



FATORES GENÉTICOS: PREVALÊNCIA DE MORTALIDADE NEONATAL E ANOMALIAS CONGÊNITAS.

Daniele Araújo Campos¹, Maria do Socorro Rocha Melo e Peixoto², Bartolomeu Garcia de Souza Medeiros³, Valeska Silva Lucena⁴

RESUMO

As anormalidades congênitas representam um grupo complexo e heterogêneo de alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal, podendo ser causados por mutações gênicas, cromossômicas ou de herança multifatorial, devido ao contato fatores químicos, físicos ou biológicos que acarretam tais mutações. Objetivou-se avaliar o perfil epidemiológico de malformações congênitas e sua influência na mortalidade neonatal na cidade de Campina Grande (PB). Trata-se de um estudo descritivo, documental, com abordagem qualitativa e quantitativa que seguiu todas as recomendações da resolução 466/12 tendo sido aprovado com o nº do CAAE: 51552315.1.0000.5187. A pesquisa foi realizada no departamento de epidemiologia da secretaria municipal de saúde de Campina Grande. Foram incluídos laudos médicos e prontuários contendo diagnóstico de anomalias congênitas do ano de 2014. A prevalência de óbitos por anomalias congênitas foi igual a 3,8% por 1.000 nascidos vivos ou natimortos. Dado inferior foi apresentado pela prevalência de nascidos vivos (n=7) equivalente a 1,1 por 1.000 nascidos vivos. As malformações mais comuns entre os natimortos (n=26) e recém-nascidos (n=7) foram às cardiopatias (n=4, 12,1%), hidrocefalia (n=4, 12,1%), hérnia diafragmática pulmonar (n=3, 9,1%), doença renal e displasia pulmonar (n=2, 6,1%). As múltiplas malformações foram prevalentes entre os casos de óbito (n=4, 15,4%). As malformações congênitas têm ganhado cada vez mais importância devido à alta taxa de morbimortalidade. Existem diversos fatores envolvidos, dentre eles os genéticos são os de maior prevalência. Se faz necessário o acompanhamento constante destes casos, além de novos estudos buscando-se conhecer suas possíveis causas e evitar novos casos.

Palavras-chave: Malformações congênitas. Mortalidade Infantil. Epidemiologia.

ABSTRACT

Congenital abnormalities represent a complex and heterogeneous group of functional or structural abnormalities of fetal development, and may be caused by gene mutations, chromosomal or multifactorial inheritance due to contact chemical, physical or biological factors that cause such mutations. This study aimed to evaluate the epidemiological profile of congenital malformations and its influence on neonatal mortality in the city of Campina Grande (PB). This is a descriptive study, document, with qualitative and quantitative approach that followed all recommendations of Resolution 466/12 was approved with number of CAAE: 51552315.1.0000.5187. The survey was conducted in the epidemiology department of the municipal health department of Campina Grande. Medical reports and

1: *Bacharel em Biomedicina, Faculdade Maurício de Nassau (FMN) e-mail: danyaraujo1510@gmail.com;*

2: *Doutora em Recursos Naturais – UFCG e Docente da Faculdade Maurício de Nassau /Universidade Estadual da Paraíba- e-mail: socorrorocha.1@hotmail.com;*

3: *Faculdade Maurício de Nassau - e-mail: barto-garcia@hotmail.com*

4: *Doutora em Biotecnologia (UFRPE) e Docente da Faculdade Maurício de Nassau/União de Ensino Superior de Campina Grande (Unesc) - e-mail: valeskasl@hotmail.com*

medical records were included containing diagnosis of congenital anomalies of the year 2014. The prevalence of deaths due to congenital anomalies was equal to 3.8% per 1,000 live births or stillbirths. Lower data was presented by the prevalence of live births ($n = 7$) equivalent to 1.1 per 1,000 live births. The most common malformations among stillbirths ($n = 26$) and infants ($n = 7$) were to heart disease ($n = 4$, 12.1%), hydrocephalus ($n = 4$, 12.1%), pulmonary diaphragmatic hernia ($n = 3$, 9.1%), kidney disease and pulmonary dysplasia ($n = 2$, 6.1%). Multiple malformations were prevalent among the cases of death ($n = 4$, 15.4%). Congenital malformations have gained increasing importance due to the high mortality rate. There are several factors involved, including genetic are the most prevalent. If the constant monitoring of these cases is necessary, and new studies are seeking to know its possible causes and prevent new cases.

