idade materna avançada, ou mesmo muito precoce, confere riscos progressivamente maiores para o aparecimento de DCs na prole (GILL et al., 2012). Já está bem estabelecido que em idades mais avançadas há um risco maior, entre outros, de anormalidades cromossômicas numéricas (MILLER et al., 2011; KIM et al., 2013), e esse foi um dos fatores de risco observados neste estudo. Aproximadamente metade das mães de crianças com anomalias cromossômicas tinham 35 anos ou mais. Assim, a idade materna avançada pode ser relacionada ao aparecimento de anormalidades cromossômicas, como a síndrome de Down, na casuística investigada.

A idade paterna avançada, atualmente considerada acima de 40 anos, também aumenta o risco de alterações congênitas para a prole (TORIELLO, 2008; GORIELY; WILKIE, 2012). Síndromes gênicas específicas como Acondroplasia e Síndrome de Marfan, além de doenças

complexas como o autismo, já foram relacionadas a este fator de risco, mas os mecanismos biológicos ainda não foram esclarecidos (KONG et al., 2012; WIENER-MEGNAZI et al., 2012; URHOJ et al., 2014). Recentes evidências de investigação de mutações em células germinativas masculinas sugerem que a idade paterna avançada, entre outros, parece alterar as espermatogônias por um efeito mediado molecularmente pela via de transdução do receptor do fator de crescimento RAS (GORIELY; WILKIE, 2012). Neste estudo não foi observada associação entre idade paterna avançada e síndromes gênicas.

Quanto aos fatores de risco conferidos pelo ambiente, o diabetes gestacional e a ingestão de álcool pela mãe foram estatisticamente mais frequente nos casos com DCs. Além destes, a recorrência familiar do mesmo defeito também foi um fator de risco significativamente mais frequente no mesmo grupo.

Diabetes mellitus gestacional é considerado como um fator de risco para alguns DCs como os de membros e as cardiopatias congênitas (REECE, 2012). Por conseguinte, uma das estratégias de prevenção é o controle da glicemia durante a gravidez (GOLBIDI; LAHER, 2013).

Também, a exposição pré-natal do embrião ou feto ao álcool pode resultar em um espectro de efeitos adversos, que variam de abortos espontâneos, defeitos isolados até síndrome do álcool fetal, dependendo da dose, periodicidade de ingestão, tempo de exposição e sensibilidade individual de cada criança (FELDMAN et al., 2012). A exposição pré-natal ao álcool tem sido relacionada, inclusive, com comprometimentos comportamentais e funcionais, motivo pelo qual as mulheres devem ser orientadas a se abster do consumo de álcool desde a concepção (BATES, 2013, VELOSO; SOUZA-MONTEIRO, 2013).

Quanto à recorrência familiar do mesmo defeito ter atuado como um fator de risco, isso foi observado na casuística em sete casos, dos quais quatro eram fissuras de lábio e/ou de palato não-sindrômicas,

dois eram polidactilias e um anomalia esquelética em pododáctilo. Com excessão deste último, que possivelmente trata-se de uma variante familiar isolada, os demais DCs têm riscos de recorrência bem estabelecidos (MALIK et al., 2013; WEHBY et al., 2014).

A ocorrência de abortos anteriores também é considerada fator de risco de DCs para a prole (LU et al., 2011). Abortos recorrentes são observados em alguns casais e, embora diversas causas possam estar envolvidas na etiologia como anomalias genéticas, anatômicas, endocrinológicas e imunológicas, mais de 50% deles não têm uma causa conhecida ou presumida (HODES-WERTZ et al., 2012). No presente estudo, a ocorrência de abortos espontâneos anteriores foi interpretada como fator de risco, uma vez que foi significativamente maior em mães do grupo de crianças com DCs do que nas do grupo controle.

A consanguinidade parental é outro fator de risco bem estabelecido para doenças genéticas na prole. A consanguinidade está relacionada a um aumento de morbidade e mortalidade, vinculado a anomalias estruturais e funcionais que apresentam padrão autossômico recessivo de herança (BITTLES, 2013). Por exemplo, o risco de DCs é aproximadamente duas a três vezes maior para prole de primos de primeiro grau do que em casais não aparentados (SHERIDAN et al., 2013). Os casamentos consanguíneos eram muito frequentes na antiguidade e, apenas no século passado, seus possíveis efeitos adversos à saúde da prole começaram a ser considerados. As taxas de uniões consanguíneas variam de acordo com algumas características geográficas e socioculturais em diferentes populações, mas em algumas ainda é muito alta como na Arábia Saudita e no próprio nordeste brasileiro (EL MOUZAN et al., 2008; WELLER et al., 2012).

Entretanto, não houve diferenças significativas entre os grupos com DCs e controle, em relação à consanguinidade parental. Apesar disso, de forma particular, a ocorrência da Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, sabidamente autossômica recessiva (QUÉLIN et al., 2011),

em uma das crianças estudadas pode ser atribuída à consanguinidade dos pais. Para as demais anomalias que ocorreram na prole de consanguíneos, hidrocefalia e cardiopatia, esta possibilidade também pode ser considerada.

A nutrição deficiente em ácido fólico é um fator de risco para DCs bem estabelecido (SOTRES-ALVAREZ et al., 2013) que, entretanto, não pode ser avaliado na casuística em função da imprecisão das respostas da maioria das mães. A dificuldade das mesmas parece sugerir que não foram suficientemente esclarecidas dos benefícios preventivos do folato, quando o suporte nutricional é realizado antes e após a concepção (período periconcepcional). A tomada da vitamina previne alguns DCs, com uma redução significativa em particular dos defeitos do tubo neural e malformações cardiovasculares (CZEIZEL, 2012). Os defeitos de fechamento do tubo neural foram observados entre os DCs mais comuns da casuística aqui avaliada. Estes compõem um grupo de malformações congênitas humanas geralmente graves. Podem levar ao aborto, morte precoce e comprometimento da saúde ao longo da vida (WANG et al., 2013). A prevalência varia de 0,2 a 10 por 1.000 nascidos vivos em regiões geográficas distintas (COPP et al., 2013) e, neste estudo, foram observados em 2,9 por 1.000, o que corrobora a literatura.

A gestação gemelar também é considerada fator de risco para DCs (BOYLE et al., 2013), mas não diferiu estatisticamente entre os grupos estudados.

Quanto às cromossomopatias, é estimado que as aneuploidias ocorram em até 50% das gestações resultando em perdas gestacionais na maioria dos casos. A monossomia do X e as trissomias dos cromossomos 16, 21 e 22 representam a maioria das aneuploidias observadas em perdas gestacionais. Já as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 e a monossomia do X estão presentes em cerca de 0,3% dos nascimentos (WIENER-MEGNAZI et al., 2012). No presente estudo, estas

últimas foram observadas em 0,48% entre os 5.204 nascimentos, o que corrobora os dados da literatura.

Particularmente, a trissomia do cromossomo 21 afeta cerca de um em 660 nascimentos (HWANG, JEA, 2013). A incidência duas vezes maior (1:330), observada na casuística pode ser explicada pela idade significativamente avançada das mães em que as aneuploidias foram diagnosticadas. Tal achado pode estar refletindo uma realidade, em particular, da região onde foi realizado o estudo que é socioculturalmente mais desenvolvida, o que já foi observado em estudos realizados em locais com tais características (HAMILTON et al., 2010).

Na casuística investigada, as anomalias cardíacas isoladas foram os defeitos mais frequentes, o que era esperado, considerando-se que estas alterações são relatadas como os DCs mais comumente observados em humanos, isolados ou associados a DCs múltiplos (ZAIDI et al., 2013).

As anomalias congênitas renais/trato urinário e a polidactilia foram o quarto e o quinto achados mais frequentes entre as anomalias observadas, respectivamente. Estes achados são compatíveis com dados anteriormente descritos, uma vez que as primeiras são relatadas entre as anomalias congênitas mais comuns em diferentes estudos (RICHTER-RODIER et al., 2013) e, a polidactilia também é muito frequente na população (MALIK et al., 2013).

Particularmente, quanto à criança com hipótese diagnóstica de Larsen ou Tricorrinofalangeana são necessários exames moleculares para esclarecimento da etiologia. Embora as alterações esqueléticas do tipo das que foram observadas sejam frequentes em Larsen ao nascimento (SAJNANI et al., 2010; KISFALI et al., 2013), não são em Tricorrinofalangeana cuja evolução clínica cursa com deformidades esqueléticas em muitos casos (SCHINZEL et al., 2013). Além disso, a menina não apresentava facies sugestivo de Larsen, mas sim de Tricorrinofalangeana e alteração cromossômica comumente

observada nesta última. Pode se tratar de uma variante nova que merece ser investigada.

Quanto às consequências advindas da presença de DCs que foram investigadas, a duração do tempo de internação de recém-nascidos com DCs foi sete vezes maior do que a de crianças sem defeitos, que no Brasil é curta, cerca de 24 horas em caso de parto normal e 48 horas em parto cesárea. A internação prolongada é uma das consequências esperadas das anomalias congênitas e gera um custo alto que deve ser considerado nas políticas de saúde (COLVIN; BOWER, 2009). Dependendo do tipo e da gravidade do(s) defeito(s), o período de hospitalização pode ser extenso, como em um caso da casuística, que superou seis meses.

Os principais preditores de custos financeiros hospitalares em DCs são o tempo de internação, tempo de permanência em UTI, tempo na sala de operação, quantidade de cirurgias, complicações pós-operatórias, permanência em incubadora e infecções hospitalares. Considerando-se todos estes fatores conjuntamente, pela análise do custo total do período de internação aqui estudado, este foi seis vezes maior no grupo com DCs. Além disso, a média de custo por criança com DCs também foi cerca de seis vezes maior do que do grupo controle. Dependendo da gravidade do defeito e das complicações clínicas os custos financeiros podem ser altíssimos. Assim, os investimentos em informação e prevenção devem ser priorizados (KANCHERLA et al., 2013; SHANNON et al., 2013).

Nesta casuística, por exemplo, o indivíduo com síndrome de Patau, filho de uma mulher com 36 anos na época do parto, teve a hospitalização mais prolongada, o maior custo hospitalar e, apesar de todo o tratamento e esforços, devido à gravidade dos defeitos e complicações, foi a óbito.

Outra consequência dos defeitos de nascimento é exatamente o óbito, que foi estatisticamente mais frequente entre as

crianças com DCs deste estudo. Na casuística, 21% dos indivíduos afetados foram a óbito antes de completar um ano. Nos Estados Unidos os DCs são considerados a principal causa de mortalidade infantil, pois resultam em cerca de 6.000 óbitos por ano (REECE, 2012). Kurinczuk e colaboradores (2009) sugeriram que 30% da mortalidade infantil no Reino Unido ocorrem devido à presença de anomalias congênitas, consideradas como a segunda causa de mortalidade infantil depois da prematuridade.

O índice de mortalidade infantil é calculado com base no número de óbitos de crianças menores de um ano, multiplicado por mil e posteriormente dividido pelo número de nascidas vivas. No período do estudo, tal índice foi calculado em 6,97 por 1.000, sendo que 6,38, ou seja, a maioria pode ser atribuída a DCs. Em São José do Rio Preto, no ano de 2011, foi de 7,09 mortes para cada 1.000 nascidos vivos, percentual abaixo da média nacional que é quase o dobro, segundo dados do SEADE (2013). O número também é menor do que o preconizado como aceitável pela Organização Mundial de Saúde, ou seja, até 10 mortes para cada mil nascimentos.

A Declaração de Nascido Vivo é o registro provisório de nascimento de crianças brasileiras e tem uma parte em que deve ser informada a presença de DCs. Segundo Guerra e colaboradores (2008), o percentual de não preenchimento ou do preenchimento da opção “ignorado” é alto na maioria das maternidades brasileiras chegando até cerca de 21% das declarações.

Os dados obtidos do município de São José do Rio Preto mostraram que estes tipos de eventos não ocorreram no período do estudo, ou seja, não houve DNV em que o registro de presença ou ausência de anomalia não tenha sido realizado, ou em que a opção “ignorado” tenha sido assinalada. Porém, a frequência de preenchimento incorreto, considerado quando o RN possuía um ou mais DCs possíveis de serem detectados em avaliação clínica e a opção assinalada foi “não”, foi alta, quase metade dos casos.

Um estudo anterior, realizado no maior hospital do mesmo município (Hospital de Base), revelou que em 29% dos casos, a DNV foi preenchida de maneira inadequada, pois não continha a informação sobre a presença de DCs (opção “não” assinalada). Nesse estudo, também foi constatado que 21% dos casos em que a presença de DCs foi notificada, o mesmo foi referido de forma incorreta, ou não especificado (OLIVEIRA; FETT-CONTE, 2013). Outro estudo, realizado no município de Porto Alegre, em 2.000, revelou dados semelhantes com sub-registro de DCs em 49,4% das DNVs (CUNHA et al., 2002). Estes dados mostram que o registro de DCs no Brasil ainda precisa ser aprimorado como tem sido referido por alguns autores (CAMELIER et al., 2007; GEREMIAS et al., 2009; SCHOEPS et al., 2013).

Assim, é possível afirmar que existe uma subestimativa do número de DCs registrados nas DNVs do município. Se o cálculo da incidência de crianças com anomalias, em um ano, tivesse sido realizado apenas com base nestes registros oficiais, a incidência de casos obtida teria sido de aproximadamente 1,8% e não de 3,2%. É importante salientar que a detecção de alguns defeitos depende de procedimentos e exames sofisticados ou altamente especializados, o que pode justificar a não notificação imediata de alguns casos, porém não foi o que os dados revelaram no presente estudo, uma vez que cardiopatias que podem ser detectadas por ausculta cardíaca, algumas alterações cromossômicas com sinais clínicos patognomônicos, defeitos menores facilmente identificáveis, entre outros, não foram notificados.

Deve ser considerado que o conhecimento da incidência, fatores de risco e consequências de DCs são essenciais para elaborar políticas de saúde, medidas de prevenção e de tratamento. Informações sobre fatores de risco e estratégias preventivas podem reduzir os riscos da população e os custos com tratamento a curto e longo prazo. Estudos de DCs devem incluir coleta, análise e disseminação de informações. No entanto, em muitos países de renda baixa e média, DCs não são

considerados uma prioridade de saúde pública e são percebidos pela comunidade médica como eventos inevitáveis e raros. Existem poucos estudos realizados nesses países e, geralmente são de base hospitalar (GROISMAN et al., 2013). No Brasil, o contexto não é diferente e este estudo, de base populacional, pode ser considerado um exemplo da realidade dos DCs de uma região mais desenvolvida do país.

Estratégias como a realização de trabalho conjunto de profissionais da saúde e de gestores, a sensibilização e informação da população por meio de campanha de esclarecimento e oferecimento de material explicativo, além da divulgação de investigações multidisciplinares, como realizado neste trabalho, podem ser úteis e serem propostas como estratégias informativas, preventivas e de melhor atendimento de crianças com defeitos congênitos.

6 CONCLUSÕES

1. A incidência de defeitos congênitos no município de São José do Rio Preto/SP corrobora os dados obtidos pela maioria dos estudos realizados no Brasil e em outros países;
2. As cardiopatias congênitas isoladas, a síndrome de Down, os defeitos do tubo neural, as anomalias do trato urinário e a polidactilia são os defeitos congênitos mais frequentes na população estudada;
3. A incidência da síndrome de Down, no município de São José do Rio Preto, é alta;
4. Idade materna avançada, recorrência familiar do mesmo defeito, ingestão de álcool durante o período gestacional, diabetes gestacional e abortos espontâneos anteriores são fatores de risco de defeitos de nascença em São José do Rio Preto;
5. Defeitos congênitos são responsáveis por períodos de internação pós-parto mais prolongados e por custos financeiros hospitalares significativamente mais elevados;
6. Os defeitos congênitos contribuem significativamente para a morbidade pós-natal resultando em taxa alta de óbito em menores de um ano de idade;
7. Há subnotificação de defeitos congênitos em recém-nascidos do município e, este dado, parece refletir a realidade do país;
8. O presente estudo pode ser utilizado para investigações futuras e nortear estratégias informativas e preventivas;
9. Mais pesquisas são necessárias, inclusive em outros municípios brasileiros, pois a falta de dados dificulta a percepção do contexto real dos defeitos congênitos no país, fundamental para a elaboração de políticas públicas.

REFERÊNCIAS

ALLANSON, J. E. et al. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. **American Journal of Medical Genetics**. Part A, Clinical and Molecular Teratology, Hoboken, v. 149A, n. 1, p. 6-28, Jan. 2009.

AMORIM, M. M. R. et al. Impact of congenital malformations on perinatal and neonatal mortality in an university maternity hospital in Recife. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, Recife, v. 6, p. 19-25, 2006.

