

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
DEPARTAMENTO CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO MEDICINA**

**BRUNA HEIDRICH PRADO**

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DOS FATORES DE RISCO  
CONDICIONANTES AO DESENVOLVIMENTO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS  
EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Araranguá

2023

**BRUNA HEIDRICH PRADO**

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DOS FATORES DE RISCO  
CONDICIONANTES AO DESENVOLVIMENTO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS  
EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Centro de Ciência, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina - Campus Araranguá, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Orientadora: Profa. Luciana Santos Pimentel

Coorientadora: Profa. Nathalia Coral Galvani

Araranguá

2023

Prado, Bruna Heidrich

Mecanismos fisiopatológicos dos fatores de risco condicionantes ao desenvolvimento de anomalias congênitas em recém-nascidos: uma revisão integrativa Bruna Heidrich Prado ; orientadora, Luciana Santos Pimentel, coorientador, Nathalia Coral Galvani, 2023.

42 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Anomalias Congênitas. 3. Mecanismos fisiopatológicos. 4. Fatores de risco. I. Pimentel, Luciana Santos. II. Galvani, Nathalia Coral. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

**BRUNA HEIDRICH PRADO**

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DOS FATORES DE RISCO  
CONDICIONANTES AO DESENVOLVIMENTO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS  
EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Médico e aprovado em sua forma final pelo curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

Araranguá, 21 de Junho de 2023.

---

Prof<sup>ª</sup>. Ana Carolina Lobor Cancelier  
Coordenadora do Curso

**Banca examinadora:**

---

Prof<sup>ª</sup> e orientadora Luciana Santos Pimentel  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Dra. Juliana Motta Sebben  
Membro titular

---

Dr. Stefânio Napoli Oliveira  
Membro titular

## **RESUMO**

As anomalias congênitas (ACs) correspondem a um grupo de alterações estruturais e/ou funcionais que ocorrem durante a vida intrauterina. O útero e os anexos embrionários atuam protegendo o embrião humano, entretanto, a exposição materna a agentes teratogênicos podem interromper o desenvolvimento normal do feto. Este estudo buscou compreender os mecanismos fisiopatológicos determinados por fatores de risco descritos na literatura que condicionam as anomalias congênitas em recém-nascidos vivos. Tratou-se de um artigo de revisão integrativa do tipo qualitativo, que teve como finalidade reunir e sintetizar evidências relacionadas ao tema e à questão investigada. Os critérios de inclusão adotados consistiram em artigos publicados entre 2000 a 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra nas seguintes bases de dados: PUBMED, LILACS, MEDLINE, SCIELO e BVS. Foram incluídos 18 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Todos os estudos elencados discutiram, em algum momento, a relação causal entre seu fator de risco analisado e o desenvolvimento de alguma anormalidade. Evidenciou-se que, os fatores de risco condicionantes para o desenvolvimento das ACs são de origem multifatorial e destacam-se entre eles: a presença de comorbidades na gestante, o estilo de vida, fatores ambientais, uso de álcool e drogas, automedicação e exposição a agentes químicos.

**Palavra-chave:** Malformações Congênitas; Diagnóstico Pré-natal; Gravidez.

## **ABSTRACT**

Congenital anomalies (CAs) correspond to a group of structural and/or functional alterations that occur during intrauterine life. The uterus and embryonic appendages act to protect the human embryo, however, maternal exposure to teratogenic agents can interrupt the normal development of the fetus. This study sought to understand the pathophysiological mechanisms determined by risk factors described in the literature that condition congenital anomalies in live births. This is an integrative review article of the qualitative type, which aimed to gather and synthesize evidence related to the topic and the investigated question. Inclusion criteria consisted of articles published between 2000 and 2022 in Portuguese, English and Spanish, available in full in the following databases: PUBMED, LILACS, MEDLINE, SCIELO and BVS. Eighteen articles that met the previously established inclusion criteria were included. All the studies listed discussed, at some point, the causal relationship between their analyzed risk factor and the development of some abnormality. It was evident that the risk factors conditioning the development of CAs have a multifactorial origin and among them are: the presence of comorbidities in pregnant women, lifestyle, environmental factors, use of alcohol and drugs, self-medication and exposure to chemical agents

**Key words:** Congenital Abnormalities; Prenatal Diagnosis; Pregnancy.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Caracterização dos estudos selecionados, segundo os mecanismos fisiopatológicos de AC encontrados na literatura.....	31
---	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas e critérios de seleção dos estudos.....	34
Figura 2 - Como os fatores de risco podem interferir no desenvolvimento fetal e levar a anomalias congênitas.....	35



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>27</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>31</b>
<b>ANEXO</b>	<b>36</b>

## INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas (ACs) correspondem a um grupo de alterações estruturais ou funcionais que ocorrem durante a vida intrauterina e que podem ser detectadas no período pré-natal ou após o nascimento <sup>1</sup>. São termos sinônimos a AC, utilizados para descrever a desordem do desenvolvimento presentes ao nascimento, os defeitos congênitos, os transtornos congênitos e as malformações congênitas <sup>2</sup>.

