

# CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E RESULTADOS PERINATAIS DAS GESTAÇÕES COM DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MALFORMAÇÃO FETAL

\*JULIANA LIMEIRA DE ARAÚJO MOURA RAMOS<sup>1\*</sup>, MÁRIO HENRIQUE B DE CARVALHO<sup>2</sup>, MARCELO ZUGAIB<sup>3</sup>

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP

## RESUMO

**OBJETIVO.** Caracterizar, do ponto de vista sociodemográfico, e obter a evolução pós-natal, das gestantes com diagnóstico ultrassonográfico pré-natal de malformação fetal maior, atendidas no Setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 15/12/2005 e 15/12/2006.

**MÉTODOS.** Estudo descritivo com 335 gestantes entrevistadas após a obtenção do termo de consentimento pós-informado. Os dados pós-natais foram obtidos mediante contato até um mês após a data provável do parto. Foram excluídas aquelas que não aderiram e que não tiveram confirmação da malformação fetal.

**RESULTADOS.** A idade materna média das gestantes foi de 27,1 anos; a cor da pele predominante parda (48,1%). Em relação à escolaridade, 57,8% das gestantes apresentavam grau de escolaridade igual ou inferior ao ensino médio completo. A renda salarial média foi de 3,1 salários mínimos. Quanto aos antecedentes de malformação fetal, 10,4% das gestantes o referiram. Dentre os casos de malformação atual, as do sistema nervoso central foram as mais prevalentes (28%), seguidas das malformações renais (9,2%) e cardíacas (8,9%). Das gestantes submetidas à pesquisa do cariótipo fetal, 23,6% obtiveram resultados anormais. Em 311 casos (92,8%), o resultado da gestação foi obtido. Destes, 76,8% nasceram vivos; 25,7% evoluíram com óbito neonatal; 16,4% foram natimortos e em 6,3% houve interrupção da gestação.

**CONCLUSÃO.** O presente estudo permitiu conhecer as características sociodemográficas e os resultados gestacionais de mulheres com diagnóstico de malformação fetal, o que poderá ser útil para o planejamento periconcepcional deste grupo de pacientes.

UNITERMOS: Anormalidades congênitas. Diagnóstico pré-natal. Ultrassonografia pré-natal.

## \*Correspondência:

Av Itaborai, nº. 448 - Apto 101  
- Bosque da Saúde  
São Paulo - SP  
CEP: 04135-000  
Telefone: (11) 2276-0243  
juliana\_limeira@yahoo.com

## INTRODUÇÃO

As perturbações do desenvolvimento presentes ao nascimento são denominadas anomalias, defeitos ou malformações congênitas. Podem ser estruturais, funcionais, metabólicas ou comportamentais; únicas ou múltiplas, de grande ou pequeno significado clínico<sup>1</sup>.

Por décadas, as malformações congênitas permaneceram como a principal causa de mortalidade infantil nos Estados Unidos, de acordo com o *National Center for Health Statistics* (NCHS), sendo que a maioria dos óbitos ocorre no primeiro mês de vida<sup>2,3</sup>. Em virtude da melhoria da atenção neonatal, com maior sobrevivência dos recém-nascidos morfológicamente normais, a contribuição das malformações congênitas na taxa de mortalidade infantil vem aumentando progressivamente<sup>4,5</sup>.

Mundialmente, estima-se que a prevalência de defeitos congênitos se encontre entre 3% e 5% dos nascidos vivos<sup>3,6</sup>, sendo que destes, 1% a 2% são considerados defeitos graves<sup>7,1</sup>. Estudos nacionais estimam sua frequência entre 1,7 e 5%<sup>8-11</sup>.

A classificação das anormalidades congênitas individuais em subgrupos é complexa, e na maioria das vezes é influenciada pelo tipo de estudo em que os dados serão utilizados. A classificação descrita por Marden et al.<sup>12</sup>, baseando-se na gravidade dos achados anormais, é frequentemente utilizada. O autor dividiu as anomalias congênitas em duas categorias:

- **Major** ou maiores, quando ocasiona um efeito adverso funcional ou na aceitabilidade social do indivíduo. Exemplos: anencefalia, fenda labial ou palatina, hidrocefalia, cardiopatia, entre outros;

1. Pós-graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP

2. Médico da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP

3. Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP

- *Minor* ou menores, quando não causam consequências médicas para os pacientes. Exemplos: nevus pigmentares, prega simiesca, polidactilia, clinodactilia do quinto dedo.

