



VASCO NA DUM

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DO RISCO AUMENTADO PARA MALFORMAÇÃO
CONGÉNITA E ANÁLISE DE FACTORES MAIS ASSOCIADOS A ESSE RISCO NO
DIAGNOSTICO PRÉ-NATAL DO HOSPITAL DA SENHORA DA OLIVEIRA DE
GUIMARÃES COM DADOS DE 2017 A 2021.**

LISBOA

2022

VASCO NA DUM

AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DO RISCO AUMENTADO PARA MALFORMAÇÃO CONGÉNITA E ANÁLISE DE FACTORES MAIS ASSOCIADOS A ESTE RISCO NO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DO HOSPITAL DA SENHORA DA OLIVEIRA DE GUIMARÃES COM DADOS DE 2017 A 2021.

DISSERTAÇÃO APRESENTADO A
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
DA UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM “EPIDEMIOLOGIA,
BIOSTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO EM
SAÚDE.

**ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR
PEDRO MANUEL VARGAS AGUIAR**

**COORDINADORA: DOUTORA ROSA
SARDINHA**

LISBOA

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e a vontade que me deu para tirar este curso e de poder apresentar este trabalho final.

Agradeço a minha família em geral pelo apoio e em particular a minha esposa Professora Emília Na Dum.

Agradeço a Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa pela oportunidade que me deu de poder fazer parte de grupo que constituiu a turma da IPBIS2 (segundo curso da Epidemiologia, Bioestatística e Investigação em Saúde) e poder fazer este curso tão importante, aos docentes em geral e em particular ao meu orientador **Professor Doutor Pedro Manuel Vargas Aguiar** pela disponibilidade que sempre teve e continua tendo para comigo.

Agradeço aos meus colegas da turma da EBIBIS2 pela forma como aceitaram partilhar comigo tudo quanto importante para aprendizagem.

Agradeço a Direção do Hospital da Senhora da Oliveira de Guimarães, ao centro académica e a comissão de Ética Para Saúde e a equipa técnica de Astraia da mesma instituição, não apenas pela confiança, mas também pelo apoio incondicional durante o estudo.

Agradeço de forma particular ao Diretor do Serviço de Obstetrícia do mesmo hospital, **Dr. José Manuel Mira Mendes Furtado**, a pessoa com o qual entrei em contacto para poder realizar este estudo no Hospital da Senhora da Oliveira de Guimarães, a **Dra. Maria Adosinda Rosmaninho Lopes de Sousa** e de maneira muito especial a minha coorientadora **Dra. Rosa Isabel Sardinha**, por ter ajudado na orientação do estudo e a todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para que tudo realizasse.

RESUMO

Introdução: As malformações congénitas, constituem um problema global de saúde publica. Cerca de 3 a 6% das crianças, quase 8 milhões em todo o mundo, nascem com um defeito congénito grave. Aproximadamente 3,3 milhões de crianças menores de cinco anos de idade morrem de defeitos de nascença, e os 3,2 milhões que sobrevivem podem ficar incapacitados para o resto da vida.

Objetivo: avaliar a frequência do risco aumentado para malformação congénita e identificar factores mais associados a estas no Diagnóstico Pré-natal do Hospital Senhora da Oliveira de Guimarães no período de 2017 a 2021.

Métodos: estudo observacional, retrospectivo de avaliação da frequência de risco aumentado para malformações congénitas e de identificação de factores mais associados no período de 2017 e 2021. Os dados de 10.062 pacientes recolhidos nos arquivos com apoio da equipa técnica da “Astraia”, através do software “Astraia” e “S. Clínico”. Usado Microsoft Excel e análise no spss.

Resultados: 159 (1.6%) mulheres tiveram risco aumentado para malformações congénitas. Os factores idade ≥ 35 aumenta o odds em 2.58 vezes, doença tiroidea aumenta o odds de risco em 1.88, um aborto aumenta risco em 1.1, e 2 ou mais abortos, aumentam o risco em 2.4 vezes, enquanto consanguinidade sugere ($p < .10$) aumento do odds em 2.7.

Conclusão: Observada importante frequência de risco aumentado para malformações congénitas de 159 (1.6%) e factores mais associados ao risco aumentado para malformações congénitas foram a idade materna, doença tiroidea, aborto e eventualmente a consanguinidade.

Palavras-Chave: malformação congénita, risco aumentado, factores associados e frequência.

ABSTRACT

Introduction: Congenital malformations are a global public health problem. About 3 to 6% of children, nearly 8 million worldwide, are born with a severe birth defect. Approximately 3.3 million children under the age of five die from birth defects, and the 3.2 million who survive may be disabled for life.

Objective: to evaluate the frequency of increased risk for congenital malformations and identify factors most associated with these in the Prenatal Diagnosis of Hospital Senhora da Oliveira de Guimarães from 2017 to 2021.

Methods: observational, retrospective study to evaluate the frequency of increased risk for congenital malformations and to identify the most associated factors in the period 2017 and 2021. Data from 10,062 patients collected in the archives with the support of the technical team of "Astraia", through the "Astraia" and "S. Clinical". Used Microsoft Excel and parsing in spss.

Results: 159 (1.6%) women were at increased risk for birth defects. The factors age ≥ 35 increases the odds by 2.58-fold, thyroid disease increases the risk by 1.88, one miscarriage increases the risk by 1.1, and 2 or more miscarriages increase the risk by 2.4-fold, while consanguinity suggests ($p < .10$) odds increase by 2.7.

Conclusion: An important frequency of increased risk for congenital malformations of 159 (1.6%) was observed and factors most associated with increased risk for congenital malformations were maternal age, thyroid disease, abortion and eventually inbreeding.

Keywords: congenital malformation, increased risk, associated factors and frequency.

INDICE

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVO GERAL	15
2.1 OBJECTIVOS ESPECIFICOS.....	15
3. MÉTODOS	15
4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E DE PROTEÇÃO DE DADOS.....	18
5. RESULTADOS.....	19
5.1 ANALISE UNIVARIÁVEL	21
5.2 ANÁLISE BIVARIÁVEL	25
5.3 REGRESSÃO LOGÍSTICA	28
6. DISCUSSÃO	31
7. CONCLUSÃO.....	34
8. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA.....	35
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
10. ANEXOS	43

1. INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas também chamadas de defeitos congênitos, distúrbios congênitos ou malformações congênitas, são anormalidades estruturais ou funcionais, como distúrbios metabólicos, que ocorrem durante a vida intrauterina e são detetadas durante a gravidez, no parto ou mais tarde^{1,3,5}. Cerca de 3% de todas as crianças nascem com um defeito estrutural grave que são principalmente originadas durante o primeiro trimestre de gravidez, todas as quais provavelmente têm algum grau de causas genéticas e/ou ambientais^{6,7}. Anualmente 2% a 3% dos nascimentos em todo o mundo são afetados por uma anomalia congênita major⁸.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada ano cerca de 3,2 milhões de crianças no mundo nascem com malformação congênita e aproximadamente 300.000 recém-nascidos com diagnóstico de defeito de nascença morrem nos primeiros 28 dias de vida⁹.

Na Europa, as malformações congênitas são a principal causa de mortalidade perinatal: a rede Europeia de Vigilância de Anomalias Congênitas (EUROCAT) estimou uma mortalidade perinatal associada a malformação congênita de 9,2 por 10.000 nascimentos em 2008-2012. Na Itália, o Ministério da Saúde estima que, em média de 500.000 nascimentos por ano, cerca de 25.000 apresentam pelo menos uma malformação congênita⁹.

As cardiopatias congênitas são os defeitos mais comuns no nascimento, com uma prevalência estimada em 1% de todos os nascidos vivos, representando quase um terço do total de anomalias congênitas maiores. São considerados a principal causa não infecciosa de morbimortalidade infantil, sendo responsáveis por 6% dos óbitos neonatais e 46% dos óbitos congênitos, respectivamente¹⁰.

A idade materna é um reconhecido fator de risco para a mortalidade e morbidade fetais. A associação entre idade materna e o nascimento de um filho com uma anomalia cromossômica, nomeadamente trissomia 21, está bem estabelecida e aumenta nas grávidas com idade superior aos 35 anos¹¹.

As malformações congênitas interferem com o funcionamento normal do corpo e pode levar a uma deficiência vitalícia ou até mesmo à morte precoce¹. Não é possível atribuir uma causa específica a cerca de 60% das anomalias congênitas, ou seja, são de origem desconhecida¹². No entanto, algumas das causas ou fatores de risco foram identificados

em que maioritariamente a sua etiologia é multifactorial⁶. A consanguinidade está descrita como um fator de risco relevante, tendo alguns estudos relatado que os casamentos consanguíneos têm sido descritos como um importante fator que contribui para o aumento das malformações congênicas¹³.