A organogênese (3<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semana de idade gestacional) é o período mais suscetível ao desenvolvimento de estruturas anormais <sup>3</sup>. Esse é o intervalo embrionário em que as estruturas internas (órgãos e sistemas) do embrião estão em formação, crescimento, diferenciação e maturação, com maior intensidade <sup>4</sup>. Cada parte ou órgão de um embrião possui um período crítico no qual o seu desenvolvimento normal pode ser interferido. Além disso, o tipo de anomalia causada depende de quais sistemas anatômicos são mais suscetíveis quando o teratôgeno está ativo <sup>4</sup>. As alterações que ocorrem durante as fases de clivagem, implantação e formação dos folhetos geralmente ocasionam a morte do conceito e resultam em abortamentos espontâneos. Já as alterações que ocorrem durante o período embrionário (entre o final da 3<sup>a</sup> semana e a 8<sup>a</sup> semana de desenvolvimento) e início do período fetal (entre a 9<sup>a</sup> e 38<sup>a</sup> semana de desenvolvimento) levam a erros estruturais maiores. Enquanto as alterações que ocorrem durante o período fetal causam erros funcionais ou anomalias estruturais menores <sup>4</sup>.

Fatores físicos, químicos e/ou genéticos podem intervir no período embrionário levando a anormalidades celulares e/ou anatômicas <sup>5,6</sup>. Dentre os principais fatores de risco descritos na literatura com potencial para causar ACs estão: infecções e doenças maternas, ingestão de álcool e drogas (nicotina, drogas ilícitas e medicamentos), estado nutricional e de saúde materno, exposição a resíduos perigosos, histórico de ACs na família, consanguinidade entre os pais, gemelaridade e alterações uterinas <sup>3</sup>. Sua prevalência, no entanto, varia de

acordo com o tempo e a localização geográfica, refletindo uma complexa interação entre genética e fatores ambientais <sup>7</sup>.

Nas últimas décadas, muitos países de baixa e média renda passaram por um processo de transição epidemiológica. As taxas de mortalidade neonatal e de crianças menores de cinco anos de idade - advindas de doenças infecciosas - declinaram, enquanto as ACs ascenderam como uma das maiores causas de morbimortalidade infantil <sup>1,5,8</sup>. Mundialmente, estima-se que crianças entre um mês e cinco anos de idade possuem uma média de 170.000 mortes por ano devido a ACs. Além disso, a mortalidade precoce em virtude de alguma AC durante o período neonatal (28 dias de vida após o nascimento), atinge em torno de 240.000 óbitos anualmente <sup>1</sup>.

No Brasil, 24 mil recém-nascidos (RNs) por ano são registrados com alguma AC por meio da Declaração de Nascido Vivo <sup>1,5</sup>. Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (MS), entre os anos de 2010 e 2019 as ACs mais prevalentes no país foram os defeitos de membros (24,4 casos por 10 mil Nascidos Vivos [NV]), seguido por cardiopatias congênitas (8,4/10 mil NV), fendas orais (6,1/10 mil NV) e defeitos de órgãos genitais (4,6/10 mil NV). O MS registrou um aumento percentual na incidência de microcefalia (cerca de 125%) e cardiopatia congênita (107%) neste mesmo período <sup>5</sup>.

Diversos estudos nacionais descrevem o perfil epidemiológico e seus fatores de risco associados às ACs em nascidos vivos, porém, pouco se conhece sobre como essas malformações se desenvolvem. No Brasil, por exemplo, 60% dos nascidos vivos com alguma malformação não possuem causa definida <sup>9</sup>. Além disso, somente a partir de 2018 tornou-se obrigatória a notificação compulsória das ACs <sup>2</sup>. Portanto, esses resultados provavelmente encontram-se subestimados. Desta forma, há necessidade de mais estudos investigativos a fim de compreender a origem dessas anomalias e como elas afetam o corpo humano, para então buscar o modo mais eficaz de tratá-las e/ou preveni-las.