As instituições que detêm setores de diagnóstico pré-natal se interessam em conhecer a incidência e os padrões dos diferentes tipos de malformações congênitas, determinando o perfil da população à qual a assistência é prestada. Isso viabiliza o planejamento de serviços de saúde adequados a estas condições, e o desenvolvimento de programas de prevenção<sup>13</sup>. Neste sentido, ainda, importa atentar para o planejamento de um ambiente onde todos os requisitos sejam atendidos. Considerando um centro terciário, deve incluir o adequado aconselhamento prévio à gestação, o uso de métodos diagnósticos sofisticados para a investigação, acompanhamento pré-natal em casos selecionados, assistência individualizada ao parto, possibilidade de atenção neonatal específica, além do seguimento psicológico necessário a estas situações<sup>8</sup>. Sem o reconhecimento das características da população assistida, o planejamento da atenção às suas complexas e abrangentes necessidades não será, em sua totalidade, eficaz.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo prospectivo observacional, envolvendo gestantes com diagnóstico de malformação fetal maior, segundo a definição de Marden<sup>12</sup>, examinadas no Setor de Medicina Fetal do ambulatório de obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 15/12/2005 a 15/12/2006.

Considerando que a proporção de malformações na população geral esteja próxima a 3%, para um intervalo de confiança a 95% +/- 2 e admitindo uma perda de 15% dos casos, seria necessário entrevistar 321 gestantes para determinar a frequência de gestações com malformações em nossa população.

O estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FMUSP e as gestantes assinaram o termo de consentimento pós-informado, após serem esclarecidas sobre todas as etapas do estudo, baseando-se na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Foram incluídas gestantes de fetos vivos, portadores de malformações, consideradas graves ou maiores, evidenciadas à ultrassonografia morfológica, realizada por membro do Setor de Medicina Fetal e/ou Setor de Ecocardiografia Fetal do HCFMUSP. Aquelas que não aderiram ao protocolo, bem como os casos que não obtiveram confirmação do diagnóstico de malformação, foram excluídas.

Em seguida, a pesquisadora realizou entrevista da gestante, em sala reservada, utilizando formulário contendo dados sócio-demográficos, história obstétrica prévia, antecedentes pessoais e familiares e dados da gestação atual, incluindo das malformações fetais. Os resultados do parto e dos recém-nascidos foram obtidos por contato telefônico com as gestantes, no sistema de laudos computadorizado e nos casos com parto realizado neste hospital, mediante consulta do prontuário no arquivo médico. Após a checagem da consistência dos dados, conduziu-se à análise descritiva: para as variáveis quantitativas → cálculo de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão); para as variáveis qualitativas → cálculo de suas frequências.

## RESULTADOS

No período de estudo, foram entrevistadas 335 gestantes com fetos portadores de malformações maiores. Foram examinadas 7444 gestações neste intervalo de tempo, o que resulta em uma prevalência de malformações maiores de 4,5% no serviço.

A faixa etária das gestantes variou de 14 a 48 anos (média de 27,1 anos), a cor da pele predominante foi parda (48,1%) seguida da branca (35,5%) e negra (16,4%).

A maior parte (80,9%) declarou conviver em união estável com seu companheiro, fosse ela reconhecida juridicamente ou não. Vinte e três (6,9%) gestantes alegaram união consanguínea.

Com relação à escolaridade, entre as gestantes entrevistadas, 99,1% eram alfabetizadas e 49,8% já haviam ao menos ingressado ou mesmo concluído o segundo grau.

Centoequarenta e quatro (43%) gestantes possuíam ocupação remunerada. A renda familiar variou de zero a 40 salários mínimos (média de 3,1 salários), sendo que a maioria das famílias (71,9%) possuía renda mensal na faixa de 1,5 a 4 salários mínimos.