As anomalias congênicas são um problema global. 7,9 milhões de crianças nascem com um defeito de nascença grave, 3,3 milhões de crianças menores de cinco anos de idade morrem de defeitos de nascença, e, 3,2 milhões que sobrevivem podem ficar incapacitados para o resto da vida¹. Ultimamente concluiu-se que anualmente, cerca de 3 a 6% das crianças ou quase 8 milhões em todo o mundo nascem com um defeito congênito grave, e mais de 90% dessas crianças nascem em países de baixo e médio rendimento^{14,15}. Em alguns países como no Brasil, constituem a segunda causa de mortalidade infantil, determinando 11,2% destas mortes⁴.

Enquanto as infecções e a desnutrição são as causas dominantes da morbimortalidade infantil nos países mais pobres, nos países desenvolvidos essas causas são cancro, acidentes e malformações congênicas ocupando a terceira posição.

No Reino Unido, as malformações congênicas são responsáveis por uma proporção substancial (26-34%) da mortalidade perinatal¹³. A malformação congênita começou a despontar como um dos principais problemas de saúde da infância. O tratamento e reabilitação de crianças com malformação congênita são caros e a recuperação completa geralmente é impossível¹³.

As malformações congênicas podem causar deficiências crônicas com grande impacto nas pessoas afetadas, suas famílias, sistemas de saúde e sociedade¹⁶.

As doenças congênicas graves mais comuns são malformações cardíacas, defeitos do tubo neural e síndrome de Down¹⁷⁻¹⁹. Podem ter origem genética, infecciosa ou ambiental, embora na maioria dos casos seja difícil identificar a sua causa. A idade materna é um reconhecido fator de risco para a mortalidade e morbidade fetais. A associação entre idade materna e o nascimento de um filho com uma anomalia cromossômica, nomeadamente trissomia 21, está bem estabelecida e aumenta nas grávidas com idade superior aos 35 anos^{4,20,21}.

Dados do Registo Nacional de Anomalias Congênicas (RENAC) mostram que em Portugal, a prevalência de anomalias congênicas, excluindo as anomalias cromossômicas, é maior no grupo das anomalias cardiovasculares seguidas do grupo das anomalias do sistema

músculo esquelético, sistema nervoso central e aparelho urinário enquanto nos restantes grupos as prevalências são baixas⁸.

Nos últimos anos, a idade materna à data do parto tem vindo a aumentar nos países desenvolvidos^{4,8,22}.

Durante os anos de 2002 a 2010, a percentagem de grávidas com idade superior a 35 anos aumentou de 14,4% para 20,5% em Portugal, enquanto a percentagem de grávidas entre os 15-19 anos de idade diminuiu de 5,8% para 4,8%⁸.

Os avanços tecnológicos que possibilitam o uso de técnicas e meios de apoio de diagnóstico sofisticados, tornaram possível o rastreio e diagnóstico mais precoces.

A detecção pré-natal de anomalias fetais permite o manejo perinatal ideal, oferecendo aos futuros pais oportunidades para exames de imagem adicionais, testes genéticos e fornecimento de informações sobre prognóstico e opções de manejo.

Aproximadamente metade de todas as principais anomalias estruturais podem agora ser detectadas no primeiro trimestre, incluindo acrania/anencefalia, defeitos da parede abdominal, holoprosencefalia e higromas císticos²³.

O rastreio sequencial permite a detecção precoce das grávidas com alto risco de malformação, respetivo diagnóstico e possível interrupção da gestação após aconselhamento. Consequentemente os casos registados de nascimento com anomalias congénitas são francamente inferiores ao que seria expectável na ausência de realização de tais exames.

Em 2010, a Assembleia Mundial da Saúde adotou uma resolução sobre defeitos congênitos convidando todos os Estados Membros a promover a prevenção primária e a saúde das crianças com anomalias congénitas por meio de:

- desenvolvimento e fortalecimento dos sistemas de registo e vigilância;
- desenvolvimento de competências e capacitação;
- fortalecimento de pesquisas e estudos sobre etiologia, diagnóstico e prevenção;
- promoção da cooperação internacional.

Alguns estudos relatam que risco de anomalias congénitas parece aumentar com intervalos inter-gestacionais curtos e longos²⁴.

Para que haja gravidez com risco aumentado para malformação congénita e posterior nascimento com malformações congénita, embora como dito anteriormente não claramente identificados, existem múltiplos factores que influenciam, os quais podem-se ver alguns e seus relacionamentos:

Fatores socioeconómicos e demográficos: o baixo rendimento económico pode ser um determinante indireto, os fatores socioeconômicos afetam a saúde reprodutiva diferenciando a exposição aos demais fatores de risco, bem como o acesso às medidas de prevenção⁹.

Os defeitos congénitos são mais comuns em países e famílias de condições socioeconómicas débeis. Estima-se que aproximadamente 94% das anomalias congénitas graves ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as mulheres muitas vezes não têm acesso suficiente a alimentos nutritivos e podem ter maior exposição a agentes ou factores que induzem ou aumentam o risco de malformação congénita²⁵.

São outros factores associados ao risco, o álcool, tabaco e a obesidade materna.

Muitas mulheres em idade fértil consomem álcool durante a gravidez, intencionalmente ou não, aumentando assim o risco potencial de doenças congénitas graves^{10,26,27}.

Apesar do aumento da conscientização, fumar durante a gravidez continua a ser um hábito comum causando risco de inúmeras consequências negativas documentadas para a saúde das crianças expostas²⁸.

O tabagismo materno, para além de estar associado defeitos congénitos, é uma das causas de baixo peso ao nascer e outras gravidezes adversas²⁹.

As evidências epidemiológicas nas últimas quatro décadas tornaram-se mais fortes e os resultados adversos atribuídos ao tabagismo materno e exposição ao fumo passivo expandiram²⁹.

E ainda revela a existência de efeitos metabólicos latentes e persistentes em filhos de mães fumadoras como os observados em estudos de desnutrição materna durante a gravidez. O fenótipo da prole de mães fumadoras é semelhante ao associado à desnutrição materna. Filhos nascidos com estas características (nados vivos de baixo peso).

Mecanismos plausíveis incluem hipóxia no útero, reduções induzidas pela nicotina no fluxo sanguíneo uteroplacentário, toxicidade, restrição de crescimento ou um risco aumentado de peso ou obesidade mais tarde²⁹.

Pesquisas clínicas mostram claramente uma associação entre exposição fetal ao fumo de cigarro e doenças cardíacas congénitas. Quarenta e seis por cento das mortes por malformações congênitas e 3% de todas as mortes infantis são atribuídas a Doenças Cardíacas Congénitas³⁰.

A exposição fetal ao fumo passivo também é prejudicial ao feto. Um dos efeitos deletérios da exposição intrauterina à fumo do tabaco está relacionado com o desenvolvimento de cardiopatias congénitas. A incidência de cardiopatias congénitas é de 6 a 8 por 1.000 nascimentos, e em todo o mundo, 1,35 milhões de recém-nascidos nascem com doenças cardíacas congénitas a cada ano³⁰.

Para alguns estudos, a obesidade materna está associada a um risco aumentado de uma série de anomalias estruturais, embora o aumento absoluto seja provavelmente pequeno^{31,32}.

A idade materna avançada também aumenta o risco de algumas anomalias cromossômicas, como a síndrome de Down, enquanto o risco de certas anomalias congénitas, sendo a gastrosquise que é um defeito congênito da parede abdominal a mais frequente neste caso, ocorre desproporcionalmente mais em filhos de mães jovens (≤ 20 anos de idade) e vem aumentando sua prevalência nas últimas décadas^{8,32-34}.

Num estudo realizado na China o aumento da idade materna estava associado às anomalias congénitas. A proporção aumentou 85,68%, passando de 8,52% em 2013 para 15,82% em 2017^{34,35}.

Factores genéticos contribuem com 30% a 40% de todas as malformações, distribuídas em anormalidade cromossômica 6%, distúrbios de gene único 25% e multifatorial 20-30%¹³. Consanguinidade ou casamento consanguíneo caracterizado pelo grau de parentesco entre os cônjuges (primos em primeiro grau, primos em primeiro grau duplos, primos em meio primeiro grau, primos em primeiro grau afastados, primos em segundo grau, primos em segundo grau afastados e primos em terceiro grau) que influencia na incidência de algumas doenças hereditárias^{13,36}

A consanguinidade aumenta a prevalência de anomalias congénitas raras e quase duplica o risco de morte neonatal e infantil, deficiência intelectual e outras anomalias congénitas. Devido às altas taxas de consanguinidade na população muçulmana, a incidência de malformação congénita em países islâmicos está entre 10 a 45%^{13,36}. Segundo dados de

um estudo Iraniano, dos 45 casos com anomalias, 34 (75,6%) casos eram de casamentos familiares, enquanto apenas 11 (24,4%) casos eram de casamentos não familiares¹³.