As ACs têm impactos significativos para a saúde pública no Brasil. Além de representar a segunda maior causa de morte entre os menores de cinco anos, alguns prognósticos exigem cuidados multidisciplinares, por vezes, de alta complexidade <sup>5</sup>. Em oposição, muitas dessas ACs são preveníveis através de um bom aconselhamento gestacional, com ingesta alimentar adequada associada a suplementação diária oral de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, e com vacinação regular <sup>1,2,5</sup>. Ainda, devido aos avanços tecnológicos, os exames feitos por imagem durante o rastreio pré-natal propiciam o acompanhamento do desenvolvimento fetal, a avaliação de seu crescimento e comportamento, e o reconhecimento cada vez mais precoce das malformações. Dentre elas, encontramos a ultrassonografia bidimensional e tridimensional, a ecocardiografia, a dopplerfluxometria e a ressonância nuclear magnética <sup>2,5</sup>. Desta forma, se detectadas durante o período pré-natal, algumas malformações beneficiam-se da intervenção cirúrgica <sup>1,5</sup> e em outros casos permitem uma abordagem neonatal imediata com a capacidade de viabilizar sobrevivência ao feto e melhor prognóstico à criança <sup>1,2,5</sup>.

Uma vez estabelecido uma relação causal entre os diversos fatores de risco e o desenvolvimento de ACs, torna-se imprescindível a busca pelos mecanismos fisiopatológicos que melhor descreveram tal desfecho, pois, apesar dos avanços genéticos e moleculares, seu mecanismo permanece relativamente obscuro. Com o pretexto de haver estudos que esclareçam o mecanismo compartilhado entre os dois fenômenos, faz-se necessário apontar de qual forma essa associação ocorre para que possa haver um manejo adequado. Logo, este estudo tem como objetivo apresentar os resultados encontrados na literatura que descrevem os diferentes mecanismos para o desenvolvimento das ACs durante o período gestacional. Optou-se por esta modalidade de pesquisa por se tratar de uma ferramenta que proporciona subsídios para a melhoria da assistência à saúde <sup>10</sup>.

## MÉTODOS

A estrutura utilizada no presente estudo segue a linha de uma revisão integrativa do tipo qualitativa, que tem como finalidade reunir e sintetizar evidências relacionadas ao tema e à questão investigada. Essa abordagem metodológica permite a integração de conhecimentos por meio da compilação de estudos primários com desenhos de pesquisa distintos, estudos teóricos, bem como estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão mais detalhada do fenômeno analisado <sup>11,12</sup>.

Este estudo cumpriu as seis fases do processo de elaboração de revisão integrativa. Foi estabelecido: (1) o tema e a questão norteadora; (2) os critérios de inclusão e exclusão em concordância com a pergunta norteadora; (3) coleta de dados por meio dos títulos, palavras chaves e resumos para verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão do estudo; (4) análise e interpretação dos resultados; (5) discussão dos resultados e (6) síntese do conhecimento e apresentação das evidências encontradas <sup>11,12</sup>.

A questão norteadora deste estudo consistiu em “Quais são os mecanismos fisiopatológicos determinados pelos fatores de risco mais listados na literatura que condicionam a anomalia congênita em recém-nascidos vivos?”. O delineamento da pesquisa seguiu os seguintes critérios (PICO): recém-nascidos vivos com alguma anomalia congênita enquanto população (*Population*); fatores de risco e seus mecanismos enquanto intervenção (*Intervention*); recém-nascidos sem anomalias congênicas enquanto comparação (*Comparison*) e anomalias congênicas enquanto desfechos (*Outcomes*).

A busca dos artigos foi realizada entre setembro e outubro de 2022, considerando os seguintes critérios de inclusão: estudos clínicos e não experimentais, publicados entre janeiro de 2000 a setembro de 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra e que tragam os mecanismos fisiopatológicos relacionados a anomalia congênita nos RNs vivos. Optou-se por esse período visto que a partir de 2000 o Brasil se dispôs de uma nova

versão da Declaração de Nascidos Vivos, documento padronizado pelo MS, na qual contém o Campo 34, que registra a presença ou ausência de “malformação congênita e/ou anomalia cromossômica”<sup>13</sup>. A partir de então, tornou-se possível a implementação de um programa Nacional de Vigilância Epidemiológica de anomalias congênitas, a fim de monitorar a prevalências destas condições e elaborar estudos apontando seus fatores de risco, bem como manejo dessa condição<sup>8</sup>.

Foram excluídos os estudos que não abordam o mecanismo fisiopatológico dos defeitos congênitos em geral, estudos feitos em animais, estudos com gestação advinda de fertilização *in vitro*, estudos com enfoque no diagnóstico ou tratamento de anomalias congênitas e estudos com aborto como temática. Além disso, foram excluídos artigos indisponíveis, artigos inconclusivos, bem como aqueles em forma de apostilas, cartas e editoriais, pois não contemplavam os critérios necessários para uma pesquisa científica. Em caso de referências repetidas, manteve-se o resultado de pesquisa atribuído à primeira busca que a retornou.

