

Frequência de anormalidades congênitas em neonatos atendidos em uma maternidade pública de referência na cidade de Fortaleza–Ceará

Frequency of congenital abnormalities in neonates attended in a reference public maternity in the city of Fortaleza- Ceará

Francisca Daniele Pessoa de Oliveira¹. Rebeca Silveira Rocha². Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes^{1,3}.

1 Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência de defeitos congênitos em neonatos atendidos em uma maternidade pública de referência na cidade de Fortaleza. **Métodos:** Foi realizada uma abordagem de dados clínicos de prontuários médicos com suspeita ou confirmação de síndrome congênita entre os anos de 2010 e 2018. **Resultados:** Foram analisados 47 prontuários de neonatos portadores de síndromes congênitas atendidos na referida maternidade neste período, que revelou uma frequência de 23% de casos de hidrocefalia, 13% de múltiplas malformações e 11% de casos de cromossomopatias e gastrosquise. Foram abordadas algumas variáveis maternas, variáveis clínicas dos neonatos e os defeitos congênitos destes neonatos. **Conclusão:** A notificação dos casos é de grande importância para se definir a prevalência de defeitos congênitos de uma determinada população, fornecendo informações importantes para a prevenção, a melhoria no diagnóstico e o tratamento em alguns casos.

Palavras-chave: Anormalidades congênitas. Reprodução. Sistema Único de Saúde. Neonatos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the frequency of birth defects in neonates treated at a public referral maternity hospital in Fortaleza. **Methods:** A clinical data approach was performed from medical records with suspected or confirmed congenital syndrome between 2010 and 2018. **Results:** We analyzed 47 medical records of newborns with congenital syndromes treated at the referred maternity hospital during this period, which revealed a frequency of 23% of cases of hydrocephalus, 13% of multiple malformations and 11% of cases of chromosomopathies and gastroschisis. Some maternal variables, clinical variables of neonates and birth defects of these neonates were addressed. **Conclusion:** Case reporting is of great importance in defining the prevalence of birth defects in a given population, providing important information for prevention, improvement of diagnosis and treatment in some cases.

Keywords: Congenital abnormalities. Reproduction. Unified Health System. Neonates.

Autor correspondente: Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes, Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Rua Coronel Nunes de Melo, número 1000, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60416-000. Telefone: +55 85 3366-8033. E-mail: carolfam@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 22 Dez 2019; Revisado em: 29 Jul 2020; Aceito em: 30 Jul 2020.

INTRODUÇÃO

Os defeitos congênitos são erros decorrentes do desenvolvimento embrionário/fetal, incorporados a eles estão as anomalias estruturais, funcionais ou metabólicas com efeitos determinantes no bem-estar físico, intelectual e social do indivíduo.¹ As causas podem ser genéticas, ambientais ou multifatoriais, em grande parte dos casos a etiologia ainda é desconhecida, uma vez que outras causas, como as causas ambientais são pouco estudadas, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil.² Aproximadamente 5% dos nascidos vivos no Brasil apresentam alguma anomalia congênita, seja total ou parcialmente causada por fatores genéticos. As doenças genéticas são responsáveis por boa parte das internações hospitalares envolvendo déficit mental, e isso tem efeito sobre a saúde e a qualidade de vida. As doenças genéticas surgem como um problema de saúde pública e necessitam de uma atenção especial.³

A Declaração de Nascido Vivo (DNV) possibilita o registro sistemático de anomalias congênitas observadas ao nascimento, os dados obtidos podem ser uma ferramenta de grande valor para rastrear e prevenir defeitos congênitos. O preenchimento dos campos associados aos defeitos congênitos não é obrigatório, mas se preenchido corretamente, a maneira como foram formulados poderia gerar um registro moderado de anormalidades.⁴

As anomalias congênitas são descritas em um campo específico da DNV, com os códigos correspondentes de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID-10), este campo permite a descrição de uma ou mais anomalias. Cada anomalia descrita na DNV deve ser informada no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC).⁵ Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a frequência de defeitos congênitos em neonatos atendidos em uma maternidade pública de referência na cidade de Fortaleza.