A prevalência de anomalias congênitas foi mais observada em casamentos consanguíneos em comparação aos casamentos não consanguíneos¹³.

Algumas comunidades étnicas, como judeus Ashkenazi ou finlandeses, têm uma prevalência maior de mutações genéticas raras que condicionam um risco aumentado de defeitos de nascença¹³.

Divido a alta taxa da população de casamento entre primos, na Tunísia, a consanguinidade acabou sendo um importante fator epidemiológico. De acordo com dados do National Office for Family and Population Affairs, a consanguinidade permaneceu relativamente alta durante anos com taxas de uniões consanguíneas próximas e desconhecidas representando, respectivamente, 21 e 19% de todos os casamentos no país³⁷.

Os efeitos genéticos da consanguinidade podem ser atribuídos ao fato de que o indivíduo consanguíneo pode carregar duas cópias de um gene que estava presente em uma única cópia no ancestral comum de seus pais consanguíneos. Um gene recessivo pode, assim, vir à tona pela primeira vez em um descendente depois de ter permanecido escondido por gerações. Por esse motivo, a consanguinidade influencia a incidência de algumas doenças hereditárias¹³.

Infeções: infecções maternas, como sífilis ou rubéola, são uma das principais causas de defeitos congênitos em países subdesenvolvidos³⁸.

A rubéola era inicialmente conhecida como 'sarampo alemão', pois era descrito pela primeira vez por dois médicos alemães. É geralmente uma doença leve e recebeu pouca atenção até 1941, quando Norman McAlister Gregg, um oftalmologista australiano, reconheceu sua associação com defeitos congênitos³⁹.

O risco de defeitos congênitos foi subestimado até a década de 1960, quando as técnicas foram desenvolvidas para identificar o vírus e respostas imunes a ela³⁹.

Agora sabe-se que a rubéola está associada a um risco de 80% de anomalias congênitas se adquirida nas primeiras 12 semanas de gravidez. A reinfecção no início da gravidez apresenta um risco muito menor. O diagnóstico pré-natal pode ser útil para avaliar o risco para o feto. A rubéola congênita é uma doença progressiva e algumas anormalidades não estarão presentes no nascimento³⁹.

A rubéola é uma doença viral leve que geralmente ocorre na infância. Em 1941, um oftalmologista australiano, Norman McAlister Gregg, estabeleceu a relação entre defeitos congênitos e rubéola durante a gravidez, demonstrando assim a potencial teratogénico do vírus da rubéola⁴⁰.

A rubéola atravessa facilmente a placenta de grávidas infectadas; no primeiro trimestre, rubéola pode causar aborto espontâneo ou morte fetal, ou desenvolver síndrome de rubéola congênita que inclui anormalidades auditivas, neuro sensoriais, cardíacas e oculares⁴⁰.

A sífilis continua sendo a infecção congênita mais comum em todo o mundo e tem enormes consequências para a mãe e seu feto em desenvolvimento se não for tratada⁴¹.

A sífilis congênita, atualmente apresenta uma incidência de 11,2 casos / 100000 recém-nascidos vivos. As mulheres na idade reprodutiva representam 80% de todas as mulheres, sendo esta fase da vida o momento ideal para rastreio⁴². Recentemente, houve um aumento no número de casos de sífilis congênita nos Estados Unidos⁴¹.

A toxoplasmose durante a gravidez, tem uma incidência de infecção materna que varia de 1 a 8/1000 grávidas não imunizadas⁴².

Alguns dos estudos anteriores observaram altas taxas de prevalências de manifestações clínicas em lactentes com toxoplasmose congênita após um surto de toxoplasmose de veiculação hídrica, o maior já descrito⁴³.

As calcificações cerebrais foram maiores em bebês com anormalidades oculares, e a infecção materna durante o terceiro trimestre da gravidez foi associada a uma maior taxa de toxoplasmose congênita independente do tratamento materno⁴³.

O rastreio por rotina na grávida constitui uma norma em Portugal, apesar de não estar recomendado na maioria dos países europeus. Apesar de falta de evidência científica clara da eficácia do tratamento da infecção pelo *Toxoplasma Gondii*, esta continua a ser a única arma disponível⁴².

O citomegalovírus é um vírus de DNA ubíquo com uma soroprevalência global de 83%. É o patógeno mais comum que causa infecção congênita teratogénica. É, portanto, uma grande preocupação de saúde pública⁴⁴.

A infecção materna está associada ao citomegalovírus congénito e para além de ser a principal causa de perda auditiva neurosensorial não genética, também causa comprometimento do desenvolvimento cognitivo e paralisia cerebral. O citomegalovírus

congénito pode apresentar anormalidades cerebrais ou extracerebrais na ultrassonografia, restrição de crescimento fetal e perda fetal⁴⁴.

A transmissão do citomegalovírus ocorre através do contato direto com fluidos corporais, como saliva, urina ou sêmen de alguém que está espalhando ativamente o vírus. As taxas de transmissão são maiores após a infecção primária com a taxa de transmissão aumentando com a idade gestacional⁴⁴.

No entanto, efeitos fetais graves são mais comuns quando a infecção ocorre antes de 20 semanas. A infecção passada não confere imunidade à mãe nem protege o feto⁴⁴.

A infecção por citomegalovírus é a infecção congênita mais frequente, com mortalidade e morbidade significativas. É a principal causa infecciosa de atraso mental na infância.

A sero prevalência no adulto é variável, sendo cerca de 50% nos países desenvolvidos e podendo atingir 90% nos estratos sociais mais desfavorecidos⁴².

Estudos anteriores sugerem que a exposição materna ao vírus influenza no primeiro trimestre de gravidez pode ser um fator de risco aumentado de uma série de anomalias congénitas não cromossômica, incluindo defeitos do tubo neural, hidrocefalia, defeitos cardíacos congênitos, lábio leporino, defeitos do sistema digestivo e defeitos de redução de membros²⁷.

Antecedentes patológicos de algumas doenças crônicas sobretudo diabetes, também segundo alguns estudos, estão associados a malformações congénitas. por exemplo, VACTERL/VATER (associação de malformações congénitas tipicamente caracterizadas pela presença de pelo menos três dos seguintes: defeitos vertebrais, atresia anal, defeitos cardíacos, fístula traqueo-esofágica, anomalias renais e anomalias dos membros)⁶.

A associação de VACTERLS apresenta-se com maior frequência nas mães com comorbidade de diabetes mellitus, ou seja, pode-se dizer que qualquer tipo de malformações congénitas em filhos de mães portadores de diabetes são 2 a 4 vezes mais frequentes e tem uma correlação inversa com a eficácia do controlo materno, particularmente no período preconcepcional⁶.

Vários factores como hiperglicemia, hiperglicosilação de proteínas, hipóxia crônica, poliglobulia e acidose láctica estão envolvidos na patogénese com interferência na blastogénese, induzindo anormalidades das estruturas da linha média e órgãos simétricos.

O feto geralmente é macrossômico em relação à hiperinsulinemia fetal, às vezes a microangiopatia placentária pode determinar restrição de crescimento⁶.

Alguns relatos sugerem a existência de associação entre hipertireoidismo durante a gravidez e malformação congênita específica e exposição pré-natal ao tratamento do hipertireoidismo⁴⁵.

O hipertireoidismo clínico não é incomum na gravidez, com prevalência relatada de 0,1 a 0,4%. As drogas para tratamento de hipertireoidismo disponíveis e mais usados são propiltiouracil e metimazol/carbimazol⁴⁶.

O padrão específico de malformação relacionado à exposição pré-natal ao metimazol consiste em atresia coanal e esofágica, defeitos de couro cabeludo, atraso psicomotor e pequenas anomalias faciais que geralmente inclui fissuras pálpebras inclinadas para cima, sobrancelhas arqueadas e alargadas e um nariz pequeno com uma ponte larga⁴⁵.

O estudo ainda considera que embora o metimazol tenha mostrado uma associação maior, às malformações acima citadas, também o propiltiouracil está associado.

Para outros estudos, as evidências sobre impacto de drogas para tratamento do hipertireoidismo como metimazol e propiltiouracil permanecem controversas, pelo que diferentes zonas, de acordo com seus estudos e consensos, usam o farmaco preferido⁴⁶.

Nos Estados Unidos por exemplo, a droga anti tireóidea preferida durante a gravidez é Propiltiouracil, enquanto na Europa a preferência passa pelo uso de metimazol⁴⁵.

Acredita-se que fatores ambientais contribuam (com 5% a 10%) para a etiologia das malformações congênitas porque a incidência dessas malformações mostra uma grande variação geográfica e algumas variações sazonais^{9,47}.

Outra evidência sobre o papel dos fatores ambientais é a variação socioeconômica na incidência de malformações congênitas observada em muitos países^{9,47}.