Foram selecionados artigos em cinco bases de dados: National Library of Medicine (MEDLINE) através do PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Utilizando-se das palavras-chaves cruzadas concomitantemente dos descritores Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências de Saúde (DeCS): (“*congenital Abnormalities*”) OR (“*Congenital Defects*”) OR (“*Birth Defects*”) AND (“*risk factors*”). A busca eletrônica foi complementada com uma busca manual através do rastreamento de citações.

A partir dos resultados desta busca, foram selecionados 91 artigos através da leitura do título, sendo excluídos os que não abordavam a temática estabelecida. Depois, com base nos critérios de inclusão/exclusão, foram selecionados 56 artigos fundados nos resumos para a

leitura na íntegra. Uma vez apresentadas informações insuficientes para a tomada de decisão, o artigo era mantido para a próxima etapa. Por fim, 18 artigos foram incluídos na presente revisão, por apresentarem em seus textos respostas à pergunta norteadora deste estudo. Os artigos foram analisados por 2 revisores independentes para que não houvesse possíveis vieses do pesquisador na seleção dos artigos. O fluxograma representa a estruturação do corpus desta revisão (Figura 1).

Os artigos elencados para este estudo foram organizados em um quadro sinóptico, através de uma planilha do Microsoft Excel®, contendo as seguintes informações: título do manuscrito, autores, ano de publicação, base de dados, país de estudo, mecanismos fisiopatológicos encontrados na pesquisa (Tabela 1).

## RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 18 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Quanto aos temas abordados, tanto os artigos nacionais como os internacionais discutiram, em algum momento, a relação causal entre o fator de risco analisado e o desenvolvimento de alguma AC.

A tabela 1 foi compilada de acordo com a similaridade do mecanismo fisiopatológico de um mesmo desfecho. Isto é, os estudos que abordavam anomalias na divisão de cromossomos ou por mutações genéticas estão próximos aos seus similares. Do mesmo modo, fatores metabólicos maternos, fatores ambientais e fatores anatômicos materno-fetais encontraram respectivamente seus análogos.

Diante dos resultados obtidos, evidenciou-se com base nos artigos levantados, que os fatores de risco condicionantes para o desenvolvimento das ACs são de origem multifatorial e destacam-se entre eles: as mutações genéticas<sup>14-18</sup>, a condição de saúde materna e/ou paterna<sup>3,16,19-23</sup>, a exposição à substâncias químicas (drogas lícitas e ilícitas, álcool e medicação)<sup>24-27</sup> e aos agentes infecciosos de origem viral<sup>28</sup>. Ainda, existem as condições inerentes ao feto provocadas por anormalidades na divisão celular durante o desenvolvimento embrionário<sup>29,30</sup>.

Com base nos artigos coletados, evidenciou-se que os hábitos nutricionais maternos foram abordados em 38,8% dos artigos, seguido das mutações genéticas e da exposição à substâncias químicas com 27,7% e 22,2% respectivamente. O desenvolvimento do embrião foi abordado em 11,1% dos artigos, enquanto os agentes infecciosos em 5,5%.

Pôde-se notar a escassez de literaturas que abordem o mecanismo fisiopatológico de uma AC, visto que a maior parte dos estudos identificados nas bases de dados não mencionaram como o organismo funciona e/ou reage ao ser acometido por algum fator possivelmente desencadeador dessas malformações. As evidências limitaram-se a temas



pontuais, como o fator etiológico investigado e sua prevalência sem considerar a complexa organização celular, tecidual, dos órgãos e sistemas do organismo humano.

O diagrama (Figura 2) ilustra o possível mecanismo pelo qual os fatores de risco identificados na literatura contribuem para o surgimento de ACs e como interagem entre si. Esses fatores podem levar a diferentes tipos de anomalias, como por exemplo as malformações morfológicas, as funcionais, as cromossômicas, além da forma multifatorial. No entanto, é importante ressaltar que esse processo pode variar significativamente dependendo da exposição antes e durante a gestação <sup>31</sup>. Entende-se como fatores genéticos às mutações no DNA e anormalidades cromossômicas; os fatores maternos como as doenças adquiridas no período gestacional e/ou história de doença crônica pregressa, desnutrição e consumo de álcool ou drogas, incluindo as medicações; e por fim, fatores ambientais como a exposição a substâncias químicas ou agentes infecciosos (Figura 2).

## DISCUSSÃO

Dentre os diversos fatores que podem influenciar no crescimento e no desenvolvimento fetal, destaca-se o estado nutricional como uma das variáveis mais passíveis de controle <sup>32</sup>. Hábitos nutricionais maternos inadequados podem resultar em complicações materno-fetais. São exemplos: a pré-eclâmpsia, a diabetes mellitus gestacional, a macrossomia (mais de 4000 gramas ao nascer) e as malformações congênitas <sup>32</sup>.

