



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ESTUDO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA PARTICIPANTE DO ECLAMC - ESTUDO
COLABORATIVO LATINO-AMERICANO DE MALFORMAÇÕES
CONGÊNITAS**

Gustavo Henrique Torraca Lorangeira

Rio de Janeiro

Julho de 2023



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ESTUDO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA PARTICIPANTE DO ECLAMC - ESTUDO
COLABORATIVO LATINO-AMERICANO DE MALFORMAÇÕES
CONGÊNITAS**

Gustavo Henrique Torraca Larangeira

Dissertação de mestrado
apresentada à Pós-graduação em
Pesquisa Aplicada à Saúde da
Criança e da Mulher como parte
dos requisitos para obtenção do
título de Mestre.

Orientador : Juan Clinton Llerena Junior

Co-orientadora : Maria Auxiliadora Monteiro Villar

Rio de Janeiro

Julho de 2023

Larangeira, Gustavo Henrique Torraca.

Estudo as anomalias congênitas em um centro de referência participante do ECLAMC - Estudo latinoamericano de malformações congênitas / Gustavo Henrique Torraca Larangeira. - Rio de Janeiro, 2023.

74 f.; il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2023.

Orientador: Juan Clinton Llerena Junior.

Co-orientadora: Maria Auxiliadora Monteiro Villar.

Bibliografia: f. 60-65

1. Defeitos congênitos. 2. Polimalformados. 3. Necropsias. 4. Registro. 5. ECLAMC. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Este projeto foi idealizado pelos meus orientadores, Juan Clinton Llerena Júnior e Maria Auxiliadora Monteiro Villar conscientes da importância da vigilância epidemiológica dos defeitos congênitos.

Aos Professores Doutores que compuseram a banca examinadora, agradeço pela contribuição e disponibilidade.

À minha mãe, Regina por todo o apoio na confecção deste trabalho e em todas as etapas da minha vida. Assim como meus avós (em memória) Dylson e Lourdes, que sempre estiveram presentes na minha vida.

À Dalva, agradeço por todo companheirismo e paciência neste momento e em tantos outros momentos importantes na minha vida.

À minha filha Diana, meu maior orgulho, agradeço por ser a minha motivação para concluir o mestrado.

À todos os colegas do Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida, Anneliese Barth, Patricia Correia e Dafne Horovitz, Lúcia Moraes, Elenice Bastos, Carlos Fonseca, Anna Luiza Serrão, Ingrid Lima e as secretárias Luciana e Zuleide.

À equipe do Departamento de Anatomia Patológica do IFF, em especial à Dra Heloisa Novaes Machado por todos os ensinamentos durante meu período de iniciação científica.

Resumo

Introdução: Os defeitos congênitos (DC) estão presentes em 4% dos nascimentos; e, podem se manifestar de diversas formas, de acordo com a etiologia do DC, os órgãos acometidos e a gravidade das anomalias. Programas de vigilância epidemiológica, como o Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênicas (ECLAMC), são importantes ferramentas para o entendimento dos agentes envolvidos neste processo. A partir destes, é possível inferir fatores de risco associados, etiopatogênias; assim como, definir ou sugerir uma etiologia para os DC. Tal análise possibilita a adoção de medidas de prevenção, o acompanhamento clínico dos pacientes acometidos e, não menos importante, o aconselhamento genético das famílias. O Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), como integrante do ECLAMC e Serviço de Referência para Doenças Raras na cidade do Rio de Janeiro (Brasil), possui ampla experiência na identificação e acompanhamento dos pacientes com anomalias congênicas. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico epidemiológico dos neonatos com DC no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019. **Metodologia:** Estudo transversal dos recém-nascidos (RN) com DC avaliados pelo programa ECLAMC no IFF no período de 2018 a 2019. A análise baseou-se na revisão do banco de dados do ECLAMC, fichas clínicas, fotografias e prontuários médicos. **Resultados:** Ocorreram 2123 nascimentos neste período no IFF, sendo detectados 443 (20,9%) casos com DC, destes 297 nascidos vivos (67,0%), 78 neomortos (17,6%) e 68 natimortos (15,3%). Dados maternos e familiares: 86 casos (19,4%) com idade materna superior ou igual à 35 anos, 83 casos (18,7%) com idade materna inferior a 20 anos e 108 casos (24,3%) com história familiar de DC. Doenças agudas na gestação: infecções do trato urinário: 123 casos (27,7%), metrorragia: 112 (25,2%), hipertensão arterial 66 casos (14,8%). Teratógenos: etilismo em 103 casos (23,2%), tabagismo 53 (11,9%). Entre os grupos etiopatogênicos: malformação isolada 110 casos (24,8%), disrupção 94 casos (21,2%), síndrome reconhecível 84 casos (18,9%), sequência malformativa 72 casos (16,2%), associação malformativa casos inconclusivos 53 casos

(11,9%), associação malformativa preferencial 5 casos (1,1%) displasia 15 casos (3,3%), defeitos da gemelaridade 8 casos (1,8%), defeitos do campo do desenvolvimento 1 caso (0,2%) e deformações 1 caso (0,2%). **Conclusão:** Os achados demonstram uma alta prevalência de DC no período de 2018 a 2019 no IFF; e, sugerem a contribuição de fatores ambientais e genéticos específicos na gênese destas anomalias, principalmente: infecções do trato urinário, metrorragia, etilismo, tabagismo, idade parental e história familiar. A partir dos dados extraídos deste estudo é possível traçar o perfil epidemiológico dos RN nascidos no IFF e de suas mães, e recomendar medidas de vigilância epidemiológica para os DC.

Palavras-chave: defeitos congênitos; polimalformados; necropsias; registro; ECLAMC

Abstract

Introduction: Congenital defects (CD) are present in 4% of births and can manifest in different ways, according to the etiology of the CD, the systems affected and the severity of the anomaly. Epidemiological studies, such as the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC), are important tools for understanding the agents involved in this process. From these analyses, it is possible to identify associated risk factors, the etiopathogenesis and propose etiological factor associated to CD. Such analysis enables the adoption of preventive measures, adequate clinical follow-up of affected patients and genetic counselling for families. The Fernandes Figueira National Institute of Health for Women, Children and Adolescents (IFF), as a member of ECLAMC and a Reference Center for Rare Diseases in the city of Rio de Janeiro (Brazil), has extensive experience in the identification of congenital anomalies. **Objective:** To evaluate the clinical epidemiological profile of births with CD from January 2018 to December 2019. **Methodology:** Cross-sectional study of newborns (NB) with CD evaluated by the ECLAMC program in (IFF) during the period 2018-2019. The analysis was based on a review of clinical databases, clinical records, photographs and medical records. **Results:** There were 2123 births, with 443 (20,9%) cases of CD being detected, of which 297 (67,0%) were born alive, 78 (17,6%) were stillborn and 68 (15,3%) were stillborn. Maternal and family data: 86 cases (19.4%) with maternal age greater than or equal to 35 years, 83 cases (18.7%) with maternal age less than 20 years, and 108 cases (24.3%) with a family history with DC. Acute diseases during pregnancy: urinary tract infections: 123 cases (27.7%), metrorrhagia 112 (25.2%), arterial hypertension 66 cases (14.8%). Teratogens: alcohol exposure in 103 cases (23.2%), smoking 53 (11.9%) cases. Among the etiopathogenic groups: isolated malformation 110 cases (24.8%), disruption 94 cases (21,2%), recognizable syndromes 84 cases (18.9%), malformative sequence 72 cases (16.2%), random malformative association 53 cases (11.9%), preferential malformative association 5 cases (1,1%), dysplasia 15 cases (3.3%), birth defects

associated to twinning 8 cases (1.8%), developmental field defects 1 case (0.2%), and deformations 1 case (0,2%). **Conclusion:** The findings of our analysis demonstrates a high prevalence of CD in the births during the period 2018-2019 in the IFF, suggesting the contribution of specific environmental and genetic factors in the genesis of these anomalies, mainly: urinary tract infections, metrorrhagia, alcohol exposure, smoking, parental age, and familial history. Based on the data extracted from this study, it is possible to trace the epidemiological profile of births born in the IFF and their mothers, and recommend epidemiological surveillance measures for CD.

Keywords: birth defects; polymalformed; autopsies; record; ECLAMC

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Dados dos RN avaliados (n= 443).....	28
Tabela 2 - História familiar e gestacional (n=443)	28
Tabela 3 - Grupos etiopatogênicos (n=443).....	29
Tabela 4 - Tempo médio de internação	30
Tabela 5 - Defeitos congênitos mais comuns por grupo etiopatogênico.....	32
Tabela 6 - Etiologia dos defeitos congênitos por grupo etiopatogênico.....	33
Tabela 7 - Etiologia dos defeitos congênitos no total da amostra	33
Tabela 8 - História familiar e gestacional nas malformações isoladas.....	34
Tabela 9 - História familiar e gestacional nas interrupções	35
Tabela 10- História familiar e gestacional nas síndromes reconhecíveis	37
Tabela 11 - História familiar e gestacional nas sequências malformativas.....	40
Tabela 12 - História familiar e gestacional nas associações preferenciais	42
Tabela 13 - História familiar e gestacional nos casos inconclusivos.....	43
Tabela 14 - História familiar e gestacional nas displasias	44
Tabela 15 - História familiar e gestacional nos defeitos de campo do desenvolvimento	46
Tabela 16 - História familiar e gestacional nas deformações	47
Tabela 17 - História familiar e gestacional nos defeitos da gemelaridade.....	48

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos grupos etiopatogênicos (n=443).....	29
Gráfico 2 - Taxa de mortalidade entre os grupos etiopatogênicos.....	30
Gráfico 3 - Tempo Médio de internação nos grupos etiopatogênicos.....	31
Gráfico 4 - Etiologia dos defeitos congênitos.....	34

Lista de Figuras

Figura 1- Série de casos de complexo limb-body-wall	36
Figura 2 - Série de casos de síndrome de Edwards.....	38
Figura 3 - Série de casos de síndrome de Patau	39
Figura 4 – Série de casos de síndrome de Turner	39
Figura 5 - Série de casos de sequência do oligoâmnio.....	41
Figura 6 - Série de casos de displasia esquelética: (da esquerda para a direita) síndrome Costela curta – polidactilia, displasia campomélica, displasia tanatofórica tipo I, atelosteogênese tipo II e osteogênese imperfeita tipo II	45

Lista de Siglas e Abreviaturas

- DC - Defeito Congênito / Defeitos Congênitos
- ECLAMC - Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas
- IFF - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
- RN - Recém nascidos
- NGS - Sequenciamento de nova geração
- DFTN - Defeitos de fechamento do tubo neural
- ICBDSR - International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

Sumário

AGRADECIMENTOS.....	II
Lista de Tabelas.....	VII
Lista de Gráficos.....	VIII
Lista de Figuras.....	VIII
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	IX
Introdução.....	11
Justificativa:.....	12
Objetivos.....	13
Objetivo Geral.....	13
Objetivos Específicos:.....	13
Hipótese.....	13
Referencial teórico.....	14
Metodologia.....	25
Resultados.....	27
Discussão.....	49
Conclusão:.....	59
Referências bibliográficas:.....	60
Anexos.....	66
Anexo 1 - Aprovação no comitê de ética em pesquisa do IFF.....	66
Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	69
Anexo 3 – Ficha Clínica ECLAMC.....	74

Introdução

Os defeitos congênitos (DC) são anomalias estruturais ou funcionais presentes ao nascimento que interferem na capacidade física, cognitiva ou no bem-estar de um indivíduo. Estas anomalias podem ser evidentes ao nascimento ou se manifestar mais tardiamente, inclusive na idade adulta.

No ano de 2007, o Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida foi integrado ao programa Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas (ECLAMC); programa observacional em base hospitalar do monitoramento dos defeitos congênitos ao nascimento. Todos os pacientes nascidos vivos ou natimortos com peso maior ou igual à 500 gramas exibindo DC foram inseridos no banco de dados do ECLAMC de acordo com o manual operacional após o preenchimento da ficha clínica padronizada e da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pela genitora.¹

Nestes 15 anos, recém nascidos com anomalias congênitas foram avaliados logo após o nascimento e seguidos ambulatorialmente visando o manejo clínico e, posteriormente, o aconselhamento genético apropriado às famílias.

O projeto ECLAMC teve início em 1967 na cidade de Buenos Aires, Argentina, a partir de um projeto desenvolvido pelo Ministério da Saúde do país em resposta ao número alarmante de bebês com malformações congênitas decorrentes do uso materno de talidomida para o tratamento de enjoo matinal.²

Inicialmente, o programa baseava-se apenas na identificação etiológica para a prevenção das anomalias congênitas na cidade argentina. Com o decorrer do tempo, se converteu em um sistema integrado de vigilância epidemiológica dos DC na América Latina, englobando unidades hospitalares em todos os países sul-americanos, além de Costa Rica e República Dominicana.³

Trata-se de um programa de pesquisa clínica e epidemiológica das anomalias do desenvolvimento nos hospitais latino-americanos. O ECLAMC é uma modalidade de estudo tipo caso-controle, que se baseia no preenchimento de uma ficha clínica padronizada de qualquer DC e a coleta de informações de cada caso e seu controle caracterizado como o nascimento subsequente do mesmo sexo sem DC. Os dados extraídos do ECLAMC foram utilizados para a publicação de mais de 250 artigos científicos.²

O presente estudo descreve os DC e os fatores de risco associados nos pacientes nascidos no IFF a partir do programa ECLAMC no período 2018-2019.