Keywords: Congenital malformations. Child mortality. Epidemiology

1 INTRODUÇÃO

A taxa de mortalidade infantil é considerada um importante indicador de saúde, diretamente relacionada às condições de vida do país sendo considerada, portanto, uma questão prioritária para a saúde pública (BRASIL, 2004). Em meados da década de 1980, as taxas de mortalidade infantil passaram a desacelerar, sendo observados 47 casos para cada mil nascidos em 1990, 26,1 em 2000 e 15,3 mortes por mil nascidos vivos no ano de 2011, sendo as regiões Norte e Nordeste as que apresentam as maiores taxas de mortalidade fetal (VICTORA et al., 2008; BRASIL, 2016).

Apesar dos diversos problemas perinatais terem sido beneficiados com as melhorias das políticas e ações de saúde voltadas para a atenção pré-natal, do parto e na proteção da saúde infantil, cerca de 1,4 a 5% dos recém-nascidos no Brasil, são portadores de uma ou mais malformações congênicas (AMORIM *et al.*, 2006; REIS; FERRARI, 2013). As malformações congênicas se encontram entre as principais causas de óbitos infantis nos países desenvolvidos, sendo responsáveis por 20% da mortalidade neonatal e 30 a 50% da mortalidade perinatal (CASTRO; CUNHA; MOREIRA, 2006).

Os distúrbios congênicos representam um grupo complexo e heterogêneo de alterações que podem resultar de mutações gênicas, cromossômicas ou de herança multifatorial, devido ao contato com fatores químicos, agentes físicos ou biológicos, tais como toxoplasmose, rubéola, Zika vírus, dentre outras. As alterações genéticas correspondem a aproximadamente 45% dos casos, podendo ter origem monogênica ou cromossômica (TARARBIT *et al.*, 2011). Em 30% a 50% das gestações ocorrem aneuploidias, sendo as trissomias dos cromossomos 16, 21 e 22, responsáveis por 60% das perdas gestacionais. As trissomias dos cromossomos 13 e 18, embora responsáveis por grande desperdício reprodutivo, também promovem um impacto sobre os nascimentos, pois juntamente com a monossomia do X, síndrome de Turner, estão presentes em 0,3% de todos os nascimentos (WIENER-MEGNAZI *et al.*, 2012).

A prevalência das malformações congênicas muitas vezes é alta devido à falta de informação e de uso de estratégias preventivas. As estas dificuldades se somam a ausência de políticas públicas de saúde eficazes, que envolvam contracepção, imunização contra doenças infectocontagiosas maternas, planejamento familiar, cuidados pré-concepcionais, suplementação vitamínica e realização de diagnóstico pré-natal (KANCHERLA; OAKLEY; BRENT, 2014).

O diagnóstico preciso e precoce das malformações congênicas é pré-requisito

necessário para melhor prognóstico e elaboração de planos de conduta para o lactente afetado (RESTA; MEMO, 2012).

Estudos realizados indicam que com uma base de dados confiável e análise de dados epidemiológicos é possível conhecer a abrangência das malformações congênitas de uma população e a partir disso tomar decisões acertadas em políticas de saúde para a prevenção das anomalias congênitas (BRITO *et al.*, 2010; RAMOS; OLIVEIRA; CARDOSO, 2008). No Brasil, os dados epidemiológicos oficiais referentes às malformações congênitas são escassos e incompletos, o que indica a necessidade do aprimoramento dos sistemas de informações já existentes, assim como, para um maior intercâmbio entre os órgãos oficiais, governamentais e as instituições públicas. Neste sentido, o desenvolvimento do presente trabalho pretendeu avaliar o perfil epidemiológico de malformações congênitas e sua influência na mortalidade neonatal na cidade de Campina Grande- (PB).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no Departamento de Epidemiologia da Secretaria de Saúde do município de Campina Grande/PB. Foram incluídos neste estudo dados de laudos e prontuários médicos, relacionados a anomalias e as mortalidades ligadas a fatores genéticos, no período de Janeiro a Dezembro de 2014 e o índice de mortalidades neonatais. Foram excluídos os prontuários de recém-nascidos e natimortos que não apresentaram diagnóstico de malformações congênitas e os prontuários incompletos

2.1 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Neste estudo 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, indicados em situações específicas durante o acompanhamento na Unidade de Neonatologia. O tipo de defeito congênito foi classificado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID). Para a análise dos documentos os dados foram agrupados em quatro variáveis, quais sejam:

- a) Variáveis sócio-demográficas das mães tais como idade e escolaridade.
- b) Variáveis da gestação: caracterização da gestação (número de gestações e partos, tipo de parto e duração da gestação).
- c) Variáveis relacionadas ao gênero do recém-nascido.
- d) Variáveis relacionadas às malformações: Prevalência das malformações congênitas e taxa de mortalidade neonatal por malformações congênitas.