A exposição materna a certos pesticidas e outros produtos químicos, bem como a alguns medicamentos (psicoativos), álcool, tabaco, e radiação durante a gravidez, pode aumentar o risco de defeitos congênitos no feto ou no recém-nascido⁹.

O facto de trabalhar em aterros ou lixeiras, fundições ou minas ou morar próximo a esses locais também pode ser um factor de risco, principalmente se a grávida estiver exposta a outros factores de risco ambientais ou sofrer deficiências nutricionais⁴⁸.

Em particular, factores ambientais podem ter ação mutagénica pré-concepcional, efeitos teratogénicos pós-concepcionais, disrupção endócrina peri-concepcional ou ação epigenética⁹.

Nos últimos anos, tem sido destacada a importância do meio ambiente como um dos principais fatores de risco reprodutivo.

Um indivíduo pode estar exposto a poluentes presentes no ambiente de trabalho e a população pode estar exposta a múltiplas fontes de contaminação ambiental de matrizes de água, solo e ar. As mulheres grávidas e o feto em desenvolvimento são particularmente sensíveis aos efeitos da exposição ambiental⁹.

Estado nutricional da mãe: Deficiências de iodo e folato, excesso de peso e doenças como diabetes mellitus estão relacionadas a algumas anomalias congénitas. Por exemplo, a deficiência de folato aumenta o risco de ter filhos com defeitos do tubo neural. Além disso, a contribuição excessiva de vitamina “A” pode afetar o desenvolvimento normal do embrião ou feto⁴⁹.

Manter a boa saúde do feto exige que uma dieta nutritiva seja mantida. A insuficiência de ácido fólico na dieta, por exemplo, aumenta a chance de o feto desenvolver espinha bífida ou outras anomalias do cérebro ou da medula espinhal, conhecidas como defeitos do tubo neural. Há também uma maior propensão de o feto desenvolver lábio leporino (uma separação do lábio superior) ou fenda palatina (uma abertura no céu da boca)⁴⁹.

A importância do folato na reprodução pode ser apreciada considerando-se que a existência da vitamina foi inicialmente suspeitada a partir de esforços para explicar uma anemia megaloblástica potencialmente fatal em mulheres grávidas jovens na Índia. Hoje, o baixo nível de folato materno durante a gravidez e lactação continua a ser uma causa significativa de morbidade materna em algumas comunidades⁵⁰.

há evidências crescentes de que o status inadequado de folato materno durante a gravidez pode levar ao baixo peso ao nascer do bebê, conferindo assim risco de resultados adversos de saúde e desenvolvimento a longo prazo. Além disso, a anemia relacionada ao folato durante a infância e adolescência pode predispor as crianças a novas infecções e doenças⁵⁰.

O papel do ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural (DTN) está agora estabelecido, e vários estudos sugerem que essa proteção pode se estender a alguns outros defeitos congênitos⁵⁰.

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar a frequência do risco aumentado para malformação congénita e identificar factores mais associados a este risco no Diagnostico Pré-natal do Hospital Senhora da Oliveira de Guimarães com dados de 2017 a 2021.

2.1 OBJECTIVOS ESPECIFICOS

- a. Avaliar a frequência do risco aumentado para malformação congénita;
- b. Identificar os factores que mais se associaram a malformação congénita como idade materna, aborto, consanguinidade, hábitos tabágicos, consumo de álcool, obesidade, antecedentes patológicos de diabetes, epilepsia, doença tiroideia, número de gravidezes, e número de partos.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal, com recolha de informação retrospectiva de avaliação da frequência de risco aumentado para malformações congénitas e de identificação de factores mais associados a este no período compreendido entre de 01 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro do 2021.

Foram seleccionadas 10.063 mulheres grávidas num período de cinco anos, correspondente a todas as grávidas atendidas no Diagnostico pré-natal (DPN), do serviço de Obstetrícia do Hospital da Senhora de Oliveira de Guimarães.

Foram analisados todos os processos de dados do período já mencionado (2017 a 2021) das mulheres grávidas atendidas no diagnóstico pré-natal do serviço de obstetrícia do Hospital Da Senhora da Oliveira de Guimarães – Portugal.

Para obtenção dos dados, recorreu ao arquivo do serviço de obstetrícia do Hospital da Senhora de Oliveira de Guimarães para verificação de todos processos clínicos a partir do 1 de janeiro do 2017 até 31 de dezembro do 2021. Pode-se assim desta forma recolher os números de processos de modo a facilitar a localização dos dados das pacientes e extração de todas as variáveis necessárias para o estudo.

Esta tarefa teve apoio da equipa técnica da “Astraia” a partir de software “Astraia” – um Software hospitalar que para além de abranger todas as situações da Saúde da Mulher, também tem como objectivo criar uma terminologia estandardizada, melhorando assim a comunicação entre todas as partes envolvidas, e o “S Clínico”- um sistema de informação evolutivo, desenvolvido pela SPMS, que nasce da vasta experiência com duas anteriores aplicações usadas por milhares de médicos, enfermeiros e outros técnicos de saúde: o SAM (Sistema de Apoio ao Médico) e o SAPE (Sistema de Apoio à Prática de Enfermagem).

Tem sido desenvolvido para uma aplicação única, comum a todos os prestadores de cuidados de saúde e centrada no doente.

Neste, encontra-se arquivada toda a informação necessária para o estudo e disponibilizados pelo próprio “Hospital.

Foi usado inicialmente para colectar e validar os dados necessários, um Formato Microsoft Excel no qual foram organizados e depois transferidos os mesmos dados para análise no spss.

A variável dependente estudada foi a presença (1=sim) ou não (2=não) de risco aumentado para anomalia congénita. Considera-se risco aumentado para anomalia congénita, um rastreio combinado $\geq 1:300$ ⁴².

Rastreio Combinado é um método de eleição para rastreio, pois apresenta taxa de sensibilidade de deteção de Trissomia 21 de 97% para uma taxa de falsos positivos de 5%. Consiste na avaliação individual do risco para Trissomia 21, 13 e 18, combinando idade materna, marcadores ecográficos e marcadores bioquímicos (PAPP-A e β -hCG livre) no sangue materno. Para tal, procede-se da seguinte forma:

1. Referenciação entre as 9 e as 11 semanas (idealmente às 10 semanas, sendo possível até às 13 semanas e 6 dias) para colheita de sangue para rastreio bioquímico.

Esta consulta é realizada pela enfermeira especialista, que explicará à grávida/casal em que consiste o rastreio combinado de cromossomopatias e procederá à marcação da ecografia do 1º trimestre entre as 11 semanas e as 13 semanas e 6 dias⁴².

2. No dia da ecografia estarão prontas as análises que serão integradas com a idade materna e os achados ecográficos para cálculo do risco.

Os valores dos marcadores bioquímicos serão transmitidos pelo laboratório em unidades absolutas e convertidos em múltiplos da mediana (MoM) pelo programa Astraia® após

introdução do valor do comprimento crânio-caudal (CRL). O cálculo do risco é possível para CRL entre 45 e 84 mm⁴².

3. O resultado será discutido com a grávida /casal. O aconselhamento é feito com base no risco combinado e não com base em nenhum dos marcadores isoladamente⁴².

As variáveis independentes consideradas neste estudo foram, a idade materna que em primeiro momento agrupada em três faixas etárias que são: até 20 anos de idade como 1, de 21 anos a 34 anos como 2 e maior ou igual a 35 anos de idade como 3, para depois no segundo momento após análise ser agrupado em duas faixas etárias entre as quais até 34 anos de idade como “0” (zero) e maior ou igual a 35 anos de idade como “1” (um); Índice de Massa corporal (1 = baixo peso, 2 = normo-peso, 3 = sobrepeso e 4 = obesa); número de gravidez (1 = primeira gravidez, 2 = segunda gravidez, 3 = três e 4 = quatro ou mais gravidezes); paridade (1 = nulípara, 2 = primípara, 3 = multípara*, 4 = grande multípara*); número de abortos (0 = nenhum aborto, 1 = um aborto e 2 = dois ou mais abortos); consanguinidade (1 = sim e 2 = não); medicação (1 = suplementação de gravidez, 2 = progesterona e 3 = outra medicação); origem étnica (1= caucasiana, 2 = afrodescendente e 3 = asiática); doenças crônicas como diabetes (0 = não e 1 = sim); epilepsia (0 = não e 1 = sim) e doença tiroidea (0 = não e 1 = sim) categorizadas em presença ou não da doença; para os medicamentos como metformina (0 = não e 1 = sim), misoprostol (0 = não e 1 = sim) e ácido retinóico (0 = não e 1 = sim) também categorizados em fazer ou não fazer uma ou outra das medicações mencionadas; para hábitos tóxicos como consumo do álcool (0 = não e 1 = sim) e consumo de tabaco (0 = Não, 1 = sim, e 2 = ex-consumidor) foram categorizados como consumidor ou não consumidor; antecedentes familiares de anomalias ou de ter tido um filho antes com malformação congénitas, foi categorizado em ter ou não antecedentes familiares ou filho antes com malformação congénita (0 = não e 1 = sim), a nacionalidade foi feita em três grupos (0= outra, 1 = portuguesa, e 2 = brasileira); enquanto que para origem étnica, baseando na classificação da instituição do estudo em Afrodescendente (Africana-subariana, Caribenha, Afro-americano), Sul Americana (Brasileira), Leste asiático (Chinesa, Coreana, Japonesa), Sul asiática (Indiana, Paquistanesa, do Bangladesh), Caucasiana (Europeia, Médio Oriente, Norte Africana, Latino Americana), foram agrupadas de seguinte forma: 1 = caucasiana, 2 = africana, 3 = sul americana, 4 = leste asiática, 5 = sul asiática, 6 = outra. A escolaridade não foi usada porque software “Astraia” não inclui este parâmetro.