Justificativa:

O aprimoramento da assistência pediátrica e dos cuidados perinatais nas últimas décadas modificaram o perfil epidemiológico da mortalidade infantil no mundo. Particularmente, a alta mortalidade causada pelas doenças infecciosas diminuiu a partir do maior controle destas. As patologias tratáveis ou preveníveis deram lugar aos distúrbios neonatais relacionados à prematuridade, à assistência pré-natal e ao parto, e às malformações congênitas, o que trouxe maior visibilidade aos DC na perspectiva da saúde pública e, conseqüentemente vários estudos sobre o tema.⁴

No Brasil, os DC são a segunda causa de óbito em crianças menores que um ano de idade, enquanto nos países desenvolvidos, já representam a principal causa de óbito nesta população.⁵

O IFF atua na promoção de saúde da mulher, da criança e do adolescente. Trata-se de um centro terciário com infraestrutura voltada para a aplicação de cuidados de alta complexidade no atendimento às gestantes e crianças com doenças crônicas e anomalias congênitas, sendo oficializado junto ao Ministério da Saúde como o primeiro Serviço de Referência para as Doenças Raras no Estado do Rio de Janeiro (Portarias GM/MS nº 199/2014 & nº 3.123/2016). O hospital possui departamentos de obstetrícia, medicina fetal, radiologia pediátrica, genética médica com laboratórios de citogenética e medicina genômica, assim como ambulatórios direcionados para o seguimento dos pacientes com DC e aconselhamento genético pré e pós natal, neonatologia com berçários de alto risco e risco intermediário com um grande

número de leitos, departamento de cirurgia pediátrica com UTI neonatal cirúrgica, anatomia patológica com ampla experiência em patologia feto-placentária e um acervo de mais de 5000 necropsias catalogadas, além de equipe multidisciplinar com psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e assistentes sociais.

Os programas de vigilância epidemiológica como o ECLAMC contribuem para o entendimento dos DC, sua etiologia, frequência e fatores de risco envolvidos. Todo este processo contribui para fortalecer as políticas públicas de prevenção, diagnóstico e tratamento dos DC. Um exemplo da aplicabilidade dos estudos epidemiológicos neste campo foi a suplementação alimentar com ácido fólico na prevenção dos defeitos de tubo neural.⁶

Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar o perfil clínico epidemiológico dos nativos e natimortos com DC no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019 no IFF.

Objetivos Específicos:

- a) Descrever os defeitos congênitos entre os nativos e natimortos no IFF;
- b) Agrupar os DC descritos no banco de dados do ECLAMC em grupos etiopatogênicos;
- c) A partir das necropsias feto placentárias e dos exames genéticos realizados no período descrever os grupos para DC isolado e DC associado como os polimalformados natimortos e neomortos;
- d) Identificar eventuais fatores de risco associados aos defeitos congênitos nos recém-nascidos em cada grupo;
- e) Definir a taxa de mortalidade neonatal para cada grupo;
- f) Determinar o tempo médio de internação em cada grupo.

Hipótese

- a) É possível, a partir dos resultados deste estudo, definir o padrão dos DC presentes nos neonatos nascidos no IFF.
- b) A análise dos dados desta pesquisa possibilita identificar os mecanismos de produção dos defeitos congênitos e separá-los em grupos etiopatogênicos, mesmo em um grupo tão heterogêneo.

- c) A análise do banco de dados do ECLAMC do IFF permite definir, ou ao menos sugerir a etiologia das síndromes malformativas e melhorar a precisão do aconselhamento genético.

Referencial teórico

A morfogênese é um processo que envolve a interação sequencial ou simultânea de múltiplos eventos histofisiológicos a nível celular e molecular, incluindo migração e agregação celular, interação entre tecidos adjacentes, atuação de forças mecânicas e secreção hormonal. Qualquer interferência nesta cadeia complexa de eventos pode resultar em uma anomalia estrutural, bioquímica ou funcional.⁷

A maior parte dos DC ocorre entre a terceira e a oitava semana gestacional, período denominado organogênese, responsável pela formação das principais estruturas fetais. Enquanto as doenças monogênicas e as anomalias cromossômicas possuem origem predominantemente pré-concepcional, a atuação dos fatores ambientais costuma ocorrer após a concepção.⁸

A maioria das anomalias congênitas possui causa multifatorial, em que fatores genéticos e ambientais contribuem para a ocorrência de um DC, como ocorre nos defeitos do tubo neural, fendas labiopalatinas não sindrômicas e cardiopatias congênitas isoladas. Apenas em 10-20% dos pacientes com DC é possível apontar uma etiologia específica.⁹ O estudo de Thoufaly et al. avaliou a presença de DC em 289.365 nascimentos no período de 1972-2012, foram detectados DC em 7020 nascimentos (2,4%), onde foi possível determinar a etiologia em apenas 26,6% dos casos.

Alguns DC são mais prevalentes em um sexo específico. Entre as patologias mais comuns no sexo masculino se encontram: estenose de piloro, doença de Hirschsprung, imperfuração anal, pés tortos, anomalia de Poland, displasia renal multicística unilateral, defeito do septo interventricular, coarctação de aorta, transposição dos grandes vasos, hipoplasia cardíaca esquerda, retorno venoso pulmonar anômalo e estenose / atresia pulmonar.

Enquanto os DC mais comuns no sexo feminino são: atresia de coanas, cisto do colédoco, displasia congênita do quadril, ureterocele, síndrome de

Edwards, defeito do septo interatrial, ducto arterioso patente, anencefalia, meningomielocele e hipotireoidismo congênito.¹¹

Avaliação de um RN com DC

A avaliação de um RN com DC se baseia inicialmente na coleta de história clínica e familiar detalhada seguida por um exame físico minucioso. Este processo deve incluir os passos a seguir.

Realização do heredograma incluindo ao menos três gerações da família e contendo informações sobre consanguinidade, etnicidade, idade parental, paridade e histórico de anomalias congênitas e síndromes genéticas na família.

História gestacional com foco especial nas doenças maternas agudas ou crônicas, metrorragia, uso de medicamentos, exposição a teratógenos como álcool, tabaco ou drogas ilícitas, achados ultrassonográficos e movimentação fetal.

Dados neonatais como tipo de parto, índice de Apgar, idade gestacional, peso, comprimento e perímetro cefálico, necessidade de reanimação e complicações perinatais.

O exame físico deve ser padronizado e idealmente realizado por um dismorfologista. A avaliação possui direção crânio caudal sendo compreendida principalmente por:

- Dados antropométricos: peso, comprimento e perímetro cefálico plotados em curvas padronizadas para a idade gestacional. Em pacientes com displasias esqueléticas a proporção entre segmento inferior e superior pode ser necessária.
- Análise craniofacial e de coluna cervical: tamanho e deformidades do crânio, distâncias intercantal interna, externa e interpupilar, comprimento das fissuras palpebrais, formato nasal, implantação e formato das orelhas, tamanho da boca, integridade do palato, tamanho da língua, gnatismo e tamanho do pescoço.
- Pele, membros, tórax e coluna vertebral: deformidades de tórax e coluna, distância entre os mamilos, coloração do cabelo, presença de

pelos corporais, pigmentação da pele, padrão ungueal, anomalias em membros, dermatóglifos e padrão articular.

- Genitália: tamanho do pênis, presença de testículos em bolsa escrotal, descrição da vulva e clitóris, implantação do ânus. Em casos de genitália ambígua devem ser utilizados termos genéricos como fálus e saliências labioescrotais para a descrição das estruturas genitais. Abdome: visceromegalias, integridade da parede abdominal, hérnias
- Sinais neurológicos: desenvolvimento muscular e tônus, reflexos e movimentos anormais

A investigação inicial dos DC pode abranger os seguintes exames: tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio, fundoscopia, ecocardiograma, ultrassonografia de abdome e vias urinárias e radiografias dos segmentos corporais, a depender de cada caso individual. Exames laboratoriais como: triagem metabólica para erros inatos do metabolismo, enzimas hepáticas e musculares, sorologias e eletrólitos podem ser utilizados em situações específicas.

Os exames genéticos são empregados para a elucidação diagnóstica e consequente manejo clínico de casos com provável etiologia genética. A escolha do exame é baseada na história clínica do paciente, no estudo do heredograma e no exame físico.

A análise cromossômica por microarray se baseia na comparação do DNA do paciente com um DNA referência a partir da hibridização genômica. Esta técnica permite a detecção de alterações no número de cópias em diversas regiões cromossômicas simultaneamente, o que corresponde às microdeleções e microduplicações. O exame também revela áreas cromossômicas com perda de heterozigose e dissomia uniparental. Atualmente, o microarray é a primeira linha de investigação para pacientes com anomalias congênitas múltiplas, substituindo o cariótipo em banda G e o FISH.¹² . No Brasil, a avaliação inicial dos DC ainda é realizada a partir do cariótipo.

O advento do sequenciamento de nova geração otimizou a investigação das doenças monogênicas, seja a partir de painéis genéticos customizados para patologias como craniossinostoses, displasias esqueléticas e erros inatos do metabolismo, ou através do sequenciamento completo do exoma, o qual possibilita a análise das regiões codificantes de cerca de dezenove mil genes.⁷

A necropsia feto placentária é mais uma importante ferramenta na definição etiopatogênica dos natimortos e neomortos com DC, sobretudo nos casos em que a avaliação clínica inicial foi inconclusiva ou na impossibilidade de realização de exames genéticos diagnósticos. Em um estudo conduzido por Avvad-Portari e Novaes que avaliou as causas de morte em necropsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica do IFF, observou-se que nos períodos de 1953 a 1962 e de 1995 a 2004, os DC estavam presentes em 14% dos casos no primeiro período (1953 a 1962) e em 67% das necropsias no segundo período (1995 a 2004). O exame necroscópico permite a identificação e descrição precisa de anomalias congênicas não detectadas pela ultrassonografia gestacional ou até mesmo por exames de imagem realizados após o nascimento.

Os achados da necropsia contribuem para o reconhecimento de padrões de defeitos congênicos. O Departamento de Anatomia Patológica e o Centro de Genética Médica do IFF promovem reuniões quinzenais a fim de discutir as necropsias realizadas no hospital. A atuação em conjunto de patologistas e geneticistas é fundamental para a categorização dos casos avaliados e para o aconselhamento genético das famílias.

As síndromes genéticas, responsáveis por 15-25% dos DC em nativos, são originadas por anomalias cromossômicas ou doenças monogênicas, as quais possuem heranças autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X. O *imprinting* genômico é um evento epigenético presente em raras síndromes genéticas, onde a expressão gênica está condicionada a sua origem parental. Enquanto a deleção da banda 11 do braço longo do cromossomo 15 de origem paterna resulta na síndrome de Prader - Willi, caracterizada por hipotonia, obesidade e hipogonadismo, a mesma deleção quando possui origem materna, corresponde à síndrome de Angelman, composta por epilepsia, ataxia e risos imotivados. O DNA mitocondrial é

altamente susceptível à ocorrência de mutações e em função da presença de heteroplasmia, as doenças mitocondriais possuem grande variabilidade fenotípica.⁷

Famílias com diagnóstico de doenças genéticas ou histórico de falecimento de um bebê com DC, frequentemente se questionam sobre o risco de recorrência em uma futura gestação. O aconselhamento genético atua na orientação e suporte destas famílias. Portanto, aconselhamento genético é definido como o processo pelo qual pacientes ou familiares em risco de desenvolver uma patologia com potencial caráter hereditário são orientados sobre as consequências da doença, a probabilidade de desenvolvê-la ou transmiti-la e as alternativas para que o risco possa ser prevenido, evitado ou amenizado. Esta orientação também possui um papel educacional que busca auxiliar o indivíduo no entendimento de um distúrbio genético e fornece opções de planejamento familiar.

No caso das patologias com herança genética conhecida, o risco de recorrência é estimado com base no padrão de herança exibido, podendo inclusive ser comprovado por exames genéticos.¹⁴ Contudo, a maior parte dos DC possui origem multifatorial ou desconhecida, o que dificulta o aconselhamento genético pela escassez de dados na literatura. A recorrência de um DC de origem multifatorial é estimada entre 1 a cada 20 a 1 a cada 30 nascimentos.¹⁵

Basso et al. avaliaram a influência dos fatores genéticos e ambientais na recorrência de DC. Entre as 8761 mulheres que apresentaram um filho com DC na primeira gestação, 5,5% também geraram um filho com DC na segunda gestação, sendo que em 1,8% dos casos o DC era semelhante ao reportado anteriormente. Entre as mulheres que trocaram de parceiro, o risco de recorrência para o mesmo DC foi significativamente reduzido e nos casos em que as mulheres possuíam alto poder aquisitivo, o risco de recorrência para DC foi consideravelmente menor, o que pode estar relacionado à melhor assistência no período gestacional e ao acesso a técnicas de medicina reprodutiva.

A prevenção primária dos DC a nível populacional se baseia principalmente no controle dos fatores de risco ambientais. O desenvolvimento

das principais estruturas fetais, período mais susceptível à exposição por teratogênicos, ocorre antes de que a gestação seja diagnosticada, o que representa o principal obstáculo na prevenção das anomalias congênitas. Por esta razão, são adotadas estratégias pré-concepcionais como: vacinação para rubéola, fortificação alimentar com ácido fólico, regulamentação de medicamentos para o uso na gravidez, avaliação da exposição ocupacional ou doméstica e programas de conscientização sobre os riscos do uso de drogas recreativas durante a gestação.¹⁷

A criação de programas de vigilância epidemiológica para os DC iniciou em 1960 após a tragédia da talidomida, onde observou-se um número expressivo de neonatos com anomalias congênitas na Alemanha e em outros países que adotaram o uso da talidomida para o tratamento de enjoos matinais em gestantes.¹⁸

A vigilância epidemiológica e pesquisa dos DC à nível mundial é conduzida pela International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), organização internacional voluntária sem fins lucrativos e afiliada à Organização Mundial da Saúde. A ICBDSR, composta por 42 membros inclusive o ECLAMC, promove a pesquisa e vigilância epidemiológica dos DC a partir do intercâmbio de informações entre os membros com o objetivo de investigar, prevenir e minimizar as consequências destas anomalias.¹⁹

Diversos fatores potencialmente teratogênicos como: etilismo, tabagismo, uso de medicamentos, carência nutricional, comorbidades maternas, idade parental, e predisposição genética interferem no desenvolvimento embrionário e contribuem para um aumento na ocorrência dos DC. Contudo, a determinação da etiologia de um DC pode ser um desafio, pela dificuldade em comprovar a causalidade de um agente específico, sobretudo nos casos em que doenças maternas e exposição à compostos químicos estão presentes. Em cerca de 80% dos medicamentos existentes a teratogenicidade ainda é indefinida.²⁰

Em um estudo conduzido por Feldkamp et al. foram avaliados 5.504 DC e dentre os 1.114 casos nos quais foi possível apontar uma etiologia, 94,4% correspondiam à síndromes genéticas; 4,1% associados à fatores ambientais,

principalmente diabetes gestacional mal controlada e 1,6% secundárias à gemelaridade.