ASINDI, A. A.; AL HIFZI, I.; BASSUNI, A. W. Major congenital malformations among Saudi infants admitted to Asir Central Hospital. **Annals of Saudi Medicine**, Riyadh, v. 17, n. 2, p. 250-253, Mar.1997.

BATES, E. A. A potential molecular target for morphological defects of fetal alcohol syndrome: Kir2.1. **Current Opinion in Genetics & Development**, London, v. 23, n. 3, p. 324-329, Jun. 2013.

BITTLES, A. H. Consanguineous marriages and congenital anomalies. **Lancet**, London, v. 382, n. 9901, p. 1316-1317, Oct. 2013.

BOYLE, B. et al. Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple births with congenital anomaly: a registry-based study in 14 European countries 1984-2007. **BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 120, n. 6, p. 707-716, May 2013.

CALISTI, A. et al. Delivery in a tertiary center with co-located surgical facilities makes the difference among neonates with prenatally diagnosed major abnormalities. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, Boca Raton, v. 25, n. 9, p. 1735-1737, Sep. 2012.

CAMELIER, V. et al. Estudo do campo 34 na Bahia e em Salvador: impacto na notificação das malformações congênitas. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 2, n. 142, p. S55-S59, 2007.

CASE, A. P.; CANFIELD, M. A. Methods for developing useful estimates of the costs associated with birth defects. **Birth Defects Research**. Part A, Clinical and Molecular Teratology, Hoboken, v. 85, n. 11, p. 920-924, Nov. 2009.

CASPERS, K. M. et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Oxford, v. 27, n. 6, p. 509-520, Nov. 2013.

CHIAVEGATTO FILHO, A. D. Caesarean sections and the choice of date of birth in the municipality of São Paulo, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 18, n. 8, p. 2413-2420, Aug. 2013.

COLVIN, L.; BOWER, C. A retrospective population-based study of childhood hospital admissions with record linkage to a birth defects registry. **BMC Pediatrics**, London, v. 9, n. 32, May 2009.

COPP, A. J.; STANIER, P.; GREENE, N. D. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. **Lancet Neurology**, London, v. 12, n. 8, p. 799-810, Aug. 2013.

CUNHA, J. et al. Defeitos congênitos em Porto Alegre: uma investigação da qualidade dos dados registrados na Declaração de Nascido Vivo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 5, p. 51, 2002. Suplemento.

CZEIZEL, A. E. Experience of the Hungarian pre-conception service between 1984 and 2010. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, v. 161, n. 1, p. 18-25, Mar. 2012.

EL MOUZAN, I. et al. Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children: a community-based cross-sectional study. **Annals of Saudi Medicine**, Riyadh, v. 28, n. 3, p. 169-173, May-Jun. 2008.

FELDMAN, H. S. et al. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, New York, v. 36, n. 4, p. 670-676, Apr. 2012.

FERRARI, R. A. P.; BERTOLOZZI, M. R, Mortalidade pós-neonatal no território brasileiro: uma revisão da literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 1207-1214, Oct. 2012.

GANDELMAN-MARTON, R.; NEUFELD, M. Epilepsy in pregnancy. **Harefuah**, Tel Aviv, v. 152, n. 8, p. 473-476, Aug. 2013.

GARNE, E. et al. Paper 5: Surveillance of multiple congenital anomalies: implementation of a computer algorithm in European registers for classification of cases. **Birth Defects Research**. Part A, Clinical and Molecular Teratology, Hoboken, v. 91, p. S44-50, Mar. 2011. Suplemento 1.

GEREMIAS, A. L.; ALMEIDA, M. F.; FLORES, L. P. O. Avaliação das declarações de nascido vivo como fonte de informação sobre defeitos congênitos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 12, p. 60-68, 2009.

GILL, S. K. et al. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology - United States, 1997-2007. **Birth Defects Research**. Part A, Clinical and molecular teratology, Hoboken, v. 94, n. 12, p. 1010-1018, Dec. 2012.

GOLBIDI, S.; LAHER, I. Potential mechanisms of exercise in gestational diabetes. **Journal of Nutrition and Metabolism**, New York, Apr. 2013. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691290>>. Acesso em: 11 dez. 2013.

GORIELY, A.; WILKIE, A. O. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. **American Journal of Human Genetics**, Baltimore, v. 90, n. 2, p. 175-200, Feb. 2012.

GROISMAN, B. et al. Strategies to achieve sustainability and quality in birth defects registries: the experience of the national registry of congenital anomalies of Argentina. **Journal of Registry Management**, Lenexa, v. 40, n. 1, p. 29-31, Spring 2013.

GROUCHY, J.; TURLEAU, C. **Clinical Atlas of Human Chromosomes**. 2 ed. New York: Wiley Medical, 1984.

GUERRA, F. A. R. et al. Defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro, Brasil: uma avaliação através do SINASC (2000-2004). **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 140-149, jan. 2008.

HAMILTON, B. E. et al. Births: preliminary data for 2009. **National Vital Statistics Reports**, Washington, v. 59, n. 3, p. 1-19, Dec. 2010.

HEGAZY IS, A. L. et al. Congenital malformations in the primary health care in Al Qassim region. **Annals of Saudi Medicine**, Riyadh, v. 15, n. 1, p. 48-53, Jan. 1995.

HERBERT, D. L.; LUCKE, J. C.; DOBSON, A. J. Birth outcomes after spontaneous or assisted conception among infertile Australian women aged 28 to 36 years: a prospective, population-based study. **Fertility and Sterility**, New York, v. 97, n. 3, p. 630-638, Mar. 2012.

HERKRATH, A. P. et al. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. **Journal of Dentistry**, Bristol, v. 40, n. 1, p. 3-14, Jan. 2012.

HODES-WERTZ, B. et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. **Fertility and Sterility**, New York, v. 98, n. 3, p. 675-680, Sep. 2012.

HOROVITZ, D. D. G. et al. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 12, p. 2599-2600, dez. 2006.

HOSPITAL DE BASE. **O hospital**. Disponível em: <<http://www.hospitaldebase.com.br/hospital-de-base>>. Acesso em: 9 dez. 2013.

HWANG, S. W.; JEA, A. A review of the neurological and neurosurgical implications of Down syndrome in children. **Clinical Pediatrics**, Philadelphia, v. 52, n. 9, p. 845-856, Sep. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Cidades**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acesso em: 10 dez. 2013.

INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE. **ISCN 2013**: an international system for human cytogenetic nomenclature. Farmington: Karger, 2013.

ITO, Y. et al. Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. **Pediatrics International**, Carlton South, v. 55, n. 5, p. 566-571, Oct. 2013.

JONES, K. L. J. **Padrões reconhecíveis de malformações congênitas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

KANCHERLA, V.; OAKLEY JUNIOR, G. P.; BRENT, R. L. Urgent global opportunities to prevent birth defects. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, Amsterdam, Dec. 2013. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Urgent+global+opportunities+to+prevent+birth+defects>>. Acesso em: 2 nov.. 2013.

KIELB, C. et al. Maternal periconceptional occupational exposure to pesticides and selected musculoskeletal birth defects. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Jena, v. 217, n. 2-3, p. 248-254, Mar. 2014.

KIM, Y. J. et al. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. **Obstetrics & Gynecology Science**, Seoul, v. 56, n. 3, p. 160-166, May 2013.

KISFALI, P. et al. Larsen-syndrome: final diagnosis following multiple surgical interventions. **Orvosi Hetilap**, Pest, v. 154, n. 4, p. 143-146, Jan. 2013.

KONG, A. et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. **Nature**, London, v. 488, n. 7412, p. 471-475, Aug. 2012.

KURINCZUK, J. J. et al. **Inequalities in infant mortality project briefing paper 1**. Infant mortality: overview and context. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, June 2009.

LAWN, J. E. et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. **BMC Pregnancy Childbirth**, London, v. 10, p. S1, Feb. 2010. Suplemento 1.

LELONG, N. et al. Epidemiological surveillance and prenatal diagnosis of congenital anomalies in the Parisian population, 1981–2007. **Archives de Pédiatrie**, Paris, v. 19, n. 10, p. 1030-1038, Oct. 2012.

LU, Q. B. et al. Previous abortion and the risk of neural tube defects: a case-control study. **The Journal of Reproductive Medicine**, Chicago, v. 56, n. 9-10, p. 431-436, Sep.-Oct. 2011.

MALIK, S. et al. Clinical and descriptive genetic study of polydactyly: a Pakistani experience of 313 cases. **Clinical Genetics**, Copenhagen, Jun. 2013. <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+and+descriptive+genetic+study+of+polydactyly%3A+a+Pakistani+experience+of+313+cases.>>
 Acesso em: 10 dez. 2013.

MILLER, A. et al. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, v. 155A, p. 2137-2145, Sep. 2011.

MOZAFARI, K. R. et al. Congenital anomalies in infants conceived by assisted reproductive techniques. **Archives of Iranian Medicine**, Tehran, v. 15, n. 4, p. 228-231, Apr. 2012.

NAIM, A. et al. Birth defects in Gaza: prevalence, types, familiarity and correlation with environmental factors. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 9, p. 1732–1747, May 2012.

NUSSBAUM, R. L.; McINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

OLIVEIRA, A. R. R.; LLERENA JUNIOR, J. C.; COSTA M. F. S. Perfil dos óbitos de recém-nascidos ocorridos na sala de parto de uma maternidade do Rio de Janeiro, 2010-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 22, n. 3, p. 501-508, Sept. 2013.

OLIVEIRA, C. I. F.; FETT-CONTE, A. C. Notificação de defeitos congênitos: um exemplo da realidade brasileira. **Arquivos de Ciências da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 20, n. 2, p. 59-62, abr./jun. 2013.

_____. et al. Birth defects in newborns and stillborns: an example of the Brazilian reality. **BMC Research Notes**, London, v. 4, p. 343, Sep. 2011.

O'NEILL, S. M. et al. Caesarean delivery and subsequent stillbirth or miscarriage: systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 1, p. e54588, Jan. 2013.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>>. Acesso em: 29 nov. 2013.

OOKI, S. Maternal age and birth defects after the use of assisted reproductive technology in Japan, 2004-2010. **International Journal of Women's Health**, Auckland, v. 5, p. 65-77, Feb. 2013.

PHIRI, K. et al. First trimester exposure to antiretroviral therapy and risk of birth defects. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, Jan. 2014. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445829>> Acesso em: 20 jan. 2014.

QUÉLIN, C. et al. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, Cambridge, v. 13, p. e24, Jul. 2011.

RAVICHANDRAN, K. et al. Consanguinity and occurrence of cleft lip/palate: a hospital-based registry study in Riyadh. **American Journal of Medical Genetics. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, v.158A, n. 3, p. 541-546, Mar. 2012.

REECE E. A. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 12, p. 24-32, Feb. 2012.

REIS, L. L. A. S.; FERRARI, R. Congenital malformations: demographic profile of mothers and pregnancy conditions. **Journal of Nursing**, Recife, v. 8, n. 1, p. 98-106, Jan. 2013.

RESTA, N.; MEMO, L. Chromosomal microarray (CMA) analysis in infants with congenital anomalies: when is it really helpful? **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, Boca Raton, v. 4, p.116-118, Oct. 2012.

RICHTER-RODIER, M. et al. Ultrasound screening strategies for the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. **Ultraschall in der Medizin**, Stuttgart, v. 33, n. 7, p. e333-338, Dec. 2012.

SAJNANI, A. K.; YIU, C. K.; KING, N. M. Larsen syndrome: a review of the literature and case report. **Special Care in Dentistry**, Chicago, v. 30, n. 6, p. 255-260, Nov.-Dec. 2010.

SCHINZEL, A. et al. Long-term follow-up of four patients with Langer-Giedion syndrome: clinical course and complications. **American Journal of Medical Genetics**. Part A, Clinical and Molecular Teratology, Hoboken, v. 161, n. 9, p. 2216-2225, Sep. 2013.

SCHOEPS, D. et al. SIM and SINASC: social representation of nurses and professional in administrative sectors who work in hospitals in the city of São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p.1483-1492, May 2013.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: examining the case for neural tube defects in Brazil. **Journal of Community Genetics**, Heidelberg, Aug. 2013. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12687-013-0165-x> Acesso em: 10 out. 2013.

SHANNON, G. D. et al. Preconception healthcare and congenital disorders: systematic review of the effectiveness of preconception care programs in the prevention of congenital disorders. **Maternal and Child Health Journal**, New York, Oct. 2013. Disponível em: http://download.springer.com/static/pdf/260/art%253A10.1007%252Fs10995-013-1370-2.pdf?auth66=1394717886_df23ef3d42a5a48e083e014302cc97a3&ext=.pdf. Acesso em: 13 nov. 2013.

SHERIDAN, E. et al. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study. **Lancet**, London, v. 382, n. 9901, p. 1350-1359, Oct. 2013

SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). **Mortalidade infantil**. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/produtos/mortinf/>. Acesso em: 10 dez. 2013.

SMITH, J.; WHITEHALL, J. Sodium valproate and fetus: a case study and review of the literature. **Neonatal Network**, San Francisco, v. 28, n. 6, p. 363-367, Nov.-Dec. 2009.

SOTRES-ALVAREZ, D. et al. Maternal dietary patterns are associated with risk of neural tube and congenital heart defects. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 177, n. 11, p. 1279-1288, Jun. 2013.

THORPE, P. G. et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Chichester, v. 22, n. 9, p. 1013-1018, Sep. 2013.

TORIELLO, H. V. Role of the dysmorphic evaluation in the child with developmental delay. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 55, n. 5, p. 1085-1098, Oct. 2008.

URHOJ, S. K. et al. Advanced paternal age and mortality of offspring under 5 years of age: a register-based cohort study. **Human Reproduction**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 343-350, Feb. 2014.

VEIBY, G. et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 261, n. 3, p. 579-588, Jan. 2014.

VELOSO, L. U.; SOUZA-MONTEIRO, C. F. Prevalence and factors associated with alcohol use among pregnant adolescents. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 21, n. 1, p. 433-441, fev. 2013.

WANG, M. et al. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 102, n. 9, p. 908-913, Sep. 2013.

WANG, Y. et al. Twenty-five-year survival of children with birth defects in New York State: a population-based study. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, v. 91, n. 12, p. 995-1003, Dec. 2011.

WEHBY, G. L.; NYARKO, K. A.; MURRAY, J. C. Oral cleft recurrence risk and subsequent maternal fertility preferences and behavior in Brazil. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, v. 100, n. 1, p. 48-56, Jan. 2014.

WELLER , M. et al. Consanguineous unions and the burden of disability: a population-based study in communities of Northeastern Brazil. **American Journal of Human Biology**, New York, v. 24, n. 6, p. 835-840, Nov-Dec. 2012.

WIENER-MEGNAZI, Z.; AUSLENDER, R.; DIRNFELD, M. Advanced paternal age and reproductive outcome. **Asian Journal of Andrology**, Beijing, v. 14, n.1, p. 69-76, Jan. 2012.

WILLIAMS, A. D. et al. Prenatal alcohol exposure in the Republic of the Congo: Prevalence and screening strategies. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, v. 97, n. 7, p. 489-496, Jul. 2013.

YAMAMOTO, R. et al. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, Tokyo, v. 39, n. 3, p. 653-657, Oct. 2013.

ZAIDI, S. et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. **Nature**, London, n. 498, v. 7453, p. 220-223, Jun. 2013.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

Para uma investigação científica honesta e segura, a pessoa que vai participar do estudo, ou o seu responsável legal deve dar seu consentimento livremente, após ter sido muito bem informado sobre os riscos e benefícios do estudo.

É da responsabilidade do pesquisador lhe dar toda e qualquer informação necessária e solicitada. Este termo de consentimento, que foi aprovado pelo Comitê de Ética da FAMERP (telefone: 3201-5700 ramal 5813), tem a finalidade de proteger o participante do estudo.

Este documento tem o objetivo de convidar.....
nascido em**pelo qual o(a) senhor(a) é responsável legal**, a participar do Projeto de Pesquisa **“Incidência, Fatores de Risco e Consequência de Defeitos Congênitos em Recém-Nascidos e Natimortos”**, que está sob a responsabilidade das pesquisadoras **Prof^a. Dr^a. Agnes Cristina Fett Conte** (Departamento de Biologia Molecular – FAMERP) e **Camila Ive Ferreira Oliveira** (IBILCE/UNESP), cujos telefones para contato são: (0xx17) 3201-5000 ramal 5813 (Comitê de Ética em Pesquisa) e 32015000, ramal 1931 (Laboratório de Genética).

