

Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife

Impact of congenital malformations on perinatal and neonatal mortality in an university maternity hospital in Recife

Melania Maria Ramos de Amorim ¹
 Paulo Carvalho Vilela ²
 Aleksana Regina Viana Dutra Santos ³
 Ana Luiza Medeiros Vasconcelos Lima ⁴
 Eduardo França Pessoa de Melo ⁵
 Hildeneice Ferreira Bernardes ⁶
 Paulo Fernando Bezerra de Menezes Filho ⁷
 Vilma Bezerra Guimarães ⁸

1-8 Centro de Atenção à Mulher. Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550. E-mail: melamorim@uol.com.br

Abstract

Objectives: to determine the incidence of congenital malformations in newborns in a university maternity hospital in Recife and assess the impact of malformation in perinatal and neonatal mortality.

Methods: a longitudinal study was performed from September 2004 to May 2005 with all deliveries at the Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP analyzed. The type and incidence of congenital malformations were determined, and fetal mortality, perinatal mortality, early and late neonatal mortality coefficients were calculated.

Results: malformation incidence was of 2.8% (in 4.043 births). Malformation percentages among live births was of 2.7% and among stillbirths of 6.7%. The most frequent malformations involved the central nervous system (principally hydrocephaly and meningomyelocle), the skeletal and muscular system and cardiopathies. There was no association between malformation and gender, but prematurity and low birthweight were more frequent among the malformation cases. It was determined that among malformed infants early neonatal mortality was of 32.7% and late neonatal mortality was of 10.6%. Malformation cases were 6.7% of stillborn babies, 24.2% of early neonatal deaths and 25.8% the total of neonatal deaths.

Conclusions: malformation incidence corresponded to 2.8% of the births. Malformation was the second more frequent neonatal death cause following prematurity.

Key words Abnormalities, Infant mortality, Infant, newborn

Resumo

Objetivos: determinar a incidência de malformações congênitas em recém-nascidos assistidos em uma maternidade-escola de Recife e avaliar o impacto destas malformações na mortalidade perinatal e neonatal.

Métodos: realizou-se um estudo longitudinal durante os meses de setembro de 2004 a maio de 2005, analisando-se todos os partos assistidos no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. Determinou-se a frequência e o tipo de malformações congênitas e foram calculados os coeficientes de mortalidade fetal, mortalidade perinatal, mortalidade neonatal precoce e tardia.

Resultados: a frequência de malformações foi de 2,8% (em 4043 nascimentos). O percentual de malformações entre os nativos foi de 2,7%, e entre os natimortos foi de 6,7%. Dentre as malformações, as mais frequentes foram as do sistema nervoso central (principalmente hidrocefalia e meningomielocle), as do sistema osteomuscular e as cardiopatias. Não houve associação entre malformações e sexo, porém a frequência de prematuridade e baixo peso foi maior entre os casos de malformações. Constatou-se, entre os malformados, mortalidade neonatal precoce de 32,7% e tardia de 10,6%. Os casos de malformações representaram 6,7% dos natimortos, 24,2% das mortes neonatais precoces e 25,8% do total de mortes neonatais.

Conclusões: a frequência de malformações correspondeu a 2,8% dos nascimentos. As malformações representaram a segunda causa mais frequente de mortes neonatais, depois da prematuridade.

Palavras-chave Anormalidades, Mortalidade infantil, Recém-nascido

Introdução

O número de padrões reconhecidos de malformações mais que triplicou nos últimos 25 anos. Atualmente, os efeitos potenciais de várias drogas, agentes químicos e ambientais são mais bem apreciados, também aumentou a identificação de vários defeitos genéticos e não-genéticos, vários destes passíveis de detecção pré-natal.¹

Mais de 20% das gestações com fetos malformados terminam em abortamento espontâneo; os 80% restantes irão nascer (vivos ou mortos) com alguma anomalia congênita, resultando em 3-5% de recém-nascidos com malformações congênitas. Estas representam cerca de 20% das mortes no período pós-natal.²

As malformações congênitas representam atualmente uma importante causa de mortalidade infantil e de mortalidade geral em diversos países, respondendo, em 1997, por cerca de 495.000 mortes em todo o mundo.³ A grande maioria destas mortes ocorreu durante o primeiro ano de vida, influenciando, portanto, a taxa de mortalidade infantil.⁴