Teratígeno é qualquer substância, patógeno, agente físico ou estado metabólico que comprovadamente, a partir de estudos em humanos e modelos animais, afete o crescimento ou a estrutura do embrião.²⁰ Entre os principais teratógenos, podemos citar: etilismo, tabagismo, medicamentos específicos, o uso de drogas ilícitas, doenças maternas prévias, carência nutricional e contato com agentes infectoparasitários.

Neonatos oriundos de famílias de baixa renda, que frequentemente não possuem saneamento básico, acesso à saúde ou alimentação adequados, estão mais sujeitos à ocorrência de DC por eventos ambientais. O efeito de um teratígeno sobre um embrião é determinado principalmente pelos seguintes fatores:

Período da exposição

A ação de um teratígeno varia conforme o estágio do desenvolvimento fetal. A organogênese, compreendida entre 14 à 61 dias após a concepção, é o período mais susceptível à teratogênese e portanto, apresenta o maior risco de ocorrência de DC. Enquanto que exposições no segundo e terceiro trimestre possuem menor risco.²²

Dose e duração da exposição

A dose e a duração de exposição de um agente teratogênico podem determinar a ocorrência de um DC e a gravidade de sua manifestação. Mesmo drogas com baixo potencial teratogênico, quando administradas em altas doses, podem prejudicar o desenvolvimento embrionário, resultando em um DC.

Susceptibilidade genética

A susceptibilidade à um teratígeno depende do genótipo materno e fetal. Este processo compreende a absorção materna, o metabolismo materno e fetal e a excreção fetal. Sabe-se que polimorfismos maternos estão envolvidos com a ocorrência de DC. Como exemplo podemos citar o maior

risco de fendas orofaciais em gestantes tabagistas que apresentam polimorfismos no gene *TGFA*.⁸

Mecanismo específico para cada agente

A exposição a cada teratogênio está relacionada a um evento patológico específico, entre eles: apoptose celular, alterações no desenvolvimento tecidual como: hiperplasia, hipoplasia ou crescimento assíncrono, distúrbios na diferenciação celular ou em processos morfogenéticos primordiais. Esta exposição provoca malformações, distúrbios funcionais, restrição de crescimento ou até óbito.²²

As anomalias congênitas podem ser classificadas em maiores ou menores. Consideram-se maiores aquelas caracterizadas por alterações estruturais com repercussões clínicas e sociais para os pacientes. Elas podem estar presentes isoladamente ou como um conjunto de anomalias associadas.²³ Sua incidência é maior entre abortos espontâneos, intermediária entre natimortos e menor em nativos, onde é estimada em 2-3% dos recém-nascidos.²⁴ Entre os natimortos, que são definidos como óbitos fetais após as 20ª semana de gestação e anteriores ao nascimento, o número de anomalias maiores é superior ao encontrado nos nativos, como foi observado em um estudo conduzido por Holmes et al. que revelou a presença de malformações em 8,5% dos natimortos autopsiados entre os 1496 analisados. A ocorrência das anomalias maiores também aumenta no primeiro ano de vida, quando malformações ocultas como: cardiopatias congênitas, anomalias do trato urinário e do sistema nervoso central são detectadas.²⁵

Por outro lado, as anomalias menores geralmente não implicam em repercussões clínicas para os pacientes. Não existem critérios estabelecidos que distingam uma anomalia menor de uma variação anatômica. Para Merks et al. esta distinção baseia-se em dois fatores principais: prevalência e implicações clínicas. A prevalência de um evento em uma porcentagem superior à 4% da população, seria indicativa de uma variação anatômica. As anomalias menores estão presentes em 15% dos nascimentos e esta incidência é ainda maior entre os prematuros e RN com crescimento intrauterino restrito. Contudo, duas ou mais anomalias menores não

relacionadas estarão presentes em menos de 5% dos RN podendo chegar a 10% na observação de dismorfologistas experientes. É importante frisar que a existência de uma anomalia menor sugere que uma ou mais anomalias maiores possam estar presentes, assim como padrões de anomalias menores podem indicar síndromes específicas. A maioria dos bebês com 3 ou mais anomalias menores não relacionadas apresenta uma síndrome dismórfica.²³

A diabetes durante a gestação aumenta significativamente o risco de malformações maiores, sobretudo nos casos de diabetes prégestacional e/ou mal controlada. Estudos em humanos e animais comprovam este fato, demonstrando o efeito teratogênico da hiperglicemia.²⁷ O espectro de DC relacionados à diabetes gestacional abrange: cardiopatias congênitas, disgenesia caudal, holoprosencefalia, síndrome faciofemoral, espectro óculoaurículovertebral e os DC relacionados com a associação VACTERL, excetuando-se as malformações traqueoesofágicas.²⁸

A idade materna avançada, definida como gestantes com idade igual ou superior aos 35 anos é sabidamente associada às perdas gestacionais no 1º trimestre e RN com anomalias cromossômicas, sobretudo as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21.²⁹ Tanto a idade materna avançada como a precoce, estão atreladas a um risco elevado para a ocorrência de anomalias congênitas específicas. Como apresentado no estudo de Gill et. al, onde observou-se que gastrosquise, sequência da brida amniótica e retorno venoso pulmonar anômalo foram relacionados à idade materna inferior aos 20 anos; enquanto, cardiopatias, atresia de esôfago, hipospádia e craniossinostose estavam associadas à idade materna igual ou superior aos 40 anos. Além da idade materna, outros fatores como distúrbios da tireoide, diabetes com controle inadequado e anomalias uterinas também contribuem para as perdas gestacionais.³¹

A influência da idade paterna foi consideravelmente menos estudada que a materna, entretanto estudos recentes comprovam sua importância e indicam diversas comorbidades atreladas a ela. O avanço da idade masculina interfere na replicação do DNA durante a espermatogênese, elevando o risco de mutações como pequenas deleções ou inserções. Este fenômeno explica a associação da idade paterna avançada com variantes *de novo* e

consequentemente a ocorrência de doenças autossômicas dominantes esporádicas como acondroplasia, as craniossinostoses sindrômicas: Apert, Crouzon e Pfeiffer e as RASopatias como Noonan e Costello.³²

Oldereid et al. demonstraram a partir de uma metanálise, a associação de idade paterna avançada com esquizofrenia e outros distúrbios psiquiátricos, transtorno do espectro autista, fendas orofaciais, trissomia do cromossomo 21 e natimortalidade.

A endogamia é classicamente associada à ocorrência de deficiência intelectual, epilepsia e distúrbios metabólicos. Mas também é responsável por aumento na incidência de DC, baixo peso ao nascimento e consequentemente, à alta mortalidade perinatal.³⁴

O reconhecimento de um DC auxilia no manejo clínico, prognóstico e melhora a precisão do aconselhamento genético. Esse processo inicia com a determinação do evento etiopatogênico envolvido e os fatores de risco relacionados. Os DC podem se apresentar como: malformação, deformação, disrupção ou displasia.

O termo malformação se refere a uma anomalia congênita não progressiva de um órgão ou segmento corporal, resultante de um defeito embriológico precoce.³⁵ A malformação pode se apresentar de forma isolada ou compondo uma síndrome, a qual pode ser originada por fatores genéticos, exposição à teratógenos ou uma combinação de ambos. Os defeitos de membros, por exemplo, podem estar presentes na síndrome de Holt-Oram, assim como na embriopatia por talidomida.⁷

A deformação pode ser descrita como a distorção no formato ou tamanho de uma estrutura embriologicamente normal por uma força mecânica não disruptiva, extrínseca ou intrínseca. O evento ocorre usualmente após o final da organogênese, sendo que um tecido pode ser permanentemente afetado caso a força mecânica aja durante o período da embriogênese. A limitação do espaço uterino, seja por oligodramnia grave, gestação gemelar, mioma volumoso ou anomalia uterina, é um dos principais fatores causadores de deformações como: assimetria facial, artrogripose e talipes equinovaras.⁷

Disrupção é um evento não progressivo resultante da destruição de um tecido com desenvolvimento embrionário originariamente normal por uma força mecânica destrutiva. O agente destrutivo afeta um tecido ou segmento corporal, o que leva a morte celular e frequentemente à paralisação no desenvolvimento de estruturas adjacentes e à malformações secundárias. Os mecanismos responsáveis por uma disrupção incluem: distúrbios vasculares, forças mecânicas, exposição a teratogênicos, anoxia e infecções.⁷ Diversas alterações morfológicas podem surgir a partir de uma disrupção, tais como alterações no formato ou posição, fusão ou divisão de estruturas e até mesmo destruição completa de um tecido, como observamos na sequência da brida amniótica, onde anéis de constrição podem resultar na amputação de extremidades corporais. A disrupção apresenta uma causa ambiental na maioria dos casos e ocorre como evento esporádico, contudo, já foram descritos casos de recorrência familiar e anomalias genéticas também podem eventualmente ocasionar disrupções.²³

Displasia é um evento dinâmico pré ou pós-natal ocasionado por uma irregularidade no crescimento ou desenvolvimento celular, o qual resulta em uma estrutura anatômica ou função fisiológica anômalas. As displasias são desencadeadas por fatores genéticos, distúrbios metabólicos ou exposição a teratogênicos.⁷ O principal exemplo desta anomalia são as displasias esqueléticas, um grupo heterogêneo de condições genéticas caracterizadas por anormalidades no crescimento, formação e desenvolvimento ósseo e cartilaginoso.³⁶

Estas classificações não são estanques e nem mutuamente excludentes, tendo em vista a sobreposição de anomalias encontrada em muitos casos. Por exemplo, um natimorto com agenesia renal bilateral apresenta, além da malformação principal, alterações por deformação secundárias à oligodramnia como nariz adunco, orelhas com hélices sobredobradas e pés tortos.

Neste estudo, optamos por classificar os RN nos grupos etiopatogênicos a partir do evento primário, sob o ponto de vista do desenvolvimento anatômico. Assim, no exemplo acima o RN seria classificado como uma sequência de malformação, uma vez que o evento primário foi a agenesia renal bilateral (uma malformação) que resultou em adramnia e consequente

deformações dos tecidos frouxos pela pressão exercida sobre eles, sem a proteção do líquido amniótico.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal dos recém-nascidos avaliados pelo programa ECLAMC no IFF durante o período de janeiro 2018 a dezembro de 2019.

O objetivo é descrever os diferentes padrões de anomalias congênitas nos pacientes nascidos no IFF. A metodologia empregada no projeto foi a revisão dos bancos de dados, das fichas clínicas, fotografias e prontuários utilizados no período. A ficha clínica padrão do ECLAMC inclui dados cadastrais e sociodemográficos da genitora; acompanhamento pré-natal e comorbidades como doenças maternas e exposição à teratógenos, história familiar com ênfase na ocorrência de anomalias congênitas, consanguinidade, etnicidade e dados perinatais do RN (anexo 2).

Quanto ao exame de necropsia é importante salientar a especificidade do serviço no IFF. O departamento de Anatomia Patológica do IFF conta com profissionais especializados em patologias perinatais e necropsias feto-placentárias seguindo o protocolo de necropsia recomendado por Potter em seu livro *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*, modificado por Aparecida Garcia que fundou o Departamento de Anatomia Patológica do IFF e implantou no Brasil os estudos de patologia feto-placentária. Em síntese o protocolo seguido envolve documentação fotográfica, documentação radiológica nos casos em que haja desproporção corporal e/ou defeitos de membros, exame macro e microscópico da placenta, descrição de anomalias dismórficas como por exemplo implantação e formato das orelhas, distância interocular, dentre outros, o que pressupõe conhecimento em dismorfologia e embriologia. A descrição detalhada deste protocolo pode ser encontrada em Machado (2012).

Foram incluídos apenas os nascimentos com peso maior ou igual à 500 gramas e que apresentavam DC, detectados no período pré-natal ou neonatal nos anos de 2018 a 2019.

Após a análise, os casos foram alocados nos seguintes grupos etiopatogênicos:

- Grupo I: malformações congênitas isoladas;
- Grupo II: deformações;

Neste grupo serão inseridos apenas casos de deformação por causas extrínsecas ao feto.

- Grupo III: disrupção;
- Grupo IV: displasias
- Grupo V: malformações congênitas múltiplas, divididas em

a) Síndromes reconhecíveis

Neste quesito consideraremos não apenas anomalias maiores, mas também as anomalias menores pois são estas que oferecem o padrão dismorfológico para o reconhecimento de uma síndrome já descrita na literatura.

Desta forma, mesmo que não haja uma anomalia maior o conjunto de anomalias menores sugere um diagnóstico sindrômico.