A análise estatística envolveu medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas, médias e respetivos desvios-padrão) e estatística inferencial.

Nesta, utilizou-se o teste de Fisher, o teste do Qui-quadrado de independência, o teste t de Student para amostras independentes e a regressão logística.

O nível de significância para rejeitar a hipótese nula foi fixado em $(\alpha) = .05$. A normalidade de distribuição foi testada com o teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variâncias com o teste de Levene.

O pressuposto do Qui-quadrado de que não deve haver mais do que 20% das células com frequências esperadas inferiores a 5 foi analisado.

Nas situações em que este pressuposto não estava satisfeito usou-se o teste do exato de Fisher.

A análise estatística foi efectuada com o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 28.0.

4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E DE PROTEÇÃO DE DADOS

O presente estudo é retrospectivo e não experimental, não tendo levado qualquer intervenção com participantes.

Com a autorização prévia da comissão de ética do hospital na sequência da solicitação da autorização formal por parte dos investigadores para a realização dos estudos à direção do Hospital Senhora Da Oliveira de Guimarães, tendo a comissão analisado e autorizado, mas, orientando que fossem respeitados todos os procedimentos da ética as quais foram respeitadas pelos investigadores.

A recolha fez-se da base de dados já existente no serviço de obstetrícia na secção de DPN, embora que investigadores foram confrontados com dados pessoais, das pacientes grávidas em estudo, mas o anonimato dos pacientes e a confidencialidade dos dados foram mantidos pelos investigadores durante todo o estudo. Autorização da comissão da ética em anexo.

5. RESULTADOS

No todo estudo, foram identificadas 159 mulheres grávidas com risco aumentado para malformações congénitas, representando 1,6% (Tabela 5) da amostra em estudo. Os factores de risco mais importantes foram idade materna avançada, doença tiroidea, historia de aborto e eventualmente consanguinidade.

Os dados referem-se a um total de 10.062 mulheres. Na análise univariável a maioria encontrava-se no escalão etário até 34 anos (66.9%), era de nacionalidade portuguesa (97.7%), de etnia caucasiana (98.5%) e tinha IMC normal (61.3%) - (Tabela1), mais de metade nunca tinha tido um parto antes (54,3%) - (Tabela 2), quase metade da amostra já tinha tido uma gravidez (46.2%) – (Tabela 3), Cerca de 80% nunca tinha tido aborto e 16.3% abortou uma vez (Tabela 4), a comorbilidade mais frequente era a doença tiroidea (3.8%) – (Tabela 5), as fumadoras representavam 11.6% (Tabela - 5) e as com hábitos de consumo de álcool 7.5% (Tabela 5).

Feita análise bivariável (Tabela 6) entre a variável risco e as restantes variáveis analisadas revela as seguintes associações significativas:

Doença tiroidea, há uma maior proporção de mulheres em risco nas com doença tiroidea (3.1% vs 1.5%), teste exato de Fisher), $p = .021$.

Gravidezes, há uma maior proporção de mulheres em risco nas multigestas (3.9% vs 2.2% vs 1.6% vs 1.1) $p < .001$.

Número de abortos, há uma maior proporção de mulheres em risco nas com dois ou mais abortos (4% vs 2.4% vs 1.3%), $p = .001$.

Idade, há uma maior proporção de mulheres em risco nas do escalão etário ≥ 35 anos (2,9% vs 1%, teste de Fisher, $p = .001$.

De seguida realizou-se uma regressão logística com a variável risco aumentado para malformação congénita (1 = sim) como variável dependente e as variáveis que na análise bivariável se revelaram significativas ou próximo da significância como variáveis independentes ou preditores.

O teste da razão de verossimilhança ($p < .001$) indica que a diferença entre o modelo apenas com a constante e o modelo adicionado das variáveis explicativas é estatisticamente significativa (Tabela 7).

De acordo com o coeficiente de determinação de Nagelkerke as variáveis independentes permitem uma redução na incerteza da identificação das mulheres com risco aumentado para malformação congénita em 4.1% (Tabela 8).

O valor do teste da qualidade de ajustamento de Hosmer and Lemeshow é de $\chi^2(3) = .926$, $p = .819$, mostrando um ajustamento adequado aos dados (Tabela 9).

A regressão logística revelou (Tabela 10) que a doença tiroideia ($B = 0.628$; $p = .041$), a Idade ($B = 0.948$; $p < .001$), um aborto ($B = 0.478$; $p = .013$) e dois ou mais abortos ($B = 0.886$ $p = .001$) têm um efeito estatisticamente significativa sobre o Logit da probabilidade das mulheres terem risco aumentado para malformação congénita. Assim, as mulheres com doença tiroideia, quando comparadas com as que não têm, apresentam uma probabilidade significativamente mais elevada de terem risco aumentado para malformação congénita. À medida que aumenta a idade aumenta o risco para malformação congénita.

As mulheres com um aborto, ou dois ou mais abortos quando comparadas com as que não tiveram abortos, apresentam uma probabilidade significativamente mais elevada de terem risco aumentado para malformação congénita. O odds de uma mulher com Doença tiroideia ter risco aumentado para malformação congénita é 87.5% superior ao de uma mulher sem doença tiroideia. O odds de uma mulher com consanguinidade ter risco aumentado para malformação congénita é acrescido em 2.7 vezes em comparação com uma mulher sem consanguinidade.

Uma mulher ter idade igual ou superior a 35 anos aumenta o odds em 2.58 vezes.

O facto de uma mulher ter doença tiroidea aumenta o odds de risco aumentado para malformação congénita em 1.88. Uma mulher ter tido um aborto aumenta risco de malformação em 1.6. Uma mulher ter feito 2 ou mais abortos, aumenta risco de malformação em 2.4 vezes.

Apesar de não ser estatisticamente significativo, a consanguinidade sugere ($p < .10$) um aumento do odds do risco para malformação congénita de 2.7.

A curva ROC deu uma área (0.659) que é estatisticamente significativa ($p < .001$) – (Tabela 11). O modelo apresenta uma capacidade discriminativa razoável.

5.1 ANALISE UNIVARIÁVEL

Representada agora a tabela da distribuição da frequência das variáveis que compõem o estudo.

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica (N = 10062)

	N	%
Idade da grávida		
Até 34 anos	6949	69,1
35 e mais anos	3113	30,9
Nacionalidade		
Portuguesa	9829	97,7
Brasileira	123	1,2
Outras	110	1,1
Índice de Massa Corporal		
Baixo peso	273	2,7
Normopeso	6166	61,3
Sobrepeso	2466	24,5
Obesa ()	1157	11,5
Origem étnica		
Africana (Africana, Caribenha, Afro-americana)	44	,4

América Sul (Brasil)	77	,8
Caucasiana (Europeu, Médio Oriente, Norte Africano, Latino Americano)	9909	98,5
Leste asiático (Chinês, Coreano, Japonês)	8	,1
Sul asiático (Indiano, Paquistão, do Bangladesh)	12	,1
Outra	12	,1

Tabela 2 – Número partos anteriores

	N	%
Nulíparas	5460	54,3
Primíparas	3800	37,8
Múltiparas e grandes múltiparas	802	8,0
Total	10062	100,0

Tabela 3 – Número de gravidez

	N	%
Um Gravidezes	4646	46,2
Dois Gravidezes	3431	34,1

Três Gravidezes	1414	14,1
Quatro ou mais Gravidezes	571	5,7
Total	10062	100,0

Tabela 4 – Número de abortos

	N	%
Nenhum Aborto	7975	79,3
Um Aborto	1639	16,3
Dois ou mais Abortos	448	4,5
Total	10062	100,0

Tabela 5 – Estatísticas descritivas

	N	%
Diabetes mellitus	23	,2
Epilepsia	52	,5
Doença tiroideia	384	3,8
Medicação		
Suplementos da gravidez	8881	88,3