O impacto das malformações congênitas na mortalidade infantil depende de diversos fatores, incluindo a prevalência das anomalias, a qualidade e disponibilidade de tratamento médico e cirúrgico, e a presença e efetividade de medidas de prevenção primária. O diagnóstico pré-natal, seguido da interrupção médica da gravidez, também pode afetar este impacto, evitando-se o nascimento de muitas crianças que iriam perecer no primeiro ano de vida.⁵

Por outro lado, as condições de desenvolvimento dos países influenciam tanto a prevalência das malformações como sua importância como causa de morte em crianças. Vários fatores ambientais e nutricionais podem aumentar a prevalência de defeitos congênitos, porém em países cuja mortalidade infantil é elevada, as principais causas de morte no primeiro ano de vida relacionam-se, sobretudo, à desnutrição e às doenças infecciosas, e as malformações respondem por 5% ou menos destas mortes.³ Na América Latina e no Caribe, a proporção de mortes infantis atribuíveis às anomalias congênitas varia entre 2% e 27%, refletindo as grandes disparidades regionais.⁵

Já nos países desenvolvidos, a proporção de mortes no primeiro ano de vida relacionadas às malformações congênitas tende a ser elevada, mesmo com o declínio da mortalidade por estes defeitos nas últimas décadas. Na medida em que outras causas de morte vêm sendo controladas, as malformações têm assumido um papel proporcionalmente maior. Nos Estados Unidos, os defeitos

congênitos representam a principal causa de morte no primeiro ano de vida e a quinta causa de anos potenciais de vida perdidos.⁵⁻⁸

No Brasil, as malformações congênitas constituem a segunda causa de mortalidade infantil, determinando 11,2% destas mortes. Em 1997, os defeitos cardiovasculares responderam por 39,4% de todas as mortes infantis por malformação, seguindo-se os defeitos do sistema nervoso (18,8%).⁹

A associação das malformações congênitas com a mortalidade perinatal constitui também uma preocupação atual, uma vez que as malformações associam-se com óbitos fetais e durante o primeiro mês de vida. Na verdade, as malformações representam em algumas regiões do mundo a primeira causa de óbitos neonatais, respondendo por 25% das mortes neste período, superando a prematuridade (associada com 20% dos óbitos).⁵

O presente estudo tem por objetivo determinar a incidência de malformações congênitas em recém-nascidos assistidos em uma maternidade-escola do Recife, comparar as principais características dos recém-nascidos de acordo com a presença ou não de malformações e avaliar o impacto destas malformações na mortalidade perinatal e neonatal.

Métodos

Realizou-se um estudo observacional, longitudinal, analisando-se todos os partos assistidos na Maternidade do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, em Recife, Pernambuco, Brasil, no período de setembro de 2004 a maio de 2005. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e obteve-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos responsáveis (pai ou mãe) pelos recém-nascidos.

Para o cálculo do tamanho da amostra, estimou-se uma frequência de malformações de 2,5% com uma precisão de 0,5% e um nível de confiança de 95%, encontrando-se um n de 3731 partos.

Incluíram-se no estudo todos os recém-nascidos, vivos ou mortos, com idade gestacional a partir de 22 semanas e/ou peso fetal maior ou igual que 500 g ou comprimento corporal maior ou igual que 25 cm.

Analisaram-se as seguintes variáveis: condições ao nascimento (nascido vivo ou óbito fetal), presença de malformações, classificação das malformações, evolução neonatal (alta ou óbito), morte neonatal precoce e tardia.

Todos os recém-nascidos vivos ou mortos foram examinados para pesquisa de malformações, sendo os nascidos vivos avaliados pelos neonatologistas e

os nascidos mortos pelos obstetras. Considerou-se como malformação congênita a presença de qualquer alteração estrutural ao nascimento, diagnosticada através do exame clínico e/ou por exames complementares, como radiografia, ultra-sonografia, ecocardiografia, indicados em situações específicas durante o acompanhamento na Unidade de Neonatologia. O tipo de defeito estrutural foi classificado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão, (CID).¹⁰ A necropsia foi realizada sempre que permitida pelos familiares.

As definições de óbito fetal, nascido vivo, morte perinatal, morte neonatal precoce e morte neonatal tardia respeitaram os critérios da CID.¹⁰

Os dados foram coletados utilizando-se um formulário padrão, pré-codificado para a entrada de dados no computador. Além da consulta aos prontuários da Obstetrícia e da Neonatologia, foram entrevistadas as mães para complementar as informações sobre a gravidez. Em caso de dúvidas, foram consultados os médicos-assistentes. Os recém-nascidos que persistiam internados no Berçário foram acompanhados diariamente, coletando-se informações, até que ocorresse alta, óbito ou se atingisse o 28º dia de vida. Nos casos de óbito (fetal ou neonatal), além do prontuário foram consultados a declaração de óbito e o resultado da necropsia, quando realizada.