O **objetivo** é avaliar o tipo de defeito de nascimento ocorrido, sua possível causa e consequências. Para atingir este objetivo, em alguns casos será necessária **a coleta de um pouco de sangue do cordão umbilical ou da veia do braço do(a) seu(sua) recém-nascido(a)**. Será coletado por profissional especializado, no momento do parto (cordão umbilical) ou após o mesmo (braço). A retirada de sangue do cordão umbilical não dói e não oferece riscos ao bebê e é feita pelo ginecologista. No caso de coleta de sangue do braço esta será realizada por enfermeiro especializado, com todas as medidas de segurança e higiene necessárias. Mesmo assim, os **riscos** da coleta incluem dor, ardência ou mancha roxa no local da retirada do sangue.

Também será realizado um exame físico no recém-nascido, que incluirá a identificação de características de nascença e medidas do corpo, serão tiradas fotos em vistas frontal e lateral e realizada uma entrevista com a mãe ou os pais, no momento que acharem mais oportuno.

O sangue coletado será utilizado única e exclusivamente para atingir o objetivo deste estudo e após a sua utilização será descartado.

Para **esclarecimento de dúvidas** as pesquisadoras responsáveis podem ser contatadas pelo telefone ou pessoalmente. Em caso de ser detectada alguma alteração nos

exames, os resultados serão muito bem esclarecidos e todas as informações/esclarecimentos serão oferecidos em sessão de Aconselhamento Genético, que será realizada pela pesquisadora orientadora deste estudo, em dia agendado, no Ambulatório de Genética do Hospital de Base.

Todas as informações obtidas da sua participação serão consideradas confidenciais, ficando a identidade de toda sua família mantida em segredo, em qualquer situação. As informações obtidas desta pesquisa **só poderão ser divulgadas em reuniões ou revistas científicas** e sem **revelar o nome da criança ou de seus pais**.

Se decidir não participar ou interromper a sua participação, em qualquer época, você não terá nenhum tipo de prejuízo, não perderá nenhum benefício e não precisará dar justificativas da sua atitude. É importante saber que sua participação não trará qualquer prejuízo financeiro, mas que também não terá qualquer tipo de remuneração.

Li este termo, recebi informações claras sobre a presente investigação, tive oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. **Estou de acordo em participar livre e espontaneamente** deste estudo e sei que, sob hipótese alguma receberei qualquer tipo de gratificação pela minha participação.

Entendi que este estudo poderá contribuir para o conhecimento das causas e das manifestações envolvidas no problema apresentado por meu(minha) filho(a), e que, dependendo do resultado, poderá auxiliar no diagnóstico e orientação genética para a minha família.

Dou, portanto o meu consentimento para participação do(a) meu(minha) filho(a).

Nome do responsável legal:.....

Vínculo: Pai() Mãe () Outro ().....

Quero receber os resultados dos exames? Sim () Não ()

Data:...../...../.....

Assinatura:.....

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios desta investigação. Coloquei-me à disposição para perguntas e respondi a todas. Obtive o consentimento de maneira livre e me coloquei à disposição para qualquer outro esclarecimento pelo telefone (0xx17) 3201-5000 ramal 1931.

Pesquisador: Camila Ive Ferreira Oliveira

RG: 33.014.044-9

Data:...../...../.....

Assinatura:.....

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CONTROLE)

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

Para uma investigação científica honesta e segura, a pessoa que vai participar do estudo, ou o seu responsável legal deve dar seu consentimento livremente, após ter sido muito bem informado sobre os riscos e benefícios do estudo.

É da responsabilidade do pesquisador lhe dar toda e qualquer informação necessária e solicitada. Este termo de consentimento, que foi aprovado pelo Comitê de Ética da FAMERP (telefone: 3201-5700 ramal 5813), tem a finalidade de proteger o participante do estudo.

Este documento tem o objetivo de convidar.....
nascido em**pelo qual o(a) senhor(a) é responsável legal**, a participar do Projeto de Pesquisa **“Incidência, Fatores de Risco e Consequência de Defeitos Congênitos em Recém-Nascidos e Natimortos”**, que está sob a responsabilidade das pesquisadoras **Prof^a. Dr^a. Agnes Cristina Fett Conte** (Departamento de Biologia Molecular – FAMERP) e **Camila Ive Ferreira Oliveira** (IBILCE/UNESP), cujos telefones para contato são: (0xx17) 3201-5000 ramal 5813 (Comitê de Ética em Pesquisa) e 32015000, ramal 1931 (Laboratório de Genética).

O **objetivo** é compor um grupo controle de recém-nascidos para comparar com recém-nascidos com defeitos de nascimento.

Será realizado um exame físico no recém-nascido, que incluirá a identificação de características de nascença e medidas do corpo, e realizada uma entrevista com a mãe ou os pais, no momento que acharem mais oportuno.

Para **esclarecimento de dúvidas** as pesquisadoras responsáveis podem ser contatadas pelo telefone ou pessoalmente.

Todas as informações obtidas da sua participação serão consideradas confidenciais, ficando a identidade de toda sua família mantida em segredo, em qualquer situação. As informações obtidas desta pesquisa **só poderão ser divulgadas em reuniões ou revistas científicas** e sem **revelar o nome da criança ou de seus pais**.

Se decidir não participar ou interromper a sua participação, em qualquer época, você não terá nenhum tipo de prejuízo, não perderá nenhum benefício e não precisará dar justificativas da sua atitude. É importante saber que sua participação não trará qualquer prejuízo financeiro, mas que também não terá qualquer tipo de remuneração.

Li este termo, recebi informações claras sobre a presente investigação, tive

oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. **Estou de acordo em participar livre e espontaneamente** deste estudo e sei que, sob hipótese alguma receberei qualquer tipo de gratificação pela minha participação.

Entendi que este estudo poderá contribuir para o conhecimento das causas e das manifestações envolvidas nos defeitos de nascimento.

Dou, portanto o meu consentimento para participação do(a) meu(minha) filho(a).

Nome do responsável legal:.....

Vínculo: Pai(☐) Mãe (☐) Outro (☐).....

Data:...../...../.....

Assinatura:.....

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios desta investigação. Coloquei-me à disposição para perguntas e respondi a todas. Obtive o consentimento de maneira livre e me coloquei à disposição para qualquer outro esclarecimento pelo telefone (0xx17) 3201-5000 ramal 1931.

Pesquisador: Camila Ive Ferreira Oliveira

RG: 33.014.044-9

Data:...../...../.....

Assinatura:.....

APÊNDICE C – Protocolo de Pesquisa de Recém-Nascidos e Natimortos com Defeitos Congênitos

HOSPITAL:

Recém-Nascido

Natimorto

Número:

RG:

I. IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Data do nascimento: / /

Sexo:

Etnia:

II. DADOS DOS PAIS

Nome da mãe:

Data do nascimento: / / Etnia:

Profissão:

Nome do pai:

Data do nascimento: / / Etnia:

Profissão:

Idade da mãe ao nascimento do propósito:

Endereço:

Telefone:

III. ANTECEDENTES GESTACIONAIS

1. Gestação:

termo

pré- termo

Idade Gestacional:

Capurro Somático:

Pré - natal:

sim

não

Ultrassom:

sim

não

Outros exames:

sim

não

Obs.:

2. Doenças na gravidez:

Febre

sim

não

Hemorragia

sim

não

Doenças infecciosas

sim

não

Diabetes

sim

não

Epilepsia

sim

não

Outras doenças crônicas:

3. Fatores químicos/físicos na gravidez:

Medicamentos:

sim

não

Uso de contraceptivos orais:

sim

não

Alcoolismo:

sim

não

Tabagismo:

sim

não

Usuário de drogas:

sim

não

Exposição profissional:

sim

não

Fez tratamento para engravidar:

sim

não

Tomou ácido fólico:

sim

não

Outros:

4. Parto:	normal	cesárea	fórceps		
Observações:				Reanimação:	Sim Não
Peso:	Estatuta:			Icterícia:	Sim Não
Apgar:			Fototerapia:	Sim	Não
PC:	PT:	PA:			

5. Gestações anteriores:

Nº de gestações: _____ Tipo de parto: normal () cesárea () fórceps ()

Sexo M () F () I () Nº de abortos: ()

Nº de nativos: normal () malformado ()

Nº de natimortos: normal () malformado ()

Todos filhos do mesmo pai: sim não

Obs.: _____

IV. ANTECEDENTES FAMILIAIS

Recorrência familiar do mesmo problema:	sim	não
Alterações congênitas na irmandade:	sim	não
Alterações congênitas na família:	sim	não

Obs.: _____

Consanguinidade parental: sim não

Obs.: _____

Heredograma:

V. CAMPO 34

Sim	Não	Ignorado
-----	-----	----------

Qual?: _____

APÊNDICE D – Protocolo de Pesquisa de Recém-Nascidos e Natimortos sem Defeitos Congênitos (Controle)

HOSPITAL: _____

Recém-Nascido

Natimorto

Número: _____

RG: _____

I. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Data do nascimento: / /

Sexo: _____

Etnia: _____

II. DADOS DOS PAIS

Nome da mãe: _____

Data do nascimento: / /

Etnia: _____

Profissão: _____

Nome do pai: _____

Data do nascimento: / /

Etnia: _____

Profissão: _____

Idade da mãe ao nascimento do propósito: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

III. ANTECEDENTES GESTACIONAIS

1. Gestação: _____

termo

pré- termo

Idade Gestacional: _____

Capurro Somático: _____

Pré - natal: _____

sim

não

Ultrassom: _____

sim

não

Outros exames: _____

sim

não

Obs.: _____

2. Doenças na gravidez: _____

Febre

sim

não

Hemorragia

sim

não

Doenças infecciosas

sim

não

Diabetes

sim

não

Epilepsia

sim

não

Outras doenças crônicas: _____

3. Fatores químicos/físicos na gravidez: _____

Medicamentos: _____

sim

não

Uso de contraceptivos orais: _____

sim

não

Alcoolismo: _____

sim

não

Tabagismo: _____

sim

não

Usuário de drogas: _____

sim

não

Exposição profissional: _____

sim

não

Fez tratamento para engravidar: _____

sim

não

Tomou ácido fólico: _____

sim

não

Outros: _____

4. Parto:	normal	cesárea	fórceps	
Observações:				Reanimação: Sim Não
Peso:	Estatura:			Icterícia: Sim Não
Apgar:				Fototerapia: Sim Não
PC:	PT:	PA:		

5. Gestações anteriores:

Nº de gestações:		Tipo de parto: normal () cesárea () fórceps ()		
Sexo	M ()	F ()	I ()	Nº de abortos: ()
Nº de nativos:		normal ()		malformado ()
Nº de natimortos:		normal ()		malformado ()
Todos filhos do mesmo pai:		sim	não	
Obs.:				

IV. ANTECEDENTES FAMILIAIS

Alterações congênitas na irmandade:	sim	não
Alterações congênitas na família:	sim	não
Obs.:		

Consanguinidade parental:	sim	não
---------------------------	-----	-----

Obs.:

APÊNDICE E – Folder: Campanha “Genética e Saúde”

Distúrbios genéticos ainda não têm cura, mas muito pode ser feito para evitá-los, diminuir ou eliminar os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Nenhum problema genético é contagioso (não pega!). A maior dificuldade é o preconceito.

Responsáveis:

Agnes C. Felt Conte
 Valéria Cristina C. Ferraresi
 Marcos R. Datti Micheletto
 Cristina Benitez Vendrame
 Camilla Ivo Ferreira Oliveira
 Paula Curi de Freitas
 Fernanda de Souza Monteiro
 Patrícia Pereira do Nascimento
 Carla Regina Mauad de Paula Ferreira
 Simone Secco da Rocha
 Gabriela Moreira de Freitas

Apoio:



GENÉTICA E SAÚDE

A informação é o primeiro passo!



CAMPANHA DE ESCLARECIMENTO À POPULAÇÃO SOBRE RISCOS E PREVENÇÃO DE DEFEITOS DE NASCIMENTO

Realização: Laboratório de Genética
 Hospital de Base - S. J. do Rio Preto/Sp

Apoio: FAMERP/FUNFARME
 Anglo - Carlos Chagas Filho
 Centro de Ortodontia

Ao contrário do que muitas pessoas acreditam, não é o sangue dos pais que determina as características dos filhos. Na verdade, todos nós somos formados a partir do **material genético** dos nossos pais, presente no óvulo e no espermatozoide. Ele contém todas as informações necessárias para nossas características, desde nossa cor de olhos até nosso comportamento.

A **GENÉTICA** é a ciência que estuda o material genético, que também é chamado de **material hereditário**. É importante eu este material esteja perfeito, para que o organismo seja formado e funcione corretamente.

Quando ocorre um defeito no material genético isso pode resultar em **distúrbio ou doença genética**. Estima-se que cerca de 5% das crianças nascem com defeitos, por falhas no material genético, por interferência de fatores ambientais ou pela soma de ambos. Alguns defeitos não são genéticos, mas causados exclusivamente por fatores ambientais.

Os problemas genéticos podem ocorrer em uma única pessoa da família ou em várias, pois alguns podem ser herdados.

Para esclarecer os envolvidos com estes problemas existem equipes especializadas que compõem os **Serviços de Genética**, cuja atividade principal é o **Aconselhamento Genético**, que objetiva informar sobre a origem e consequências do problema, como evitá-lo, possíveis soluções, riscos de repetir na família e dar apoio psicológico.

Algumas situações de risco de defeitos de nascimento ou indicadas para esclarecimentos genéticos:

- Defeitos de nascimento sem causa conhecida em alguém da família;
- Abortos (perdas gestacionais) espontâneos sem causa conhecida;
- Atraso do desenvolvimento ou deficiência intelectual em filho anterior;
- Casal consanguíneo (parentes) e que pretende ter filhos ou teve algum filho com problema;
- Mulheres com mais de 35 anos e homens com mais de 40 anos que pretendem ter filhos;
- Pessoas que nasceram com sexo indefinido (genitália ambígua);
- Repetição da mesma doença na família, incluindo o câncer;
- Infertilidade, esterilidade ou atraso do desenvolvimento sexual sem causa conhecida;
- Mulheres expostas a agentes tóxicos como o vírus da rubéola, drogas, álcool, fumo, abortivos, entre outros, durante a gravidez.



Algumas medidas preventivas:

- Uso de ácido fólico pelas mulheres desde antes de engravidar (converse com seu médico!);
- Evitar gravidez antes dos 18 anos;
- Evitar ter filhos com parentes;
- Evitar o contato com agentes tóxicos durante a gestação: bebidas alcoólicas, fumo, remédios não indicados pelo médico, radiação ionizante, etc.;
- Evitar contato muito próximo com animais durante a gestação;
- Fazer o pré-natal, com a realização de todos os exames indicados pelo médico.

Review Article

Birth defects: Risk factors and consequences

Camila Ive Ferreira Oliveira^{a,*} and Agnes Cristina Fett-Conte^b

^aDepartment of Biology, Institute of Biosciences, Letters and Science (IBILCE), Paulista State University “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto, SP, Brazil

^bDepartment of Molecular Biology, Medicine School of São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brazil

Received 25 October 2012

Revised 13 March 2013

Accepted 15 March 2013

Abstract. Birth defects (BDs) or congenital anomalies include all structural and functional alterations in embryonic or fetal development resulting from genetic, environmental or unknown causes, which result in physical and/or mental impairment. BDs occur in about 3% of newborn babies and in most cases of pregnancy loss. BDs are a very complex and heterogeneous group of single or multiple changes that, in most cases, are of unknown etiology. Among the risk factors are advanced maternal and paternal ages, parental consanguinity, teratogenic agents such as infectious agents and drugs, and poor nutrition, in particular folic acid deficiency. One of the consequences of these defects is the high death rate within the first year of life. Information on BDs is becoming increasingly more important throughout the world so that preventive measures can be taken. Knowledge of BDs enables the development of therapeutic and preventive strategies besides adequate genetic counseling.

Keywords: Congenital anomalies, congenital malformation, chromosomal abnormalities

1. Classification and etiology

Congenital anomalies or birth defects (BDs) include all functional and structural alterations in embryonic or fetal development resulting from genetic, environmental or unknown causes that originate during pregnancy, are present at birth and that cause physical or mental impairment [1].

BDs are a very complex and heterogeneous group of single or multiple changes that, in most cases, are of unknown etiology. The genetic etiology of BDs is relatively well known and includes monogenic causes (about 20% of cases), chromosomal alterations (approximately 25%), which may be numerical or structural and multifactorial causes (about 50% of cases). The etiology of environmental factors responsible for

disruptive effects exists in approximately 5% of cases and these cases are the most difficult to investigate. Aneuploidy is the cause of BDs in more than 30% of all cases; most are monosomy of chromosome X and trisomies of chromosomes 16, 21 and 22, and are responsible for about 60% of gestational losses. Although trisomies of chromosomes 13, 18 and 21 are responsible for many pregnancy losses, they also have an impact at birth, as they are present in approximately 0.3% of all births together with trisomy of chromosome X [2–4].