Por exemplo, um diagnóstico clínico de Síndrome de Down a partir do reconhecimento do padrão de anomalias menores, mesmo que não tenha associado uma anomalia maior tal como uma cardiopatia.

b) Sequências malformativas,

É definida como um conjunto de DC decorrentes de uma anomalia congênita primária.

c) Associações preferenciais,

Definidas como padrões de anomalias congênitas que não possuem uma associação causal em comum, porém ocorrem simultaneamente em uma frequência superior ao que seria considerado ao acaso.

d) Casos inconclusivos

Um conjunto de anomalias congênitas ocorrendo ao acaso.

e) Defeitos do campo do desenvolvimento.

Anomalias em um segmento do embrião devido a alterações relacionadas a um campo morfogênético.

f) Defeitos relacionados à gemelaridade,

Padrões de anomalias congênitas associados a gestações gemelares. Embora muitas destas anomalias possam ser classificadas em outras categorias acima nomeadas, optamos por destacá-las em separado uma vez que a gemelaridade monozigótica por si só representa a anomalia da morfogênese mais observada em humanos.

Por fim os casos foram classificados com base nos achados nos achados clínicos, história familiar e história gestacional em etiologias genética, ambiental e multifatorial.

Aspectos éticos

O termo de consentimento livre e esclarecido do ECLAMC foi assinado por um responsável em todos os pacientes. Assim como os casos submetidos à necropsia receberam consentimento parental. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IFF (CAAE: 59488716.1.1001.5269; 4.148.310). (Anexo 2)

Resultados

A maternidade do IFF durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019 registrou 2123 nascimentos, dos quais 443 (20,9%) apresentaram um DC.

Os seguintes índices foram determinados na amostra:

- I) Prevalência de DC: 20,9%, sendo 76,4% entre natimortos e 17,4% entre nativos.
- II) Taxa de mortalidade neonatal entre os casos com DC: 32,9%
- III) Tempo médio de internação entre os casos com DC: 19 dias
- IV) Etiologia DC: 66,8% multifatorial, 32,1% genética e 1,1% ambiental.
- V) Foram realizadas 66 necropsias e em 149 casos foram realizados exames citogenéticos ou moleculares.

Tabela 1 - Dados dos RN avaliados (n= 443)

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	218	49,2
Feminino	210	47,4
Indeterminado	15	3,3
Nascimento		
Nativos	297	67
Neomortos	78	17,6
Natimortos	68	15,3

Tabela 2 - História familiar e gestacional (n=443)

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	5	1,1
História familiar de DC	108	24,3
Idade materna < 20 anos	83	18,7
Idade materna \geq 35 anos	86	19,4
Idade paterna \geq 50 anos	15 *	3,4
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	437	98,6
Número de consultas > 5	409	93,5
Doenças maternas agudas		
Infecção do trato urinário	123	27,7
Metrorragia	112	25,2
Hipertensão arterial	66	14,8
Diabetes melitus	39	8,8
Sífilis	26	5,8
Uso de teratógenos		
Etilismo	103	23,2
Tabagismo	53	11,9
Drogas/medicamentos/raio-x	32	7,2
Doenças maternas prévias		
Hipertensão arterial	15	3,3
Asma	14	3,1
Hipotireoidismo	6	1,3

* A informação sobre idade paterna estava disponível em 430 casos

Tabela 3 - Grupos etiopatogênicos (n=443)

Variável	n	%
Malformação isolada	110	24,8
Disrupção	94	21,2
Síndrome reconhecível	84	18,9
Sequência malformativa	72	16,2
Casos inconclusivos	53	11,9
Displasia	15	3,3
Associação preferencial	5	1,1
Defeito da gemelaridade	8	1,8
Campo do desenvolvimento	1	0,2
Deformação	1	0,2

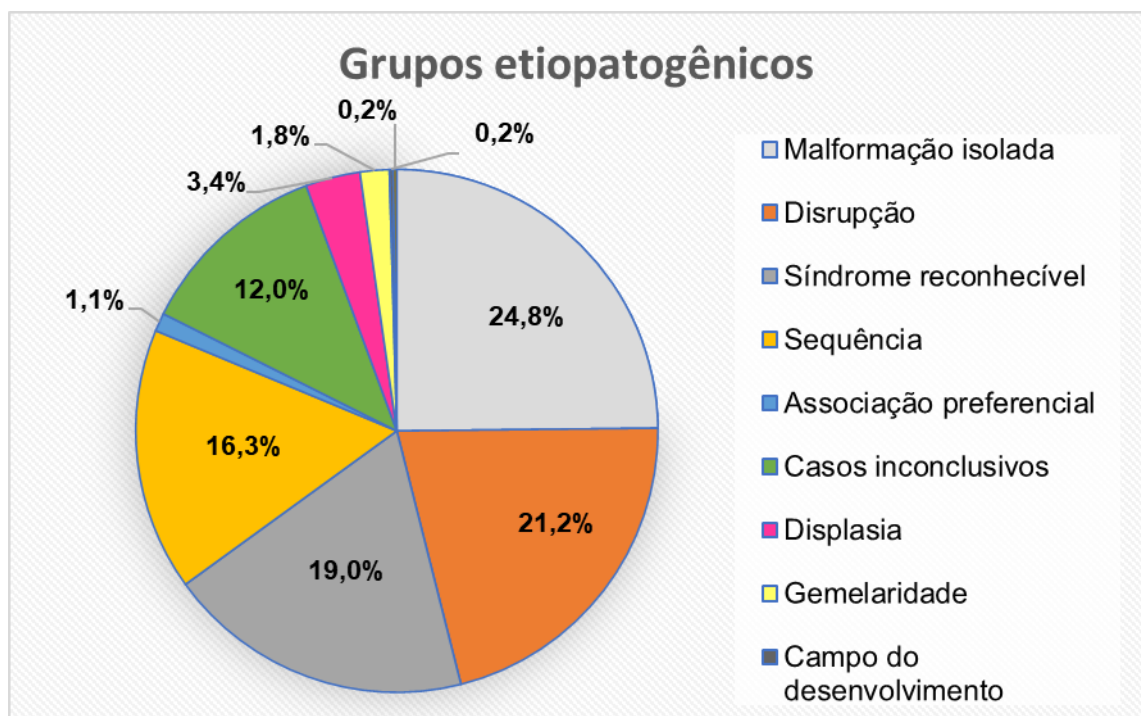


Gráfico 1 - Distribuição dos grupos etiopatogênicos (n=443)



Gráfico 2 - Taxa de mortalidade entre os grupos etiopatogênicos

Tabela 4 - Tempo médio de internação

Tempo médio de internação	dias
Associação preferencial	53
Casos inconclusivos	52,4
Disrupção	33,5
Síndrome reconhecível	22
Sequência malformativa	19,1
Malformação isolada	18,1
Displasia	7,3
Deformação	DND*
Defeito da gemelaridade	NM
Campo do desenvolvimento	NM

NM – natimortos; DND – dado não disponível

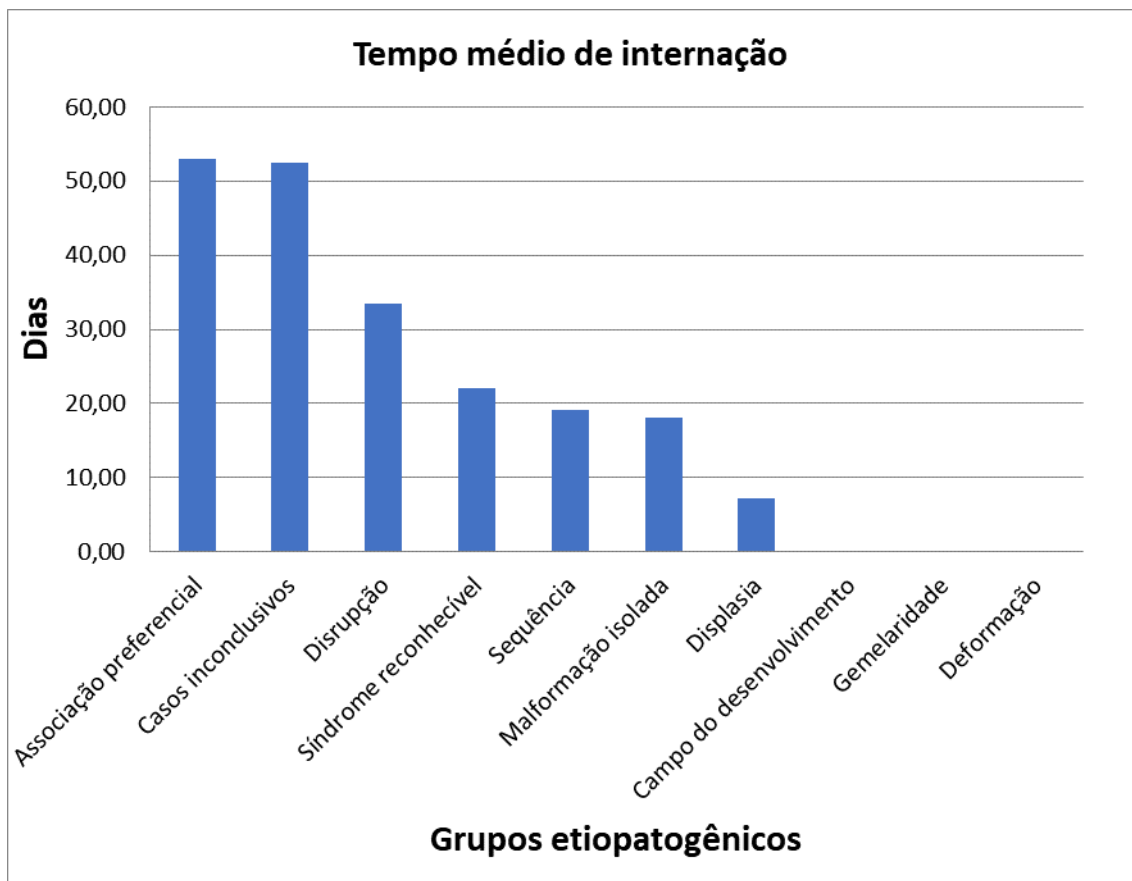


Gráfico 3 - Tempo Médio de internação nos grupos etiopatogênicos

Tabela 5 - Defeitos congênitos mais comuns por grupo etiopatogênico

Variável	n	%
Malformação isolada		
Cardiopatias congênitas	27	6
Hérnia diafragmática	12	2,7
Hidrocefalia	14	3,1
Anomalia trato genitourinário	11	2,4
MACP	5	1,1
Deformação		
Acinesia fetal	1	0,2
Disrupção		
Gastrosquise	67	15,1
Brida amniótica/ <i>limb body wall</i>	16	3,6
Infecção congênita	5	1,1
Displasia		
Osteogênese imperfeita	4	0,9
Atelosteogênese tipo II	2	0,4
Síndrome reconhecível		
Síndrome de Down	29	6,5
Síndrome de Edwards	20	4,5
Síndrome de Patau	14	3,1
Síndrome de Turner	6	1,3
Sequência malformativa		
Defeitos do tubo neural	52	11,7
Sequência oligoâmnio	8	1,8
Sequência holoprosencefalia	6	1,3
Associação preferencial		
VACTER/VACTERL	5	1,1
Casos inconclusivos		
	52	11,9
Campo do desenvolvimento		
Persistência de cloaca	1	0,2
Defeitos da gemelaridade		
Gemelaridade imperfeita	6	1,3
Hernia diafragmática	1	0,2
Comunicação interventricular	1	0,2

MACP – Malformação adenomatosa cística pulmonar

Tabela 6 - Etiologia dos defeitos congênitos por grupo etiopatogênico

Grupo	Genética	Ambiental	Multifatorial
Malformação isolada	1%	-	99%
Deformação	-	-	100%
Disrupção	-	5,3	94,7%
Displasia	100%	-	-
Malformações múltiplas			
Síndromes reconhecíveis	98,8%	-	1,1%
Sequências malformativas	-	-	100%
Associações preferenciais	-	-	100%
Casos inconclusivos	79,2%	-	20,7%
Defeitos do campo do desenvolvimento	-	-	100%
Defeitos gemelaridade	-	-	100%

Tabela 7 - Etiologia dos defeitos congênitos no total da amostra

Variável	n	%
Ambiental	05	1,1
Multifatorial	296	66,8
Genética	142	32,1
Total	443	100

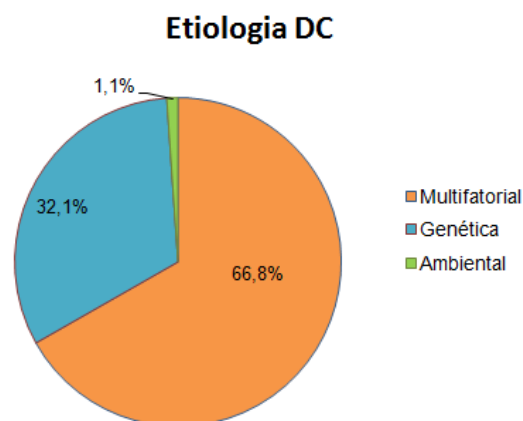


Gráfico 4 - Etiologia dos defeitos congênitos

Tabela 8 - História familiar e gestacional nas malformações isoladas

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	1	0,9
História familiar de DC	30	27,2
Idade materna < 20 anos	16	14,5
Idade materna ≥ 35 anos	18	16,3
Idade paterna ≥ 50 anos	5	4,5
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	110	100
Número de consultas > 5	105	95,4
Doenças maternas agudas		
Infecção do trato urinário	35	31,8
Metrorragia	22	20
Hipertensão arterial	19	17,2
Diabetes melitus	12	10,9
Sífilis	7	6,3
Uso de teratógenos		
Etilismo	28	25,5
Tabagismo	14	12,7
Drogas/medicamentos/raio-x	11	10
Doenças maternas prévias		
Hipertensão arterial	5	4,5
Asma	5	4,5
Hipotireoidismo	1	0,9