O ácido fólico ou vitamina B9 é amplamente conhecido por atuar na prevenção de defeitos do tubo neural resultantes do seu fechamento incompleto e/ou incorreto entre a terceira e quarta semana de desenvolvimento embrionário <sup>32-34</sup>. No início da gestação é recomendada a ingestão de no mínimo 400 µg/dia a até 5 mg/dia para mulheres com alto risco <sup>32,33</sup>. O folato atua no processo de multiplicação celular, na síntese de ácidos nucleicos, no aumento dos eritrócitos, no alargamento do útero, no desenvolvimento placentário e no crescimento fetal <sup>28,35</sup>. Por conseguinte, sua deficiência pode levar a alterações na síntese genômica e cromossômica <sup>17,28</sup>.

Além do componente nutricional, a presença de polimorfismos de nucleotídeo único em genes envolvidos na via do metabolismo do folato pode ser uma causa comum do seu baixo status em gestantes que consomem quantidades adequadas de ácido fólico <sup>17</sup>. A ação do folato está relacionada a transferência de grupos metil para moléculas envolvidas em processos biológicos, com papel importante no desenvolvimento embrionário inicial. Em particular, o polimorfismo C677T no gene 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) <sup>17</sup>. Sendo assim, sua insuficiência pode comprometer a proliferação e diferenciação celular durante a embriogênese, aumentar a suscetibilidade a defeitos do tubo neural e outras ACs relacionadas à deficiência de folato <sup>17,36</sup>.

O uso de ácido fólico é imprescindível para mulheres com excesso de peso ou obesidade durante a gravidez. Estudos <sup>19,21,37,38</sup> têm mostrado que essa condição possui maior

probabilidade em carregar níveis mais baixos de folato, bem como níveis mais altos de homocisteína, um aminoácido que pode ser tóxico em altas concentrações e está associado a riscos aumentados de ACs. O excesso de tecido adiposo consegue afetar a atividade de enzimas importantes no metabolismo do folato, incluindo a enzima MTHFR <sup>19,21,37,38</sup>. Além disso, a adaptação metabólica da gestante ao aumento na concentração de lipídios plasmáticos e armazenamento de gordura estimula um aumento exacerbado na secreção de adipocitocinas, o que, por sua vez, pode levar a um aumento na liberação de mediadores inflamatórios, como o TNF, a IL-1 e IL-6 <sup>19</sup>. Portanto, a ativação do sistema imunológico juntamente com aumento do estresse oxidativo, geram complicações no desenvolvimento do feto <sup>19</sup>.

Ademais, a dieta inadequada está fortemente associada tanto à obesidade quanto ao Diabetes Pré-Gestacional e o Diabetes Mellitus Gestacional <sup>23</sup>. Ambos estão relacionados ao aumento de desfechos neonatais adversos dado o estresse oxidativo proveniente de um ambiente intrauterino hiperglicêmico <sup>3,23</sup>. Esse desequilíbrio oxidante sucede a inibição do gene Pax3, especialmente nos processos de neurulação. Supõe-se que durante o primeiro trimestre gestacional, especialmente durante as primeiras 8 semanas <sup>3</sup>, o estresse oxidativo influencia a desregulação da expressão gênica, que conseqüentemente acarreta apoptose celular nos órgãos-alvo com alteração no DNA embrionário <sup>3,23,39</sup>. Além disso, há redução da comunicação placentária devido ao aumento da produção e liberação de radicais livres de oxigênio e deficiência de inositol e ácido aracdônico, que são prejudiciais ao desenvolvimento do saco vitelino e placenta <sup>21</sup>. Desta forma, as complicações fetais apresentam-se diretamente relacionadas ao ambiente intrauterino hiperglicêmico e não ao tipo de diabetes <sup>39</sup>. Estima-se que a hiperglicemia no início da gravidez aumenta em nove vezes os riscos de ACs, mais especificamente, há associação positiva entre o nível de hemoglobina glicada e as chances de anomalias fetais <sup>39</sup>.

Ainda, durante a gestação, o estresse oxidativo e a inflamação também possuem papel importante no desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Essa síndrome apresenta-se clinicamente após 20 semanas de gravidez, período em que a formação de defeitos congênitos estruturais já ocorreu <sup>26,32</sup>. A maioria das estruturas humanas está completa em seu desenvolvimento aproximadamente 12 semanas após a concepção <sup>26,32</sup>. No entanto, sabe-se que a patogênese da pré-eclâmpsia começa no primeiro trimestre, com a placentação anormal, o que pode permitir a influência de um mecanismo comum na formação de ACs <sup>26,32</sup>. Dessa forma, a relação entre a pré-eclâmpsia e os defeitos congênitos pode ser temporalmente viável, uma vez que a placentação anormal pode ocorrer simultaneamente ou até mesmo antecedente ao momento associado à formação de defeitos congênitos estruturais <sup>22</sup>. O estresse oxidativo, a inflamação e a hipóxia, que levam à pré-eclâmpsia, podem também causar danos fetais e possivelmente alguns fenótipos de defeitos congênitos <sup>22,26</sup>.