2.2 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISES DE DADOS

Os dados foram tratados através de operações estatístico-descritivas e analisados com base na bibliografia existente sobre o tema, buscando entender a relação dos fatores genéticos relacionados às anomalias congênitas e as mortalidades neonatais na cidade de Campina Grande (PB). Na presente investigação foram desenvolvidas tabelas e gráficos apontando a prevalência das malformações congênitas e a taxa de mortalidade neonatal durante todo o ano de 2014, enfatizando os dados epidemiológicos potencialmente associados com a taxa de mortalidade neonatal.

As informações transcritas do instrumento de pesquisa foram tabuladas em

planilhas Excel® (*Microsoft Office Excel 2010*) e para fins de análise estatística foi utilizada, a versão 3.5.2 do programa EPI INFO 2010, possibilitando a apresentação da taxa de prevalência do período estudado, distribuição de frequência e percentual de malformações congênitas.

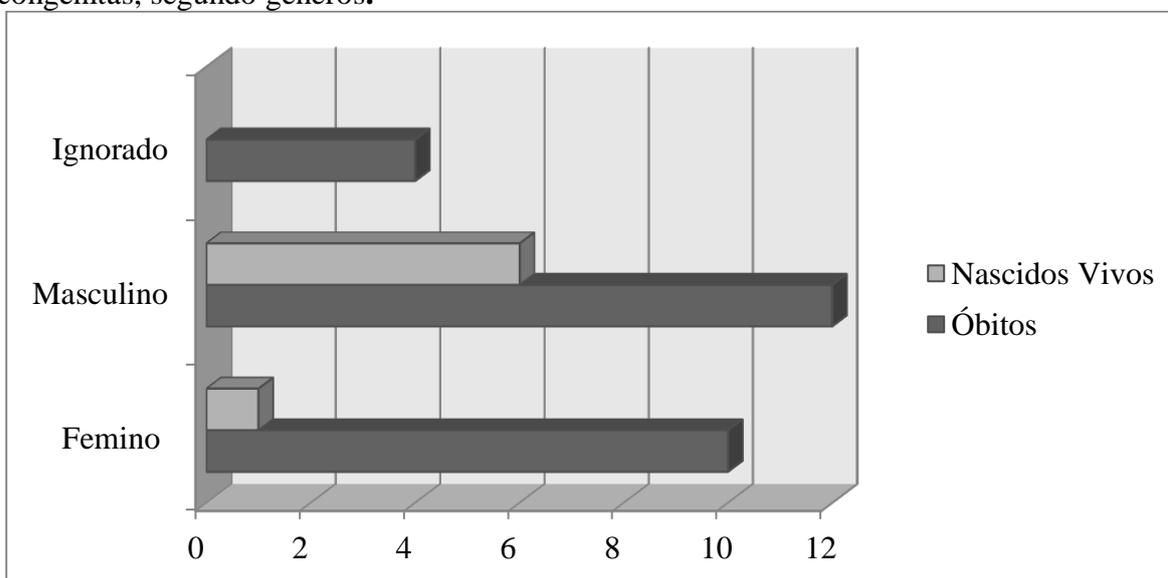
2.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba e aprovado com o número do parecer: CAAE: 51352015.4.0000.5187, respeitando a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS).

3 RESULTADOS

A Prevalência de óbitos por anomalia congênita foi investigada com base em prontuários do Serviço Municipal de Saúde na Cidade de Campina Grande (PB) no ano de 2014. Foram registrados um total de 26 recém-nascidos que vieram a óbito devido a existência de anomalia congênita, correspondendo a taxa igual a 2,6% por cada 1.000 nascidos vivos. Destes, o maior percentual foi do sexo masculino (46%), feminino (38%) e em aproximadamente 15% esta variável, gênero, tinha sido omitido ou não havia sido registrada Figura 1.