Tabela 9 - História familiar e gestacional nas disrupções

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	-	-
História familiar de DC	14	14,9
Idade materna < 20 anos	41	43,6
Idade materna \geq 35 anos	3	3,1
Idade paterna \geq 50 anos	-	-
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	93	98,4
Número de consultas > 5	84	89,3
Doenças maternas agudas		
Metrorragia	31	32,9
Infecção do trato urinário	30	31,9
Hipertensão arterial	8	8,5
Sífilis	6	6,3
Diabetes melitus	5	5,3
Uso de teratógenos		
Etilismo	28	29,7
Tabagismo	15	15,9
Drogas/medicamentos/raio-x	8	8,5
Doenças maternas prévias		
Hipertensão arterial	2	2,1
Hipotireoidismo	2	2,1



Figura 1- Série de casos de complexo limb-body-wall (Acervo Departamento de Anatomia Patológica – IFF/Fiocruz, 2023)
(Acervo Departamento de Anatomia Patológica – IFF/Fiocruz, 2023)

Tabela 10- História familiar e gestacional nas síndromes reconhecíveis

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	2	2,3
História familiar de DC	23	27,3
Idade materna < 20 anos	7	8,3
Idade materna \geq 35 anos	41	48,8
Idade paterna \geq 50 anos	4	4,7
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	84	100
Número de consultas > 5	79	94
Doenças maternas agudas		
Metrorragia	17	20,2
Infecção do trato urinário	14	16,6
Hipertensão arterial	13	15,4
Diabetes melitus	10	11,9
Sífilis	2	2,3
Uso de teratógenos		
Etilismo	17	20,2
Tabagismo	9	10,7
Drogas/medicamentos/raio-x	5	5,9
Doenças maternas prévias		
Asma	4	4,7
Hipertensão arterial	3	3,5



Figura 2 - Série de casos de síndrome de Edwards (Acervo Departamento de Anatomia Patológica – IFF/Fiocruz, 2023)



Figura 3 - Série de casos de síndrome de Patau (Acervo Departamento de Anatomia Patológica – IFF/Fiocruz, 2023)



Figura 4 – Série de casos de síndrome de Turner (Acervo Departamento de Anatomia Patológica – IFF/Fiocruz, 2023)

Tabela 11 - História familiar e gestacional nas sequências malformativas

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	-	-
História familiar de DC	13	18
Idade materna < 20 anos	8	11,1
Idade materna ≥ 35 anos	12	16,6
Idade paterna ≥ 50 anos	1	1,3
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	71	98,6
Número de consultas > 5	65	91,5
Doenças maternas agudas		
Infecção do trato urinário	21	29,1
Metrorragia	19	26,3
Hipertensão arterial	11	15,2
Diabetes melitus	10	13,8
Sífilis	6	8,3
Uso de teratógenos		
Etilismo	14	19,4
Tabagismo	7	9,7
Drogas/medicamentos/raio-x	3	4,1
Doenças maternas prévias		
Hipertensão arterial	3	4,1
Asma	2	2,7
Hipotireoidismo	2	2,7



Figura 5 - Série de casos de seqüência do oligoâmnio (Acervo Departamento de Anatomia Patológica – IFF/Fiocruz, 2023)

Tabela 12 - História familiar e gestacional nas associações preferenciais

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	-	-
História familiar de DC	-	-
Idade materna < 20 anos	-	-
Idade materna \geq 35 anos	1	20
Idade paterna \geq 50 anos	-	-
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	5	100
Número de consultas > 5	5	100
Doenças maternas agudas		
Infecção do trato urinário	2	40
Metrorragia	2	40
Uso de teratógenos		
Etilismo	1	20
Drogas/medicamentos/raio-x	1	20
Tabagismo	-	-
Doenças maternas prévias		
	-	-

Tabela 13 - História familiar e gestacional nos casos inconclusivos

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	1	1,8
História familiar de DC	13	24,5
Idade materna < 20 anos	8	15
Idade materna ≥ 35 anos	10	18,8
Idade paterna ≥ 50 anos	3	5,6
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	51	96,2
Número de consultas > 5	48	94,1
Doenças maternas agudas		
Metrorragia	16	30,1
Infecção do trato urinário	11	19,8
Hipertensão arterial	9	16,2
Sífilis	2	3,6
Diabetes melitus	3	5,6
Uso de teratógenos		
Etilismo	10	18,8
Tabagismo	6	11,3
Drogas/medicamentos/raio-x	4	7,5
Doenças maternas prévias		
Hipertensão arterial	2	3,6
Asma	1	1,8

Tabela 14 - História familiar e gestacional nas displasias

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	1	6,6
História familiar de DC	12	80
Idade materna < 20 anos	-	-
Idade materna ≥ 35 anos	-	-
Idade paterna ≥ 50 anos	1	6,6
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	14	93,3
Número de consultas > 5	14	100
Doenças maternas agudas		
Infecção do trato urinário	3	20
Metrorragia	3	20
Diabetes melitus	1	6,6
Sífilis	1	6,6
Uso de teratógenos		
Etilismo	2	13,3
Tabagismo	1	6,6
Drogas/medicamentos/raio-x	-	-
Doenças maternas prévias		
	-	-



Figura 6 - Série de casos de displasia esquelética: (da esquerda para a direita) síndrome Costela curta – polidactilia, displasia campomélica, displasia tanatofórica tipo I, atelosteogênese tipo II e osteogênese imperfeita tipo II (Acervo Departamento de Anatomia Patológica – IFF/Fiocruz, 2023)

Tabela 15 - História familiar e gestacional nos defeitos de campo do desenvolvimento

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	-	-
História familiar de DC	1	100
Idade materna < 20 anos	-	-
Idade materna \geq 35 anos	-	-
Idade paterna \geq 50 anos	-	-
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	1	100
Número de consultas > 5	1	100
Doenças maternas agudas		
	-	-
Uso de teratógenos		
Etilismo	-	-
Tabagismo	-	-
Drogas/medicamentos/raio-x	-	-
Doenças maternas prévias		
	-	-

Tabela 16 - História familiar e gestacional nas deformações

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	-	-
História familiar de DC	-	-
Idade materna < 20 anos	-	-
Idade materna ≥ 35 anos	-	-
Idade paterna ≥ 50 anos	-	-
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	1	100
Número de consultas > 5	1	100
Doenças maternas agudas		
	-	-
Uso de teratógenos		
Etilismo	-	-
Tabagismo	-	-
Drogas/medicamentos/raio-x	-	-
Doenças maternas prévias		
	-	-

Tabela 17 - História familiar e gestacional nos defeitos da gemelaridade

Variável	n	%
História familiar		
Consanguinidade	-	-
História familiar de DC	2	25
Idade materna < 20 anos	3	37,5
Idade materna ≥ 35 anos	1	12,5
Idade paterna ≥ 50 anos	1	12,5
Dados do pré-natal		
Pré-natal realizado	8	100
Número de consultas > 5	8	100
Doenças maternas agudas		
Infecção do trato urinário	4	50
Metrorragia	2	25
Hipertensão arterial	1	12,5
Sífilis	1	12,5
Uso de teratógenos		
Etilismo	3	37,5
Tabagismo	1	12,5
Drogas/medicamentos/raio-x	-	-
Doenças maternas prévias		
Hipertensão arterial	1	12,5

Discussão

O IFF realiza acompanhamento pré-natal de gestações com alto risco para DC, seja por história familiar de síndromes genéticas, idade materna avançada, exposição à teratógenos ou alterações ultrassonográficas. E isso se reflete na alta prevalência de DC observada nos anos de 2018 e 2019.

Entre as comorbidades maternas avaliadas no estudo destacaram-se as doenças agudas como infecção do trato urinário, metrorragia, hipertensão arterial, diabetes gestacional e sífilis. Observamos também um número expressivo de gestantes que referiram etilismo ou tabagismo durante a gestação. Por outro lado, as doenças crônicas estavam presentes em poucos casos.

O IFF é um centro de referência para RN com malformações congênitas, atuando no diagnóstico pré e pós-natal, seguimento clínico e intervenção cirúrgica. Entretanto, o hospital não dispõe de infraestrutura para acolher gestantes com patologias graves, o que influenciou os achados do estudo.

Apesar da baixa taxa de consanguinidade encontrada no estudo, a história familiar de anomalias congênitas presente em diversos casos, sugere que fatores genéticos também atuaram na gênese destes eventos.

A análise da idade parental no estudo indicou uma associação entre idade materna avançada com as síndromes reconhecíveis, especialmente as anomalias cromossômicas, sobretudo as síndromes de Down, Edwards e Patau, representando a maior parte dos casos no grupo. Enquanto, a variável idade materna precoce foi predominante nas disrupções como é o caso das gastrosquises. A idade paterna avançada, como esperado, esteve em destaque nas displasias esqueléticas.

Entre os grupos etiopatogênicos do estudo, as deformações e os defeitos do campo do desenvolvimento foram os menos representados, apenas 1 caso cada. A deformação correspondia a um nativo com quadro de sequência de acinesia fetal caracterizada por microrretrognatia, pterigium em articulações e pés tortos. Contudo, diversos casos no estudo exibiam

deformações como parte de uma síndrome genética ou sequência malformativa, como observado nas mielomeningoceles; e, conforme explicitado na metodologia, optamos por alocar estes casos na categoria que melhor expressasse sua etiopatogenia a partir do evento primário, sendo as deformações observadas eventos secundários.

O defeito do campo do desenvolvimento encontrado foi um neomorto com persistência de cloaca com atresia de reto, agenesia renal unilateral e útero unicorno.

As malformações isoladas foram os principais DC descritos no estudo, envolvendo anomalias diversas com etiologia multifatorial como cardiopatias complexas, hérnia diafragmática, hidrocefalia, defeitos do trato genitourinário, entre outras. Apenas em 1 caso foi atribuída à etiologia genética, trata-se de um nativo com polidactilia pós-axial em membro superior com recorrência familiar.

Os casos inconclusivos embora não apresentem uma causa reconhecível, foram em sua maioria classificadas como DC de etiologia genética em função do padrão de malformações descrito ou pela presença de dismorfismos concomitantes. Outros achados como: número elevado de gestantes com idade superior a 35 anos e história familiar de DC são características comumente encontradas em síndromes genéticas. É provável que a partir das novas tecnologias diagnósticas, seja o CGH-array ou o sequenciamento de nova geração do DNA agora disponíveis no IFF para investigação de anomalias congênitas, o número de casos com diagnósticos etiológicos inconclusivos será reduzido.

As associações preferencias foram representadas exclusivamente pela associação VACTER/VACTERL, evento esporádico ainda sem etiologia definida e composto por ao menos 3 dos seguintes DC: defeito vertebral, anomalia anorretal, cardiopatia congênita, fístula traqueo-esofágica com ou sem atresia de esôfago, anomalias renais e anomalias em membros.³⁹ A associação possui sobreposição fenotípica com diversas síndromes genéticas e quadros malformativos, entre eles: síndrome CHARGE, Anemia de Fanconi, síndrome de Baller-Gerold, deleção 22q11.2, associação MURCS, síndrome de Holt-Oram, síndrome de Townes-Brocks, síndrome Pallister-Hall, espectro

oculoauriculo vertebral, síndrome de Feingold, síndrome Opitz G/BBB, VACTERL-H entre outras.⁴⁰

A análise da placenta pode ser determinante na definição etiopatogênica de um DC. Entre os achados possíveis podemos citar: corioamnionite e alterações na análise imunohistoquímica nas infecções congênitas ou dismorfismo viloso; artéria umbilical única e inserção marginal do cordão umbilical nas anomalias cromossômicas. Um caso ilustrativo da importância desta avaliação foi um natimorto com hidropisia e dilatação de ventrículos cerebrais, em que a avaliação da placenta indicou provável infecção congênita.

Outra aplicabilidade da avaliação placentária ocorre nas bridas amnióticas, onde frequentemente o único achado que distingue um defeito de membro com provável origem genética de uma amputação por brida é o descolamento do âmnio ou bridas amnióticas destacadas da placenta com o feto.

As disrupções destacaram-se no estudo como o segundo DC mais frequente e suas características clínicas mais marcantes foram idade materna precoce, etilismo e doenças maternas agudas, principalmente metrorragia, o que sugere um componente vascular e, conseqüentemente, uma possível etiologia adquirida para estes casos. A gastrosquise foi a principal disrupção encontrada, tratando-se de um defeito paraumbilical do abdome com resultante herniação intestinal, geralmente esporádico e raramente associado às síndromes genéticas. É o defeito de fechamento da parede abdominal mais prevalente (1 a 5 / 10 000 nascidos vivos) e sua incidência, por razões ainda desconhecidas, aumentou significativamente nas últimas décadas.⁴¹

Egger et al. avaliaram a ocorrência de gastrosquise no estado do Rio Grande de Sul durante o período de 2000 a 2017, encontrando uma incidência anual de 2,69 / 10 000 nascidos vivos, taxa de mortalidade de 33% e idade materna inferior a 25 anos foi determinada como fator de risco para a gastrosquise. Em uma metanálise recente que abrangeu 29 estudos, tabagismo, etilismo e o uso de drogas ilícitas durante a gestação foram associadas à um maior risco de gastrosquise.⁴³ Em nosso estudo classificamos as gastrosquises como disrupções, tendo em vista a evidência de que fatores ambientais estariam relacionados a maior ocorrência deste DC. Assim como na

literatura, observamos que idade materna precoce e consumo de álcool, tabaco e/ou drogas ilícitas estavam presentes em grande parte dos casos. É importante frisar que o IFF é um centro de referência para o manejo clínico e cirúrgico de pacientes com defeitos de fechamento da parede abdominal, o que explica o número expressivo de gastrosquises observado na amostra.