MÉTODOS

Dados clínicos de prontuários médicos de neonatos com suspeita ou confirmação de síndrome congênita, atendidos na maternidade de referência, entre 2010 e 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Escola Assis Chateaubriand com o número de parecer 3.425.858. Os dados dos prontuários foram obtidos através de coleta manual, examinando-se o registro de acordo com o CID-10. Os dados foram coletados através de um formulário, com os seguintes parâmetros: Idade Gestacional, Idade Materna, Escolaridade Materna, Sexo do Neonato, Quadro Clínico-materno, Registro de Acompanhamento Pré-Natal. Os dados coletados foram tabulados em uma planilha do programa Microsoft Office Excel® e analisados através de estatística descritiva e quantitativa utilizando o programa *GraphPad Prism* (versão 5.01).

RESULTADOS

Foram analisados 47 prontuários de neonatos portadores de defeitos congênitos atendidos na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) entre os anos 2010 e 2018. Apenas 22

gestantes realizaram o pré-natal no Serviço de Medicina Materno Fetal (SMMF) da MEAC, este serviço acompanha gestantes com gestação de risco, por tratar de gestações que oferecem risco à gestante e/ou ao feto, e somente 11 gestantes tiveram acesso ao aconselhamento genético. As variáveis maternas estão discriminadas na Tabela 1, onde foram descritos dados epidemiológicos referentes ao estilo de vida materna.

Tabela 1. Apresentação de dados relacionados a variáveis maternas.

Variáveis		Nº de casos (%)
Idade	17 – 29 anos	34 (72,4%)
	31 – 43 anos	13 (27,6%)
Escolaridade	NI	3 (6,4%)
	Ens. Fundamental	22 (46,8%)
	Ens. Médio	17 (36,2%)
	Superior	5 (10,6%)
Alcoolismo	Sim	1 (2,2%)
	Não	46 (97,8%)
Fumo	Sim	4 (8,5%)
	Não	43 (91,5%)
Drogas	Sim	2 (4,3%)
	Não	45 (95,7%)
Doença crônica	Antes da gestação	9 (19,1%)
	Durante/pós-gestação	6 (13%)
Uso de medicamentos	Uso crônico	5 (10,6%)
	Tratamento	6 (12,7%)
História familiar de anomalias	NI/ Ausente	34 (73%)
	AC	6 (13%)
	DC	6 (13%)
Pré-natal	≤ 6 consultas	20 (42,5%)
	> 6 consultas	26 (55,3%)
	Não fez	1 (2,2%)
SMMF	Sim	22 (46,8%)
	Não	25 (53,2%)
Consanguinidade	Sim	3 (6,4%)
	Não	44 (93,6%)

LEGENDA: NI: não informado; AC: alteração cromossômica; DC: defeito congênito; SMMF: Serviço de Medicina Materno Fetal.

O Quadro 1 mostra a média de nascidos vivos no período de 2015 a 2018 e a média de neonatos portadores de defeitos congênitos levantados neste estudo no mesmo período.

As variáveis identificadas entre os neonatos estão expostas na Tabela 2. O índice de neonatos portadores de algum defeito congênito e/ou alteração cromossômica foi de 51,1% do sexo feminino e 44,6% do sexo masculino, apenas 4,3% tinha o sexo indefinido, pois apresentava genitália ambígua e veio a óbito antes que fosse realizado teste genético para distingui-lo. Neonatos com idade gestacional inferior ou igual a 35 semanas (14,9%) apresentavam entre 1-3 defeitos congênitos, dentre eles malformação do Sistema Nervoso Central (SNC), membros superiores (MMSS), membros inferiores (MMII), Sistema Cardiovascular (SC), face e/ou genitália. Neonatos com idade gestacional maior que 35 semanas (85,1%) apresentavam múltiplas malformações.

Os defeitos congênitos identificados no estudo com suas prevalências de sexo, metodologia e sobrevida estão descritas

na Tabela 3. A ferramenta diagnóstica utilizada em 80,8% dos casos foi a ultrassonografia obstétrica, 12,8% foram diagnosticados por exame físico após o nascimento e 2,2% diagnosticados através da ultrassonografia obstétrica e/ou cariótipo. Foram solicitados 6 pareceres da genética após o nascimento, apenas 3 pareceres foram dados. Dentre os 47 neonatos com defeitos congênitos deste estudo, 32 não tiveram acesso ao serviço de genética de forma alguma. Os dados estão apresentados na Tabela 3.