Os recém-nascidos que obtiveram alta foram acompanhados ambulatorialmente. Quando necessário, realizou-se contato telefônico ou visita domiciliar para averiguação das condições do bebê ao final do período neonatal.

A digitação de dados foi realizada no programa estatístico Epi-info versão 3.3 para Windows, que também foi utilizado para análise estatística. Obtiveram-se tabelas de distribuições de frequência e comparou-se a frequência de malformações entre natimortos e nativos, descrevendo-se também os

principais tipos de malformação. Também se comparou a frequência de morte neonatal precoce e tardia de acordo com presença ou não de malformações e calcularam-se os coeficientes de mortalidade fetal, perinatal e neonatal. Para comparação dos grupos, utilizaram-se os testes qui-quadrado de associação e exato de Fisher (quando pertinente), considerando-se o nível de significância de 5%.

Resultados

No período do estudo, foram assistidos no IMIP 4043 partos, com uma frequência global de malformações de 2,8%. A frequência de malformações entre os natimortos foi de 6,7%, contra 2,7% entre os nativos ($p=0,01$) (Tabela 1).

Analisando-se os casos de malformações, verificou-se um predomínio das malformações do sistema nervoso central (27,4%), seguindo-se aquelas do sistema osteomuscular (21,2%), do sistema cardiovascular (14,2%), malformações múltiplas (13,3%), do sistema digestivo (7,1%), do sistema urinário (4,4%) e genital (4,4%). Malformações de olho, ouvido, face e pescoço estiveram presentes em 2,7%, aparelho respiratório em 1,8%, anomalias cromossômicas (Síndrome de Down) em 1,8% e fissura lábio-palatina em 1,8% dos casos (Tabela 2).

Dentre as malformações do sistema nervoso central, as mais frequentes foram hidrocefalia (11% do total de malformações), meningiomielocele com hidrocefalia (7,3%) e meningiomielocele (4,5%). Dentre as malformações osteomusculares, as mais frequentes foram pé torto (4,5%) gastrosquise (4,5%) e onfalocele (4,5%).

Analisando-se as características dos recém-nascidos de acordo com a presença ou não de malformações, não se observou diferença estatística-

Tabela 1

Frequência de malformações em partos assistidos no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. Recife, setembro de 2004 a maio de 2005.

Recém-nascidos	Óbitos fetais		Nascidos vivos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Com malformações	9	6,7	104	2,7	113	2,8
Sem malformações	126	93,3	3804	97,3	3930	97,2
Total	135	100,0	3908	100,0	4043	100,0

$p = 0,01$

mente significativa em relação ao sexo, porém tanto o peso como a idade gestacional dos recém-nascidos malformados foram significante menores que os dos recém-nascidos sem malformações. Cerca de 55% dos recém-nascidos malformados eram prematuros (contra 33% dos recém-nascidos sem malformações) e 50,4% pesavam menos que 2500 g (contra 29,6% dos recém-nascidos sem malformações) (Tabela 3).

A frequência de morte neonatal foi significante maior entre os malformados. A frequência de morte neonatal precoce e tardia foi de, respectivamente, 32,7% e 10,6% entre os malformados e 1,9% e 0,3% entre os recém-nascidos sem malformações ($p < 0.001$) (Tabela 4).

O coeficiente de mortalidade fetal foi de 33,4 por 1000 nascimentos, correspondendo a um total de 135 natimortos. Os casos de malformação representaram 6,6% dos óbitos fetais. Por outro lado, o coeficiente

Tabela 2

Classificação dos tipos de malformação congênita.

Malformação*	N	%
Sistema nervoso central	31	27,4
Sistema osteomuscular	24	21,2
Aparelho circulatório	16	14,2
Outras malformações congênitas (incluindo malformações múltiplas)	15	13,3
Aparelho digestivo	8	7,1
Aparelho urinário	5	4,4
Órgãos genitais	5	4,4
Olho, ouvido, face e pescoço	3	2,7
Aparelho respiratório	2	1,8
Anomalias cromossômicas	2	1,8
Fissura lábio-palatina	2	1,8
Total	113	100,0

Tabela 3

Características dos recém-nascidos de acordo com a presença ou não de malformações.