Entre as síndromes reconhecíveis, ocorreu predomínio das doenças genéticas, em especial as anomalias cromossômicas como as síndromes de Down, Edwards, Patau e Turner. As doenças monogênicas estavam presentes em menor número, entre as patologias encontradas: síndrome de Crouzon, Pterigium múltiplo não letal, síndrome de Roberts, síndrome Ulnar-mamária, síndrome de Meckel-Gruber, epidermólise bolhosa, síndrome de Marfan, síndrome Acrocalosal e VACTER-H. Somente um caso foi classificado como etiologia multifatorial, o qual teve o diagnóstico de síndrome facio-femural, condição esporádica, ainda sem causa genética definida e que já foi descrita associada ao diabetes gestacional.²⁷

O heredograma e a avaliação parental são indispensáveis na investigação de um RN com anomalias congênitas. O histórico familiar pode sugerir padrões de herança específicos, principalmente na presença de casos semelhantes ou consanguinidade parental. Como exemplo da importância da análise parental e seu papel no aconselhamento genético, podemos citar a ocorrência de um RN com holoprosencefalia, filho de um pai com incisivo central único, o que demonstra a expressividade variável intrafamiliar que pode ocorrer em várias condições geneticamente determinadas. Em casos, onde o diagnóstico do RN não é possível, a investigação dos pais com exames citogenéticos e moleculares deve ser empregada.

O variável tempo médio de internação na amostra é influenciada por diversos fatores como: gravidade do DC, anomalias associadas, peso ao nascimento, prematuridade e necessidade de cuidados perinatais e correção cirúrgica. As disrupções apresentaram o maior tempo médio de internação e a presença expressiva das gastrosquises no estudo oferece uma explicação plausível para o fato.

Os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) também se destacaram, sendo a principal sequência malformativa no estudo. Assim como

no caso das gastrosquises, a quantidade elevada de casos estaria relacionada a maior expertise dos profissionais do IFF com esta anomalia e a presença da infraestrutura hospitalar necessária para a correção cirúrgica e seguimento clínico dos pacientes acometidos, sendo as gestações de fetos diagnosticados no período pré-natal encaminhadas para acompanhamento pré-natal no IFF. A incidência dos DFTN no Brasil é estimada em 6.390 casos a cada ano.⁴⁴ Os DFTN ocorrem no início do desenvolvimento embrionário devido a uma falha no fechamento adequado do tubo neural, precursor do cérebro e medula espinhal, durante o período da neurulação. Eles podem se manifestar em nível do crânio (anencefalia) ou na altura da coluna vertebral (mielomeningocele) ou ambos (craniorraquisquise).⁴⁵

A provável etiologia dos DFTN seria uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais entre eles o diabetes materno, hipertermia, anticonvulsivantes, obesidade e toxinas.⁴⁶ As anomalias cromossômicas são responsáveis por menos de 10% dos casos⁴⁷; enquanto, as malformações isoladas não sindrômicas representados na maior parte pelos DFTN, apresentam-se como um evento de etiologia multifatorial.⁴⁸

A holoprosencefalia resulta de um defeito da clivagem da linha média do prosencéfalo e inclui um espectro amplo de anomalias intracranianas e craniofaciais, além de manifestações clínicas e dismorfismos.⁴⁹ Cerca de 25-50% dos pacientes apresentam uma anomalia cromossômica numérica ou estrutural. A trissomia do cromossomo 13 é a principal causa de holoprosencefalia, mas outras aneuploidias como trissomia do 18 e triploidia também foram associadas à anomalia cerebral. Os pacientes com cariótipo normal costumam apresentar estrutura cerebral e padrão craniofacial indistinguíveis daqueles com anomalias cromossômicas, contudo a presença de anomalias associadas e quadros graves são mais frequentes em pacientes com anomalias cromossômicas.⁵⁰ Síndromes monogênicas são responsáveis por 18-25% dos casos, onde a presença da malformação costuma ser um achado ocasional. A holoprosencefalia também pode se manifestar a partir do diabetes materno ou como um evento esporádico de provável etiologia desconhecida.²⁷

As gestações gemelares impulsionada pela popularização das técnicas de reprodução assistida aumentaram significativamente nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, durante o período de 1980 à 2006, foi registrado um acréscimo de 101% no número de gestações gemelares.⁵¹ Gestações gemelares estão associadas à inúmeras complicações, tanto maternas como fetais. Particularmente a gemelaridade monozigótica apresenta maior risco de crescimento intrauterino restrito, partos prematuros e natimortalidade. Os DC são mais frequentes nas gestações gemelares, sendo que na gemelaridade dizigótica são observadas principalmente deformações, secundárias à limitação do espaço uterino. A gemelaridade monozigótica está associada ao maior risco de malformações, as quais estão presentes em cerca de 10% destas gestações, além da alta frequência de disrupções e deformações.⁵²

Jones (2005) aponta 4 fatores geradores de anomalias nos gêmeos monozigóticos: o primeiro seria o mesmo fator causal que originou a germinação monozigótica poderia levar a malformações ou sequências de malformações, o segundo é a germinação incompleta acarretando a gemelaridade imperfeita, o terceiro fator corresponderia aos shunts vasculares placentários ocasionando diversos eventos disruptivos, incluindo gêmeos acárdicos e amorfos, transfusão feto-fetal, dentre outros e, finalmente o último fator seriam forças mecânicas exercidas de um feto sobre outro, ocasionando deformações causadas pela restrição uterina.

Adam et al. realizou uma metanálise para correlacionar a gemelaridade com o período embrionário em que um evento disruptivo ocorreria. Para isso, foi selecionado um grupo de seis anomalias congênitas sem causa genética definida, sem recorrência familiar e que possuísem uma ocorrência na gemelaridade monozigótica, porém com discordância entre os fetos, o qual foi denominada constelação recorrente de malformações embrionárias. Por fim, o estudo propôs que o período embrionário em que estes eventos ocorreriam, do mais precoce para o mais tardio, seria: complexo *limb-body-wall*, pentalogia de Cantrell, complexo OEIS, associação VACTERL, espectro óculo aurículo vertebral e associação MURCS; e, que estes DC compartilhariam a mesma etiopatogenia, tratando-se, portanto, de um mesmo espectro. Em nosso estudo, a gemelaridade imperfeita foi responsável pela maior parte dos casos de DC

em gêmeos, o que pode explicar a alta taxa de mortalidade observada no grupo. Trata-se de um evento embriológico raro com prevalência estimada em 1 a cada 5.000 a 1 a cada 100.000 nascimentos. A fisiopatologia envolvida na gemelaridade imperfeita ainda não está esclarecida e não foram descritos fatores de risco genéticos, ambientais ou demográficos específicos.⁵⁵

Os estudos epidemiológicos são importantes para determinar o perfil de anomalias congênitas de uma população e seus indicadores de morbimortalidade. Um estudo recente conduzido em hospitais dos Estados Unidos registrou que os DC mais frequentes eram pés tortos, síndrome de Down, estenose / atresia pulmonar, fenda palatina e defeitos de membros; enquanto, as 3 principais causas de mortalidade relacionadas com DC foram cardiopatias congênitas, defeitos do tubo neural e síndrome de Down.⁵⁶

A cardiopatia congênita é o DC mais comum em humanos, sendo encontrada em cerca de 0,8% dos nascidos vivos.⁵⁷ Elas podem estar presentes em diversas anomalias cromossômicas ou doenças monogênicas; contudo, em 80% dos casos, apresenta-se como uma anomalia isolada.⁵⁸ Em um estudo conduzido por Oliveira-Brancati et al. as cardiopatias congênitas foram o DC mais comum entre 5.204 RN avaliados na cidade de São José do Rio Preto. O desenvolvimento cardíaco é um processo extremamente complexo que envolve múltiplas vias de sinalização regulatórias. Portanto, fatores genéticos, epigenéticos e ambientais que interfiram nestas vias afetam a estrutura e o funcionamento cardíacos. Estudos recentes estimam que variantes patogênicas em mais de 400 genes possuem relação com a ocorrência de defeitos cardíacos.⁶⁰ Um estudo publicado por Homsy et al realizou o sequenciamento completo do exoma em 1.513 pacientes com defeitos cardíacos sem diagnóstico genético reconhecido, encontrando 20% de variantes patogênicas em pacientes com cardiopatias associadas à outras anomalias e apenas 1% de variantes patogênicas em pacientes com cardiopatias isoladas. Em nosso estudo, as cardiopatias estavam presentes na maior parte dos grupos etiopatogênicos no estudo, entre os diversos casos podemos citar: defeito do septo atrioventricular em um paciente com síndrome de Down, comunicação interventricular associado à sequência da holoprosencefalia; e, tetralogia de Fallot em um caso da associação VACTERL.

As cardiopatias também foram as principais malformações isoladas encontradas no estudo.

Vale ressaltar que alguns DC anteriormente definidos numa determinada categoria etiopatogênica podem mudar para outra categoria ao se desvendarem novos mecanismos na sua produção. Em outras palavras, estas categorias são provisórias e se modificam com o avançar do conhecimento. A título de ilustração citamos alguns exemplos: a) Síndrome de CHARGE que durante décadas foi considerada associação preferencial, mas com a identificação de mutações no gene *CDH7*, presente na maioria dos afetados, preencheu os critérios para ser definida como uma síndrome genética⁶²; b) Gastrosquise: sua etiopatogenia ainda não está bem esclarecida e várias teorias estão sendo propostas, a maioria delas defendendo o mecanismo disruptivo. No entanto, uma das teorias propostas não cita a hipótese de interrupção vascular e sugere a existência de um campo de desenvolvimento universal ao qual denomina de anel umbilical primordial e a homologia entre os amniontas.⁶³ Em nosso estudo optamos pela teoria disruptiva que atualmente é a mais prevalente na literatura médica. Contudo, seja a hipótese de interrupção vascular ou de um defeito do campo de desenvolvimento, sua etiologia é multifatorial e geralmente esporádica. Há casos familiares descritos e pesquisas tem assinalado algumas variantes de suscetibilidade nestas famílias.⁶⁴

Na distribuição etiológica de nossa amostra predominaram os casos de etiologia multifatorial, enquanto a menor percentagem coube aos casos de etiologia ambiental o que está de acordo com o descrito na literatura médica. A tendência é de que cada vez mais estas proporções se distanciem já que inúmeras pesquisas veem salientando a presença de variabilidades genéticas implicadas na suscetibilidade às condições médicas, incluindo defeitos congênitos, de modo que muitos casos anteriormente classificados como de etiologia ambiental passaram a ser classificados como multifatoriais.

No entanto, chamou-nos atenção a percentagem alta de neonatos com DC classificados como de etiologia genética, com proporção próxima daqueles classificados como multifatorial, o que poderia estar apontando uma imprecisão na classificação ou um viés de seleção, tendo em vista o alto número de encaminhamentos de casos com DC para o IFF.

A classificação dos DC no estudo foi desenvolvida após a análise do banco de dados do ECLAMC, o qual abrange informações importantes dos prontuários como história familiar, história gestacional, dados de nascimento, descrição das anomalias maiores e menores encontradas, dados de exames realizados no pré-natal, tais como ultrassonografia morfológica e ecocardiograma fetal, dentre outros. Também foram revistas as necrópsias fetoplacentárias dos natimortos e neomortos, assim exame físico como a revisão dos prontuários daqueles que tiveram alta, para avaliar se surgiu algum dado novo, clínico ou de exames complementares, no seguimento.

O IFF possui infraestrutura voltada para o acompanhamento de pacientes com DC, engloba o Centro de Genética Médica com seu corpo clínico e seus laboratórios que possibilitam otimizar a investigação diagnóstica e o seguimento dos pacientes com DC, conta também com o departamento de Anatomia Patológica com especialidade em patologia fetoplacentária, o que confere um grande diferencial na investigação etiopatogênica dos natimortos e neomortos com DC. O desenho dessa pesquisa foi construído levando em consideração todas estas particularidades.

De fato, nossas categorias etiopatogênicas não foram selecionadas visando uma classificação global que pudesse ser utilizada para outros fins que não como mais uma ferramenta incluída no nosso desenho de estudo. O objetivo final do trabalho foi descrever o padrão de DC encontrados na população de estudos e a classificação se propôs a definir a provável etiologia – multifatorial, genética ou ambiental - visando o aconselhamento genético e o direcionamento para um diagnóstico específico sempre que possível.

Desse modo, só foram avaliados RN incluídos no Banco de Dados do nosso registro do ECLAMC, ou seja, todos sabidamente apresentavam defeito congênito, com ou sem anormalidades externas. Nos casos com deformações buscou-se a identificação de algum evento primário responsável pelo quadro de deformação (poderia ser uma neuromiopia, uma malformação ou outras) para classificar o caso conforme o evento primário, apenas considerando uma categoria etiopatogênica. Entendendo que é a partir do evento primário que poderemos orientar a investigação etiológica. Essa nossa opção explica o porque só obtivemos um caso classificado como deformação, uma vez que não

encontramos qualquer evento, seja de anamnese, exames do pré natal ou achados de necropsia, que justificasse o fenótipo. Este caso ficou sem diagnóstico específico.

Essa sobreposição de categorias também acontece nos casos de gemelaridade; onde, pelos mesmos motivos acima descritos, um gemelar acárdico, nitidamente reconhecido como um evento disruptivo, neste trabalho, seria alocado na categoria defeitos relacionados à gemelaridade. Na amostra estudada não houve nenhum caso de síndromes disruptivas em gêmeos associadas a problemas transfusionais gêmeo-gêmeo.

Finalmente, queremos frisar que todas essas classificações em categorias são ferramentas que se propõem a homogeneizar grupos, que individualmente são heterogêneos, através de características compartilhadas; e, portanto, sempre falhas em maior ou menor grau. São extremamente úteis em orientar a pesquisa e a construção de um raciocínio clínico que formule hipóteses diagnósticas. Por outro lado, o raciocínio clínico que baseia-se na observação gestáltica ainda é uma rica semiologia entre os dismorfologistas.