Figura 1 Relação entre o Número de Casos de óbito e Nascidos Vivos com anomalias congênitas, segundo gêneros.



A taxa de mortalidade infantil no Brasil vem diminuindo, entretanto na região Nordeste esta taxa tem sido maior do que nas regiões Sul e Sudeste. Esta tendência que vem sendo observada devido as contribuição das afecções perinatais e malformações congênitas como causas de óbitos pós-neonatal, em decorrência do maior investimento e do acesso à assistência para gestantes e recém-nascidos de alto risco, com aumento da sobrevivência dessas crianças no período neonatal (BRASIL, 2016).

A prevalência apresentadas para o número de óbitos (0,38%) por anomalias congênitas foi inferior a outro estudo desenvolvido no município de Campina Grande/PB (0,7%) (BRITO *et al.*, 2010). A taxa de prevalência de nascidos vivos diagnosticados com anomalias foi 0,11% menor que o dado de 1,2% apresentado em São Paulo (MENDES *et al.*, 2015) e o de 0,49% registrados no Estado do Maranhão (RODRIGUES *et al.*, 2014).

Diversos autores identificaram a prevalência fetal do gênero masculino (BARROS *et al.*, 2012; FONTOURA; CARDOSO, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2014).

Todas as mães apresentaram idade inferior a 40 anos com média equivalente a 26,5 anos de idade e quanto à escolaridade, 38,5% das parturientes cursaram até o Ensino Médio, seguido pelo Ensino Fundamental II (30,8%) (Tabela 1).

Tabela 1. Análise da Escolaridade, Tipo de Parto e Número de Partos segundo Idade Materna das mães de Recém-Nascidos que vieram a óbito.

Variável		Idade Materna (anos)						
		18-21	22-24	25-27	28-30	31-33	34-36	37-39
Escolaridade	Analfabeta	2	--	--	--	--	--	--
	Fundamental I	--	--	2	--	--	--	1
	Fundamental II	1	--	--	1	1	--	1
	Ensino Médio	1	3	3	1	--	--	--
	Ensino Superior	--	4	1	--	2	1	--
Tipo de Parto	Vaginal	3	3	3	2	1	--	1
	Cesáreo	1	4	3	--	2	1	1
Nº de Partos	1	1	3	2	--	2	--	--
	2	--	--	1	--	--	1	1
	3	3	3	1	--	--	--	--
	Mais que 4	--	1	1	2	1	--	1

Os dados referentes à média da idade das genitoras corroboram com outros estudos, que apontam uma variação na idade média entre 25 e 30 anos (BARROS *et al.*, 2012; BRITO *et al.*, 2010; FONTOURA; CARDOSO, 2014; MENDES *et al.*, 2015). Quanto à escolaridade a maioria apresentava de oito a onze anos de estudo, sendo que tal estatística vai a favor de alguns estudos (FONTOURA; CARDOSO, 2014; MENDES *et al.*, 2015) e contra a outros que apontam a menor escolaridade das parturientes (BRITO *et al.*, 2010). A maior escolaridade materna beneficia o conhecimento sobre os fatores de risco capazes de afetar o embrião/feto durante o período gestacional, estimulando a demanda ativa dos profissionais de saúde no sentido da promoção e prevenção de agravos ao potencial humano em formação (SOUZA *et al.*, 2010).