Uma das hipóteses acerca da origem da pré-eclâmpsia é que ela esteja relacionada a um desequilíbrio no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que é responsável pelo controle da pressão arterial <sup>26,32</sup>. Entretanto, o uso de fármacos inibidores SRAA em mulheres grávidas é controverso e deve ser avaliado caso a caso <sup>26</sup>. Os efeitos no feto decorrentes da exposição medicamentosa parecem ocorrer principalmente durante o segundo e terceiro trimestres. Atualmente não há dados suficientes para descartar efeitos prejudiciais semelhantes quando a exposição ocorre durante o primeiro trimestre <sup>27,37</sup>. É importante destacar que ambos os tipos de receptores AT1 e AT2 são produzidos no início do embrião humano (24 dias de gestação), o que sugere um papel da angiotensina II na organogênese precoce. Se a exposição aos bloqueadores do receptor de angiotensina tipo 1 for claramente limitada ao início do primeiro trimestre da gravidez, os riscos teratogênicos podem ser pequenos <sup>26</sup>.

Além de outras modificações inflamatórias no corpo da mãe, a asma pode ter impacto negativo na saúde da gestante, bem como estar relacionada a resultados perinatais adversos e à falta de oxigenação fetal <sup>24</sup>. A exacerbação dos sintomas pode levar a anormalidades nos gases sanguíneos, inflamação, alteração da função placentária e ruptura vascular, o que pode levar a complicações obstétricas. Por esse motivo, as diretrizes atuais recomendam que as mulheres com asma continuem com o tratamento durante a gravidez, já que é considerado mais seguro do que arriscar exacerbações sem medicação <sup>24</sup>.

A exposição materna a alguns medicamentos pode afetar negativamente o feto, sendo que seus efeitos dependem da dose e farmacocinética do agente, além do metabolismo do feto, da taxa de passagem placentária e da presença de receptores ativos no feto <sup>27</sup>. A placenta é capaz de metabolizar medicamentos devido ao seu sistema enzimático, independentemente da idade gestacional. Quando um produto químico tem um efeito irreversível no embrião e não causa aborto, ele pode resultar em anomalias morfológicas devido à imaturidade dos sistemas fetais <sup>40</sup>. No entanto, é importante ressaltar que o uso de fármacos durante a gestação deve ser cuidadosamente empregado pelo médico e avaliado seu risco-benefício ao feto. A fim de proteger a saúde do feto durante a gravidez, o Food And Drug Administration (FDA), um órgão americano, realizou estudos em animais e humanos para avaliar os efeitos tóxicos dos fármacos. Como resultado, estabeleceu-se uma classificação dos medicamentos com base em seu potencial de risco de danos ao feto durante a gestação, dividindo-os em classes A, B, C, D e X de risco teratogênico <sup>32</sup>.

De acordo com outros estudos <sup>41-43</sup> o consumo de álcool e tabaco durante a gravidez, também são prejudiciais ao desenvolvimento embrionário. O principal efeito da exposição pré-natal ao álcool ocorre na neurogênese. Sabe-se que o álcool atravessa a barreira hematoencefálica e produz efeitos adversos no SNC e seu maior impacto ocorre nas cinco primeiras semanas de gestação <sup>25,44</sup>. A exposição fetal é maior do que a exposição materna,

uma vez que o metabolismo e a eliminação da substância pelo feto são prolongados, fazendo com que o líquido amniótico encontre-se impregnado de álcool não modificado e acetaldeído, fato atribuído à quantidade insuficiente de enzimas fetais para degradação destas substâncias<sup>25,44</sup>. Não existe limiar seguro para o consumo de álcool<sup>27</sup>, porém há maior ocorrência da síndrome alcoólica fetal em consumidoras crônicas, equivalente a quatro ou mais doses por dia<sup>25,40</sup>.