O raciocínio clínico gestáltico é resultado da experiência e da oportunidade oferecida no campo de prática. A experiência vem com o tempo em que se vivencia uma prática e com a frequência que o evento, neste caso determinado(s) DC, se oferecem. Nesse sentido o IFF é um excelente campo de prática clínica pela alta prevalência de DC observada entre os nascimentos na maternidade do IFF.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo de RN com DC, não foi avaliada a evolução dos pacientes após os anos de 2018 e 2019. Em termos de investigação diagnóstica, a realização de necropsia foi restrita à casos com consentimento dos pais. Em alguns casos não foi possível oferecer exames citogenéticos e/ou moleculares, como por exemplo natimortos em avançado estado de maceração ou impossibilidade de coleta da amostra.

Conclusão:

O IFF, como Serviço de Referência para as Doenças Raras, acolhe gestantes provenientes de diversas maternidades, inclusive fora da cidade do Rio de Janeiro. Em razão disso, apresenta prevalência elevada de neonatos com malformações congênitas, com destaque para as gastrosquises, defeitos do tubo neural, cardiopatias congênitas e as anomalias cromossômicas (síndrome de Down e síndrome de Edwards). Este perfil atípico justifica o percentual muito elevado de DC nos nascidos no IFF e difere de outras maternidades e até mesmo de outras unidades integrantes do ECLAMC, o que impede a comparação adequada de nossos achados com demais estudos.

A análise dos casos com DC permite o acompanhamento adequado dos pacientes e suas famílias no IFF e fornece subsídios para o aconselhamento genético, auxiliando no entendimento dos prováveis processos etiopatológicos envolvidos e no estabelecimento do risco de recorrência. Para isto, é necessária a realização de uma anamnese voltada para a identificação de complicações maternas e agentes ambientais, heredograma com análise de ao menos três gerações e exame físico e dismorfológico detalhado. Esta análise também guiará o seguimento clínico dos pacientes, tendo em vista as particularidades de cada DC.

O funcionamento de um serviço especializado na atenção à saúde para pacientes com DC envolve uma abordagem multidisciplinar, a qual inicia com a detecção pré-natal das anomalias congênitas, passa pela avaliação clínico-dismorfológica do paciente ao nascimento, exame da placenta e necropsia (quando aplicável), realização de exames citogenéticos e moleculares, acompanhamento clínico e por fim o aconselhamento genético familiar.

O reconhecimento dos DC mais prevalentes no IFF e os principais fatores de risco envolvidos permitirá a adoção de medidas de vigilância epidemiológica e melhorará a assistência aos pacientes.

Referências bibliográficas:

- 1- Manual operacional do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas). Rio de Janeiro: 2007.
- 2- Poletta FA, Gili JA, Castilla EE. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC): A Model for Health Collaborative Studies. *Public Health Genomics* 2014;17:61–67.
- 3- Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet* 2004;7:76–94
- 4- Botto LD, Mastroiacovo P. From cause to care: Triple surveillance for better outcomes in birth defects and rare diseases. *European Journal of Medical Genetics*. 61, Issue 9, Pages 551-555. 2018
- 5- Penchaszadeh VB: Genetic services in Latin America. *Community Genetics*. 7:65-69. 2004
- 6- Williams J, Mai CT, Mulinare J, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification—United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*;64(1):1-5. 2015
- 7- Verma RP. Evaluation and Risk Assessment of Congenital Anomalies in Neonates. *Children (Basel)*. 28;8(10):862. 2021
- 8- Alwan S, Chambers C. Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet*.4:39–41.2015
- 9- S.L. Carmichael. Birth defects epidemiology. *European Journal of Medical Genetics* 57, 355-358. 2014
- 10- M.H. Toufaily, M. Westgate, A.E. Lin, L.B. Holmes. Causes of congenital malformations. *Birthdefectsresearch* 110:87–91. 2018
- 11- Tennant, P.W., Samarasekera, S.D.; Pless-Mulloli, T.; Rankin, J. Sex differences in the prevalence of congenital anomalies: A population-based study. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 10, 894–901. 2011
- 12- Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid, BM, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridization (array-CGH). *J. Med. Genet.* 42, 699–705. 2005

- 13- Avvad-Portari E, Novaes H. Estudo comparativo das causas de morte em necropsias realizadas no Instituto Fernandes Figueira nos períodos de 1953 a 1962 e de 1995 a 2004. XII Congresso da Sociedade Latino-Americana de Patologia Pediátrica; novembro 01-04. 2006
- 14-Harper P. Practical genetic counselling. 5th ed. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann,3-4. 1998
- 15-Glinianaia SV, Tennant PW, Rankin J. Risk estimates of recurrent congenital anomalies in the UK: a population-based register study. BMC Med. 31;15(1):20. 2017
- 16-Basso O, Olsen J, Christensen K. Recurrence risk of congenital anomalies--the impact of paternal, social, and environmental factors: a population-based study in Denmark. Am J Epidemiol. 1999 Sep 15;150(6):598-604. 1999
- 17-Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. Adv Exp Med Biol. 686:349-64. 2010
- 18-Mburia-Mwalili A, Yang W. Birth Defects Surveillance in the United States: Challenges and Implications of International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification Implementation. Int Sch Res Notices. 29: 212874. 2014
- 19-Bermejo-Sánchez E, Botto LD, Feldkamp ML, Groisman B, Mastroiacovo P. Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSR perspective. J Community Genet. 9(4):411-415. 2018
- 20-Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. Obstet Gynecol. 100(3):465–73. 2022
- 21-Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. BMJ. 357:j2249. 2017
- 22-Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AA, Schuler-Faccini L. Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview. Genet Mol Biol. 40(2):387-397. 2017
- 23-Stevenson, R. Human malformations and related anomalies. 3rd ed. New York. Oxford: Oxford University Press. 2016

- 24-Holmes LB, Nasri H, Beroukhim R, Hunt A-T, Roberts DJ, Toufaly MH, Westgate M-N. Stillborn Infants: Associated Malformations Birth Defects Research 110:114–121, 2018
- 25-Thomas EG, Higgins C, Westgate M-N, et al. Malformations surveillance: comparison between findings at birth and age one year. Birth Defects Res 00:000–00. 2017
- 26-Merks JHM, van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic Abnormalities: Terminology and Classification. American Journal of Medical Genetics 123A:211–230. 2003
- 27-Reece EA, Diabetes-Induced Birth Defects: What Do We Know? What Can We Do?, CurrDiab Rep 12:24–32, 2012
- 28-M.Castori.Diabetic Embryopathy: A Developmental Perspective from Fertilization to Adulthood.Mol Syndromol;4:74–86; 2013.)
- 29-Hagen A, Entezami M, Gasiorek–Wiens A, et al. The impact of first trimester screening and early fetal anomaly scan on invasive testing rates in women with advanced maternal age. Ultraschall Med.; 32:302–306.2011
- 30- Gill SK, Broussard C, Devine O, Fisk Green R, Rasmussen SA, Reefhuis J, and The National Birth Defects Prevention Study.Association between Maternal Age and Birth Defects of Unknown Etiology - United States, 1997–2007. BirthDefects Res A Clin Mol Teratol.; 94(12): 1010–1018. 2012.
- 31-Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Haberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. BMJ;364:l869. 2019
- 32-Janeczko D, HołowczukM, Orzeł A, Klatka B, Semczuk A. Paternal age is affected by genetic abnormalities, perinatal complications and mental health of the offspring (Review). BIOMEDICAL REPORTS 12: 83-88, 2020.
- 33-Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, Romundstad LB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C. The effectof paternal factors on perinatal and pediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update; 24:320–389. 2018

- 34-Maghsoudlou S, Cnattingius S, Aarabi M, Montgomery SM, Semnani S, Stephansson O, et al. Consanguineous marriage, prepregnancy maternal characteristics and stillbirth risk: a population-based case–control study. *Acta ObstetGynecolScand.* 94: 1095–1101. 2015
- 35-Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, Carey JC, Elements of Morphology Consortium. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet Part A* 161A:2726–2733.2013
- 36-Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, LopezCamelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med GenetA* ; 158A: 1038-1045. 2012
- 37-Gilbert-Barness E, editor. *Potter’s Pathology of the Fetus, Infant and Child.* 2nd ed. Philadelphia: Mosby - Elsevier Inc.; 2007.
- 38-Novaes, H. A necropsia perinatal no campo dos defeitos congênitos e do aconselhamento genético. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em saúde da criança e da mulher] – Fundação Oswaldo Cruz: Instituto Fernandes Figueira. 2012
- 39-Solomon BD. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*178(4):440-446. 2018
- 40-Moreno OM, Sánchez AI, Herreño A, Giraldo G, Suárez F, Prieto JC, Clavijo AS, Olaya M, Vargas Y, Benítez J, Surallés J, Rojas A. Phenotypic Characteristics and Copy Number Variants in a Cohort of Colombian Patients with VACTERL Association. *Mol Syndromol.* 11(5-6):271-283. 2020
- 41-Rentea RM, Gupta V. Gastroschisis. 2022 May 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- 42-P.A. Egger, M.P.de Souza, C.O. Riedo et al., Gastroschisis anual incidence, mortality,and trends in extreme Southern Brazil, *Jornal de Pediatria.* 2021
- 43-Baldacci, S.; Santoro, M.; Coi, A.; Mezzasalma, L.; Bianchi, F.; Pierini, A. Life style and sociodemographic risk factors for gastroschisis; a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 105, 756–764. 2020

- 44-Christianson, A., C. P. Howson, and B. Modell. March of Dimes Global Report on Birth Defects. March of Dimes Birth Defects Foundation (www.marchofdimes.com/downloads/BirthdefectsAppendix-B.pdf.) 2006
- 45-Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med*;341:1509-19.1999
- 46-Wolujewicz P, Steele JW, Kaltschmidt JA, Finnell RH, Ross ME. Unraveling the complex genetics of neural tube defects: from biological models to human genomics and back. *Genesis*;59(11)e23459. 2021
- 47-Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJT, Silver M, & Toi A. Prenatally diagnosed neural tube defects: Ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *American Journal of Medical Genetics*, 77(4), 317–321 1998
- 48-Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, & Shaw GM. Spina Bifida. *Nature Reviews, Disease Primers*, 1. 2015
- 49-Ramakrishnan S, Gupta V. Holoprosencephaly. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560861/>) 2023
- 50-. Dubourg C, Kim A, Watrin E, de Tayrac M, Odent S, David V, Dupé V. Recent advances in understanding inheritance of holoprosencephaly. *Am J Med Genet*.178:258–69. 2018
- 51-Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 203(4):305-315. 2010
- 52-Hall, J. G. The mystery of monozygotic twinning II: What can monozygotic twinning tell us about Amyoplasia from a review of the various mechanisms and types of monozygotic twinning? *Am J Med Genet*;1–14. 2021
- 53-Jones, Kenneth Lyons. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia :Elsevier Saunders, 2005.
- 54-Adam, A. P., Curry, C. J., Hall, J. G., Keppler-noreuil, K. M., Adam, M. P., & Dobyns, W. B. Recurrent constellations of embryonic malformations re-conceptualized as an overlapping group of disorders with shared pathogenesis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 182, 2646–2661. 2020

- 55-Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, et al. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*157C(4):274-87.) 2011
- 56-Arth, A.C.; Tinker, S.C.; Simeone, R.M.; Ailes, E.C.; Cragan, J.D.; Grosse, S. Inpatient Hospitalization Costs Associated with Birth Defects Among Persons of All Ages—United States, 2013. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 66, 41–46. 2017
- 57-Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, Ma L, Jiang J, Overton JD, Romano-Adesman A, Bjornson RD, Breitbart RE, Brown KK et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 498:220-223. 2013
- 58-.Soemedi R, et al. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease. *American journal of human genetics.* 91:489–501. 2012
- 59-Oliveira-Brancati CIF, Ferrarese VCC, Costa AR, Fett-Conte AC. Birth defects in Brazil: Outcomes of a population-based study *Genetics and Molecular Biology* 43, 1, e20180186 2020
- 60-Tan M et al. Genetic Diagnostic Yield and Novel Causal Genes of Congenital Heart Disease. *Front Genet.* 13;13:941364. 2022.
- 61-Homsy J. et al. De novo mutations in Congenital Heart Disease with Neurodevelopmental and Other Birth Defects *Science* 350(6265): 1262–1266. 2015
- 62-Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.*152A(3):674-86. 2010
- 63-Opitz JM, Feldkamp ML, Botto LD. An evolutionary and developmental biology approach to gastroschisis. *Birth Defects Res.*111(6):294-311. 2019
- 64-Salinas-Torres VM, Gallardo-Blanco HL, Salinas-Torres RA, Cerda-Flores RM, Lugo-Trampe JJ, Villarreal-Martínez DZ, Ibarra-Ramírez M, Martínez de Villarreal LE. Whole exome sequencing identifies multiple novel candidate genes in familial gastroschisis. *Mol Genet Genomic Med.*:8(5):e1176. 2020

Anexos

Anexo 1 - Aprovação no comitê de ética em pesquisa do IFF

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC)

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 59488716.1.1001.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.868.761

Apresentação do Projeto:

Emenda (E2).