Antecedentes familiares de malformações foram relatados por 62 (18,5%) gestantes. Dentre estes, houve 13 (58,1%) casos de malformações do sistema nervoso central e 12 (19,3) casos de aneuploidias.

Com relação ao número de gestações e à paridade, 40% das gestantes eram primigestas, 46,9% nulíparas, 76,4% já haviam vivenciado abortamento.

Em 21 (10,4%) casos ocorreu malformação entre as gestações anteriores. Houve nove casos em que se observou recorrência da mesma malformação ou acometimento do mesmo sistema: Sd Walker Walburg (dois casos), Sd Pena Shokeir, Sd Meckel Gruber, Hidropsia fetal não imune, Cardiopatia, Holoprosencefalia, malformação do sistema nervoso central (Dois casos).

Trezentos e vinte e três (96,4%) gestações eram únicas e houve 12 (3,6%) casos de gestações gemelares.

Em relação ao tipo de malformação na gestação atual temos a seguinte distribuição das gestantes (Tabela 1).

Dentre os casos em que foi pesquisado, o cariótipo fetal revelou-se anormal em 29 (23,6%) oportunidades: dez casos de síndrome de Down, sete casos de síndrome de Edwards, seis casos de síndrome de Patau, dois casos de síndrome de Turner, um caso de trissomia do cromossomo nove, uma dupla trissomia de autossomos (48 XX 18 21), um caso com marcador - 47 XX mar (3) e 46 XX (37), e um caso de adição - 46 XX, 9ph add (13)(p11).

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

O parto por via alta (cesárea) foi preferido para a resolução dessas gestações. Das 185 (59,3%) pacientes submetidas a cesáreas, 89 (48,1%) eram primíparas.

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

## DISCUSSÃO

A elevada proporção de malformações maiores encontrada (4,5%) é semelhante à descrita em alguns estudos (4,2%<sup>14</sup>) e

**Tabela 1 - Distribuição das gestantes segundo o tipo de malformação - HCFMUSP - Dez. 2005 a dez. 2006**

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

NOTA: \*cariótipo anormal ou padrão ultrassonográfico reconhecível de síndrome

\*\*cariótipo normal ou desconhecido

**Tabela 2 - Distribuição dos produtos conceptuais segundo a evolução da gestação até o primeiro mês de vida - HCFMUSP - Dez. 2005 a dez. 2006**

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

diferente de outros serviços (1,65%<sup>15</sup>; 1,7%<sup>11</sup>). Possivelmente, aqueles realizados em unidades hospitalares que dão assistência à população pré-selecionada, constituindo grupo de alto risco, encontrarão prevalência mais elevada.

Os dados encontrados no presente estudo revelam que 68,7% das gestantes encontravam-se na faixa etária jovem (idade menor ou igual a 30 anos). No serviço de Medicina Fetal descrito por Moron<sup>8</sup>, a maioria das pacientes (59%) também se encontrava nesta faixa etária, isto provavelmente pela maior fertilidade das mulheres mais jovens. Outros autores também não demonstraram a clássica associação entre idade materna avançada e malformações fetais<sup>11,16</sup>.

Nossos resultados diferiram dos dados do SEADE<sup>17</sup> no Estado de São Paulo, que verificou em 2004, predominância da cor da pele branca entre as mulheres (71,4%), seguida da parda (22,3%) e negra (5%).

A união conjugal estável é considerada benéfica, uma vez que uma situação insegura figura entre os fatores de risco reprodutivos relacionados pelo Ministério da Saúde<sup>18</sup>. Em estudo envolvendo uma população de 1574 casos de malformações congênitas, 59% de pais de crianças com malformação não compartilhavam convivência matrimonial<sup>19</sup>.

Moron<sup>8</sup> encontrou taxa de consanguinidade de 8,5% em população de gestantes com fetos malformados. Na América do Sul, considerando recém-nascidos sem malformações, a taxa de consanguinidade foi estimada em 0,96%<sup>20</sup>. No Brasil, a taxa encontrada foi um pouco maior (1,6%), distribuída de maneira heterogênea entre os estados investigados. Na cidade de São Paulo, os autores identificaram alta taxa de consanguinidade em casais de migrantes, em comparação com demais estados analisados (50,4% x 10,2%)<sup>20</sup>.