Progesterona	249	2,5
Outras medicações	932	9,3
Fumadoras		
Não	8469	84,2
Sim	1164	11,6
Ex-fumadoras	429	4,3
Consume de Alcohol		
Não	9306	92,5
Sim	756	7,5
Consanguinidade		
Não	9980	99,2
Sim	82	,8
Risco aumentado para malformação congénita		
Não tem	9903	98,4
Tem risco	159	1,6

5.2 ANÁLISE BIVARIÁVEL.

Tabela 6 - Risco aumentado para malformação congénita

	Não tem		Tem risco		Sig.
	N	%	N	%	
Etnia					.702
Africano	43	97,7%	1	2,3%	
América Sul	77	100,0%	0	0,0%	
Caucasiano	9751	98,4%	158	1,6%	
Leste asiático	8	100,0%	0	0,0%	
Outro	12	100,0%	0	0,0%	
Sul asiático	12	100,0%	0	0,0%	
Outras	107	97,3%	3	2,7%	
Naturalidade					.533
Portuguesa	9674	98,4%	155	1,6%	
Brasileira	122	99,2%	1	0,8%	
Outras	107	97,3%	3	2,7%	
Diabetes mellitus					1.000
Não	9880	98,4%	159	1,6%	
Sim	23	100,0%	0	0,0%	
Epilepsia					1.000
Não	9851	98,4%	159	1,6%	

Sim	52	100,0%	0	0,0%	
Doença tiroideia					.021*
Não	9531	98,5%	147	1,5%	
Sim	372	96,9%	12	3,1%	
Medicação					.516
suplementos da gravidez	8741	98,4%	140	1,6%	
medicamentos por complicação da gravidez	247	99,2%	2	0,8%	
Outras medicações	915	98,2%	17	1,8%	
Fumo					.544
Não	8337	98,4%	132	1,6%	
Sim	1142	98,1%	22	1,9%	
Ex-fumadora	424	98,8%	5	1,2%	
Álcool					.533
Não	9161	98,4%	145	1,6%	
Sim	742	98,1%	14	1,9%	
Consanguinidade					.140
Não	9824	98,4%	156	1,6%	
Sim	79	96,3%	3	3,7%	
Gravidezes					.001***
Uma gravidez	4594	98,9%	52	1,1%	

Duas gravidezes	3377	98.4	54	1.6	
Três gravidezes	1383	97.8	31	2.2	
Quatro ou mais gravidezes	549	96,1	22	3.9	
Número de abortos					.001***
Nenhum aborto	7873	98,7	102	1,3	
Um aborto	1600	97,6	39	2,4	
Dois ou mais abortos	430	96,0	18	4,0	
Número de partos anteriores					.114
Nulíparas	5386	98,6	74	1,4	
Primíparas	3732	98,2	68	1,8	
Multíparas e grandes múltiparas	785	97,9	17	2,1	
Idade da mãe					.001***
Até 34 anos	6879	99%	70	1%	
≥ 35	3024	97,1%	89	2,9%	
IMC					.388
Baixo peso	272	99,6%	1	0,4%	
Normo peso	6063	98,3%	103	1,7%	
Sobrepeso	2428	98,5%	38	1,5%	
Obeso	1140	98,5%	17	1,5%	

* $p \leq .05$; ** $p \leq .01$; *** $p \leq .001$

5.3 REGRESSÃO LOGÍSTICA

Tabela 7 - Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	61,987	5	,000***
	Block	61,987	5	,000
	Model	61,987	5	,000

*** $p \leq .001$

Tabela 8 - Sumário do modelo

Step	-2 likelihood	LogCox & Snell Square	RNagelkerke Square	R
1	1572,430	,006	,041	

Tabela 9 - Teste de Hosmer e Lemeshow

Step	Chi-square	df	Sig.
1	,926	3	,819

Tabela 10 - Coeficientes

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Doença tiroideia (sim)	,628	,307	,041*	1,875	1,026	3,424
Consanguinidade (sim)	,999	,598	,095	2,716	,841	8,774
Idade ≥ 35 anos	,948	,165	,000***	2,581	1,867	3,566
Número de abortos			,001***			
Um aborto	,478	,193	,013*	1,613	1,105	2,353
Dois ou mais abortos	,886	,265	,001***	2,424	1,441	4,078
Constante	-4,747	,130	,000	,009		

* $p \leq .05$; ** $p \leq .01$; *** $p \leq .001$

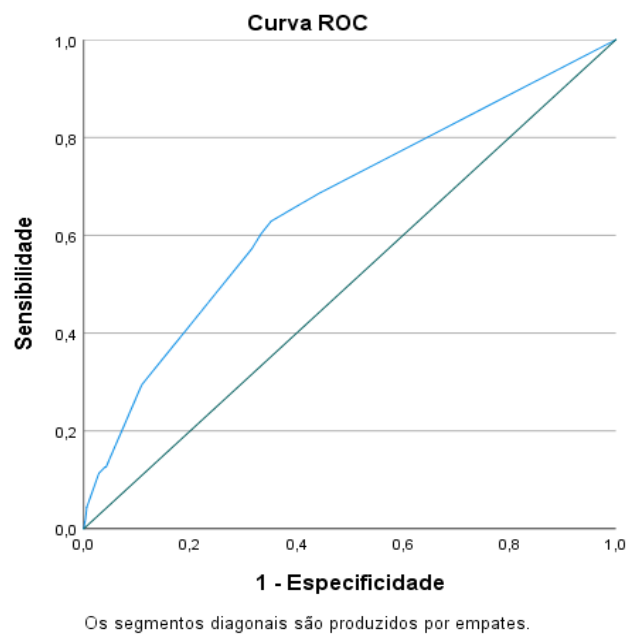


Tabela 11 - Área sobre a curva

			95% intervalo de confiança	
Área	E. padrão	V. P	Limite inferior	Limite superior
,659	,023	,001	,613	,704

6. DISCUSSÃO

O presente estudo observou que entre 10.062 mulheres grávidas que estavam sendo seguidas, apresentavam frequência de 159 mulheres correspondente a 1.6% de risco aumentado para malformação congénita no Diagnóstico Pré-natal do serviço de obstetrícia do Hospital Senhora de Oliveira de Guimarães durante o período compreendido entre 2017 a 2021. A maioria desta grávidas encontrava-se no escalão etário até 34 anos (66.9%), era de nacionalidade portuguesa (97.7%), de etnia caucasiana (98.5%) e tinha Índice de Massa Corporal Normal (61.3%). A comorbilidade mais frequente era a doença tiroideia (3.8%). As fumadoras representavam 11.6% e as grávidas com hábitos de consumo de álcool 7.5% e quase metade já tinha tido uma gravidez (46.2%).

Pesquisas em todo o mundo mostraram que a prevalência de anomalias congênitas no nascimento varia muito de país para país, variando de 1.07% no Japão a 4.3% em Taiwan, país com maior prevalência³⁷.

As diferenças observadas na prevalência de defeitos congênitas em diferentes países e nos estudos podem ser atribuídas as diferenças entre populações a diferentes definições de defeitos congênitas, diferentes métodos e diferentes períodos de tempo ³⁷.

A percentagem de 1.6 observado no nosso estudo, acabou por ser uma frequência esperada, pois, apesar de ser diferente dos valores de alguns estudos, veio confirmar a maioria de outros estudos anteriores, como por exemplo: num estudo realizado no Brasil, foram notificados 819.018 nados vivos no município de São Paulo no período de 4 anos de estudo, dos quais 14.657 (1,6%) tiveram algum tipo de anomalia congénita¹². Ainda um outro estudo realizado na Etiópia revela que 1,61% dos bebês tinham anomalias congênitos entre 19.650 bebês nados vivos durante o período do estudo⁴⁸.

Em outras situações, a prevalência de anomalias congênitas na Dinamarca é de aproximadamente 3%, quase o dobro da percentagem encontrado no nosso estudo^{13,36}.

Um outro estudo iraquiano apresentou um prevalência de anomalias de 0,69% que é uma percentagem muito inferior ao nosso estudo⁵¹. A EUROCAT ((European Surveillance of Congenital Anomalies)) que é a rede de registos populacionais de anomalias congénitas na Europa, registou uma prevalência total de anomalias 2,39 % entre 2003–2007⁵², enquanto que num estudo Etíópico, vinte e cinco estudos em 9 países mostraram que a prevalência combinada de defeitos congênitos foi de 2,04%⁴⁸. Num estudo na Arábia Saudita, a

prevalência nos dados de anomalias congénitas foi de 4,12%⁵³ sendo a percentagem muito mais alta que a do nosso estudo.

O nosso estudo identificou também os factores mais frequentemente associados a este risco aumentado para malformação congénita, em causa: a idade materna avançada, doença tiroidea, número de abortos anteriores e eventualmente consanguinidade.