Parecer baseado nos arquivos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1685227_E2.pdf e 2021_carta_ao_CEP_pesquisador.pdf anexados à Plataforma Brasil em 23/07/2021.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda: " Foi realizado ajuste do cronograma 2. Ingressar novo centro participante do projeto conforme carta anexa Dr. Alvaro Veiga CPF: 588.438.337-15 Faculdade de Medicina de Petrópolis - Fundação Arthur Sá

Earp (FASE)"

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não altera riscos e benefícios descritos no projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador ajustou o cronograma e incluiu novo centro no estudo. O projeto básico foi ajustado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1685227_E2.pdf - ok

2021_carta_ao_CEP_pesquisador.pdf - ok

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 4.868.761

Recomendações:

O (A) pesquisador(a) deve observar os prazos e frequências estabelecidos pela resolução 466/12 e NOB 001/13 para o envio de relatórios de modo a manter o CEP informado sobre o andamento da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1685227_E2.pdf	23/07/2021 09:01:13		Aceito
Declaração de Pesquisadores	2021_carta_ao_CEP_pesquisador.pdf	23/07/2021 08:58:17	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
Outros	2021_Direito_de_Imagem_Menor_de_Idade.doc	21/07/2021 16:44:26	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
Outros	2021_Direito_de_Imagem_Maior_de_Idade.doc	21/07/2021 16:43:31	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2021_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_BIOREPOSITÓRIO.doc	21/07/2021 16:43:08	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2021_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_CASO_ECLAMC.doc	21/07/2021 16:42:49	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2021_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_CONTROLE_ECLAMC.doc	21/07/2021 16:42:26	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ECLAMC_CEP.doc	28/06/2020 11:10:02	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Repositorio_DNAMOL_Moleclamc_2016.pdf	15/09/2016 18:27:36	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Projeto_ECLAMC.pdf	01/09/2016 16:30:33	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
 Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 4.868.761

Declaração de Pesquisadores	2016_Carta_do_Departamento_de_Pesquisa.pdf	01/09/2016 16:30:06	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
Orçamento	2016_Concessao_CNPq46RAE.pdf	31/08/2016 12:52:05	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2016_PROJETO_ECLAMC_CEP_IFF.pdf	31/08/2016 12:46:27	Juan Clinton Llerena Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 27 de Julho de 2021

Assinado por:

**Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))**

Endereço: RUI BARBOSA, 716
 Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido



Coordenação Geral do Projeto:

Juan C. Llerena Jr

Centro de Genética Médica IFF/FIOCRUZ - Rio de Janeiro

Nome do Paciente:

Prontuário IFF n° CASO ECLAMC n°

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa

ESTUDO COLABORATIVO LATINOAMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS - ECLAMC

Você será apresentada a 01 termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) compostos por:

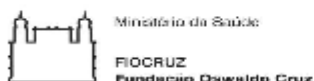
01 TCLE CONTROLE que explica o objetivo da pesquisa e os desdobramentos uma vez participando da pesquisa;

Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22250-020
Tel.: (0xx21) 2554-1700 – Fax.: (0xx21) 2554.1700
<http://www.iff.fiocruz.br>

TCLEVersão 01

Rubrica Pesquisador

Rubrica Participante



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO CASO

TCLC I - CONTROLE

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS

O motivo que nos levou a você e a seu filho(a), foi o nascimento do seu filho no IFF considerado normal e sem uma anomalia do desenvolvimento físico, aqui denominada Defeito Congênito ou Anomalia Congênita.

A maioria das anomalias congênitas não tem uma causa conhecida. É possível que fatores familiares e também do ambiente das famílias afetadas possam, em conjunto, causar estes problemas.

Desta forma, este projeto tem por objetivo conhecer as causas ou fatores que possam levar a estes defeitos. Para tal, estamos convidando você e a seu filho(a) a participar de uma entrevista com preenchimento de uma ficha clínica e exame do seu filho(a) na condição de CONTROLES NORMAIS.

Os estudos tipo Caso-Controle apresentam um impacto de evidência no estudo das doenças muito importantes no esclarecimento de fatores de risco associados a agravos a saúde. Sendo assim, você e seu filho(a) serão convidados a participar na pesquisa como CONTROLE NORMAL para um outro bebe que precedeu o nascimento do seu filho(a) porém nascido com uma anomalia congênita.

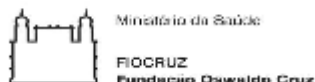
Como toda consulta médica, os cuidados a saúde de vocês no IFF serão mantidos independente de participarem ou não da pesquisa.

O objetivo desta pesquisa será possibilitar e implementar algumas medidas preventivas a partir da análise dos dados de muitas famílias e filhos que tenham defeitos congênitos.

Neste momento, você participará somente da entrevista e exame físico do seu filho(a).

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS

Nesta fase da pesquisa e durante a entrevista e exame físico do seu filho não há desconforto e riscos por tratar-se apenas de uma consulta médica compreendendo o preenchimento de uma ficha clínica e exame físico do seu filho(a).



Os benefícios a vocês não serão imediatos com respeito as informações provenientes dos dados estatísticos e análise dos fatores de risco ou de causas associadas as anomalias congênitas.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Vocês receberão o atendimento clínico prestado a qualquer recém-nascido e puérpera do IFF, independente ou não de participarem da pesquisa.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade e do seu filho(a) com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial, da pesquisa serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome e o do seu filho (a) ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão (TCLE II – IMAGEM). Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada seu prontuário médico assim como do seu filho caso este venha ser internado no IFF.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS

A participação no estudo não acarretará custos para você como não terá nenhuma compensação financeira na participação da pesquisa. Não haverá ressarcimento para transporte, creche, alimentação e cuidados a saúde fora do IFF. No caso você sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa *ESTUDO COLABORATIVO LATINOAMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS - ECLAMC* que não tenha sido previamente conversado com você poderá exigir uma compensação por danos moral e físico.

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

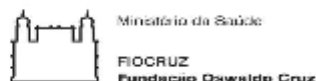
Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22250-020
Tel.: (0xx21) 2554-1700 – Fax.: (0xx21) 2554.1700
<http://www.iff.fiocruz.br>



Informamos que existe o risco de quebra de confidencialidade por utilização de dados secundários. Contudo, asseguramos que nos registros ECLAMC constam apenas as datas de nascimento sem identidade nominal do seu filho(a).

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE

Para indivíduos vulneráveis como crianças, adolescentes, presidiários, índios, pessoas com incapacidade mental ou com autonomia reduzida devem ter um representante legal.



Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Para futuros esclarecimentos sobre a pesquisa:

Centro de Genética Médica – Instituto Nacional Fernandes Figueira – Rio de Janeiro, RJ.
Dr. Juan Llerena Jr 021-25541752 - Secretaria

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Nacional Fernandes Figueira – Fiocruz, sito à Rua Rui Barbosa, 716, Flamengo – Rio de Janeiro, RJ.
Secretária Maria Auxiliadora (Sra. Dora) 021-25541730

Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22250-020
Tel.: (0xx21) 2554-1700 – Fax.: (0xx21) 2554.1700
<http://www.iff.fiocruz.br>

TCLE Versão 01

Rubrica Pesquisador

Rubrica Participante

Anexo 3 – Ficha Clínica ECLAMC

NOME=		E C L A M C																												
RESIDÊNCIA=rua _____ bairro: _____ telefone: _____ Município: <input type="checkbox"/> Este <input type="checkbox"/> Outro=		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> HOSPITAL _____ DIA _____ MÊS _____ ANO _____ DE NASCIMENTO _____ Nº Pront. _____ Dr. _____																												
<input type="checkbox"/> Malformado <input type="checkbox"/> Controle seguinte <input type="checkbox"/> Controle não seguinte DE MALFORMAÇÕES		PESO __ __ __ g GESTA __ __ <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> GIG IDADE GESTAC __ __ semanas																												
		NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> aborto SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> fem <input type="checkbox"/> intersexo ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> sem alta idade __ dias APRESEN <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra PARTO <input type="checkbox"/> despon <input type="checkbox"/> vacum <input type="checkbox"/> torcp <input type="checkbox"/> cesárea GEMELAR <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim:																												
		<table border="1"> <tr> <th>EVIDÊNCIAS</th> <th>IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO</th> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Clínica</td> <td>ORDEM <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> Outra</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Radiológica</td> <td>NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto ou AE</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cirúrgica</td> <td>ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> NE</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Autópsia</td> <td>SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> fem <input type="checkbox"/> NE</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> US. Pré-natal</td> <td>APRES <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> Outra</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> US. Pós-natal</td> <td>PARTO <input type="checkbox"/> desp <input type="checkbox"/> vac <input type="checkbox"/> torcp <input type="checkbox"/> cesar</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ecocardi</td> <td>PESO- __ __ __ </td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Citogenet</td> <td></td> </tr> </table>		EVIDÊNCIAS	IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO	<input type="checkbox"/> Clínica	ORDEM <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> Outra	<input type="checkbox"/> Radiológica	NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto ou AE	<input type="checkbox"/> Cirúrgica	ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> Autópsia	SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> fem <input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> US. Pré-natal	APRES <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> Outra	<input type="checkbox"/> US. Pós-natal	PARTO <input type="checkbox"/> desp <input type="checkbox"/> vac <input type="checkbox"/> torcp <input type="checkbox"/> cesar	<input type="checkbox"/> Ecocardi	PESO- __ __ __	<input type="checkbox"/> Citogenet										
EVIDÊNCIAS	IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO																													
<input type="checkbox"/> Clínica	ORDEM <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> Outra																													
<input type="checkbox"/> Radiológica	NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto ou AE																													
<input type="checkbox"/> Cirúrgica	ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> NE																													
<input type="checkbox"/> Autópsia	SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> fem <input type="checkbox"/> NE																													
<input type="checkbox"/> US. Pré-natal	APRES <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> Outra																													
<input type="checkbox"/> US. Pós-natal	PARTO <input type="checkbox"/> desp <input type="checkbox"/> vac <input type="checkbox"/> torcp <input type="checkbox"/> cesar																													
<input type="checkbox"/> Ecocardi	PESO- __ __ __																													
<input type="checkbox"/> Citogenet																														
		<table border="1"> <tr> <th>IDADE DE DIAGNÓSTICO</th> <th>DEIXE EM BRANCO</th> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/> NATAL (1º dia)</td> <td>1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> POS-NATAL: __ </td> <td>2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Marcar: (Dias) (Meses) (Anos)</td> <td>3 <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> SO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		IDADE DE DIAGNÓSTICO	DEIXE EM BRANCO	<input type="checkbox"/> PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/> NATAL (1º dia)	1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> POS-NATAL: __	2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Marcar: (Dias) (Meses) (Anos)	3 <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> SO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																			
IDADE DE DIAGNÓSTICO	DEIXE EM BRANCO																													
<input type="checkbox"/> PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/> NATAL (1º dia)	1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
<input type="checkbox"/> POS-NATAL: __	2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
Marcar: (Dias) (Meses) (Anos)	3 <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> SO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
CONSULTAS PRÉ-NATAIS <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		ÚLTIMA MENSTRUÇÃO dia ____ mês ____ ano ____																												
NÚMERO __ De: ____ a: ____ semanas LUGAR <input type="checkbox"/> Aqui <input type="checkbox"/> Outro: _____ US <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Data 1ª US ____/____/____ Nº total de US: ____ OUTROS (Especificar): _____ RESULTADOS: _____		PLACENTA : PESO __ __ __ An: _____ <table border="1"> <tr> <th>GRUPOS SANGÜÍNEOS</th> <th>CORDÃO</th> <th>Nº</th> </tr> <tr> <td>RN <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -</td> <td>cm. Compr. _____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Mãe <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -</td> <td>Vasos _____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Pai <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -</td> <td>Circulares _____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nós _____</td> <td>_____</td> </tr> </table>		GRUPOS SANGÜÍNEOS	CORDÃO	Nº	RN <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	cm. Compr. _____	_____	Mãe <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	Vasos _____	_____	Pai <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	Circulares _____	_____		Nós _____	_____												
GRUPOS SANGÜÍNEOS	CORDÃO	Nº																												
RN <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	cm. Compr. _____	_____																												
Mãe <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	Vasos _____	_____																												
Pai <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	Circulares _____	_____																												
	Nós _____	_____																												
DEIXE EM BRANCO \$F <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim																														
ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ																														
	NÃO	SIM	ESPECIFICAÇÕES																											
IMUNIZAÇÕES																														
SINAIS E SINTOMAS																														
DOENÇAS AGUDAS			1 _____ 2 _____																											
DOENÇAS CRÔNICAS																														
FATORES FÍSICOS																														
MEDICAMENTOS			1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____																											
METORRAGIA																														
FUMA			Nº médio de cigarros diários _____																											
BEBE			SE EMBRIAGOU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> frequentemente																											
DROGA: cocaína, etc			ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim																											
τ ☿ ∆		SAO TODOS FILHOS DO MESMO PAI? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO- Especifique com τ no quadro																												
Gestação	1	2	3																											
Produto NV NM AE																														
Sexo M F I																														
Dia de nascimento																														
Mês de nascimento																														
Ano de nascimento																														
idade	Sobrenome		Lugar de Nascimento																											
			Localidade Estado País Anho Anho																											
MÃE																														
PAI																														
MALFORMADOS NA FAMÍLIA <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	CONSANGUINIDADE PARENTAL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO																													
		<table border="1"> <tr> <th>ESCOLARIDADE</th> <th>MÃE PAI</th> <th>MÃE PAI</th> </tr> <tr> <td></td> <td>NÃO: Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>NÃO: Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Prim. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Prim. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Secund. Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Secund. Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Univ. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Univ. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table>		ESCOLARIDADE	MÃE PAI	MÃE PAI		NÃO: Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			NÃO: Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			Prim. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			Prim. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			Secund. Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			Secund. Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			Univ. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			Univ. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
ESCOLARIDADE	MÃE PAI	MÃE PAI																												
	NÃO: Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
	NÃO: Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
	Prim. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
	Prim. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
	Secund. Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
	Secund. Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
	Univ. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
	Univ. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																													
		ATIVIDADE OCUPACIONAL DA MÃE Trabalha fora? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim: Especificar= _____																												
ANTEPASSADOS																														
<input type="checkbox"/> Europeus latinos		<input type="checkbox"/> Turcos																												
<input type="checkbox"/> Europ. não latinos		<input type="checkbox"/> Negros																												
<input type="checkbox"/> Judeus		<input type="checkbox"/> Orientais																												
<input type="checkbox"/> Nativos		<input type="checkbox"/> Outros																												