Os resultados referentes à escolaridade diferiram do estudo de Moron<sup>8</sup> que relatou 74% das pacientes com primeiro grau incompleto. Entretanto, segundo dados do SEADE<sup>17</sup>, a proporção de mulheres entre 15 e 49 anos alfabetizadas no Estado de São Paulo em 2003, era de 97,9%. Estes dados indicam um bom índice de instrução, que foi refletido na amostra.

O nível econômico desfavorável já foi associado à presença de malformações fetais<sup>21</sup>. Segundo o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), disponível no Portal do SEADE<sup>17</sup>, a renda *per capita* municipal em 2000 encontrava-se em 4,03 salários mínimos. Em nossa amostra, 71,9% das gestantes declararam renda mensal familiar de 1,5 a 4 salários mínimos e a renda *per capita* obtida foi de 1,1 salários mínimos, bem abaixo da média municipal.

Antecedentes familiares de malformações foram relatados por 62 gestantes (18,5%). Em um grupo de recém-nascidos com malformações múltiplas, foram identificados antecedentes familiares de malformações em 25,3% dos casos, contra 16,4% no grupo controle ( $p < 0,05$ )<sup>16</sup>.

Os fatores de risco familiares para as cardiopatias congênitas dizem respeito aos antecedentes de síndromes com herança monogênica ou mendeliana, como nos casos de síndrome de Marfan, Di George, e Noonan<sup>22</sup>. Entre os nossos casos, não houve antecedentes familiares de cardiopatias com características de síndromes específicas.

O percentual de gestantes que referiram antecedente de malformação no estudo de Moron<sup>8</sup> foi de 30,5%, enquanto apenas 10,4% das nossas gestantes referiram ocorrência de malformação entre as gestações anteriores. Nove dos nossos casos (9/21) revelaram-se recorrência ou acometimento do mesmo sistema, sendo que em quatro foi constatada condição com padrão de herança bem definido.

O risco de ter um filho com defeito congênito é variável entre as mulheres. Lie et al<sup>23</sup> verificaram que mães que já tinham um filho malformado tiveram uma chance 2,4 vezes maior de ter uma segunda gestação acometida, do que uma outra gestante sem este antecedente. Os autores sugerem que a forte tendência à recorrência familiar de defeitos específicos é indicativa da persistência de um fator causal.

O sistema nervoso central, incluindo os defeitos do tubo neural, foi o sítio mais frequentemente acometido em nosso grupo de fetos (28,1%), o que também foi observado por Costa et al<sup>11</sup>, em 31%, e por Moron<sup>8</sup>, em 35,2% dos seus casos. Estes defeitos são passíveis de prevenção por suplementação do ácido fólico durante o período periconcepcional. Uma vez que tal benefício só seria alcançado nas gestações previamente planejadas, que correspondem à menor proporção dos casos, alguns países como os Estados Unidos, Canadá, Chile e África do Sul implementaram a fortificação de cereais e grãos com o

ácido fólico<sup>24</sup>. Estudos nos Estados Unidos, Canadá e Chile documentaram redução na prevalência dos defeitos do tubo neural da ordem de 26%, 42% e 40%, respectivamente<sup>25-27</sup>. A partir de junho de 2004, no Brasil, a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico passou a ser obrigatória<sup>28</sup>.

Nos resultados das pesquisas do cariótipo fetal, o achado anormal mais frequente foi a síndrome de Down (34,5%), seguido pela síndrome de Edwards (24,1%) e de Patau (20,7). Moron<sup>8</sup> identificou 5% de aneuploidias em seu grupo de gestantes, uma vez que incluiu fetos com e sem malformações. O achado anormal mais comum em seu estudo foi a síndrome de Edwards (48%), seguido da síndrome de Down (20%) e monossomia X (16%).