Quadro 1. Média de nascidos vivos no período de 2015 a 2018.

Ano	Nascidos vivos	Defeito congênito
2015	5.390	5
2016	5.196	10
2017	4.929	7
2018	4.827	6
Média	5.086	7

Tabela 2. Identificação de variáveis clínicas dos neonatos.

Variáveis		Nº de casos
Sexo	Feminino	24 (51,1%)
	Masculino	21 (44,6%)
	Indefinido	2 (4,3%)
Idade gestacional	≤ 35 semanas	7 (14,9%)
	> 35 semanas	40 (85,1%)
Defeito congênito	Sim	41 (87,2%)
	Não	6 (12,8%)
Síndrome genética	Sim	6 (12,8%)
	Não	41 (87,2%)
Diagnóstico	USG obstétrica	38 (80,8%)
	Exame físico	6 (12,8%)
	Cariótipo	2 (4,3%)
	USG obstétrica/Cariótipo	1 (2,2%)
Notificação na DNV	Sim	44 (93,6%)
	Não	3 (6,4%)

LEGENDA: NI: não informado; AC: alteração cromossômica; DC: defeito congênito; SMMF: Serviço de Medicina Materno Fetal.

Tabela 3. Apresentação dos defeitos congênitos nos neonatos avaliados.

Defeito congênito	Nº de casos	Sexo	Metodologia	Sobrevida
Anencefalia	2	Feminino	USG Obstétrica	24 horas a 36 dias
Cardiopatía congênita	1	Feminino	USG Obstétrica	Transf./Ignorado
Cromossomopatía	5	Feminino (3) Masculino (2)	USG Obstétrica/Cariótipo	2 dias a 8 meses (1 masc.; 1 fem.) 2 vivos 1 AH/Ignorado
Encefalocele Occipital	1	Masculino	USG Obstétrica	AH

LEGENDA: AH: alta hospitalar; Transf.: transferido; USG: ultrassonografia.

Continua.

Conclusão.

Tabela 3. Apresentação dos defeitos congênitos nos neonatos avaliados.

Defeito congênito	Nº de casos	Sexo	Metodologia	Sobrevida
Esquizocefalia de lábios abertos	1	Masculino	USG Obstétrica	Transf./Ignorado
Fenda Palatina/Lábioleporíneo	3	Feminino	Exame físico/Ao nascer	AH
Gastrosquise	5	Feminino (3) Masculino (2)	USG Obstétrica	30 a 60 a dias AH/Transf./Ignorado
Hérnia Diafragmática	2	Feminino (1) Masculino (1)	USG Obstétrica	6 horas a 2 dias
Hidrocefalia	11	Feminino (5) Masculino (5) Indefinido (1)	USG Obstétrica	18 dias AH/Transf.
Holoprosencefalia	1	Masculino	USG Obstétrica	AH/Ignorado
Malformação Congênita dos Órgãos Genitais	1	Masculino (1º gemelar)	USG Obstétrica	AH/Ignorado
Malformação Renal	1	Feminino	USG Obstétrica	AH/Ignorado
Mielomeningocele	1	Masculino	USG Obstétrica	AH/Ignorado
Múltiplas Malformações	6	Feminino (2) Masculino (3) Indefinido (1)	USG Obstétrica/ USG Morfológica/Ao nascer	24 horas a 8 dias
Síndrome de Arnold Chiari 2	1	Feminino	USG Obstétrica	AH
Síndrome de Dandy-Walker	2	Feminino (1) Masculino (1)	USG Obstétrica	12 dias Transf./Ignorado
Síndrome de Goldenhar	1	Masculino	USG Obstétrica	AH
Síndrome de Potter tipo 1	1	Masculino	USG Obstétrica	AH
Tetralogia de Fallot	1	Feminino	USG Obstétrica	31 dias

LEGENDA: AH: alta hospitalar; Transf.: transferido; USG: ultrassonografia.