Estes factores, para além da consanguinidade que é a nível da sugestão ($p < .10$), demonstraram ser estatisticamente significativos quando se compara com aquelas mulheres grávidas atendidas no mesmo serviço que não apresentaram estas características.

Os factores identificados que mais se associaram (idade materna avançada, doença tiroidea, número de abortos anterior e consanguinidade sugestiva), apenas confirmaram os resultados apresentados nos estudos anteriores.

Por exemplo, num estudo realizado na China, o aumento da idade materna estava associado às anomalias congénitas, em que a proporção aumentou 85,68%, passando de 8,52% em 2013 para 15,82% em 2017^{34,35}.

Também um outro estudo que apesar de ter desenho diferente por se tratar da revisão sistemática feita na República de Coreia e publicada em fevereiro de 2022, concluiu que embora com a evidência de qualidade muito baixa, as mulheres na faixa etária materna mais avançada tiveram maior probabilidade de ter filhos com anomalias congénitas em comparação com aquelas da faixa etária mais baixa²¹, algo coincidente com o nosso estudo.

No Brasil, verificou-se que a idade das mães com filhos portadores de síndrome de Down é significativamente mais elevada do que a de mães com filhos saudáveis.

Um estudo publicado no European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology no ano de 2020, demonstrou que gravidezes complicadas por malformações congénitas fetais em pacientes com história de abortos foram significativamente associadas à doença trombofílica materna e defeitos congénitos prévios o que coincide com o nosso estudo que demonstra que um número maior de abortos anteriores está entre factores que mais se associa ao risco aumentado para malformação congénita¹⁹.

Quanto à consanguinidade, de acordo com um estudo publicado em dezembro de 2011 da universidade de Califórnia São Francisco, embora com um desenho diferente (revisão sistemática sobre - Consanguinity and the Risk of Congenital Heart Disease)³⁶, demonstrou que os resultados sugerem que o risco de cardiopatia congénita está aumentado nas uniões consanguíneas nas populações estudadas, principalmente no nível de primos em primeiro

grau e mais próximos, pelo que coincide com o nosso estudo no que refere consanguinidade como um dos factores que mais se associa ao risco aumentado para malformação congénita.

O resultado da associação das mulheres com doença tiroidea com risco aumentado para malformação congénita, não se conseguiu determinar exatamente se essa associação se deve a doença tiroidea ou à medicação para disfunção tiroidea.

Quando se trata de número de abortos anteriores, não há dados tipo de abortos espontâneos, se provocados por causa medica ou voluntários, por gravidez indesejada, pelo que há necessidade de criar um registo para tal.

A confirmação deste factores antes mencionados e sua associação com risco aumentado para malformação congénita, deveriam servir como base para proposta para um estudo mais aprofundado.

No nosso estudo, entre os factores analisados como a índice de massa corporal, ser portadora de doenças crónicas como diabetes e epilepsia, consumo de tabaco ou de álcool, não revelaram associação significativa ao risco aumentado para malformações congénitas.

Da mesma forma que muitos dos estudos, o nosso também apresentou limitações. Em princípio pretendia-se fazer um estudo de caso e controlo, mas, como não se podia aceder a algumas variáveis ou mesmo não foi possível, como antecedentes de anomalias congénitas, alguns medicamentos associados a malformações congénitas (metformina, misoprostol e acido retinóico) e Infeções congénitas (Sífilis, toxoplasmose e rubéola), tivemos que adaptar a este desenho de estudo.

Mas na verdade, quando se trata de infeções congénitas, parece não haver explicações tratando-se de um país “desenvolvido” com cuidados de saúde acessíveis e gratuitas com um programa de vigilância pré-natal de longa data.

Por outro lado, verificou-se que as mulheres com doença tiroidea apresentaram mais risco aumentado para malformação congénita, mas, não foi possível inferir se a causa é pela doença ou pela terapêutica para a disfunção tiroidea.

Alguns estudos sugerem que certas doenças maternas e exposições pré-natais a toxinas ou drogas terapêuticas são reconhecidas como fatores de risco¹⁰.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou uma importante frequência de risco aumentado para malformações congénitas de 159 (1.6%) entre 10.063 mulheres grávidas seguidas no diagnóstico pré-natal do serviço de obstetrícia do hospital da Senhora da Oliveira de Guimarães, e constatou que os factores mais associados ao risco aumentado para malformações congénitas foram a idade materna, doença tiroidea, historia previa de abortos e eventualmente a consanguinidade.

As mulheres com doença tiroideia, quando comparadas com as que não têm, apresentam uma probabilidade significativamente mais elevada de terem risco aumentado para malformação congénita.

À medida que aumenta a idade aumenta o risco para malformação congénita. As mulheres com um aborto, dois ou mais abortos quando comparadas com as que não tiveram abortos, apresentam uma probabilidade significativamente mais elevada de terem risco aumentado para malformação congénita. O odds de uma mulher com Doença tiroideia ter risco aumentado para malformação congénita é 87.5% superior ao de uma mulher sem doença tiroideia. O OR de uma mulher com consanguinidade ter risco aumentado para malformação congénita é acrescido em 2.7 vezes em comparação com uma mulher sem consanguinidade.

Uma mulher ter idade igual ou superior a 35 anos aumenta o odds em 2.58 vezes.

O facto de uma mulher ter doença tiroidea aumenta o odds de risco aumentado para malformação congénita em 1.88. Uma mulher ter feito um aborto aumenta risco de malformação em 1.6. Uma mulher ter tido 2 ou mais aborto, aumenta risco de malformação em 2.4 vezes.

Apesar de não ser estatisticamente significativo, a consanguinidade sugere um aumento do odds do risco para malformação congénita de 2.7.

8. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

A vigilância e avaliação epidemiológica das anomalias congênitas de uma forma rigorosa, poderá ajudar a direcionar e melhorar as políticas de prevenção e rastreamento de anomalias congênitas em nossa população.

As prevenções das anomalias congênitas deverão não só continuar a ser feita em três níveis, mas também ser de forma mais rigorosa, em que a prevenção primária ocorre principalmente no período pré-concepcional e consiste em evitar a doença, reduzindo a susceptibilidade ou a exposição ao fator de risco. A prevenção secundária realizada no pré-natal e com o objetivo de evitar a evolução e sequelas da doença através da detecção precoce e tratamento oportuno e a prevenção terciária realizada no pós-natal objetivando evitar as complicações da doença através da reabilitação e correção adequadas.

Há uma necessidade de continuamente fornecer informações de saúde para a comunidade sobre como prevenir a ocorrência de anomalias congênitas e há uma necessidade de melhorar a qualidade do acompanhamento pré-natal, bem como a suplementação de ácido fólico principalmente por meio de fortificações de alimentos.

As contribuições deste estudo relacionam-se com o conhecimento de fatores associados ao risco aumentado de anomalias congênitas e subsídios para melhor planejamento dos cuidados de saúde, com foco no feto sem risco e seus pais. As Malformações congênitas têm ganho cada vez mais importância devido à alta taxa de morbimortalidade.

Algumas crianças necessitam de tratamento cirúrgico imediato para aumentar suas possibilidades de sobrevivência e muitas necessitam de reabilitação prolongada, às vezes por toda a vida. Destaca-se a importância dos períodos pré-concepcional e pré-natal como dos fatores preventivos contra malformações congênitas e morte perinatal.

Muitas drogas consideradas “simples” podem ter efeito teratogênico. Teratogênio é qualquer substância que, estando presente no organismo materno durante a gestação, produz alterações de estrutura ou função no feto. Por isso, o ideal é que a mulher portadora da gravidez não utilize nenhuma droga durante a gravidez ou só o faça com expressa autorização médica.

Há casos em que a grávida não pode deixar de fazer medicações durante o período em causa, como medicações para epilepsia e diabetes, por exemplo, mas esses casos devem ser acompanhados de perto pelo ginecologista/obstetra.

É de extrema importância passar informação sobre o prejuízo que algumas substâncias como álcool e fumo podem acarretar para as vidas dos pequenos que são aportados nos ventres das mães de modo que as mães se abstenham totalmente de álcool e de fumo. As mulheres grávidas devem evitar todas as situações que a exponham às toxinas ambientais, evitar as infecções virais, vacinar-se antes de engravidar e tomar as doses recomendadas de ácido fólico.

A identificação dos fatores de risco é de grande importância para a efetiva aplicação de medidas preventivas para reduzir sua carga. Salienta-se a necessidade do planejamento de medidas na área da saúde materna e infantil, com foco na alocação de recursos para a prevenção de anomalias congênitas, tanto primária (educação em saúde e pré-natal adequado com ampla cobertura) secundária e terciária (organização de redes de referência).