Ainda, a nicotina, proveniente do tabagismo, diminui a circulação fetal e o fluxo placentário acarretando episódios de hipóxia-isquemia e desnutrição fetal<sup>40</sup>. Além disso, os Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos, encontrados na fumaça do cigarro, podem formar adutos de DNA em muitos tecidos e cruzar a placenta<sup>45</sup>. O fumo de cigarro, tanto ativo como passivo, foi identificado como potencial fator de risco para várias ACs que afetam a face e o SNC, com destaque as fendas orofaciais<sup>40,45</sup>. Quanto ao uso de cocaína, seu efeito vasoconstritor pode resultar em anomalias no fluxo sanguíneo materno-fetal, indução de estresse oxidativo e efeitos pró-apoptóticos do SNC<sup>46</sup>. Sua manifestação no feto possui relação direta com o tempo de gestação e a via de administração<sup>27,40,46</sup>. As chances de desenvolvimento de ACs pelo uso materno de cocaína são maiores durante o segundo e o terceiro trimestre de gravidez e por via injetável<sup>27,40,46</sup>. Outras drogas ilícitas também causam efeitos adversos ao feto, porém, não possuem seu efeito teratogênico bem descrito na literatura<sup>46</sup>.

Outra forma de exposição ambiental incluem as infecções virais, que representam um fator crucial a ser considerado em relação aos riscos potenciais de ACs. A teratogenicidade viral é influenciada pelo momento da gestação em que ocorre a infecção, o tipo de infecção (primária, reinfeção ou crônica) e a interação do vírus com o sistema imunológico materno<sup>47</sup>. Dentre os vírus mais conhecidos por causarem infecções congênitas estão o Citomegalovírus (CMV), Herpes simplex 1-2 (HSV 1-2), Vírus da Varicela zóster (VZV),

Vírus da Rubéola (RuV), o vírus da hepatite B e C (HBV e HCV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Parvovírus B19 (B19V) e Zika Vírus (ZIKV) <sup>47</sup>.

Estudos recentes <sup>28,47,48</sup> apontam que o CMV, o VZV, o RuV e o B19V possuem uma associação significativa com as ocorrências de ACs durante o primeiro trimestre gestacional. O CMV, juntamente com o B19V, utiliza-se da estrutura celular do trofoblasto para a liberação do vírus na circulação fetal. Enquanto o CMV influencia na diferenciação e no desenvolvimento das vilosidades placentárias, o B19V danifica o endotélio capilar vilositário <sup>28,47</sup>. Ambos os mecanismos prejudicam as trocas sanguíneas materno-fetais levando a hipóxia tecidual <sup>28,47</sup>. Em contrapartida, o VZV, um vírus linfotrópico e neurotrópico, pode levar à infecção da medula espinhal e gânglios, gerando hipoplasia celular e falha no desenvolvimento muscular e ósseo dos membros <sup>28,47</sup>. Devido a erradicação quase completa da rubéola, seu mecanismo exato é desconhecido. Presume-se que o RuV seja transportado por células endoteliais infectadas, causando uma lesão crônica que leva à vasculite necrosante fetal <sup>47</sup>.

Enquanto gestantes infectadas pelo HCV são mais propensas a conceber um RN com AC devido à acentuada resposta antiviral da imunidade inata na interface materno-fetal que ativa uma via apoptótica nas células trofoblásticas extravilosas <sup>47</sup>. A infecção aguda pelo HBV durante a gestação não está diretamente relacionada ao aumento de teratogenicidade, porém, está associada ao desenvolvimento de diabetes gestacional <sup>23,47</sup>, que foi um fator de risco a ACs discutido anteriormente.

Em sequência, Eickmann (2016) infere que a Síndrome Congênita pelo ZIKV se manifesta a partir do segundo trimestre de gestação <sup>49</sup>. Após o rompimento da interface materno-fetal, o vírus atinge as células do cérebro em desenvolvimento, incluindo células humanas progenitoras neuronais específicas de prosencéfalo, neuroesferas e organoides

cerebrais que desregulam o ciclo celular, podendo reduzir o seu crescimento e/ou ocasionar apoptose <sup>47,48</sup>.

Contrariamente, o HSV-1, HSV-2 e a infecção crônica pelo HIV estão predominantemente vinculados a infecções perinatais e à transmissão por meio da amamentação <sup>28</sup>.

Ao descrever complicações, uma observação significativa é que há uma associação mais forte entre ACs e gestações gemelares, especialmente em gêmeos monócóricos (MC), quando comparados a fetos únicos <sup>50</sup>. Estas se enquadram em três categorias: defeitos estruturais relacionados ao processo de geminação, rupturas vasculares e deformações de constrição <sup>50</sup>. Há a hipótese de que ocorra uma lesão isquêmica orgânica em razão da transfusão feto-fetal em uma gestação múltipla monócórica <sup>29,50</sup>. As anastomoses vasculares entre as circulações que suprem os gêmeos MC estão associadas a uma variedade de anomalias que podem interromper o seu seguimento normal, em particular, a perfusão arterial reversa gêmea (os chamados gêmeos acardíacos) e as decorrentes de lesão hipóxico-isquêmica resultante de mudanças súbitas de fluxo sanguíneo <sup>29</sup>. Além disso, durante o período de organogênese, a divisão incompleta da zona intacta do blastocisto após o 13º dia de desenvolvimento nos gêmeos monoamnióticos-monócóricos incursa nos gêmeos siameses <sup>50</sup>. Segundo a teoria da fusão, dois discos embrionários distintos de uma gravidez monovular se encontram na superfície de um único saco vitelino <sup>29,30</sup>. Durante a terceira semana de gestação, a fusão ocorre em áreas onde o ectoderma está ausente ou rompido, como nos precursores do septo transversal e do coração <sup>30</sup>. Os padrões de anormalidade encontrados dependem do tipo de união e de geminação levando a uma variedade de defeitos anatômicos associados <sup>30</sup>.