DISCUSSÃO

Os fatores genéticos ou ambientais como o uso de teratógenos químicos, infecções, saúde materna, podem ser a causa dos defeitos congênitos, mas a maioria das causas destes defeitos ainda são desconhecidas.⁶ As aberrações cromossômicas asseguram a doença genética em aproximadamente 15% dos pacientes com defeitos congênitos e/ou déficit cognitivo.⁷

Os dados deste estudo mostraram que no intervalo entre os anos de 2015 a 2018, houve uma média de 5.086 nascidos vivos, com frequência de 7 neonatos com defeito congênito. Houve uma frequência maior de defeitos congênitos no ano de 2016, com 10 nascidos vivos. Vale ressaltar que a frequência aumentada de neonatos com defeitos congênitos no ano de 2016 coincide com a epidemia do vírus Zika na região nordeste do Brasil, notificadas a partir do ano de 2015, o que pode ter contribuído para o aumento das notificações neste ano.⁸

No entanto, não foi possível obter a média de nascidos vivos dos anos anteriores, de 2010 a 2014, devido a migração do sistema de informatização dos prontuários utilizado pela maternidade. Segundo o DATASUS, o último registro de anomalia congênita no estado do Ceará, foi referente ao ano de 2017, onde dos 127.797 nascidos vivos notificados, 1.160 possuíam anomalia congênita, 117.764 não tinham anomalia congênita e 8.873 foram ignorados,⁹ com isso muitos casos acabam sendo subnotificados. Estas subnotificações acabam mascarando a real quantidade de portadores de anomalias congênitas no Brasil, isso dificulta quando se trata de tratamento.² Este estudo também contou com algumas limitações, como a migração do sistema de informatização dos prontuários, prontuários incompletos, a ferramenta diagnóstica não específica utilizada no pré-natal, o que dificultou o fechamento de muitos casos e a real notificação dos casos.

Segundo o Ministério da Saúde, cerca de 2% a 3% de nascidos vivos têm alguma anomalia congênita, esta é a segunda

causa de mortalidade infantil. Estima-se 60.000 novos casos por ano.¹⁰ Um estudo de alta prevalência de doenças genéticas e anomalias congênitas em comunidades isoladas no Brasil identificou uma prevalência de 39,7% de doenças autossômicas recessivas localizadas na região nordeste, onde as doenças autossômicas dominantes também apresentavam uma frequência de 20%, seguido de 1,4% de doenças ligadas ao cromossomo X.¹¹

O sistema nervoso central (SNC) passa por repentinas modificações no desenvolvimento no decorrer da gestação, e sua evolução dá seguimento após o nascimento e no começo da idade adulta. As falhas no SNC durante o desenvolvimento podem ocorrer em qualquer etapa, o momento e a causa dessas falhas são responsáveis por malformações específicas, que incluem espinha bífida, hidrocefalia, holoprosencefalia.¹²

Dentre os defeitos congênitos, os que acometem o SNC se mostraram frequentes neste estudo, que identificou uma alta prevalência de casos de hidrocefalia (11 casos), e que apesar do comprometimento do sistema nervoso central, este achado apresentou uma sobrevida significativa, sendo notificado apenas um óbito. Um estudo que avaliava a causa da hidrocefalia por múltiplas malformações ependimárias afirma que fatores como hemorragia, infecção ou neoplasia, natureza desenvolvimental, síndrome genética, mutação do gene *L1CAM*, possam estar associados ao surgimento da hidrocefalia, seja congênita ou adquirida.¹³

Uma das causas de morte em neonatos com uma sobrevida muito curta (os recém-nascidos vieram a óbito entre 6 horas a 2 dias de vida), observada durante o estudo, foi a hérnia diafragmática (2 casos). Os fatores maternos observados foram uma história familiar de deficiência física e a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). A causa em aproximadamente 80% dos casos de hérnia diafragmática ainda permanece desconhecida, acredita-se ter uma etiologia genética envolvida.¹⁴