Características	Com malformações (n=113)		Sem malformações (n=3908)		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	53	46,9	1916	49,0	0,66
Feminino	60	53,1	1992	51,0	
Idade gestacional					
< 32 semanas	14	12,4	314	8,0	<0,001
32 - 36 semanas	48	42,5	977	25,0	
≥ 37 semanas	51	45,1	2617	67,0	
Peso ao nascer					
< 1500g	11	9,7	296	7,6	<0,001
1500 - 2499g	46	40,7	858	22,0	
≥ 2500g	56	49,6	2754	70,4	

Tabela 4

Mortalidade neonatal de acordo com a presença ou não de malformações.

Mortalidade neonatal	Com malformações (n=104)		Sem malformações (n=3804)		p
	n	%	n	%	
Precoce	34	32,7	71	1,9	<0,001
Tardia	11	10,6	12	0,3	<0,001
Total	45	43,3	83	1,2	<0,001

Tabela 5

Contribuição das malformações para a mortalidade fetal, perinatal e neonatal no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. Recife, setembro de 2004 a maio de 2005.

Mortalidade fetal, perinatal e neonatal

Número total de nascidos vivos	3908
Número total de natimortos	135
Coefficiente de mortalidade fetal	33,4*
Número de natimortos malformados (%)	9 (6,6%)
Número de mortes neonatais precoces	105
Coefficiente de mortalidade neonatal precoce	26,8*
Número de mortes neonatais precoces com malformação (%)	34 (32,3%)
Número de mortes perinatais	240
Coefficiente de mortalidade perinatal	59,4*
Número de mortes perinatais com malformação (%)	42 (17,5%)
Número total de mortes neonatais (precoces + tardias)	128
Número de mortes neonatais com malformação (%)	45 (35,1%)
Coefficiente de mortalidade neonatal	32,8*

* por 1000

de mortalidade neonatal precoce foi de 26,8 por 1000 nascidos vivos, correspondendo as malformações a 32,3% das mortes neonatais precoces. O coeficiente de mortalidade perinatal foi de 59,4 por 1000 nascimentos, com os malformados representando 17,5% das mortes perinatais. O coeficiente de mortalidade neonatal foi de 32,8 por 1000 nascidos vivos, dos quais 35% eram malformados (Tabela 5). As malformações representaram a segunda causa de óbito na instituição, seguindo-se às complicações da prematuridade.

Discussão

O percentual global de malformações de 2,8% é compatível com outras taxas descritas na literatura, apontando que 2 a 5% dos recém-nascidos apresentam anomalias estruturais importantes.^{2,6,11} A freqüência de malformações foi quase três vezes maior entre os natimortos em relação aos nativos, o que também tem sido referido por outros estudos de base hospitalar.¹²

Um estudo americano do tipo caso-controle, com população hispânica evidenciou uma chance cinco vezes maior de malformações entre os óbitos fetais, correspondendo a 30% de anomalias cromossômicas e 87% de anomalias estruturais. As anomalias do sistema nervoso central foram as mais freqüentes (48%), seguidas pelas anomalias cardíacas e gastrointestinais (representando, cada uma, 9% dos casos).¹³

Estudos latino-americanos evidenciam resultados semelhantes. Em um estudo realizado no Instituto Materno-Infantil em Bogotá, Colômbia, 4,4% dos recém-nascidos vivos e 7,8% dos nascidos mortos apresentavam malformações, correspondendo a maior parte destas (69%) a anomalias maiores.¹² Em um hospital universitário de Monterrey, México, Arredondo *et al.*¹⁴ descreveram uma incidência de malformações de 2,3% entre os nascidos vivos. Um estudo chileno encontrou 2,8% de malformações em nativos.¹⁵

Na verdade, anomalias graves associam-se a risco aumentado de morte fetal anteparto, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.^{13,16,17} Entretanto, são pouco freqüentes os estudos brasileiros sobre a incidência de malformações ao nascimento. Realizando revisão nos bancos de dados LILACS e SciELO, encontramos raras referências a estatísticas hospitalares. Melo *et al.*¹⁶ publicaram em 1989 um trabalho apontando uma taxa de 3% entre os nativos e 8,3% entre os natimortos, resultados bastante similares, portanto, aos que encontramos no presente estudo.