Thus, genetic factors are among the most common causes of BDs and are one of the main causes of infant mortality. BDs are observed in about 3% of newborns and are the cause of 50% of spontaneous neonatal deaths [5–8].

Stillbirths occur in between 1 in 1000 and 1 in 160 pregnancies and are related to maternal, fetal, and placental causes; in half of the cases, no cause can be determined. BDs occur in 14% of these cases with genetic diseases being a common cause [9,10]. Stillbirths can

*Corresponding author: Camila Ive Ferreira Oliveira, Av. Brigadeiro Faria Lima, 5544, São José do Rio Preto – SP, Brasil CEP: 15.090-000. Tel.: +55 17 210 5000, Fax: +55 17 3233 6531; E-mail: camilaiveoliveira@hotmail.com.

typically be defined according to gestational age at birth: early stillbirths (20–28 wk gestation) and late stillbirths (>28 wk). However, there is no standard international classification system that takes into account cause of death, nor is there agreement about the lower limits of birth weight or gestational age to define stillbirth, making comparisons of causes, and rates over time or between sites problematic [11]. Many systems include both stillbirths and neonatal deaths. These variations in the lower gestational age limit the ability to compare findings between different studies [12].

According to Reece [8], an estimated 185,000 children are born with BDs in the United States annually and about 8 million worldwide. Studies in underdeveloped and developing countries are sparse and are usually hospital-based and not population-based. In Brazil, for example, between 1.7% and 5% of newborns have BDs; this variation is probably a reflection of differences in the methodologies used to classify BDs [13–16].

As classification into subgroups is complex, the most commonly used methods are based on severity and categorize BDs into major and minor disorders. According to the classification of Opitz, anomalies that result in the impairment of health, those that require medical or surgical treatment, or have aesthetic and social impact, such as anencephaly, cleft lip or palate, hydrocephalus and heart defects are considered major. These disorders are responsible for high morbidity and mortality rates and physical and intellectual disabilities [17]. Minor birth defect, such as polythelia (supernumerary nipples), micrognathia and clinodactyly, do not require medical intervention although they may, in some individuals, be aesthetically important. These minor symptoms serve as indicators of more serious problems such as the occurrence of three or more minor anomalies can signify the presence of malformation syndromes [18]. Another classification, proposed by Czeizel et al. [19] divides BDs in three groups: lethal, when the defect causes stillbirth or infant death in more than 50% of cases; severe if, without medical intervention, the defect causes handicap or death; mild if the defect requires medical intervention but life expectancy is good. Lethal and severe defects together constitute major congenital abnormalities. It is clear that the use of different methods can affect the percentage of cases.

The individual may present with single or multiple defects that occur as components of syndromes, sequences or associations (complex) [19]. With rare exceptions, the clinical diagnosis of malformation

patterns cannot be conducted based on a single defect. Even if it is a rare event, it may be characteristic of several different syndromes. The specific diagnosis usually depends on the recognition of the global pattern of the defect and detection of minor defects can be as useful as major malformations [17].

1. Risk factors

There are a number of risk factors related to the appearance of BDs in progeny. Advanced maternal and paternal age (more than 35 and 40 yr, respectively) constitutes the most studied risk factors. A progressively greater number of women are postponing motherhood, resulting in a gradual increase in the annual percentage of live births to mothers aged 35 yr or more [20].

Advanced maternal age is related to the risk of numerical chromosomal disorders in offspring, with the most prevalent being trisomy 21 (Down syndrome). At birth, the incidence of this syndrome in newborns of women with ages between 25–30 yr is about 1:1000; among those with 35 yr it is 1:385 and for over 45-year-old women it is 1:25 [21,22]. One of the false beliefs in the general population is that the babies of these women are only at risk for Down syndrome; other aneuploidies are not considered nor are other types of birth defects. The results of a study developed by Miller et al. [21] demonstrated a significant association for maternal age of 35 yr or older with cardiac abnormalities and with other BDs. However although many biological factors involved in increased age and predisposition to BDs are suggested, they have not yet been truly elucidated [22].

Advanced paternal age has been associated with an increased risk for spontaneous congenital disorders and common complex diseases (such as some cancers, schizophrenia, and autism), but the mechanisms that mediate these changes are poorly understood. A small group of other disorders including Apert syndrome (caused by *FGFR2* mutations), achondroplasia, and thanatophoric dysplasia (*FGFR3* mutations), and Costello syndrome (*HRAS*), which are collectively termed “paternal age-effect” disorders, provide a good model to study the biological and molecular basis of this phenomenon. All are caused by a small number of dominantly acting point mutations in key developmental regulators, which cluster within the growth factor receptor-signaling pathway; moreover, causative point mutations originate almost exclusively from

unaffected fathers, indicating that the original mutational events take place during spermatogenesis (de novo mutation). Among the biological phenomena to explain the higher mutagenic risk in older man are reduced activity of anti oxidative enzymes in seminal fluid and spermatozoa, decreased ability to respond to mutagens with apoptosis to avoid genetically altered spermatozoa, the reduced ability of the deoxyribonucleic acid repair system in late spermatids and spermatozoa and the hypermethylation of ribosomal deoxyribonucleic acid in spermatozoa [23–27].

Another risk factor for BDs is parental consanguinity. The influence of parental consanguinity on BDs has been known from ancient times. The rate of consanguineous marriages varies depending on the country and involves several factors, such as ethnicity, type of population, geographical location, cultural factors, religious beliefs, etc. Consanguineous marriages that are rare in developed countries are still a challenge in some populations with around 1.1 billion people currently living in countries where consanguineous marriages are customary [28,29]. In the offspring of consanguineous couples, BDs arise as a result of the homozygosity of deleterious recessive genes that both parents (heterozygous) have in common [30].

Exposure during pregnancy to some environmental toxic agents (physical, chemical and biological) can also confer an increased risk of BDs to the offspring. These disruptive teratogenic agents are able to interfere in the originally normal embryo/fetal development, resulting in secondary malformations that do not compromise the genotype. Among these agents are ionizing radiation, alcohol, and certain medications such as anticonvulsants, anticoagulants and chemotherapeutic drugs, viruses such as rubella and maternal diseases such as diabetes [31–34].

Some infectious agents are especially harmful to fetal organogenesis. Rubella is cited as it is the gestational infection that has the most severe teratogenic action. It almost invariably affects embryonic and/or fetal development and can result in central nervous system lesions, deafness, blindness and heart defects. The literature also reports the negative action of herpes simplex, cytomegalovirus, *Treponema pallidum* and *Toxoplasma gondii* [35,36].

In respect to alcohol, the consumption of which is becoming ever more common in women of reproductive age, prenatal exposure can lead to a wide range of adverse effects that are related to the length of exposure and the amount ingested. This can result in miscarriages (prenatal death), low birth weight and stature,

microcephaly, palpebral fissure ptosis, orofacial fissures, overall development delay, intellectual disabilities, and behavior changes, among others. As there is no estimate as to the safe dose to which the developing child can be exposed, women should be advised to abstain from alcohol consumption from conception [37,38].

Diabetes during pregnancy has well-documented teratogenic effects and significantly increases the risk for major BDs. Congenital malformations are up to 10-fold more frequent with preexisting type I, type II, or gestational diabetes. Diabetic embryopathy can affect many organ systems, but the most common malformations affect the heart and the neural tube. Teratogenesis may directly result from hyperglycemia, aberrant glycosylation, elevated metabolites or changes in the gene expression profile of the fetus involving epigenetic factors. Thus, the control of blood sugar levels during pregnancy is a major preventive strategy for BDs [39–43].

Maternal hyperthermia is another risk factor for a wide range of structural and functional BDs. The central nervous system is most at risk probably because it cannot compensate for the loss of prospective neurons by additional divisions by the surviving neuroblasts; it remains at risk at stages throughout pre and postnatal life. The most common defects also included neural tube, microphthalmia, cataracts, and micrencephaly, with associated functional and behavioral problems. Defects of craniofacial development involving clefts, the axial and appendicular skeleton, the body wall, teeth, and heart have also been described [44].

Epilepsy, which affects one in every 300 women of childbearing age, is also considered a maternal disease that can interfere with originally normal child development. This is because anticonvulsants have proven teratogenic effect and represent an additional risk factor in these cases causing predisposition of orofacial clefts, distal phalanx hypoplasia and neural tube defects [45].

There are also suggestions that an inadequate diet, with insufficient nutrients during the gestational period can increase the risk of BDs. A diet deficient in folate, for example, increases the risk of neural tube closure defects in genetically predisposed fetuses [46]. With 400 mcg of folic acid daily in the periconceptional period, at least one month prior to conception and in the early days of pregnancy, 50 to 70% of neural tube defects may be prevented with a decreased risk of heart and extremity defects [47].

Infant mortality is one of the most important situations to be considered with congenital anomalies because it is

indicative of the health of a community or country as it is directly associated with factors such as maternal health, quality of and access to health services, socioeconomic conditions and public health practices. After the causes of infant mortality were stratified, decreases in the total mortality rate, in particular deaths due to infection, were observed in several regions of the world. As a result, the proportion of deaths attributable to BDs is increasing [48,49].

1. Consequences

In fact, BDs play an important role in the morbidity and mortality of children [50]. Several studies have reported that more than 20% of newborn deaths result from BDs [3,51]. In the United States about seven deaths occur for every 1000 live births. Congenital anomalies, leading to the death of about 6000 babies per year, are the main cause of infant mortality in this country [2].

As an example of the reality of a developing country, perinatal causes in Brazil in 1980 were responsible for about 38% of deaths in under 1-year-old children and congenital anomalies for only 5%. In 1990, this situation began to change and in 2000, infectious and respiratory diseases were the cause of less than 10% of deaths and congenital anomalies for 13%. Thus, between 1980 and 2000, BDs passed from the 5th to the 2nd highest cause of death in under 1-year-old children [1,52].

In addition to death, another factor related to congenital anomalies is the chronicity, which imposes high costs of treatment. BDs are among the leading causes of loss of potential years of life. It is estimated that children with these defects represent up to 30% of all pediatric hospitalizations [53]. However, knowledge about the economic impact of these defects on society, including the direct and indirect costs over the lifetime of the affected, remains scarce in Brazil. The estimated mean cost-life per child should take into account, among other things, the need for early stimulation (usually physiotherapy, speech therapy and occupational therapy), special or inclusive education needs, and loss of productivity due to disability or death and decreased family income of the guardian of the child [54]. The psychosocial costs, such as psychological trauma in the family and the difficulties of adapting to 'normal' society with great risk of the family breaking up, should also be added to this calculation [50].

The prevalence of BDs is often high due to the lack of understanding of preventive measures. This difficulty is

summed to an absence of effective public health policies including reductions in fertility, immunization against maternal infectious diseases that affect the fetus, family planning, preconception care, vitamin supplementation and antenatal diagnosis [55]. Information about congenital defects is becoming increasingly relevant worldwide because this is an important public health problem [56]. Hence, identification of the prevalence, risk factors and consequences of BDs are essential to plan preventive measures and effective treatment.

The elucidation of specific risk factors may offer opportunities for prevention. Women who have optimum health prior to conception and are aware of the risks and possible preventive strategies can reduce the risk of babies with defects. The study of Czeizel [57] showed an example of preconception prevention that significantly reduced the rate of congenital malformations (2.9% versus 4.0%), in particular neural tube defects and cardiovascular malformations, due to multiple-vitamin periconceptional supplementation, a reduction in mothers smoking, the identification of high risk couples and better access to specialists. In summary, experience has demonstrated the feasibility and usefulness of preconception care in preventing BDs.

The precise diagnosis of this kind of defect is also a prerequisite for the prognosis and decisions on the conduct to treat affected infants [58]. When there is no etiological diagnosis, not only are therapeutic and preventive strategies impaired, but genetic counseling will be less effective because it will not be possible to explain to the family about the source of the problem and the risk of recurrence. These are sufficient reasons to encourage epidemiological studies on BDs throughout the world.

Further research should evaluate the health policies and preventive measures related to BDs and their potential benefits. It is very important to train clinicians to diagnose BDs and to offer genetic counseling services to this population because of the complexity of the information to be conveyed in the context of a dynamic and emotional process of adaptation to the diagnosis and prognosis.

References

- [1] Calone A, Madi JM, Araújo BF, Zatti H, Madi SRC, Lorencetti J, et al. Malformações congênicas: aspectos maternos e perinatais. *Revista da AMRIGS* 2009;53(3):226–30 (in Portuguese).
- [2] Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson: *Genética Médica*. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

- [3] Lelong N, Thieulin AC, Vodovar V, Goffinet F, Khoshnood B. Epidemiological surveillance and prenatal diagnosis of congenital anomalies in the Parisian population, 1981–2007]. *Arch Pediatr* 2012;19(10):1030–8 (in French).
- [4] Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirmfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian J Androl* 2012; 14(1):69–76.
- [5] Rajangam S, Devi R. Consanguinity and chromosomal abnormality in mental retardation and or multiple congenital anomalies. *J Anat Soc India* 2007;56(2):30–3.
- [6] Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J; National Birth Defects Prevention Study. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997–2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(12):1010–8.
- [7] Mozafari Kermani R, Nedaeifard L, Nateghi MR, Shahzadeh Fazeli A, Ahmadi E, Osia MA, et al. Congenital anomalies in infants conceived by assisted reproductive techniques. *Arch Iran Med* 2012;15(4):228–31.
- [8] Reece EA. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep* 2012;12(1):24–32.
- [9] Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(6):1923–35.
- [10] MacDorman MF, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57(8):1–19.
- [11] McClure EM, Saleem S, Pasha O, Goldenberg RL. Stillbirth in developing countries: a review of causes, risk factors and prevention strategies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(3):183–90.
- [12] O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC, Khashan AS, Henriksen TB, Lutonski JE, Greene RA. Caesarean delivery and subsequent stillbirth or miscarriage: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e54588.
- [13] Moreira LMA, Dias AL, Ribeiro HBS, Falcão CL, Felício TD, Stringuetti C, et al. Associação entre o uso de abortifacientes e defeitos congênitos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23(18): 517–51 (in Portuguese).
- [14] Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11–14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002;22(1):1–4.
- [15] Costa CM, da Gama SG, Leal Mdo C. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica* 2006;22(11):2423–31.
- [16] Oliveira CI, Richieri-Costa A, Carvalho Ferrarese VC, Móz Vaz DC, Fett-Conte AC. Birth defects in newborns and stillbirths: an example of the Brazilian reality. *BMC Res Notes* 2011;4:343.
- [17] Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
- [18] Ramos JL, Carvalho MH, Zugaib M. Socio demographic characterization and perinatal outcome of pregnancies with ultrasonographic diagnosis of major fetal malformation in a referral centre. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(4):447–51 (in Portuguese).
- [19] Czeizel AE, Iktódy Z, Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *BMJ* 1993;306(6876): 499–503.
- [20] Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: Preliminary Data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2011;60(2):1–26.
- [21] Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, Frías JL, Correa A. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2137–45.
- [22] Green RF, Devine O, Crider KS, Olney RS, Archer N, Olshan AF, et al. Association of paternal age and risk for major congenital anomalies from the National Birth Defects Prevention Study, 1997 to 2004. *Ann Epidemiol* 2010;20(3): 241–9.
- [23] Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001;128(3):379–91.
- [24] Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet* 2012;90(2):175–200.
- [25] Leduc F, Nkoma GB, Boissonneault G. Spermiogenesis and DNA repair: a possible etiology of human infertility and genetic disorders. *Syst Biol Reprod Med* 2008;54(1):3–10.
- [26] Colin A, Barroso G, Gómez-López N, Duran EH, Oehninger S. The effect of age on the expression of apoptosis biomarkers in human spermatozoa. *Fertil Steril* 2010;94(7):2609–14.
- [27] Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012;488 (7412):471–5.
- [28] Strauss BS. Genetic counseling for thalassemia in the Islamic Republic of Iran. *Perspect Biol Med* 2009;52(3):364–76.
- [29] Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL, Temtamy S, Romeo G, Kate LP, et al. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. *Genet Med* 2011;13(9):841–7.
- [30] Zlotogora J, Shalev SA. The consequences of consanguinity on the rates of malformations and major medical conditions at birth and in early childhood in inbred populations. *Am J Med Genet A* 2010;152A(8):2023–8.
- [31] Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011;17(5):589–604.
- [32] Tinker SC, Reefhuis J, Dellinger AM, Jamieson DJ. Maternal injuries during the periconceptional period and the risk of birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2005. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25(5):487–96.
- [33] Xiu XH, Yuan L, Wang XM, Chen YH, Wan AH, Fu P. Case-control study on influence factors of birth defects. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011;46(7):481–6 (in Chinese).
- [34] Morales-Suárez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup AM, et al. Parental Occupational Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Male Genital Malformations: A Study in the Danish National Birth Cohort Study. *Environ Health* 2011;10:3.
- [35] Gandhoke I, Aggarwal R, Hussain SA, Pasha ST, Sethi P, Thakur S, et al. Congenital CMV infection; diagnosis in symptomatic infants. *Indian J Med Microbiol* 2009;27(3): 222–5.
- [36] Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, Bellón Cano JM, González-Tomé MI, Guillén Martín S, Navarro Gómez M, et al. Birth defects in a cohort of uninfected children born to HIV-infected women. *An Pediatr (Barc)* 2009;70(3):253–64 (in Spanish).
- [37] Landgren M, Svensson L, Strömberg K, Andersson Grönlund M. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics* 2010;125(5): e1178–85.
- [38] Feldman HS, Jones KL, Lindsay S, Slymen D, Klonoff-Cohen H, Kao K, et al. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(4):670–6.