Segundo a Organização Mundial da saúde (OMS), estima-se que, no mundo todo, 303.000 neonatos venham a óbito nas primeiras 4 semanas de vida todos os anos decorrentes de anomalias congênitas. As anomalias congênitas podem favorecer a incapacidade a longo prazo, afetando o indivíduo, impactando famílias, sistemas de saúde e sociedade, e representam causas importantes de mortes entre neonatos e crianças.¹⁵

No estudo estavam presentes 3 genitoras com Diabetes Mellitus, uma em particular com história de anomalias em suas gestações (síndrome de Down e múltiplas malformações); e uma genitora aparentemente saudável de 24 anos de idade, seus recém-nascidos apresentaram defeitos congênitos como tetralogia de Fallot, hidrocefalia, gastrosquise e cardiopatia congênita, respectivamente.

Recentemente, comprovou-se que elevações na glicose sérica materna, ainda que leves, estavam relacionadas a Tetralogia de Fallot em filhos de mães diabéticas. Sugere-se que os níveis de glicose na gestante podem oferecer risco para doença

coronariana congênita.¹⁶ Sabe-se também que desequilíbrios genéticos podem esclarecer uma parcela relevante das cardiopatias, mas isso não as justifica completamente.¹⁷ As causas genéticas mais comuns são heterogêneas, compreendem além de mutações em genes significativamente cardíacos, as anormalidades cromossômicas complexas, duplicações, deleções submicroscópicas e aneuploidias de cromossomos inteiros.¹⁸

Dentre as genitoras de neonatos portadores de gastrosquise, que é um defeito congênito da parede abdominal, uma fez uso de álcool, nicotina e cocaína durante a gestação; uma teve complicação na gestação (hipertensão arterial sistólica), correndo o risco de desenvolver eclampsia e Diabetes Mellitus, considerado um fator de risco para cardiopatia congênita; e as outras 3 gestantes, que tinham idade entre 17 e 22 anos, não apresentando nenhum outro fator de risco.

Os teratogênicos químicos (álcool, nicotina, cocaína) podem resultar em restrições do crescimento fetal, e têm uma probabilidade particular de envolver alteração na expressão e função do ncRNA. Os ncRNA originalmente eram definidos apenas como não codificadores de proteínas, sabe-se que também estão envolvidos como reguladores na fisiologia e função celular, controlam a transcrição e tradução de genes, facilitando a especificação da linhagem celular e o crescimento de órgãos e tecidos.¹⁹

Entre os 2 casos de síndrome de Down, as genitoras tinham idades entre 36 e 43 anos, sem história familiar de anomalias ou outros fatores de risco. Correlacionando aos defeitos do tubo neural, entre os 2 casos de mielomeningocele e associação com a síndrome de Arnold Chiari 2, aparentemente suas genitoras eram saudáveis, porém, muito jovens, 17 e 19 anos de idade.

A história familiar de anomalias tem participação importante no desenvolvimento de defeitos congênitos, evidências comprovam que mães de portadores de síndrome de Down apresentam mutação no gene da metilenotetrahidrofolato redutase (*MTHFR*), que participa do metabolismo do ácido fólico e da metionina, a carência do ácido fólico também está bem estabelecida no defeito do tubo neural.²⁰

Em nossos achados, a ferramenta de diagnóstico utilizada para a maioria destes defeitos congênitos (30 casos dentre o total de 47) foi a USG obstétrica, 4 casos foram diagnosticados através do cariótipo por cordocentese e/ou após o nascimento, e outros 6 durante exame físico, após o nascimento. O cariótipo é o resultado da análise do complemento cromossômico do núcleo celular, detectando anormalidades cromossômicas como grandes deleções, duplicações ou translocações e indica um resultado em mosaico. O cariótipo também é utilizado como teste de triagem genética no pré-natal e diagnóstico de anomalias cromossômicas.²¹

O registro de defeitos congênitos torna-se útil para definir a prevalência de defeitos congênitos em neonatos de uma determinada região, fornecendo informações importantes para a prevenção de partos de neonatos portadores.⁶ O DATASUS

criou o SINASC para reunir informações epidemiológicas relacionadas aos nascimentos informados em todo o território brasileiro.²

O Ministério da Saúde através da Portaria GM/MS nº 199, de 30/01/2014, afirma que é de responsabilidade da Atenção Especializada a detecção de suspeita de anomalia/congênita e o levantamento dos diagnósticos possíveis aplicáveis ao caso, bem como os encaminhamentos necessários.²² Muitos desses casos são diagnosticados, porém, não são notificados.