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bremm JM, Cardoso-Dos-Santos AC, Magalhães VS, et al. Anomalias congênitas na perspectiva da vigilância em saúde: compilação de uma lista com base na CID-10. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2020;29(5):e2020164. doi:10.1590/S1679-49742020000500015
2. Dolk H, Loane M. A prevalência de anomalias congênitas na Europa. Published online 2010:349–364. doi:10.1007/978-90-481-9485-8
3. Mcneese ML, Selwyn BJ, Duong H, Canfield M, Waller DK. The association between maternal parity and birth defects. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2015;103(2):144–156. doi:10.1002/bdra.23360
4. Stélio de Sousa VR, Henrique Gadelha F, Francisco;, Queiroga Souto R, Rego de F, Xavier de França ARIS. Malformaciones Congénitas Y Factores De Riesgo Materno En Campina Grande — Paraíba. *Rev da Rede Enferm do Nord.* 2000;11(2):27–36. <http://www.redalyc.org/html/3240/324027970003/>
5. Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalência De Anomalias Congênitas E Fatores Associados Em Recém-Nascidos Do Município De São Paulo No Período De 2010 a 2014. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(1):33–38. doi:10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00002
6. Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(SUPPL. 1):25–29. doi:10.3109/14767058.2012.664943
7. Martini J, Bidondo MP, Duarte S, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Argentina. *Salud Colect.* 2019;15:1–11. doi:10.18294/sc.2019.1863
8. Braz P, Machado A, Dias CM, et al. Risco fetal de anomalias congénitas com base na idade materna em Portugal Materiais e Métodos. 2011;96:2011. http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1258/1/posterCSP_RENAC_Ac por idade materna_2012.pdf
9. Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence TT - Esposizione ambientale e individuale e rischio di anomalie congenite: una rassegna delle evidenze epidemiologiche recenti.

Epidemiol Prev. 2018;42(3-4 Suppl 1):1–34.

10. Zegkos T, Ntiloudi D, Giannakoulas G. Parental alcohol exposure and congenital heart diseases in offspring: A causal link with controversial evidence. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(4):407–409. doi:10.1177/2047487319877705
11. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015;58(12):674–680. doi:10.1016/j.ejmg.2015.11.003
12. Willian H, Silva L, Garcia L, De P. Prevalence of Congrnital Anomalies and Their Associated factors in newborns in the city of Sau pauloo from 2010 To 2014. Published online 2017.
13. Tayebi N, Yazdani K, Naghshin N. The prevalence of congenital malformations and its correlation with consanguineous marriages. *Oman Med J.* 2010;25(1):37–40. doi:10.5001/omj.2010.9
14. Groisman B, Bermejo-Sánchez E, Romitti PA, et al. Join World Birth Defects Day. *Pediatr Res.* 2019;86(1):3–4. doi:10.1038/s41390-019-0392-x
15. Taye M, Afework M, Fantaye W, Diro E. Acesso livre Fatores associados a anomalias congênitas em Adis Abeba e na região de Amhara , Etiópia : um estudo de caso-controle. Published online 2018:1–11.
16. Bower CI, Lester-Smith D, Elliott EJ. Congenital anomalies - Why bother? *Med J Aust.* 2010;192(6):300–301. doi:10.5694/j.1326-5377.2010.tb03525.x
17. 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):257–261. doi:10.1111/j.1365-2214.2006.00720.x
18. Co0 H, Brownell MD, Ruth C, Flavin M, Au W, Day AG. Interpregnancy Interval and Congenital Anomalies: A Record-Linkage Study Using the Manitoba Population Research Data Repository. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2017;39(11):996–1007. doi:10.1016/j.jogc.2017.04.039
19. Visconti D, Neri C, De Santis M, et al. Recurrent miscarriage and fetal congenital malformations: Is there a neglected causal association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;248:233–237. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.03.016

20. Ahn D, Kim J, Kang J, Kim YH, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(5):484–498. doi:10.1111/aogs.14339
21. Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol*. 2017;34(3):217–222. doi:10.1055/s-0036-1585410
22. Goetzinger KR, Shanks MAL, Odibo AO, Macones GA, Cahill MAG. Idade Materna Avançada e o Risco de Anomalias Congênitas Maiores. 2016;1(212).
23. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):102–111. doi:10.1016/j.siny.2017.11.005
24. Chen I, Jhangri GS, Chandra S. Relationship between interpregnancy interval and congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):564.e1-564.e8. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.002
25. Jemal S, Fentahun E, Oumer M, Muche A. Predictors of congenital anomalies among newborns in Arsi zone public hospitals, Southeast Ethiopia: a case-control study. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):1–9. doi:10.1186/s13052-021-01093-6
26. Chen Z, Li S, Guo L, Peng X, Liu Y. Prenatal alcohol exposure induced congenital heart diseases: From bench to bedside. *Birth Defects Res*. 2021;113(7):521–534. doi:10.1002/bdr2.1743
27. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(4):809–823. doi:10.1093/humrep/det455
28. Nielsen CH, Larsen A, Nielsen AL. DNA methylation alterations in response to prenatal exposure of maternal cigarette smoking: A persistent epigenetic impact on health from maternal lifestyle? *Arch Toxicol*. 2016;90(2):231–245. doi:10.1007/s00204-014-1426-0
29. Rogers JM. Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res*. 2019;111(17):1259–1269. doi:10.1002/bdr2.1550
30. Forest S, Priest S. Intrauterine Tobacco Smoke Exposure and Congenital Heart

Defects. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016;30(1):54–63.

doi:10.1097/JPN.0000000000000153

31. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: Cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ.* 2017;357:1–8. doi:10.1136/bmj.j2563
32. Werler MM, Guéry E, Waller DK, Parker SE. Gastroschisis and cumulative stressor exposures. *Epidemiology.* 2018;29(5):721–728. doi:10.1097/EDE.0000000000000860
33. Ahn D, Kim J, Kang J, Kim YH, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(5):484–498. doi:10.1111/aogs.14339
34. Li ZY, Chen YM, Qiu LQ, et al. Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns: A retrospective hospital-based study. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1). doi:10.1186/s13052-019-0635-9
35. Liang Z, Wang Y, Kuang Y. Live-birth outcomes and congenital malformations after progestin-primed ovarian stimulation in maternal endometriosis. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:5459–5467. doi:10.2147/DDDT.S263138
36. Shieh JTC, Bittles AH, Hudgins L. Consanguinity and the risk of congenital heart disease. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158 A(5):1236–1241. doi:10.1002/ajmg.a.35272
37. Aloui M, Nasri K, Ben Jemaa N, et al. Congenital anomalies in Tunisia: Frequency and risk factors. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(8):651–655. doi:10.1016/j.jogoh.2017.05.006
38. Adane F, Seyoum G. Prevalence and associated factors of birth defects among newborns at referral hospitals in Northwest Ethiopia. *Ethiop J Heal Dev.* 2018;32(3).
39. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(3):182–192. doi:10.1016/j.siny.2007.01.017
40. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: Diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014;34(13):1246–1253. doi:10.1002/pd.4467
41. Martha WF Rac 1, Paula A Revell 2 CSE 3. Sífilis durante a gravidez: uma ameaça

evitável à saúde materno-fetal. *Am J Obs Gynecol*. Published online 2017.
doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1052

42. Hospitalar C, Ave A. Protocolos de Atuação em Obstetrícia.
43. Yosr Boudaouara 1, Karim Aoun 2 1, Rania Maatoug 2, Olfa Souissi 2, Aida Bouratbine 2 1 RBA 1 2. No Title. *Am J Trop Med Hyg*. Published online 2018.
doi:10.4269/ajtmh.17-0580
44. FRCOG OBN 1; MAB 2; JCK 3; Infecção por citomegalovírus na gravidez - Uma atualização. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. Published online 2021.
doi:10.1016/j.ejogrb.2020.12.006
45. Li X, Liu GY, Ma JL, Zhou L. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: A meta-analysis. *Clinics*. 2015;70(6):453–459. doi:10.6061/clinics/2015(06)12
46. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):337–341.
doi:10.1210/jc.2010-0652
47. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, Luoma K. Congenital malformations and maternal occupation in Finland: Multivariate analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1981;35(1):5–10. doi:10.1136/jech.35.1.5
48. Adane F, Seyoum G. Artigo original Prevalência e fatores associados de defeitos congênitos entre recém- nascidos em hospitais de referência no noroeste da Etiópia. Published online 2017:1–7.
49. 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
50. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 SUPPL.):101–111. doi:10.1177/15648265080292s114
51. Taboo ZA-A. Prevalence and Risk Factors for Congenital Anomalies in Mosul City. *Iraqi Postgrad Med J*. 2012;11(4):13.
52. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:349–364. doi:10.1007/978-90-481-9485-8_20

53. Kurdi AM, Majeed-Saidan MA, Al Rakaf MS, et al. Congenital anomalies and associated risk factors in a Saudi population: A cohort study from pregnancy to age 2 years. *BMJ Open*. 2019;9(9):1–14. doi:10.1136/bmjopen-2018-026351

10. ANEXOS