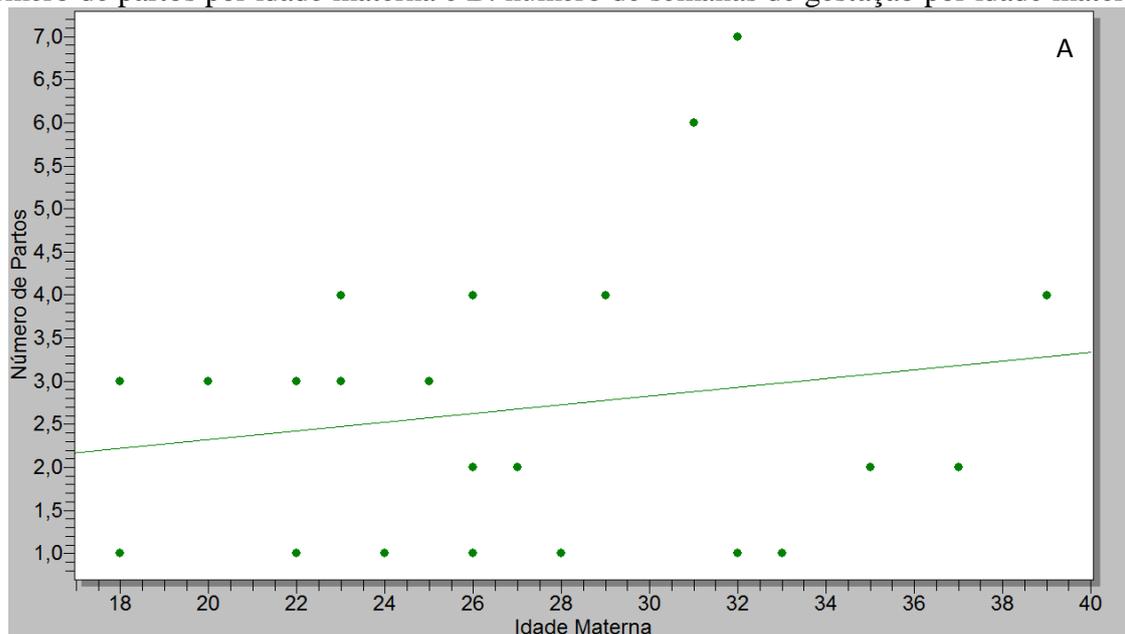
Em relação às variáveis gestacionais, a média de semanas de gestações aproximou-se das informações fornecidas por outras pesquisas. (37- 41 semanas) (BRITO *et al.*, 2010; CRISTOVAM *et al.*, 2013; FONTOURA; CARDOSO, 2014; MENDES *et al.*, 2015). Segundo o tipo de Parto, os dados entre cesáreo e vaginal foram próximos (BRITO *et al.*, 2010). Os óbitos, predominaram, em gestão primigesta (RODRIGUES *et al.*, 2014) ou com até três.

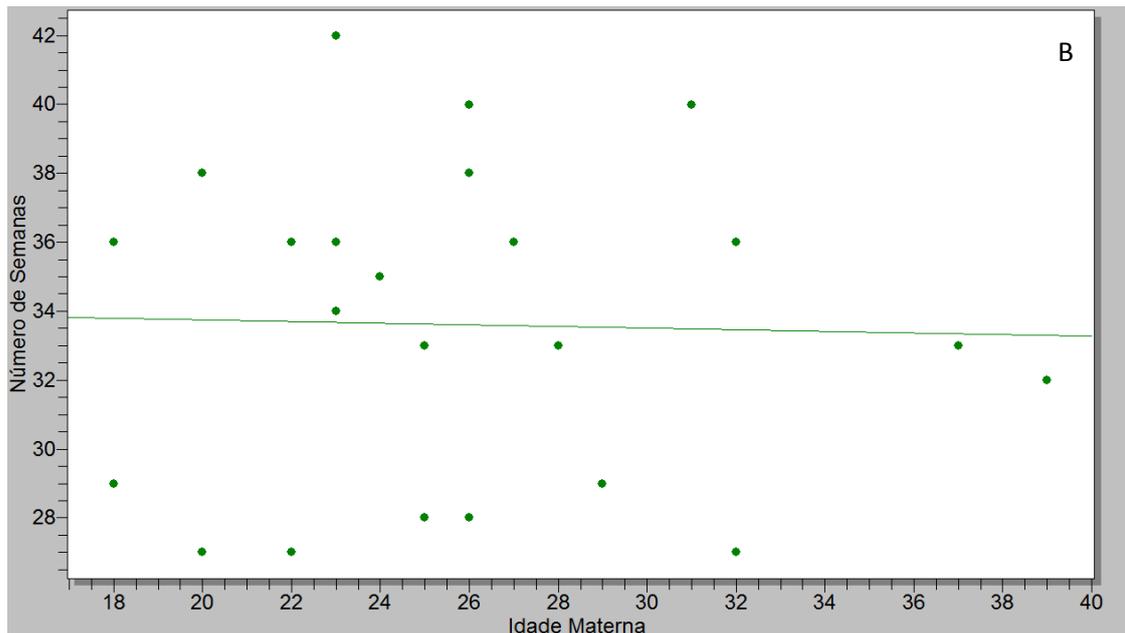
Segundo as variáveis gestacionais, o tipo de Parto Vaginal (50,0%, n=13) e Cesáreo (46,2%, n=12) foram equivalentes quantitativamente, sendo que, em um caso foi ignorado o tipo. O número de partos médios e a média da idade gestacional foi igual a 2,6 e 34,0, respectivamente. 30,8% das parturientes eram primigestas.