- [39] Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S251–60.
- [40] Dode MA, Santos Ida S. Risk factors for gestational diabetes mellitus in the birth cohort in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004. *Cad Saude Publica* 2009;25(5):1141–52 (in Portuguese).
- [41] Pavlinkova G, Salbaum JM, Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo. *BMC Genomics* 2009;10:274.
- [42] Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):237.e1–9.
- [43] Salbaum JM, Kappen C. Diabetic embryopathy: a role for the epigenome? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(8):770–80.
- [44] Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(7):507–16.
- [45] Smith J, Whitehall J. Sodium valproate and the fetus: a case study and review of the literature. *Neonatal Netw* 2009;28(6):363–7.
- [46] Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16(1):6–15.
- [47] López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM; INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional); ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas). Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A* 2010;152A(10):2444–58.
- [48] Horovitz DD, Llerena JC Jr, Mattos RA. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. *Cad Saude Publica* 2005;21(4):1055–64 (in Portuguese).
- [49] Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2008;57(2):1–32.
- [50] Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. Birth outcomes after spontaneous or assisted conception among infertile Australian women aged 28 to 36 years: a prospective, population-based study. *Fertil Steril* 2012;97(3):630–8.
- [51] Wang Y, Hu J, Druschel CM, Kirby RS. Twenty-five-year survival of children with birth defects in New York State: a population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(12):995–1003.
- [52] Horovitz DD, Cardoso MH, Llerena JC Jr, de Mattos RA. Birth defects in Brazil and health care: proposals for public policies in clinical genetics. *Cad Saude Publica* 2006;22(12):2599–609 (in Portuguese).
- [53] Colvin L, Bower C. A retrospective population-based study of childhood hospital admissions with record linkage to a birth defects registry. *BMC Pediatr* 2009;9:32.
- [54] Case AP, Canfield MA. Methods for developing useful estimates of the costs associated with birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(11):920–4.
- [55] Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Mølsted K, Sivertsen A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet* 2010;47(3):162–8.
- [56] Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, Morgan GG. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia. *PLoS One* 2009;4(4):e5408.
- [57] Czeizel AE. Experience of the Hungarian Preconception Service between 1984 and 2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161(1):18–25.
- [58] Resta N, Memo L. Chromosomal microarray (CMA) analysis in infants with congenital anomalies: when is it really helpful? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(Suppl 4):124–6.

APÊNDICE G – Artigo de Periódico

O manuscrito foi submetido à revista indexada: "Pediatrics".

As normas para submissão podem ser obtidas no endereço:

<http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/Pediatrics_Author_Guidelines.pdf>

Regular Article

Birth Defects in Brazil: Outcomes of a Population-Based Study

Camila Ive Ferreira Oliveira¹; Valéria Cristina Carvalho Ferrarese²; Fernanda de Souza Monteiro¹; Marciali Goncalves Fonseca Silva³; Ana Carolina Leiroz Ferreira Botelho Maisano Kozak³; Lidiana Moraes Longo³; Tânia de Freitas Perinazzo⁴; Antonio Richieri Costa⁵; Agnes Cristina Fett-Conte²

Affiliations: ¹Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE/UNESP), São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil; ²Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP/FUNFARME), São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil; ³Hospital de Base Medical School, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil; ⁴Secretária de Saúde de São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil; ⁵Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru, SP, Brazil.

Address correspondence to: Camila Ive Ferreira Oliveira Author, Laboratório de Genética, Hospital de Base, Av. Brigadeiro Faria Lima, 5544; São José do Rio Preto, SP, CEP: 15090-000, SP, Brazil, [camilaiveoliveira@hotmail.com], 55 17 32015000 r. 1932.

Short title: Birth Defects in Brazil

Abbreviations: BD - Birth Defect; CI - confidence interval; OR - odds ratio.

Key Words: malformation, congenital anomaly and genetic counseling.

Funding Source: All phases of this study were supported by CAPES and BAP (FAMERP).

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

What is known on this subject

Every year an estimated 8 million children worldwide are born with birth defects. This has a significant impact on health and development, contributing to high rates of infant mortality and morbidity. However, studies in underdeveloped and developing countries are scarce.

What this study adds

In many countries, birth defects are not considered a public health priority. The majority of studies are hospital-based. This is the first population-based study performed in Brazil and may contribute to knowledge and guide intervention strategies in similar countries.

Contributor' Statement Page

Camila I. F. Oliveira: Conceptualized and designed the study, carried out the data collection, karyotype analysis, drafted the initial manuscript, reviewed the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

Valéria C. C. Ferrarese and Fernanda de Souza Monteiro: Carried out the karyotype analysis and approved the final manuscript as submitted.

Marciali G. F. Silva: Coordinated the team of pediatricians who participated in the data collection, performing the clinical investigations of patients and approved the final manuscript as submitted.

Ana Carolina L. F. B. M. Kozak and Lidiana M. Longo: Participated in the data collection performing the clinical investigations of patients and approved the final manuscript as submitted.

Tânia F. Perinazzo: Participated in the data collection, especially data that were obtained from the city health department, and approved the final manuscript as submitted.

Antonio Richieri-Costa: Participated in the investigation and review of the diagnoses, reviewed the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

Agnes C. Fett-Conte: Conceptualized and designed the study, supervised data collection, participated in the investigation and review of the diagnoses, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Abstract

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Birth defects (BDs) are functional and structural alterations in embryonic or fetal development. With an incidence of approximately 3-5% of infants, they have significant impact on the health and development of a child and are a leading cause of infant mortality and lifelong disabilities.

METHODS: A population-based prospective case-control study was conducted over one year involving 5,204 infants. A total of 169 were affected by BDs. Their data were compared with 169 infants without BDs. A physical assessment, photographic records, an analysis of the patients' medical records and collection of additional information with the family were carried out for each infant using a questionnaire, besides the laboratory analysis in indicated cases.

RESULTS: The incidence of BDs was 3.2% [exact confidence interval 95%: ci95%:2.8-3.8%]. The most common congenital anomalies were heart diseases in isolation (11.2%; ci95%:7.3-16.9%) followed by Down syndrome (9.5%; ci95%:5.9-14.8%), neural tube defects (8.9%; ci95%:5.4-14.1), urinary tract anomalies (7.7%; ci95%:4.4-12.7%), and polydactyly (7.0%; ci95%:4.0-12.0%). Family history of the same BDs, maternal alcohol consumption, gestational diabetes and previous miscarriages were some of the known risk factors identified.

CONCLUSIONS: The incidence and risk factors of BDs observed in this Brazilian study are consistent with most studies reported in other populations. The incidence of Down syndrome observed was twice the incidence of literature, what can be result of particular reality of the region where the study was performed. Outcomes indicate a high frequency of preventable BDs.

Introduction

Birth defects (BDs) are functional and structural alterations in embryonic or fetal development resulting from genetic, environmental or unknown causes. BDs have a significant impact on the health and development of a child, contribute to 50% of spontaneous neonatal deaths, besides being a leading cause of infant mortality and lifelong disabilities^{1,2}. About 8 million babies worldwide are born each year with significant BDs³. The overall incidence is approximately 3-5%^{1,4}. Although there are well established risk factors, the causes of most BDs remain unknown⁵⁻⁸.

While there are many published studies about BDs, few have been performed in underdeveloped and developing countries. The majority is hospital-based and not population-based studies and the BD are perceived by the medical community as rare and unpreventable events⁹. This article describes the data on incidence and risk factors of BDs obtained in a population-based study performed over one year and involving 5,204 Brazilian infants.

Patients and Methods

This study was undertaken only after approval by the institution's Research Ethics Committee (Number 5838/2010) and the National Research Ethics Committee and after obtaining written consent from parents.

A population-based prospective case-control study was conducted for one year, between 1st March 2011 and 29th February 2012, in the city of São José do Rio Preto. Located in the northwestern region of the State of São Paulo, Brazil, the city has a population of 408,258. It is the 59th economy of the country, the 19th of the State and the fifth best city in the healthcare of Brazil¹².

The prospective investigation of the occurrence of BDs in the population was performed by a multidisciplinary team involving all the hospitals of the city (six), neonatologists and geneticists, in partnership with the City Health Department.

During the study period, 5,204 children were born and all were investigated for the presence of major and minor defects. One hundred and sixty-nine had BDs and were thoroughly evaluated. The data of this group were compared with those obtained from a control group composed of 169 infants without BDs. The control group consisted of healthy infants, matched for gender, born in the same hospital immediately after each study case. This group was used to compare maternal and paternal data and obstetric and perinatal variables.

Stillbirths were considered deaths occurring after 20 weeks of gestation¹⁰. All cases of BDs were classified into five categories according to the classification of Garne et al.¹¹: a) chromosomal syndromes; b) monogenic syndromes; c) environmental syndromes; d) isolated anomalies and e) multiple congenital anomalies.

A questionnaire was designed by the researchers to collect the following data during face-to-face interviews: registry, identification number, sociodemographic data, previous obstetrics history, family antecedents, previous pregnancies, type of birth (outcome of pregnancy), birth weight, birth stature, gestational age, prenatal and postnatal diagnoses, data from postmortem examination, folic acid periconceptional supplementation, gestational exposure to teratogenic agents and karyotype result. Additionally, photographs were taken of the infants with BDs.

Epidemiological and clinical data and the results of exams (neonatal screening for metabolic disease, radiographic evaluations, laboratory tests, etc.) were obtained from the patients' medical records. Samples of peripheral or umbilical cord blood were collected for a karyotype study in order to confirm or investigate chromosomal abnormalities, when indicated. Other genetic tests were performed depending on the needs of each individual.

Statistical analysis

Descriptive statistics using frequencies and proportions were employed to describe the demographic characteristics of subjects. The effects were evaluated

by odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs). Statistical analyses included the paired t-test, and Mann-Whitney nonparametric, chi-square and Fischer's exact tests, adopting a significance level of 5%. All analyses were performed using the Minitab statistics program (version 16).

Results

A total of 5,204 infants were born in the city during the one-year study period. Results were stratified according to presence of BDs and epidemiological parameters.

One hundred and sixty-nine individuals were identified as having BDs. The incidence of BDs was calculated at 3.2% [exact confidence interval 95%: ci95%:2.8-3.8%]. Of the 169 babies with BDs, 158 (93.5%; ci95%:88.7-96.3%) were live births and 11 (6.5%; ci95%:3.7-11.3%) were stillbirths; 95 (56.2%; ci95%:48.7-63.5%) were male, 66 (39.0%; ci95%:32.0-46.6%) were female (ratio of 1.4:1) and eight (4.7%; ci95%:2.4-9.0%) were of indeterminate gender.

The length of gestation for babies with BDs ranged from 20 to 42 weeks (average = 36.0 weeks; standard deviation = 3 weeks and 6 days). In respect to the gestational age, 41.2% (ci95%:34.0-48.8%) were preterm (< 37 weeks) and 59.0% (ci95%:37.2-60.0%) were born at term ($\geq$ 37 weeks). The majority of children (92.3%; ci95%:85.9-97.2%) were delivered by C-section and 42.0% (ci95%:28.4-49.6%) had low birth weight (< 2500 g). For the control group, the period of gestation ranged from 33 to 41 weeks (mean = 38 weeks; standard deviation = 1 week and 2 days), 16.6% (ci95%:13.4-31.5%) were preterm and 83.4% (ci95%:68.5-86.6%) were at term. The majority (93.0%; ci95%:87.4-98.0%) were delivered by C-section and 14.7% (ci95%:10.2-20.9%) had low birth weight (< 2500g). The difference between the groups was statistically significant in respect to the period of gestation ($p = 0.0$) and the birth weight ($p = 0.0$). There was no significant difference observed in the frequencies of C-sections ($p = 0.8$).

Karyotype alterations were detected in 25 individuals (0.48%; ci95%:0.33-0.71% of the total sample – 5,204 individuals) and 14.8% (ci95%:10.2-20.9%) of

the individuals with BDs (169 individuals). The most common finding was chromosome 21 trisomy (16 cases - 64.0%, ci95%:44.5-79.7%), followed by chromosome 13 trisomy (5 cases - 20.0%; ci95%:8.9-39.1%), chromosome 18 trisomy (2 cases - 8.0%, ci95%:2.2-25.0%), monosomy of X (1 case - 4.0%; ci95%:0.7-19.5%) and del(8)(q24) (1 case - 4.0%; ci95%:0.7-19.5%).

Table 1 presents the BDs that were found in the 169 cases. Isolated heart diseases (11.2%; ci95%:7.3-16.9%) were the most common BDs followed by Down syndrome (9.5%; ci95%:5.9-14.8%), neural tube defects (8.9%; ci95%:5.4-14.1%), urinary tract anomalies (7.7%; ci95%:4.4-12.7%) and polydactyly (7.0%; ci95%:4.0-12.0%).

Table 2 presents the frequency of risk factors that were observed in controls and affected children. The frequencies of family histories of the same BD (cleft lip/palate - 4 cases; polydactyly - 2 cases and abnormality of the 3th toe bilaterally - 1 case), cases of maternal alcohol consumption, gestational diabetes and previous miscarriage were statistically different between the two groups. Although investigated intake of folic acid by mothers of children with DCs and controls, and 21.6% and 28.4%, respectively, this finding was not considered in this study due to inaccuracy of the responses.

The average maternal age for mothers of babies with BDs was 28.0 years old (ci95%:26.9-29.2%; range: 14-45 years; standard deviation: 7.3 years; ci95%: 6.6-8.1%) and for control mothers it was 26.0 years (ci95%:25.0-26.9%; range: 14-41 years; standard deviation: 6.2 years; ci95%: 5.6-6.9%). The majority of mothers of babies with BDs (66.0%; ci95%:58.6-72.8%) were aged from 20 to 34 years, 19.6% (ci95%:14.3-26.3%) were 35 years old or more and 14.3% (ci95%:9.8-20.4%) were under 19 years old. The majority of mothers of controls (74.0%; ci95%:66.8-80.0%) were aged from 20 to 34 years, 17.7% (ci95%:12.7-24.2%) were under 19 years old and 8.3% (ci95%:5.0-13.4%) were 35 years old or more. Advanced age (≥ 35) was present in more mothers of affected children than in Control Group mothers ($p = 0.008$). Forty-six percent (ci95%:27.9-64.9%) of the mothers of children with numerical chromosomal abnormalities were at least 35 years old.

The mean age of the fathers of babies with BDs was 31.5 years old (ci95%:30.2-32.7%; range: 17-54 years; standard deviation: 7.9 years; ci95%: 7.1-8.8%) and for control fathers it was 29.6 years (ci95%:28.6-30.6%; range: 17-49 years; standard deviation: 6.5 years; ci95%: 5.8-7.3%). Advanced age (≥ 40) was present in 15% (ci95%:9.8-21.0%) of the fathers of the BD group and 6% (ci95%:2.8-10.6%) of the Group Control ($p = 0.016$). None of the fathers of children with monogenic syndromes were 40 years old or older.

Discussion

Studies of BDs should address the collection, analysis, and dissemination of information and also contribute to local interventions such as prevention, diagnosis, and treatment. However, in many low- and middle-income countries, BDs are not considered a public health priority and are perceived by the medical community as rare, unpreventable events. There are few studies performed in these countries and those that are, are usually hospital-based⁹. In Brazil, the context is not different and this population-based study can be considered an example of the reality of BDs in a region of a country that has a highly mixed population with broad cultural diversity¹².

Although the incidence of BDs around the world is variable, most studies report 3-5% in different populations¹. In the current work the incidence was 3.2%, which is similar to rates obtained by other studies performed in Brazil (1.4-5%) and in other countries^{1,4,13}. This incidence corroborates previously described data despite differences in diagnostic levels, sample sizes and methodologies and is similar to developed countries¹³. The incidence of BDs was slightly higher in males than in females (1.4:1) as has previously been reported¹⁴.