Em nossos casos, houve evolução para abortamento em 21 casos. A redução na prevalência de malformados se dá, na maioria dos estudos, pela política de interrupção das gestações de fetos portadores de malformações maiores<sup>29</sup>. No Brasil, este ainda é tema em discussão e, no momento, considerado ilegal do ponto de vista jurídico.

A maioria dos partos se deu por via alta (59,3% foram cesarianas), independente de ter sido realizado no Hospital das Clínicas ou não. Moron<sup>8</sup> também identificou índice elevado (55,1%) de cesáreas. No Iran, a principal via de parto nos casos de portadores de defeitos congênitos foi vaginal (67%)<sup>19</sup>. A resolução de gestações em que o feto é portador de malformação grave idealmente deveria ser por via baixa, salvo em situações de indicação obstétrica (distócia) ou quando há possibilidade de tratamento neonatal para a condição diagnosticada. A via vaginal tem o intuito de preservar o futuro reprodutivo destas mulheres, dada a elevada morbimortalidade associada a estas condições. Entretanto, de acordo com a Fundação SEADE<sup>17</sup>, em 2006, a proporção de cesáreas no município de São Paulo foi de 51,6%, indicando que esta questão deve ser abordada em nível ainda mais amplo, dada a tendência de resolução das gestações por via alta, de uma forma geral.

No seguimento dos produtos conceptuais, em nossa amostra, dos 239 nascidos vivos, 51,1% permaneceram vivos ao final do primeiro mês de vida. Outros autores também relatam elevados índices de nascidos vivos entre os fetos portadores de malformações maiores: 81% em estudo iraniano<sup>19</sup> e 63,4% no Reino Unido<sup>29</sup>. Entretanto, é importante observar que esta sobrevida é associada invariavelmente à elevada morbidade.

## CONCLUSÃO

Nosso estudo provê informações básicas acerca da magnitude dos problemas causados por diferentes tipos de malformações em nível de saúde pública. Estes dados são essenciais para estabelecer um plano nacional de registro de malformações e doenças genéticas. Refletir sobre este assunto constituiu oportunidade para o desenvolvimento de métodos de rastreamento e diagnóstico padronizados no período perinatal, além de incentivar o desenvolvimento de facilidades e serviços de suporte educacional, social e de reabilitação para as crianças que sobrevivem com uma incapacidade, de qualquer forma ou intensidade, resultado de um defeito congênito.

**Conflito de interesse:** não há

## SUMMARY

### SOCIO DEMOGRAPHIC CHARACTERIZATION AND PERINATAL OUTCOME OF PREGNANCIES WITH ULTRASONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF MAJOR FETAL MALFORMATION IN A REFERRAL CENTRE

**OBJECTIVE.** *The purpose of this study is to describe the socio demographic profile and perinatal outcome of pregnant women with prenatal ultrasound diagnosis of major fetal malformation at the Hospital das Clínicas, Medical School, São Paulo University. The study was performed from December 15 th 2005 to December 15th 2006.*

**METHODS.** *This is an observational descriptive study where 335 pregnant women were interviewed after agreement. Post-natal information was obtained until a month after due date of birth. Cases that were not confirmed and did not consent to participate in the study were excluded.*

**RESULTS.** *Mean maternal age was 27.1 years and skin color was brown in 48.1% of cases. According to the education level and salary, 57.8% did not finish college and the mean monthly income was 3.1 minimal wages. A previous history of fetal malformation was reported by 10.4% of women. The central nervous system was the most frequent site of malformation (28.1%), followed by renal (9.3%) and cardiac (9%) defects. Fetal karyotype results were abnormal in 23.6% of fetuses. Pregnancy outcome was ascertained in 311 cases (92.8%): 76.8% were alive, 25.7% were neonatal deaths, 16.4% were stillborn and 6.3% miscarried.*

**CONCLUSION.** *This study describes social demographic features and perinatal outcome in pregnancies with major fetal malformation diagnosed antenatally. This information is useful for parent counseling in cases with an abnormal fetal diagnosis. [Rev Assoc Med Bras 2009; 55(4): 447-51]*