No teste ANOVA verificou-se homogeneidade na variância entre os tipos de partos, porém não houve associação estatisticamente significativa com a idade materna (P-value = 0,9684).

Considerando o modelo de regressão linear no gráfico de dispersão (Gráfico 1) utilizando como variável de saída (Y) o número de partos e como variável independente (X) a idade materna, a correlação entre essas variáveis foi positiva (ou seja, quanto maior a idade materna, maior o número de partos). O coeficiente de correlação foi igual a $r^2=0,03$ (Gráfico 1- A). Ao trocar a variável de saída (Y) pelo número de semanas de gestação e como variável independente (X) a idade materna, a correlação entre essas variáveis foi negativa (ou seja, quanto maior a idade materna, menor a idade gestacional). O coeficiente de correlação foi igual a $r^2=0,00$ (Gráfico 1-B).

Gráfico 1. Gráfico de Dispersão segundo variável independente (X), idade materna, e variáveis independentes (Y), número de partos e número de semanas. A: Correlação entre o número de partos por idade materna e B: número de semanas de gestação por idade materna.

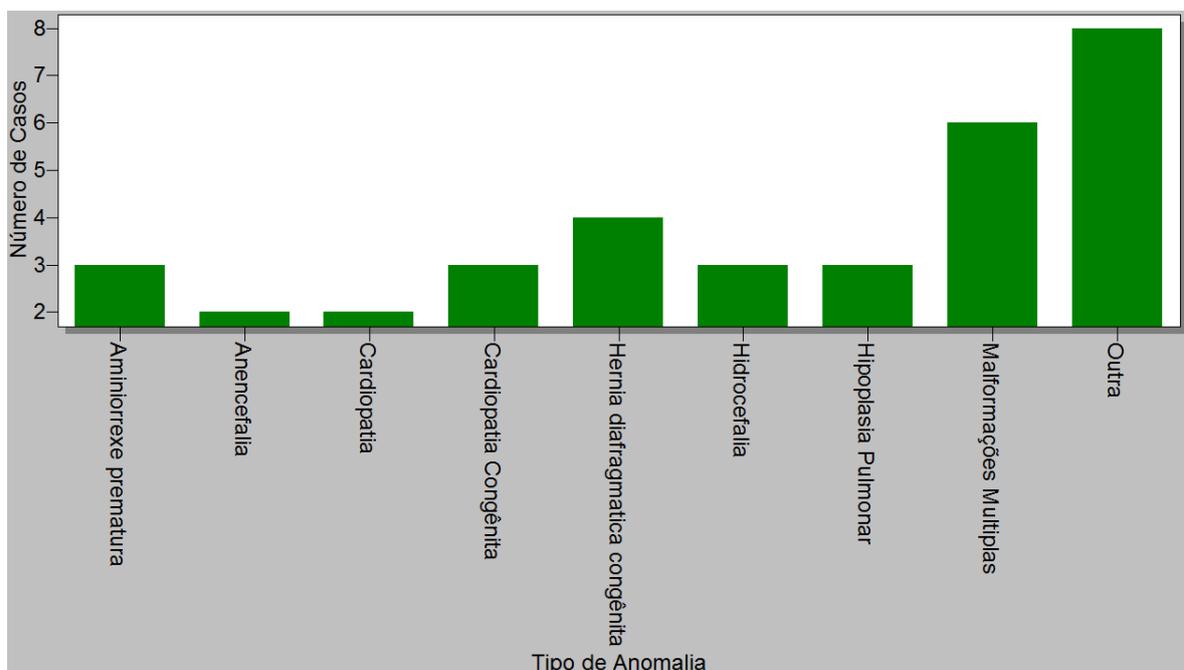




A: Correlação positiva e B: correlação negativa

Segundo Gráfico 2, as malformações mais comuns entre os natimortos (n=26) e recém-nascidos (n=7) foram às cardiopatias (n=4, 12,1%), hidrocefalia (n=4, 12,1%), Hérnia Diafragmática pulmonar (n=3, 9,1%), Doença renal e displasia pulmonar (n=2, 6,1%). As múltiplas malformações foram prevalentes entre os casos de óbito (n=4, 15,4%).