The incidence of BDs not only reflects allelic frequencies of genes in the population but is also affected by environmental factors; defects have been linked to various sources of pollution, to nourishment, the mother's health, infectious diseases and differing types of acute environmental changes^{13,15}. Besides, many infants with BDs have low birth weights and are premature. Globally, an

estimated 13 million babies are born annually before completing 37 weeks of gestation with the rates generally being the highest in low- and middle-income countries. Even so, preterm birth rates vary greatly within countries too and in respect to sociodemographic characteristics. For example, in the United States, there are great disparities between racial and ethnic groups¹⁶. In the current study population, the frequencies of premature births and babies weighing less than 2500g were high. Ordinarily, much higher incidences of congenital anomalies are observed among children who weighed 2500g or less at birth than among those who were heavier¹⁷.

Generally the C-section rate is related to prematurity and low weight due to preterm C-sections performed for reasons of convenience. Elective preterm C-sections are still largely practiced in cases of prenatal diagnoses of major congenital anomalies¹⁸. The cesarean was the commonest mode of delivery in both the BD and Control Groups. This was expected because it is common for parents to opt for this kind of delivery in Brazil, regardless of the fetal status¹⁹.

Most chromosomal defects are lethal and are identified after miscarriages. They account for a high rate of congenital anomalies. For example, trisomies of chromosomes 13, 18 and 21 and of the X monosomy can have an impact on births (~0.3% of all births)⁷; the frequency was similar in the current study. However, the trisomy of chromosome 21 (the second most common BD observed here) affects approximately 1 in 660 births²⁰ with the incidence in the current study being 2 in 660, that is, twice as high as is generally described. This could be explained by the significantly advanced age observed among mothers.

Congenital heart diseases are the most common BDs in humans. They can be isolated or one of multiple defects^{21,22}. In this study, heart diseases in isolation were the most common BD. The frequency of neural tube defects ranges from 0.2 to 10 per 1000 live births in specific geographical locations²³. In this study this was the third most common BD, with 2.9 per 1000, thus corroborating previously reports. Other BDs, such as congenital anomalies of the kidneys and urinary tract and polydactyly, the fourth and fifth most common findings, respectively, are among the most common anomalies in newborn infants^{24,25}.

Considering the types of BDs of the patients of the current study, four of the most common were in the ‘isolated defects’ category. Indeed, although there are few publications on the incidence of isolated and multiple congenital anomalies, most papers report that isolated BDs are more common¹¹.

Of the different known risk factors for congenital abnormalities that were observed in this study, the frequencies of familial recurrence, maternal alcohol consumption, gestational diabetes, previous miscarriages and advanced maternal age were significantly higher in the BD Group than the Control Group.

Several studies have shown that certain BDs recur in families. Familial recurrence of non-syndromic cleft lip, with and without cleft palate, polydactyly and abnormalities in the position of fingers were observed. There are descriptions of recurrence of these types of defects, with the exception of the latter, may be with a familial variant^{27, 28}.

Three times more mothers of the BD Group consumed alcohol during pregnancy. In Brazil, as in other countries, this is a health problem^{29,30}. In the United States, approximately 80,000 women annually consume alcoholic beverages through all three trimesters of pregnancy. Prenatal alcohol exposure is a risk factor for BDs and can lead to a wide range of adverse effects in a developing fetus. Fetal alcohol spectrum disorder is a developmental disorder that affects up to 0.2% of births³¹. The risk of comorbid disorders is increased for this population too; this increases the phenotype severity and complexity of management³².

Prenatal alcohol exposure should be the focus of effort to improve the identification of alcohol use prior to and during pregnancy in order to improve maternal and child health³³.

Gestational diabetes mellitus is another risk factor that was significantly different between the groups. It is assumed to be a risk factor as it has been correlated to limb and heart defects, as was observed in this study. Epidemiologic studies have shown that low glycemic dietary management can reduce the incidence of BD^{3,34}.

The results of this study show that the rate of previous miscarriages in mothers of the BD Group was significantly higher. Indeed, previous miscarriages

are considered to be risk factor for future babies to have some types of BDs^{35,36}. Recurrent pregnancy loss affects 2-5% of all couples with > 50% being characterized as unexplained or idiopathic; several causes may be involved including genetic, anatomic, endocrinological and immunologic abnormalities³⁷.

More women are delaying childbearing which results in an annual rate of 14.9% of live births to women aged 35 years or older³⁸. Both younger and older maternal ages may pose increased risks for BDs^{1,5}. In this study about 20% of mothers of babies with BDs were at least 35 years old. Thus, the effect of advanced maternal age was, as expected, greatly related to chromosomal abnormalities, such as Down syndrome. Although advanced paternal age has been associated with an increased risk for spontaneous congenital disorders^{6,7,39}, no BD in this study was apparently associated with this factor.

Moreover, there were no significant differences between the BD and Control Groups in relation to the rate of consanguineous marriages and twin pregnancies. Consanguinity is a major risk factor for congenital anomalies⁴⁰⁻⁴²; it can be attributed to the case of Smith-Lemli-Opitz Syndrome, an autosomal recessive disorder⁴³. Twin pregnancy is also considered a risk factor for BDs⁴⁴, but in this study, there were no significant differences in the frequencies between the two groups.

Additionally, in respect to folic acid supplementation not has been possible to obtain data on the intake, as the mothers provided confusing and uncertain answers. Even so, neural tube defects were one of the most common BDs observed in our study as is reported in publications around the world with a prevalence of from 1-10%. These are a group of severe human congenital malformations caused by the defective closure of the neural tube. They can lead to miscarriage, infant death, and serious life-long disabilities⁴⁵. A prudent periconception supplementation may decrease the risk, as well as the threat of heart defects and other BDs^{46,47}.

Infant mortality is one of the most important conditions to be considered in relation to BDs because it is indicative of the health of a community or country. Congenital disorders continue to be a leading cause of infant mortality and rank

within the top 15 contributors to the global burden of disease, even though many congenital disorders are preventable⁴⁸. Early recognition of anomalies is important for planning and care¹⁷. Thus, the identification of the incidence, risk factors and consequences of BDs are essential to plan preventive measures and effective treatment.

Findings involving BDs around the world vary due to the methods of investigation and observation and the criteria used to classify anomalies. Moreover, they differ because of the cultural, social and geographic context of each population. No similar study for Brazil was found, i.e., one involving birth data of all infants born in a municipality over a period of time. The studies on BDs are usually performed with a hospital-based sample of births. Even the Latin-American collaborative study of congenital malformations (ECLAMC), a program for the clinical and epidemiological investigation of risk factors in the etiology of congenital anomalies in Latin-American hospitals⁴⁹, offers limited information, since the number of participant hospitals is still small⁵⁰.

Some limitations must be considered when the results of this study are interpreted. First, some risk factors studied were self-reported, so recall bias cannot be ruled out. Besides, the trend in the regions socio-culturally most favored as São José do Rio Preto, is that women delay the childbearing, this may explain the higher frequency of newborns with Down syndrome that we observed. Thus, this study was carried out in a city in a well-developed region of Brazil, which certainly does not reflect the reality of the country as a whole.

Based on these modest, preliminary findings, this population-based study performed in Brazil can collaborate in developing strategies for healthcare and education needs of the population. As far as we know, this is the first study performed in Brazil that the data were collected directly in contact with the babies and parents, with support from healthcare workers and health administrators of one entire municipality.

Conclusion

This study documents the incidence and risk factors for BDs reported in the city of São José do Rio Preto. The results were similar to published data from other countries. The incidence of Down syndrome observed was twice the incidence of literature, what can be result of particular reality of the region where the study was performed, that is socio-culturally more advantaged and a lot of women are having babies later. Outcomes indicate a high frequency of preventable BDs. Lack of adequate data hampers visibility, effective policies, and research. Different strategies should be developed to reduce the occurrence of BDs depending on the current situation of congenital defects in different regions.

Acknowledgements: The authors wish to thank the expert evaluators and the parents who participated for their collaboration in this study.

Tables

Table 1. Birth defects identified in the 169 cases.

Diagnosis	Number of cases
Achondroplasia	1
Ambiguous genitalia	4
Beckwith-Wiedemann syndrome	1
Congenital amyoplasia	1
Anomalies of fingers (except polydactyly)	3
Anomalies of the urinary systems	13
Limb body wall complex	1
Chromosomal syndromes	24
Cleft lip/palate	8
Colpocephaly	1
Cornelia de Lange syndrome	1
Cystic adenomatoid malformation	1
Dandy-Walker malformation	1
Diaphragmatic hernia	3
Disruption by diabetes	4
Dysplastic cutaneous lesion	1
Ear malformation	5
Esophageal atresia	3
Fetal alcohol syndrome	2
Fetus acardius amorphous	1
Foot-clubfoot	6
Gastroschisis	3
Heart disease	19
Hypospadia	7
Martinez-Frias syndrome	1
Microphthalmia	1
Miller-Dieker syndrome	1
Multiple birth defects	12
Neural tube defects	15
Pentalogy of Cantrell	1
Polydactyly	12
Polythelia	2
Prune-Belly syndrome	3
Smith-Lemli-Opitz syndrome	1
TAR syndrome	1
Tracheoesophageal fistula	1
VATERL association	1
Trichorhinophalangeal syndrome	1
X-linked hydrocephalus	2
Total	169

Table 2. Characteristics of subjects and their relationship with BDs.

Factors	Cases	Controls	p	OR	95%CI
Parental consanguinity	N=167; %	N=169; %			
No	164(98.2)	169(100)	0.210	-	0-2.38
Yes	3(1.8)	0(0)			
Family history of the same birth defect	N=167; %	N=169; %			
No	160(95.8)	169(100)	0.007*	-	0-0.67
Yes	7(4.2)	0(0)			
Maternal alcohol consumption	N=165; %	N=169; %			
No	144(87.3)	162(95.9)	0.008*	3.37	1.39-8.17
Yes	21(12.7)	7(4.1)			
Gestational diabetes	N=167; %	N=169; %			
No	158(94.6)	168(99.4)	0.023*	9.56	1.19-76.4
Yes	9(5.4)	1(0.6)			
Previous miscarriage	N=167; %	N=169; %			
No	132(79.0)	155(91.8)	0.000*	2.93	1.51-5.69
Yes	35(21.0)	14(8.2)			
Twin pregnancy	N=169; %	N=169; %			
No	158(93.5)	166(98.2)	0.056	3.85	1.05-14.0
Yes	11(6.5)	3(1.8)			

* = statistically significant

References

1. Gill SK, Broussard C, Devine O, et al. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology - United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(12):1010-1018. doi: 10.1002/bdra.23049.
2. Mozafari Kermani R, Nedaeifard L, Nateghi MR, et al. Congenital anomalies in infants conceived by assisted reproductive techniques. *Arch Iran Med*. 2012;15(4):228-231. doi: 012154/AIM.0011.
3. Reece EA. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):24-32. doi: 10.1007/s11892-011-0251-6.
4. Oliveira CIF, Richieri-Costa A, Carvalho Ferrarese VC, et al. Birth defects in newborns and stillborns: an example of the Brazilian reality. *BMC Res Notes*. 2011;9(4):343. doi: 10.1186/1756-0500-4-343.
5. Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, Frías JL, Correa A. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2137-2145. doi: 10.1002/ajmg.a.34130.
6. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471-475. doi: 10.1038/nature11396.
7. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian J Androl*. 2012;14(1):69-76. doi: 10.1038/aja.2011.69.

8. Ooki S. Maternal age and birth defects after the use of assisted reproductive technology in Japan, 2004-2010. *Int J Womens Health*. 2013;5:65-77. doi: 10.2147/IJWH.S32296.
9. Groisman B, Bidondo MP, Gili JA, Barbero P, Liascovich R. Strategies to achieve sustainability and quality in birth defects registries: the experience of the national registry of congenital anomalies of Argentina. *J Registry Manag*. 2013;40(1):29-31.
10. O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC, et al. Caesarean delivery and subsequent stillbirth or miscarriage: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54588. doi: 10.1371/journal.pone.0054588.
11. Garne E, Dolk H, Loane M, et al. Paper 5: Surveillance of multiple congenital anomalies: implementation of a computer algorithm in European registers for classification of cases. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(Suppl 1):S44-50. doi: 10.1002/bdra.20777.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://www.ibge.gov.br/home>. Accessed June 26, 2013.
13. Naim A, Al Dalie H, El Balawi M, et al. Birth Defects in Gaza: Prevalence, Types, Familiarity and Correlation with Environmental Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(5):1732-1747. doi: 10.3390/ijerph9051732.
14. Asindi AA, Al Hifzi I, Bassuni WA. Major congenital malformations among Saudi infants admitted to Asir Central Hospital. *Ann Saudi Med*. 1997;17(2):250-253.

15. Alaani S, Savabieasfahani M, Tafash M, Manduca P. Four polygamous families with congenital birth defects from Fallujah, Iraq. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(1):89-96. doi: 10.3390/ijerph8010089.

16. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(Suppl1):S1. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S1.

17. Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. Birth outcomes after spontaneous or assisted conception among infertile Australian women aged 28 to 36 years: a prospective, population-based study. *Fertil Steril*. 2012;97(3):630-638. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.033.

18. Calisti A, Oriolo L, Giannino G, et al. Delivery in a tertiary Center with co-located surgical facilities makes the difference among neonates with prenatally diagnosed major abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(9):1735-1737. doi: 10.3109/14767058.2012.663819.

19. Freitas PF, Drachler Mde L, Leite JC, Grassi PR. Social inequalities in cesarean section rates in primiparae, Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2005;39(5):761-767.

20. Hwang SW, Jea A. A Review of the Neurological and Neurosurgical Implications of Down Syndrome in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013.

21. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):212-8. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834fdbd4.

22. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013;498(7453):220-223. doi: 10.1038/nature12141.

23. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):799-810. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70110-8.

24. Malik S, Ullah S, Afzal M, Lal K, Haque S. Clinical and descriptive genetic study of polydactyly: a Pakistani experience of 313 cases. *Clin Genet.* 2013. doi: 10.1111/cge.12217.

25. Richter-Rodier M, Lange AE, Hinken B, et al. Ultrasound screening strategies for the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Ultraschall Med.* 2012;33(7):E333-8. doi: 10.1055/s-0032-1325611.

26. Jones KLJ. *Padrões reconhecíveis de malformações congênitas.* 6th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

27. Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet.* 2010;47(3):162-168. doi: 10.1136/jmg.2009.069385.

28. Ravichandran K, Shoukri M, Aljohar A, Shazia NS, Al-Twajiri Y, Al Jarba I. Consanguinity and occurrence of cleft lip/palate: a hospital-based registry study in Riyadh. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):541-546. doi: 10.1002/ajmg.a.34432.

29. Feldman HS, Jones KL, Lindsay S, et al. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(4):670-676. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01664.x.

30. Veloso LU, de Souza Monteiro CF. Prevalence and factors associated with alcohol use among pregnant adolescents. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21(1):433-441.

31. Bates EA. A potential molecular target for morphological defects of fetal alcohol syndrome: Kir2.1. *Curr Opin Genet Dev*. 2013;23(3):324-329. doi: 10.1016/j.gde.2013.05.001.

32. Paintner A, Williams AD, Burd L. Fetal alcohol spectrum disorders--implications for child neurology, part 2: diagnosis and management. *J Child Neurol*. 2012;27(3):355-362. doi: 10.1177/0883073811428377.

33. Williams AD, Nkombo Y, Nkodia G, Leonardson G, Burd L. Prenatal alcohol exposure in the Republic of the Congo: Prevalence and screening strategies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013. doi: 10.1002/bdra.23127.

34. Golbidi S, Laher I. Potential mechanisms of exercise in gestational diabetes. *J Nutr Metab*. 2013;2013:285948. doi: 10.1155/2013/285948.

35. Lu QB, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Zhao ZT. Previous abortion and the risk of neural tube defects: a case-control study. *J Reprod Med.* 2011;56(9-10):431-6.
36. Machado CJ, Lobato AC, Melo VH, Guimarães MD. Spontaneous and voluntary fetal losses in Brazil in 1999-2000: a study of associated factors. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(1):18-29.
37. Hodes-Wertz B, Grifo J, Ghadir S, et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. *Fertil Steril.* 2012;98(3):675-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.025.
38. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Division of Vital Statistics. Births: Preliminary Data for 2009. *National Vital Statistics Reports,* 2010;59(3):1-19.
39. Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet.* 2012;90(2):175-200. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.017.
40. Bittles AH. Consanguineous marriages and congenital anomalies. *Lancet.* 2013;S0140-6736(13)61503-2. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61503-2.
41. Weller M, Tanieri M, Pereira JC, Almeida Edos S, Kok F, Santos S. Consanguineous unions and the burden of disability: a population-based study in communities of Northeastern Brazil. *Am J Hum Biol.* 2012;24(6):835-840. doi: 10.1002/ajhb.22328.