**KEY WORDS:** Congenital Abnormalities. Prenatal diagnosis. Prenatal ultrasonography.

## REFERÊNCIAS

- Moore KL, Soudant TVN. Embriologia clínica. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- Sowards KA. What is the leading cause of infant mortality? A note on the interpretation of official statistics. *Am J Public Health.* 1999;89(11):1752-4.
- Sekhobo JP, Druschel CM. An evaluation of Congenital malformations surveillance in New York State: an application of Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for evaluating surveillance systems. *Publ Health Rep.* 2001;116(4):296-305
- Barini R, Stella JH, Ribeiro ST, Luiz FB, Isfer EF, Sanchez RC, et al. Desempenho do ultra-som pré-natal no diagnóstico de cromossomopatias fetais em serviço terciário. *RBGO Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24 (2):121-7.
- Arruda TAM, Amorim MMR, Souza ASR. Mortalidade determinada por anomalias congênitas em Pernambuco, Brasil, de 1993 a 2003. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(2):122-6.
- De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme VV, Goujard J, Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations em population parisienne: vingt ans de surveillance par l'ê Registre des malformations congénitales de Paris. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2005;34(1):8-16.
- Mattison DR, Jelovsek FR. Environmental and occupational exposures. In: Evans M. Reproductive risks and prenatal diagnosis. Norwalk: Appleton and Lange; 1991. p.91-107.
- Moron AF. Diagnóstico pré-natal de malformações congênitas no contexto do sistema de saúde [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade São Paulo; 1995.
- Moreira LMA, Dias AL, Ribeiro HBS, Falcão CL, Felício TD, Stringuetti C, Santos MDF. Associação entre o uso de abortificantes e defeitos congênitos. *RBGO Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(18):517-21.

10. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22(1):1-4.
11. Costa CMS, Gama SGN, Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(11):2423-31.
12. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr.* 1964;64(3):357-71.
13. Al-Gazali LI, Sztriha L, Dawodu A, Bakir M, Varghese M, Varady E, et al. Pattern of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineous marriages. *Clin Genet.* 1999;55(2):95-102.
14. Forrester MB, Merz RD. Rates for specific birth defects among offspring of Japanese mothers, Hawaii, 1986-2002. *Congenit Anom.* 2006;46(1):76-80.
15. Al-Talabani J, Shubbar AI, Mustafá KE. Major congenital malformations in United Arab Emirates (UAE): need for genetic counseling. *Ann Hum Genet.* 1998;62(4):411-8.
16. Castro MLS, Cunha CJ, Moreira PB, Fernández RR, Garcias GL, Martino-Röth MG. Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sociodemográficos associados. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(5):1009-15.
17. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Portal do Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Economia e Planejamento. [citado 13 jun 2008]. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/>.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico [online]. 3ª ed. [citado 13 jun 2008]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Manual\\_Puerperio\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Manual_Puerperio_2006.pdf).
19. Dastgiri S, Imani S, Kalankesh L, Barzegar M, Heidarzadeh M. Congenital anomalies in Iran: a cross-sectional study on 1574 cases in the North-West of country. *Child Care Health Dev.* 2007;33(3):257-61.
20. Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in south America: demographic aspects. *Hum Hered.* 2001;51(1):27-34.
21. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JES. Socio-economic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child.* 2000;82(5):349-52.
22. Lopes LM, Zugaib M. Atlas comentado de cardiologia fetal. São Paulo; 2003.
23. Lie RT, Wilcox AJ, Skjerven R. A population-based study of the risk of recurrence of birth defects. *N Engl J Med.* 1994;331(1):1-4.
24. Botto LD, Lisi A, Bower C, Canfield MA, Dattani N, De Vigan C, et al. Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(10):693-705.
25. Williams LJ, Mai C, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology.* 2002;66(1):33-9.
26. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007;357(2):135-42.
27. Hertrampf E, Cortes F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev.* 2004;62(Suppl):S44-8.
28. Horovitz DDG, Llerena Junior JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública.* 2005;21(4):1055-64.
29. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan D, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):374-9.

---

Artigo recebido: 21/08/08  
Aceito para publicação: 10/02/09

---