Gráfico 2. Relação entre o número de casos e o tipo de anomalia.



*Outras: Síndrome de Down, Aferesio Renal, Síndrome de Hellp, Síndrome de Vecerl, entre outras.

Conforme a CID-10, as categorias de malformações congênicas que mais prevaleceram foram Q33.6 (hipoplasia e displasia do pulmão), Q03 (Hidrocefalia congênita) e Q89.7 (Malformações congênicas múltiplas), totalizando 34,5% dos casos de óbito. O número de natimortos do gênero masculino correspondeu a 46,2% (n=12) e do gênero feminino a 38,5% (n=10), sendo que para quatro casos essa variável foi omitida (ignorada).

Para Brito *et al* (2010) as anomalias congênicas mais comuns foram pés tortos, anencefalia, hidrocefalia, Síndrome de Down e lábio leporino. Para Fontoura et al (2014) ao avaliarem prontuários de 159 neonatos malformados na cidade de Fortaleza, Nordeste do Brasil, prevaleceram recém-nascidos do sexo masculino 85 o que correspondeu a 53%, deste 91, (57%) vieram a termo e se sobressaíram malformações do sistema nervoso central e osteomuscular .

As Cardiopatias corresponderam a (15,4%), de prevalência de óbito, valores elevados considerando cidade do Sul do Brasil como Paraná (7,72%) sendo o registro mais comum o sopro cardíaco não especificado (CID-10 R01.1) (CRISTOVAM *et al.*, 2013). Para Araújo *et al* (2014) dos 70 857 nascimentos consecutivos analisados, o diagnóstico de Cardiopatias Congênicas foi relatado em 290, e o tipo do defeito foi determinado em 232. O risco de prematuridade em neonatos com cardiopatia congênita é duas vezes maior em recém-nascidos com doença arterial coronariana em comparação com as demais anomalias congênicas (LAAS *et al.*, 2012).

Quanto as categorias de malformações congênicas, conforme a CID-10 prevaleceram hipoplasia e displasia do pulmão, hidrocefalia congênita e Malformações congênicas múltiplas. Entretanto, para Fontoura e Cardoso (2014) verificou-se maior prevalência de malformações do Sistema Osteomuscular e SNC.

Um das limitações desse estudo consistiu na não inclusão de variáveis pertinentes, tais como dados sócio demográficos não mencionados sobre a mãe (renda e estado civil), idade paterna, escore de Apgar, consultas no Pré-Natal, hábitos maternos (etilismo, alcoolismo e consumo de medicamentos) e uso de ácido fólico durante a gravidez, havendo, portanto necessidade, da continuação do mesmo para uma investigação mais ampla.

Esse estudo reforça a necessidade de capacitação e maior atenção no preenchimento dos dados da declaração de nascidos vivos e de óbitos, com o intuito de obter mais detalhes dos dados epidemiológicos dos recém-nascidos e natimortos com anomalias congênicas, além da identificação das possíveis causas, contribuindo para o planejamento da assistência materno-infantil, por meio da melhoria da qualidade do acesso de mulheres e dos recém-nascidos nos serviços especializados.

4. CONCLUSÃO

No presente estudo apontou-se a faixa de idade materna de 18 e 39 anos como as mais acometidas por recém-nascido ou natimortos com malformações congênicas e que 38,5% das parturientes cursaram apresentaram baixa taxa de escolaridade, o que pode estar interferindo na conscientização das boas práticas de saúde ou no acompanhamento pré-natal. Dentre as malformações destacam-se a cardiopatia e a hidrocefalia. Evidenciou-se também que quanto maior a idade materna, maior o número de partos.

As Malformações congênicas têm ganhado cada vez mais importância devido à alta taxa morbimortalidade. Algumas crianças necessitam de tratamento cirúrgico imediato para aumentar suas chances de sobrevivência e muitos necessitam de reabilitação prolongada, às vezes por toda a vida.

Destaca-se a importância do pré-natal como um fator preventivo contra malformações congênitas e morte perinatal. 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 malformações congênitas, tanto primária (educação em saúde e pré-natal adequado com ampla cobertura) secundária e terciária (organização de redes de referência).