Outro estudo, incluindo 99.684 recém-nascidos vivos no Brasil, foi realizado por Nóbrega¹⁷ em 1985, registrando-se uma freqüência de 1,10% de anomalias congênitas. Souza *et al.*,¹⁸ 1987, coletaram dados de todos os nascimentos assistidos em nove maternidades, sendo sete de São Paulo, uma do Rio de Janeiro e uma de Florianópolis, encontrando que 2,2% dos 12.82 recém-nascidos apresentavam algum tipo de anomalia congênita.

Não houve associação estatisticamente significativa entre malformações e sexo do recém-nascido, porém observou-se uma maior frequência de pre-maturidade e baixo peso ao nascer entre os malformados. Resultados semelhantes foram registrados no Brasil por Souza *et al.*¹⁸ e em diversos outros países. A prematuridade e o baixo-peso têm sido consistentemente associadas às malformações.^{12,19,20}

Dentre as malformações, as mais frequentes foram as do sistema nervoso central (principalmente hidrocefalia e meningomielocoele), as do sistema osteomuscular (principalmente gastrosquise e onfalocele) e as cardiopatias. A predominância das malformações do sistema nervoso central está de acordo com diversas casuísticas, sobretudo nos países em desenvolvimento.^{20,21} A importância das causas osteomusculares também já foi registrada, inclusive em um estudo brasileiro de 1987, que observou maior frequência de malformações osteomusculares e cardíacas.¹⁸ Embora alguns estudos documentem que as anomalias cardiovasculares são as mais frequentes, existem marcantes diferenças nas populações de estudo, bem como no desenho e na metodologia utilizada: uma maior incidência tem sido evidenciada quando se realizada ecocardiograma de rotina, prática que não está sedimentada na rotina da maioria dos serviços. Assim, pode ocorrer subdiagnóstico dos defeitos leves.²²

Neste trabalho tanto a mortalidade neonatal precoce como a tardia foram significativamente maiores nos casos de malformados em relação aos recém-nascidos sem malformação (37,7% e 10,6% contra 1,9% e 10,3%, respectivamente). Por outro lado, analisando-se a contribuição das malformações para a mortalidade fetal, perinatal e neonatal, observou-se que os casos de malformações representaram 6,6% dos natimortos, 32,7% das mortes neonatais precoces, 17,5% das mortes perinatais e 35,1% do total de mortes neonatais. Diversos estudos apontam para a contribuição das malformações para a mortalidade infantil, sobretudo no período neonatal. A taxa de mortes neonatais por malformações varia de acordo com a região, encontrando-se uma maior proporção nos países desenvolvidos, onde já se encontram em declínio as mortes por outras causas, como a prematuridade.^{3,5} Em um estudo multicêntrico avaliando mulheres brancas, negras e hispânicas nos Estados Unidos verificou-se, que 45% das mortes em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal eram relacionadas às malformações, sobretudo às cardiovasculares e aos distúrbios genéticos.²³ Em uma UTI neonatal da Noruega, as malformações foram responsáveis por 54% dos óbitos neonatais.²⁴

Embora em nosso meio as causas mais importantes de morte neonatal continuem se relacionando à prematuridade e suas complicações, em especial a síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, cumpre salientar que uma fração importante dos óbitos tem ocorrido em função das malformações congênitas.²⁵ Embora classicamente se aponte uma maior dificuldade na redução dessas mortes por malformações, deve-se ressaltar que a prevenção de uma parcela importante das malformações é possível, sobretudo as do sistema nervoso central.

Uma medida preventiva simples, efetiva e de baixo custo consiste, por exemplo, na suplementação de ácido fólico, que reduz significativamente a incidência dos defeitos abertos do tubo neural.²⁶ Por outro lado, o controle do diabetes materno e, possivelmente, a suplementação vitamínica também devem diminuir a ocorrência de malformações decorrentes do diabetes descompensado.²⁷

Além disso, o rastreamento pré-natal permite a detecção de diversas malformações, permitindo o encaminhamento das gestantes para centros terciários, para acompanhamento por equipe multidisciplinar e planejamento do parto. Um estudo previamente realizado em nossa instituição demonstrou melhor prognóstico dos casos de gastrosquise com diagnóstico pré-natal e parto programado no serviço, com redução significativa da mortalidade desses recém-nascidos.²⁸ O uso de corticóide antenatal também está indicado na maior parte dos casos de malformações com diagnóstico intra-útero, em função da relevante associação com prematuridade.²⁹

Agradecimentos

Ao Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP pelo suporte e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPQ pela bolsa do Programa de Iniciação Científica.