CONCLUSÃO

Concluimos que os defeitos congênitos mais frequentes foram hidrocefalia (11 casos), múltiplas malformações (6 casos), cromossomopatias (síndrome de Down, trissomia robertsoniana do cromossomo 13) e gastrosquise, em 5 casos. Quatro neonatos não tiveram seus defeitos congênitos

REFERÊNCIAS

- Feldkamp ML, Carey JC, Byrne J, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 2017;357:j2249.
- Silva JH, Terças AC, Pinheiro LC, França GV, Atanaka M, Schüler-Faccini L. Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016. *Epidemiol Serv Saúde*. 2018;27(3):e2018008.
- Carvalho AC, Vieira E, Altenhofen TM, Jung MS. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos pelo serviço de genética médica do ambulatório materno infantil da Universidade do Sul de Santa Catarina. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2016;45(2):11-24.
- Horovitz DD, Ferraz VE, Dain S, Marques-de-Faria AP. Genetic services and testing in Brazil. *J Community Genet*. 2013;4(3):355-75.
- Ministério da Saúde. Manual de instruções para o preenchimento da declaração de nascido vivo. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2001 [acesso em: 10 dez 2019]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/declaracao_nasc_vivo.pdf
- Hanson JW, Oakley GP Júnior. Birth defect. Registries. Wiley StatsRef: referência estatística online [Internet]. 2014 [acesso em: 10 nov 2019]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/9781118445112.stat05115>
- Kloosterman WP, Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7(100):1-12.
- Albuquerque MF, Souza WV, Araújo TV, Braga MC, Miranda DB Filho, Ximenes RA, et al. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. *Cad Saúde Pública*. 2018;(10):1-14.
- Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Nascidos vivos – Ceará [Internet]. [Acesso em: 03 dez 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvCE.def>
- Ministério da Saúde. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Internet]. [Acesso em: 25 mar 2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>
- Cardoso GC, Oliveira MZ, Paixão-Côrtes VR, Castilla EE, Schüler-Faccini L. Clusters of genetic diseases in Brazil. *J Community Genet*. 2019;10(1):121-8.
- Gaitanis J, Tarui T. Nervous system malformations. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018;24(1, Child Neurology):72-95.
- Saugier-Verber P, Marguet F, Lecoquierre F, Adle-Biassette H, Guimiot F, Cipriani S, et al. Hydrocephalus due to multiple ependymal malformations is caused by mutations in the MPDZ gene. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(36):1-12.
- Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(6):324-30.
- World Health Organization. Congenital anomalies. [place unknown]: WHO; 2016 [acesso em: 02 dez 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
- Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Res*. 2018;110:1504-16.
- Akhirome E, Walton NA, Noguee JM, Jay PY. The complex genetic basics of congenital heart defects. *Circ J*. 2017;81(5):629-34.
- Azhar M, Ware SM. Genetic and developmental basics of cardiovascular malformations. *Clin perinatol*. 2016;43(1):39-53.
- Pinson MR, Miranda RC. Noncoding RNAs in development and teratology, with focus on effects of cannabis, cocaine, nicotine, and ethanol. *Birth Defects Res*. 2019;111(17):1308-19.
- Dupépe EB, Patel DM, Rocque BG, Hopson B, Arynchyna AA, Bispo ER, et al. Surveillance survey of family history in children with neural tube defects. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;19(6):690-5.

21. Krstić N, Običan SG. Current lanscape of prenatal genetic screening and testing. *Birth Defects Res.* 2020;112(4):321-31.

22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com

Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília; Ministério da Saúde; 2014.

Como citar:

Oliveira FD, Rocha RS, Moreira-Nunes CF. Frequência de anormalidades congênitas em neonatos atendidos em uma maternidade pública de referência na cidade de Fortaleza–Ceará. *Rev Med UFC.* 2020 out-dez;60(4):18-24.