REFERÊNCIAS

AMORIM, M.M.R; VILELA, P.C; SANTOS, A.R.V.D et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade escola do Recife. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. v.6 , 2006.

ARAUJO, J. S. S; RÉGIS, C. T; GOMES, R. G. S; SILVA, C. S; ABATH, C. M. B; MOURATO, F. A; MATTOS, S. S. Cardiopatia Congênita no Nordeste Brasileiro: 10 Anos Consecutivos Registrados no Estado da Paraíba, Brasil. **Revista Brasileira de Cardiologia**. v 27, n 1, p. 13-19, 2014.

BARROS, M.L; FERNANDES, D.A; MELO, E.V; PORTO, R.L.S; MAIA, M.C.A; GODINHO, A.S; FERRÃO, T.O; PEREIRA, C.U. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Revista Radiologia Brasileira**, v.45, n.6, p.309–314, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. **Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS - Departamento de Informática do SUS /**Indicadores e dados básicos – Brasil 2012**. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

BRITO, V.R.S; SOUSA, F.S, GADELHA, F.H; REGO, A.R.F; FRANÇA, I.S.X. Malformações congênitas e fatores de risco materno em Campina Grande — Paraíba. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v.11, n.2, p.27-36, 2010.

CASTRO, M.L.S; CUNHA, C.J; MOREIRA, P.B. Frequência das malformações múltiplas em recém nascidos na cidade de Pelotas-Rio Grande do Sul-Brasil, e fatores sócio-demográficos associados. **Cadernos de Saúde Pública**. v.22, n.5, p.1009-15.

CRISTOVAM, M.A.S; PAVESI, J; BRESOLIN, A.C; CÂMARA, J.P.P; PLEWKA, A.C.L; SEKI, H.S. et al. Prevalência de desordens cardiológicas em uma UTI Neonatal. **Revista do Médico Residente de Curitiba**, v.15, n.4, p. 272-282, 2013.

FONTOURA, F.C; CARDOSO, M.V.L.M. Associação das malformações congênitas com variáveis neonatais e maternas em unidades neonatais numa cidade do Nordeste brasileiro. **Texto e Contexto em Enfermagem**, Florianópolis, v. 23, n.4, p. 907-14, 2014.

KANCHERLA, V; OAKLEY, G.P.JR; BRENT, R.L. Urgent global opportunities to prevent birth defects. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v.19, n.3, p.153-

60, 2014.

LAAS, E; LELONG, N; THIEULIN, A; HOUYEL, L; BONNET, D; ANCEL, P; et al. Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. **Pediatrics**, v.130, n.4, p.e829-e837, 2012.

MENDES, C.Q.S; AVENA, M.J; MANDETTA, M.A; BALIEIRO, M.M.F.G. Prevalência de nascidos vivos com anomalias congênitas no município de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Enfermagem Pediátrica**, v.15, n.1, p 7-12, 2015.

RAMOS A.P; OLIVEIRA M.N.D; CARDOSO J.P. Prevalência de Malformações Congênitas em Recém-Nascidos em Hospital da Rede Pública. **Revista Saúde. com**, v.4, n.1, p. 27-42, 2008.

RESTA, N; MEMO, L. Chromosomal microarray (CMA) analysis in infants with congenital anomalies: when is it really helpful? **The Journal of Maternal-Fetal e Neonatal Medicine**. V.25, n.4, p.124-126, 2012.

RODRIGUES, L.S; LIMA, R.H.S; COSTA, L.C; BATISTA, R.F.L. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online], v.23, n.2, p. 295-304, 2014.

SOUZA, F.S; BRITO, V.R.S; MEDEIROS, F.A.L; COURA, A.S. GADELHA, F.H.A, FRANÇA I.S.X. Incidência de malformação congênita e atenção em saúde nas instituições de referências. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 11, n.4, p.29-37, 2010.

TARARBIT, K; HOUYEL, L; BONNET, D. et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. **European Heart Journal**. v.32, n.4, p.500–508, 2011.

VICTORA, C.G; AQUINO, E.M.L; LEAL, M.C. et al. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. **The Lancet**. p.32-46, 2011.

WIENER-MEGNAZI, Z; AUSLENDER, R.; DIRNFELD, M. Advanced paternal age and reproductive outcome Asian **Journal of Andrology**. V.14, n.1, p. 69–76, 2014.