Referências

1. Khoury MJ. Genetic susceptibility to birth defects in humans: from gene discovery to public health action. *Teratology*. 2000; 61: 17-20.
2. Jones KL. Dysmorphology. In: Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 616-23.
3. WHO (World Health Organization). *World Health Report 1998*. Geneva; 1998: 43-47.
4. WHO (World Health Organization). *World Health Report 1999*. Geneva: 1999.
5. Rosano A, Botto LD, Botting B. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54: 660-6.
6. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Temporal trends in the prevalence of congenital malformations at birth based on the Birth Defects Monitoring Program, United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990; 39 (SS-4): 19-23.
7. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Years of potential life lost before ages 65 and 85 -- United States, 1987 and 1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990; 39: 20-2.
8. Lee K, Khoshnood B, Chen L. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 620-7.
9. Victora CG, Barros FC. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *Sao Paulo Med J*. 2001; 119: 33-42.
10. CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde). 10^a revisão. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português, Universidade de São Paulo; 1994.
11. Shaw GM, Carmichael SL, Kaidarova Z, Harris JA. Differential risks to males and females for congenital malformations among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003; 67: 953-8.
12. Garcia H, Salguero GA, Moreno J, Arteaga C, Giraldo A. Frecuencia de anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. *Biomédica*. 2003; 23: 161-72.
13. Copper RL, Goldenberg RL, DuBard MB, Davis RO. Risk Factors for fetal death in white, black and Hispanic women. Collaborative Group on Preterm Birth Prevention. *Obstet Gynecol*. 1994; 85: 318-9.
14. Arredondo de Arreola G, Rodriguez-Bonito R, Trevino-Alanis MG, Arreola-Arredondo B, Astudillo-Castillo G, Russildi JM. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1990; 47: 822-7.
15. Aguila A, Nazer J, Cifuentes L, Mella P, de la Barra P, Gutiérrez D. Prevalencia de malformaciones congénitas al nacer y factores asociados en Isla de Pascua, Chile (1988-1998). *Rev Med Chil*. 2000; 128: 162-6.
16. Melo LL, Carvalho MR, Wojciechowski M, Bianchim MM. Natimortalidade e malformações congênitas em natimortos: estudo de frequência, fatores de risco e padrão de defeitos congênitos em uma população de Porto Alegre. *Rev AMRIGS*. 1989; 33: 10-4.
17. Nóbrega FJ. Antropometria, patologias e malformações congênitas do recém-nascido brasileiro e estudos de associação com algumas variáveis maternas. *J Pediatr [Rio J]*. 1985; 59 (Supl. 1): 6-140.
18. Souza JMP, Buchalla CM, Laurenti R. Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. III - Anomalias congênitas em nascidos vivos. *Rev Saúde Pública*. 1987; 21: 5-12.
19. Tannirandorn Y, Jatuparisuth N. Incidence of stillbirths and associated factors in Thailand. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 85: 56-8.
20. Swain S, Agrawal A, Bhatia BD. Congenital malformations at birth. *Indian Pediatr*. 1994; 31: 1187-91.
21. Ho NK. Congenital malformations in Toa Payoh hospital--a 18 year experience (1972-1989). *Ann Acad Med Singapore*. 1991; 20: 183-9.
22. Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2001; 28: 1-10.
23. Stewart DL, Hersh JH. The impact of major congenital malformations on mortality in a neonatal intensive care unit. *J Ky Med Assoc*. 1995; 93: 329-32.
24. Hagen CM, Hansen TW. Deaths in a neonatal intensive care unit: a 10-year perspective. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5: 463-8.
25. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library 2005; (2)*. Oxford: Update software.
26. Korenbrot CC, Steinberg A, Bender C, Newberry S. Preconception care: a systematic review. *Matern Child Health J*. 2002; 6: 75-88.
27. Vilela PC, Amorim MMR, Falbo GH, Santos LC. Risk factors for adverse outcome of newborns with gastroschisis in a Brazilian hospital. *J Pediatr Surg*. 2001; 36: 559-64.
28. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library 2005; (2)*. Oxford: Update software.
29. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth [Cochrane review]. In: *Cochrane Library; (2)*. Oxford: Update software.

Recebido em 8 de outubro de 2005

Versão final apresentada em 16 de março de 2006

Aprovado em 25 de abril de 2006