42. Sheridan E, Wright J, Small N, et al. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study. *Lancet*. 2013;S0140-6736(13)61132-0. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61132-0.

43. Quélin C, Loget P, Verloes A, et al. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Eur J Med Genet*. 2012;55(2):81-90. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.12.002.

44. Boyle B, McConkey R, Garne E, et al. Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple births with congenital anomaly: a registry-based study in 14 European countries 1984-2007. *BJOG*. 2013;120(6):707-716. doi: 10.1111/1471-0528.12146.

45. Wang M, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Zhao ZT. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects. *Acta Paediatr*. 2013. doi: 10.1111/apa.12313.

46. Czeizel AE. Experience of the Hungarian Preconception Service between 1984 and 2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161(1):18-25. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.12.019.

47. Sotres-Alvarez D, Siega-Riz AM, Herring AH, et al. Maternal Dietary Patterns are Associated with Risk of Neural Tube and Congenital Heart Defects. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1279-1288. doi: 10.1093/aje/kws349.

48. Shannon GD, Alberg C, Nacul L, Pashayan N. Preconception health care and congenital disorders: mathematical modelling of the impact of a preconception care programme on congenital disorders. *BJOG*. 2013;120(5):555-566. doi: 10.1111/1471-0528.12116.

49. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet.* 2004;7(2-3):76-94.
50. Guerra FA, Llerena Jr JC, Gama SG, Cunha CB, Theme Filha MM. Reliability of birth defect data on birth certificates of Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Cad Saude Publica.* 2008;24(2):438-446.

APÊNDICE H – Artigo de Periódico

O manuscrito foi submetido à revista indexada: “BMC Public Health”.

As normas para submissão podem ser obtidas no endereço:

<<http://www.biomedcentral.com/bmcpublichealth/authors/instructions>>

Mortality and Economic Costs of Birth Defects: a Population-Based Study

Camila Ive Ferreira Oliveira^{1*} and Agnes Cristina Fett-Conte²

1 Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas,
Universidade Estadual Paulista – UNESP, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

2 Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do
Rio Preto, SP, Brasil.

*Corresponding author

E-mail addresses:

ACFC - genetica@famerp.br

CIFO*

*camilaiveoliveira@hotmail.com

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Departamento de Biologia Molecular

Av. Brigadeiro Faria Lima, 5544, Bairro São Pedro

São José do Rio Preto, SP, Brasil

CEP: 15090-000

Fhone: 55 17 32015000, 1931

Abstract**Background**

Birth defects have a significant impact on health and development, contributing to high economic and psychological costs and increased rates of morbidity and infant mortality.

Methods

A population-based prospective case-control study was conducted over one year involving 5,204 infants with 3.2% affected by birth defects. We investigated hospital costs, time of hospital stay after the delivery, and rate of death before one year of age from 100 patients and 100 controls, unaffected children born during the same period, at the same hospitals, randomly chosen.

Result

The hospital stay was significantly longer in the group of children with abnormalities ($p < 0.0005$), around seven times higher than in the control group. The total hospital cost of 100 newborns with BDs was ~US\$398,644.24, and of all children of the control group was ~US\$62,862.83 ($p < 0.0005$). The average cost per infant was ~US\$3,968.44 in the group with BDs and ~US\$628.63 in control group ($p < 0.0005$). Among children with BDs, 33 died before one year of age, whereas in the control group there were no deaths ($p < 0.0005$).

Conclusions

Birth defects are responsible for longer periods of postpartum hospitalization and significantly higher hospital financial costs, besides to contribute significantly to postnatal morbidity, resulting in high death rate of children less than one year of age. Thus the identification of the defects and to recognize the consequences of birth defects are essential to plan preventive measures and effective treatment, especially in countries where the birth defects are not yet considered as public health problem.

Keywords: Congenital Abnormalities. Malformation. Newborn. Infants. Hospital costs.

Background

Birth defects (BDs) are functional and structural alterations in embryonic or fetal development resulting from genetic, environmental or unknown cause [1]. The causes of most of them remain unknown. It is well established that the advanced parental age [2-5], deficient diet in folic acid [6], marriages between close relatives [7- 9], gestational exposure for some environmental teratogenic agents as an alcohol [10-13] and maternal diseases as gestational diabetes mellitus (GDM) [14] are risk factors.

An estimated 3% of babies are born with major birth defects and translates into millions affected babies worldwide every year [15]. The health burden associated with birth defects is significant; in the United States and many other countries, birth defects are the leading cause of infant death and a major contributor to disability and pediatric hospitalizations [16]. This has a significant impact on health and development, contributing to high rates of infant mortality, morbidity and lifelong disabilities. However, studies in underdeveloped and developing countries are scarce [17, 18]. Despite the significant global burden of preterm birth and stillbirth that result from BDs, these issues have attracted yet remarkably little attention and investments what can be attributed to a shortage of adequate data. A comprehensive interdisciplinary approach is needed to prevent these disastrous consequences [19,20].

The impact of BDs is so profound and wide-ranging, increasingly in lower income countries that the World Health Organization has recently considered the birth defect prevention and care as a global priority [15, 21].

This article describes the findings of hospital high economic costs, increased time of hospital stay after the delivery and elevated rate of death before one year of age, of individuals with BDs, as some negative consequences of them.

Methods

This study was approved by the Research Ethics Committee of the institution (5838/2010) and the National Research Ethics Committee and written consent was obtained from children's parents.

We did a city-wide, population-based, observational study of infants with BDs born between 1st March 2011 and 29th February 2012 in the city of São José do Rio Preto. Located in the northwestern region of the State of São Paulo, Brazil, the city has a population of 408,258. It is the 59th economy of the country, the 19th of the State and the fifth best city in the healthcare of Brazil.

During the study period, 5,204 children were born and all were investigated for BDs; 5,168 (99.3%) newborns and 36 (0.7%) stillbirths. Of the total, 169 individuals (3.2%) had BDs and were thoroughly evaluated. The control group consisted of healthy infants, matched for gender, born in the same hospital and the same period, randomly chosen. The data of period of postpartum hospitalization, hospital costs in this period, and rate of death within one year of life of the groups were compared.

Data from the 100 patients and the 100 controls randomly chosen were included in the study. The data were considered in their entirety, regardless of the type of defects presented and needs tests or surgeries, health plans, or health system, in both groups. Costs were estimated at Real Brazil /BRL(R\$) and in American Dolar (US\$).

To analyze the rate of death at one year of age in both groups, data were collected directly by telephone or personal contact with the families, from hospital records or the Health Department of the Municipality. The death rate in the first year of life was assessed in both groups, and was also compared with the total number of newborns of municipality (5,168).

The effects were evaluated by 95% confidence intervals (CIs). Statistical analyses included the paired t-test, and Mann-Whitney nonparametric and Fischer's exact tests, adopting a significance level of 5%. All analyses were performed using the Minitab statistics program (version 16).

Results

The incidence of BDs in the population was 3.2% (ci95%:2.8-3.8%). The postpartum hospital stay was significantly longer in the group of children with abnormalities ($p < 0.0005$). An individual of the case group with Patau syndrome

had the longest stay (186 days), and he died due the severe complications, especially of heart and kidney disease. In the control group, hospitalization for 26 days was the longest, due to prematurity with respiratory complications, but with good evolution hospital. Table 1 presents data of the period of hospitalization in both groups.

Hospital costs during hospitalization were obtained from the sum of the daily and all the procedures performed in each case. The total cost of all 100 newborns with BDs was R\$673.708,77 (~US\$398,644.24). The cost of all children from control group was R\$106.238,19 (~US\$62,862.83), significantly lower ($p < 0.0005$) when compared with patient's group.

The average spending during hospitalization for newborns with BDs was R\$6.737,08 (~US\$3,986.44) and the greater hospital cost per individual was R\$66.233,40 (~US\$39,191.36), of a newborn who remained hospitalized for 186 days. The average per infant in the control group was R\$1.062,38 (~US\$628.63) ($p < 0.0005$). The largest single cost in this group was R\$6.040,83 (~US\$3,574.45), related to the individual who was hospitalized for 26 days.

Table 2 shows the occurrence of deaths in all studied children less than one year. The rate of death was higher in the affected children group than in the control ($p < 0.0005$). According to data from the Health Department, the total number of deaths under one year of life among children in the city during the study period was 36 and 33 (91%; ci95%: 78.1-97.1%) had BDs ($p < 0.0005$). The infant mortality rate in the city during the study period was 6.97% and that 6.38% of them could be attributed to BDs.

Discussion

This study is the first one performed in Brazil about some economic costs that result from BDs. As others many low-and middle-income countries this kind of study is rare and the majority of data are obtained from hospital-based studies. In this kind of countries the birth defects are not considered a public health priority and are perceived by the medical community as rare and unpreventable events. In this context, the registry of BDs should address not only the collection,

analysis and dissemination of information but also contribute to local interventions like prevention, diagnosis, and treatment [22].

Prolonged hospitalization is one of the expected consequences of BDs and generates a high cost that should be considered in health policy [23]. The average duration of hospitalization for newborns without BDs or medical intercurrents in Brazil is about 24 hours after normal delivery and 48 hours after cesarean section. We observed that the average period of hospitalization of infants with BDs was seven times higher than the normals. Depending on the severity of defect, the hospitalization period may be much more prolonged.

The main predictors of financial costs are length of hospital stay, length of ICU stay, time in the operating room, amount of surgeries, postoperative complications, time of incubator and hospital infections. We did not separate the cost in itens, but we analysed the mean of total costs of infants with BDs, that were four times higher than in individuals of control group. Depending on the severity of the defect and the clinical complications financial costs can be very high. The individual with Patau syndrome besides having had prolonged hospitalization, was responsible for the higher cost, and despite all the treatment, died due to the severity of the syndrome [4].

Spending on birth defects are referred to in the literature by type or group of defects such as heart defects and neural tube defects (NTDs). Heart defects for example are between the most common in the world and the management consists in surgeries and procedures, long term monitoring of heart function, monitor development and provide services. This generates a high cost. The cardiac surgeries, are significant source of demand for economic and technical resources, and constitute demands for greater economic impact on admissions authorized by the Brazilian Unified Health System (SUS) [24]. NTDs are the second most common group of serious BDs and generate a high cost [25]. Prevalence at birth in Brazil is estimated to be around 1/1,000 births for anencephaly; 1.5/1,000 for spina bifida; and 0.5/1,000 cephalocele [26-28]. Surgeries are necessary to close the newborn's spinal opening as a regular monitoring, ongoing therapy, and medical treatment to prevent and manage complications throughout the

individual's life [25]. As a public health strategy, only the information that the achievement of adequate folate level at time of conception can promote a risk reduction of NTDs (50 to 70%) and decreased risk of heart defects [27, 25] could avoid a significant amount of spending.

Another consequence of birth defects is the death, which occurred in the first year of life only in individuals with BDs. In United States occur about seven deaths per 1,000 live births [18], exactly the same that was observed in the city where this study was performed, a number below the national average, which is almost double [29] and also lower than recommended as acceptable by the World Health Organization, ie until 10 deaths per thousand births [21]. This can be explained by the fact that this study was developed into a city of São Paulo, one of the most developed regions of Brazil [30]. Besides, as the data that we obtained, in USA the BDs are the leading cause of infant mortality, killing about 6,000 babies a year [18]. According to Kurinczuk et al. (2009) [31] 30% of infant mortality in the UK is caused by congenital anomalies, and it is the second leading cause of infant death after immaturity.

However, despite improvements in antenatal care on a global scale, congenital disorders continue to be a leading cause of infant mortality even though many congenital disorders are preventable [32]. Early recognition of anomalies is important for planning and cares [33].

Studies about cost of illness can provide information on the economic burden to society or to a specific stakeholder such as the healthcare payer or the patient. These studies evaluate whether the effectiveness or benefit of intervention is worth the cost of implementing the intervention and provide information for decision makers to determine the best way of allocating scarce healthcare resources to ensure a given population receives optimal healthcare [32].

Conclusion

Birth defects are responsible for longer periods of postpartum hospitalization and significantly higher hospital financial costs, besides to contribute significantly to postnatal morbidity, resulting in high death rate of

children less than one year of age. Further researches in a wider range of countries are required to understand fully consequences and the economic impact of birth defects.

List of abbreviations

BD, birth defects

GDM, gestational diabetes mellitus

CI, confidence intervals

ICU, Intensive Care Unit

NTDs, neural tube defects

SUS, Brazilian Unified Health System

USA, United States of America

UK, United Kingdom

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

CIFO carried out the data collection, participated in the investigation of the diagnoses, data analysis and confection of the manuscript. ACF-C designed the study, clinical assessment, oversaw the whole study and did the critically reviewing manuscript. All authors read, revised and approved the final manuscript.

Tables

Table 1. Postpartum hospitalization period in both groups.

Hospitalization (days)	Cases	Controls
	n=100	n=100
Mean	18,7 (IC95%12.5-24.8%)	2,7 (IC95%2.0-3.1%)
Minimum	1	1
Maximum	186	26

Table 2. Occurrence of deaths in children under one year.

	Deaths	
	Yes	No
	n°(%)	n°(%)
Cases (n=158)	33(20.9)	125(79.1)
Controls (n=169)	0(0)	169(100.0)
Population (n=5,168)	36(0.7)	5,132(99.3)

References

1. Mozafari Kermani R, Nedaeifard L, Nateghi MR, Shahzadeh Fazeli A, Ahmadi E, Osia MA, Jafarzadehpour E, Nouri S: **Congenital anomalies in infants conceived by assisted reproductive techniques.** *Arch Iran Med* 2012, 15:228-231.
2. Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, Frías JL, Correa A: **Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States.** *Am J Med Genet A* 2011, 155A:2137-2145.
3. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, Gudjonsson SA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Wong WS, Sigurdsson G, Walters GB, Steinberg S, Helgason H, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Helgason A, Magnusson OT, Thorsteinsdottir U, Stefansson K: **Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk.** *Nature* 2012, 488:471-475.
4. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M: **Advanced paternal age and reproductive outcome.** *Asian J Androl* 2012, 14:69-76.
5. Ooki S: **Maternal age and birth defects after the use of assisted reproductive technology in Japan, 2004-2010.** *Int J Womens Health* 2013, 5:65-77.
6. Wang M, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Zhao ZT: **Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects.** *Acta Paediatr* 2013, 102:908-913.

7. Zlotogora J, Shalev SA: **The consequences of consanguinity on the rates of malformations and major medical conditions at birth and in early childhood in inbred populations.** *Am J Med Genet A* 2010, 152A:2023-2028.

8. Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL, Temtamy S, Romeo G, Kate LP, Bennett RL, Shaw A, Megarbane A, van Duijn C, Bathija H, Fokstuen S, Engel E, Zlotogora J, Dermitzakis E, Bottani A, Dahoun S, Morris MA, Arsenault S, Aglan MS, Ajaz M, Alkalamchi A, Alnaqeb D, Alwasiyah MK, Anwer N, Awwad R, Bonnefin M, Corry P, Gwanmesia L, Karbani GA, Mostafavi M, Pippucci T, Ranza-Boscardin E, Reversade B, Sharif SM, Teeuw ME, Bittles AH: **Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report.** *Genet Med* 2011, 13:841-7.

9. Weller M, Tanieri M, Pereira JC, Almeida Edos S, Kok F, Santos S: **Consanguineous unions and the burden of disability: a population-based study in communities of Northeastern Brazil.** *Am J Hum Biol* 2012, 24:835-40.

10. Tinker SC, Reefhuis J, Dellinger AM, Jamieson DJ: **Maternal injuries during the periconceptional period and the risk of birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011, 25:487-496.

11. Morales-Suárez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup AM, Llopis-González A, Olsen J, Bonde JP: **Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study.** *Environ Health* 2011,10:3.

12. Feldman HS, Jones KL, Lindsay S, Slymen D, Klonoff-Cohen H, Kao K, Rao S, Chambers C: **Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study.** *Alcohol Clin Exp Res* 2012,36:670-676.

13. Paintner A, Williams AD, Burd L: **Fetal alcohol spectrum disorders--implications for child neurology, part 2: diagnosis and management.** *J Child Neurol* 2012, 27:355-362.

14. Golbidi S, Laher I: **Potential mechanisms of exercise in gestational diabetes.** *J Nutr Metab* 2013.

15. Botto LD, Flood T, Little J, Fluchel MN, Krikov S, Feldkamp ML, Wu Y, Goedken R, Puzhankara S, Romitti PA: **Cancer Risk in Children and Adolescents with Birth Defects: A Population-Based Cohort Study.** *PLoS One* 2013, 8: e69077.

16. Christianson A, Modell B: **Medical genetics in developing countries.** *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004, 5:219-65.

17. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J; National Birth Defects Prevention Study: **Association between maternal age and birth defects of unknown etiology - United States, 1997-2007.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012, 94:1010-1018.

18. Reece EA: **Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do?** *Curr Diab Rep* 2012, 12:24-32.

19. Rubens CE, Gravett MG, Victora CG, Nunes TM; GAPPS Review Group: **Global report on preterm birth and stillbirth (7 of 7): mobilizing resources to accelerate innovative solutions (Global Action Agenda).** *BMC Pregnancy Childbirth* 2010, 10(Suppl 1):S7.

20. Sutton P, Woodruff TJ: **Risk communication and decision tools for children's health protection.** *Birth Defects Res C Embryo Today* 2013, 99:45-49.

21. *Resolutions of the 63rd World Assembly:* World Health Organization; 2010.

22. Groisman B, Bidondo MP, Gili JA, Barbero P, Liascovich R: **Strategies to achieve sustainability and quality in birth defects registries: the experience of the national registry of congenital anomalies of Argentina.** *J Registry Manag.* 2013, 40:29-31.

23. Colvin L, Bower C: **A retrospective population-based study of childhood hospital admissions with record linkage to a birth defects registry.** *BMC Pediatrics* 2009, 9.

24. Fernandes AMS, Mansur AJ, Canêo LF, Lourenço DD, Piccioni MA, Franchi SM, Afiune CMC, Gadioli JW, Oliveira SA, Ramires JAF: **Redução do Período de Internação e de Despesas no Atendimento de Portadores de Cardiopatias Congênitas Submetidos à Intervenção Cirúrgica Cardíaca no Protocolo da Via Rápida.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004, 83:18-26.

25. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C: **Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review.** *Eur J Pediatr* 2011, 170:1391-400.

26. Castilla EE, Orioli IM: **ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations.** *Community Genet* 2004, 7:76-94.

27. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM; INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional); ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas): **Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries.** *Am J Med Genet A* 2010,152A:2444-58.

28. Schuler-Faccini L, Sanseverino MT, de Rocha Azevedo LM, Moorthie S, Alberg C, Chowdhury S, Sagoo GS, Burton H, Nacul LC: **Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: Examining the case for neural tube defects in Brazil.** *J Community Genet* 2013.

29. **SEADE - Mortalidade Infantil**
[\[http://www.seade.gov.br/produtos/mortinf/\]](http://www.seade.gov.br/produtos/mortinf/).

30. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**
[\[http://www.ibge.gov.br/home\]](http://www.ibge.gov.br/home).

31. Kurinczuk JJ, Hollowell J, Brocklehurst P, Gray R: Inequalities in infant mortality project briefing paper 1. Infant mortality: overview and context. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, 2009.

32. Shannon GD, Alberg C, Nacul L, Pashayan N: **Preconception health care and congenital disorders: mathematical modelling of the impact of a preconception care programme on congenital disorders.** *BJOG* 2013, 120:555-566.

33. Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ: **Birth outcomes after spontaneous or assisted conception among infertile Australian women aged 28 to 36 years: a prospective, population-based study.** *Fertil Steril* 2012, 97:630-638.

APÊNDICE J – Artigo de Periódico

O manuscrito foi submetido à revista indexada: “Cadernos de Saúde Pública”.

As normas para submissão podem ser obtidas no endereço:

<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=93&Itemid=28&lang=pt>

Comunicação Breve

Notificação oficial de defeitos congênitos: a realidade de um município brasileiro

Official notification of birth defects: the reality of a Brazilian city

Camila Ive Ferreira Oliveira^I; Marciali Goncalves Fonseca Silva^{II}; Lidiana Moraes Longo^{II}; Agnes Cristina Fett-Conte^{III}

^IInstituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- IBILCE/UNESP, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

^{II}Hospital de Base, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

^{III}Serviço de Genética, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP/FUNFARME, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

Correspondência: Camila Ive Ferreira Oliveira, Laboratório de Genética, Hospital de Base, Av. Brigadeiro Faria Lima, 5544; São José do Rio Preto, SP, CEP: 15090-000, SP, Brasil, [camilaiveoliveira@hotmail.com], 55 17 32015000 ramal 1932.

RESUMO

Avaliar a notificação oficial das anomalias congênitas no nível municipal. Foram estudados de forma prospectiva, no período de um ano, todos os indivíduos nascidos em São José do Rio Preto, SP. Para investigação de informações da Declaração de Nascido Vivo, foram avaliadas as declarações dos 158 indivíduos que apresentaram defeitos congênitos e nasceram vivos. Em 94 casos (59,6%; ic95%: 51,7-66,8%) o preenchimento foi considerado correto e em 64 (40,5%; ic95%: 33,2-48,3%) incorreto. A presença de defeitos congênitos em recém-nascidos do município foi subnotificada em 40,5% dos casos. Há subnotificação da presença de defeitos congênitos em recém-nascidos do município de São José do Rio Preto e este dado parece refletir a realidade do país. É necessário desenvolver estratégias de sensibilização e preparação para notificação correta de defeitos congênitos no município e no país, pois o conhecimento adequado sobre anomalias congênitas possibilita o Aconselhamento Genético para as famílias, a elaboração de estratégias preventivas e terapêuticas, além de políticas adequadas de saúde pública.

Anormalidades Congênitas; Declaração de Nascido Vivo; Recém-nascido

ABSTRACT

Evaluate the official notification of Birth Defects on the Birth Certificate at municipal level. Were studied prospectively in the period of one year all individuals born in the municipal of Sao Jose do Rio Preto, SP. To research information of the Birth Certificate, were evaluated the statements of the 158 individuals who had birth defects and born alive. In 94 cases (59.6%; ci95%: 51.7 to 66.8%) filling was considered correct and 64 (40.5%; ci95%: 33.2 to 48.3%) incorrect. The under-notification rate of Birth Defects in newborn babies of the city was 40.5%. The under-notification rate of Birth Defects in newborn babies of São José do Rio Preto and this finding seems to reflect the reality of the country. It is necessary to develop strategies to raise awareness and preparation for proper notification of birth defects in the city and country, because knowledge about

Birth Defects allows genetic counseling of families, the planning of preventive and therapeutic strategies and adequate public healthcare policies.

Congenital Abnormalities; Birth Certificates; Newborn

Introdução

Defeitos congênitos (DCs) são alterações de estrutura ou função do desenvolvimento embrionário ou fetal, decorrentes de causas genéticas, ambientais ou desconhecidas, que resultam em comprometimento físico e/ou mental do indivíduo ^{1,2,3}.

No Brasil, os dados epidemiológicos oficiais referentes aos DCs são escassos e incompletos, o que indica a necessidade do aprimoramento da captação de dados. Mesmo o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) oferece poucas informações, pois o número de instituições brasileiras que colaboram com o mesmo é reduzido ⁴.

O registro provisório de nascimento de crianças brasileiras, a Declaração de Nascido Vivo, possui uma parte a ser preenchida por profissionais da saúde, em que deve ser informada e detalhada a presença (ou não) de alguma alteração congênita ⁵. Segundo Geremias e colaboradores ⁶, entretanto, nem sempre o preenchimento dos campos destinados a esta finalidade é realizado ou feito da forma correta.

O objetivo desse trabalho foi avaliar o preenchimento dos campos sobre DCs da Declaração de Nascido Vivo em um município brasileiro, do interior do Estado de São Paulo.

Metodologia

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (CEP-FAMERP – nº 5838/2010). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Resolução 196/96) também foi obtido para cada indivíduo estudado.

Após a obtenção do TCLE, foram estudados de forma prospectiva, no período de um ano (01 de março de 2011 a 29 de fevereiro de 2012), todos os indivíduos nascidos em São José do Rio Preto, SP. As crianças foram avaliadas pessoalmente, de forma detalhada, por neonatologistas e geneticistas. Foram excluídos da casuística aqueles que nasceram na cidade, porém cujas famílias residiam em outros municípios.

De acordo com o último censo do IBGE, realizado em 2010, São José do Rio Preto tem 408.258 habitantes, com população estimada para 2013 de 434.039 (IBGE 2013). É o maior município da Região Noroeste, o décimo maior do Estado de São Paulo e possui seis hospitais.

Para atingir os objetivos também foi feita uma parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de São José do Rio Preto, para troca de informações. Assim, partos de crianças com DCs realizados em outros municípios da Federação, de mães residentes na cidade, também puderam ser identificados e caracterizados.

Nasceram no período 5.204 indivíduos, com 5.170 (99,3%) dos partos realizados em São José do Rio Preto e 34 (0,7%) em outras localidades. Do total, 169 indivíduos apresentaram DCs, todos nascidos de mulheres cujos partos foram realizados na cidade; 158 recém-nascidos (RNs) e 11 natimortos (NMs). Não ocorreu nenhum nascimento de indivíduo com DCs em outra localidade, filho de mãe residente em São José do Rio Preto, de acordo com os registros oficiais da Secretaria da Saúde.

Para investigação de informações da Declaração de Nascido Vivo (DNVs), foram avaliadas as declarações dos 158 indivíduos que apresentaram DCs e nasceram vivos. Quanto ao preenchimento dos campos específicos para notificação de defeitos da DNV, este foi considerado no grupo de crianças com DCs como *correto* quando pelo menos a presença do defeito foi assinalada (opção “sim”), independente do diagnóstico ou do defeito estar caracterizado, e *incorreto* quando o defeito era possível ser detectado em avaliação clínica e o campo foi preenchido como ausência (opção “não”). Também foi investigado se os campos específicos

foram preenchidos ou não preenchidos (deixados em branco), ou se foi assinalada preenchida a opção *ignorado*.

Resultados

Durante o período de um ano de estudo, dos 5.204 indivíduos, 169 nasceram com DCs. Destes, 158 (93,5%; intervalo de confiança 95%: ic95%: 88,7-96,3%) eram RNs e 11 (6,5%; ic95%: 3,7-11,3%) natimortos; 95 (56,2%; ic95%: 48,7-63,5%) eram do sexo masculino, 66 (39,0%; ic95%: 32,0-46,6%) do sexo feminino e oito (4,7%; ic95%: 2,4-9,0%) de sexo indeterminado ao nascimento (alterações do desenvolvimento sexual). A incidência de DCs na população estudada foi de 3,2% (ic95%: 2,8-3,8%).

A investigação do preenchimento dos campos específicos para notificação de DCs na Declaração de Nascido Vivo mostrou que este foi realizado nos 158 casos (100%). Em 94 (59,6%; ic95%: 51,7-66,8%) tal preenchimento foi considerado *correto*, ou seja, a opção “sim” foi marcada e em 64 (40,5%; ic95%: 33,2-48,3%) como *incorreto*, com a opção “não” assinalada. Em nenhum caso a opção *ignorado* foi preenchida.

Discussão

A Declaração de Nascido Vivo é o registro provisório de nascimento de crianças brasileiras e tem uma parte em que deve ser informada a presença de DCs. Segundo Guerra e colaboradores ⁴, o percentual de não preenchimento ou do preenchimento da opção “ignorado” é alto na maioria das maternidades, chegando até cerca de 21% das declarações. Os dados obtidos do município de São José do Rio Preto mostraram que estes tipos de eventos não ocorreram no período do estudo, ou seja, não houve DNV em que o registro de presença ou ausência de anomalia não tenha sido realizado, ou em que a opção “ignorado” tenha sido assinalada. Porém, o preenchimento incorreto, considerado quando o RN possuía um ou mais DCs possíveis de serem detectados em avaliação clínica e a opção assinalada foi “não”, foi observado em quase metade dos casos.

Estudo anterior, realizado apenas no maior hospital do mesmo município (Hospital de Base) revelou que em 29,0% dos casos a DNV foi preenchida de maneira inadequada, pois não continha a informação sobre a presença de DCs (opção “não” foi assinalada). Neste estudo também foi constatado que 21% dos casos em que a presença de DCs foi notificada, o mesmo foi especificado erroneamente, seja por descrevê-lo de forma incorreta ou não especificá-lo ⁷. Outro estudo, realizado no município de Porto Alegre em 2000 revelou um sub-registro de DCs em 49,4% das DNVs ⁸. Estes dados mostram que o registro de DCs no Brasil ainda precisa ser aprimorado, como tem sido referido por alguns autores ^{6,9,10,11}.

Assim, é possível afirmar que existe uma subestimativa do número de DCs registrados nas DNVs do município de São José do Rio Preto. Se o cálculo da incidência de crianças com anomalias em um ano tivesse sido realizado apenas com base nestes registros oficiais, a incidência de casos obtida teria sido de 1,8% e não de 3,2%. É importante salientar que a detecção de alguns defeitos depende de procedimentos e exames sofisticados ou altamente especializados, o que pode justificar a não notificação imediata de alguns casos, porém não foi o que os dados revelaram no presente estudo, uma vez que cardiopatias que podem ser detectadas por ausculta cardíaca, algumas alterações cromossômicas com sinais clínicos patognomônicos, defeitos menores facilmente identificáveis, entre outros, não foram notificados.

Deve ser considerado que o conhecimento da incidência, fatores de risco e consequências de DCs são essenciais para elaborar políticas de saúde, medidas de prevenção e de tratamento. Estudos de DCs devem incluir coleta, análise e disseminação de informações. No entanto, em muitos países de baixa e média renda, DCs não são considerados uma prioridade de saúde pública e são percebidos pela comunidade médica como eventos inevitáveis e raros. Existem poucos estudos realizados nesses países e geralmente são de base hospitalar ¹². No Brasil, o contexto não é diferente e este estudo pode ser considerado um exemplo

da realidade da notificação oficial de DCs de uma região mais desenvolvida do país.

Considerações finais

Há subnotificação de defeitos congênitos em recém-nascidos do município de São José do Rio Preto e este dado parece refletir a realidade do país. Como o monitoramento destes defeitos na população brasileira é realizado com base nos bancos de dados feitos a partir das declarações, e as políticas públicas de saúde e estratégias de prevenção são norteadas pelas informações contidas nas mesmas, o preenchimento incorreto e a subestimativa da incidência de casos resulta em um impacto preocupante na saúde pública. É necessário desenvolver estratégias de sensibilização e preparação para notificação correta de defeitos congênitos no município e no país.

Referências

1. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J; National Birth Defects Prevention Study. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology - United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94:1010-8.
2. Lelong N, Thieulin AC, Vodovar V, Goffinet F, Khoshnood B. Epidemiological surveillance and prenatal diagnosis of congenital anomalies in the Parisian population, 1981-2007. *Arch Pediatr* 2012; 19:1030-8.
3. Mozafari Kermani R, Nedaeifard L, Nateghi MR, Shahzadeh Fazeli A, Ahmadi E, Osia MA, Jafarzadehpour E, Nouri S. Congenital anomalies in infants conceived by assisted reproductive techniques. *Arch Iran Med* 2012; 15:228-231.
4. Guerra FA, Llerena Jr JC, Gama SG, Cunha CB, Theme Filha MM. Reliability of birth defect data on birth certificates of Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Cad Saude Publica* 2008; 24:438-46.

5. Ministério da Saúde. Manual de instrução para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Ministério da Saúde. Manual de instrução para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
6. Geremias AL, Almeida MF, Flores LPO. Avaliação das declarações de nascido vivo como fonte de informação sobre defeitos congênitos. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2009; 12:60-8.
7. Oliveira CIF, Fett-Conte AC. Notificação de defeitos congênitos: um exemplo da realidade brasileira. *Arq Ciênc Saúde* 2013; 20:59-62.
8. Cunha J, Aerts D, Leite JCL, Castilla EE. Defeitos congênitos em Porto Alegre: uma investigação da qualidade dos dados registrados na Declaração de Nascido Vivo. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5 Suppl:51.
9. Camelier V, Ramos R, Pereira VF, Reis T, Amorim G, Cerqueira E, Basílio I, Pastorini Filho VH, Acosta A. Estudo do Campo 34 na Bahia e em Salvador: Impacto na Notificação das Malformações Congênitas. *Gazeta Médica da Bahia* 2007; 2:142.
10. Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case study from a Brazilian reference hospital. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:1721-31.
11. Schoeps D, Almeida MF, Raspantini PR, Novaes HMD, Silva ZP, Lefevre F. SIM e SINASC: representação social de enfermeiros e profissionais de setores administrativos que atuam em hospitais no município de São Paulo. *Ciênc. saúde coletiva* 2013; 18: 1483-92.
12. Groisman B, Bidondo MP, Gili JA, Barbero P, Liascovich R. Strategies to achieve sustainability and quality in birth defects registries: the experience of the national registry of congenital anomalies of Argentina. *Journal of Registry Management* 2013; 40:29-31.

Autorizo a reprodução xerográfica para fins de pesquisa.

São José do Rio Preto, 18/03/2014.

Assinatura