Quanto às alterações maternas, a idade avançada (41 anos ou mais) é também amplamente reconhecida como fator de risco significativo para o desenvolvimento de AC em



recém-nascidos <sup>14,16</sup>. Durante a vida pré-natal da mulher, os oócitos iniciam seu processo de formação e envelhecem, apresentando as mesmas idades que a mãe no momento da fecundação. Esse processo pode levar à perda de características biológicas e moleculares, agravadas pela chance de mutação no DNA mitocondrial, especialmente entre 30 e 40 anos de idade, que resultam em defeitos de fosforilação e de maturação durante o processo miótico <sup>14,16</sup>. Além disso, é importante mencionar que doenças crônicas que surgem com a idade podem aumentar os efeitos teratogênicos no feto <sup>14</sup>. Em contraste com as aneuploidias de origem materna, a idade paterna avançada (40 anos ou mais) é responsável pela maioria das aberrações estruturais relacionadas às anomalias cromossômicas <sup>14</sup>. Acredita-se que sua incidência decorra devido à vulnerabilidade das divisões pré-meióticas das células germinativas masculinas a rearranjos estruturais, visto que há um maior número dessas divisões em comparação com a linhagem celular germinativa feminina. À medida que os homens envelhecem, aumenta a quantidade de novas variantes de nucleotídeo único em seu esperma, o que proporcionalmente aumenta a possibilidade de uma criança carregar uma mutação que possa levar a um distúrbio monogênico <sup>14</sup>.

Distúrbios genômicos e ACs são frequentemente associados a mutações e variações no número de cópias do cromossomo 22. Isso ocorre porque o braço longo (região q) desse cromossomo é suscetível a rearranjos cromossômicos devido ao grande número de repetições de baixa cópia (LCR) nessa região, que podem mediar recombinação homóloga não alélica, determinando rearranjos cruzados desiguais <sup>15</sup>. Esses mecanismos podem levar a regiões deletadas ou duplicadas do cromossomo 22, cursando diferentes síndromes caracterizadas por deficiências intelectuais e/ou anomalias congênitas. Os principais fatores causais de anormalidades no cromossomo 22 são distúrbios homólogos não alélicos mediados por LCR e recombinação intra ou intercromossômica desigual durante a meiose <sup>15</sup>. Além da região clássica de exclusão/replicação (3 Mb) nos pontos de interrupção proximal e distal, várias

deleções atípicas ou replicações com pontos de interrupção variáveis podem ser causadas por diferentes recombinantes mediados por LCR22A e LCR22H<sup>15</sup>. A anormalidade no *imprinting* genômico pode levar a fenótipos alterados, incluindo restrição de crescimento intrauterino e defeitos congênitos<sup>18</sup>. Um exemplo é a síndrome de Prader-Willi, que decorre da perda da função de genes submetidos ao *imprinting* do alelo paterno da região 15q11-13. Não obstante, existe uma forte associação entre RCIU, malformações congênitas e aberrações cromossômicas incluindo trissomias 13, 18 e 21<sup>18</sup>.

Até o momento, este é o primeiro estudo que reúne e sintetiza os mecanismos fisiopatológicos que condicionam as ACs em recém-nascidos vivos encontrados na literatura. Com o propósito de preencher as lacunas existentes na literatura científica sobre a questão em estudo, é de extrema importância que sejam conduzidas pesquisas adicionais que investiguem tais relações. Por conseguinte, a compreensão dos fatores de risco e dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento de uma AC viabiliza a implementação de estratégias preventivas e intervencionistas mais eficazes durante o acompanhamento pré-natal.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo possibilitou apontar os hábitos de vida materno, principalmente aqueles relacionados ao seu estado nutricional, como o fator de risco mais abordado ao longo dos últimos anos.

Ainda, foi possível identificar padrões que ajudam a compreender melhor o mecanismo fisiopatológico que resultam em ACs. De forma geral, os fatores de risco genéticos, maternos e ambientais interferem no desenvolvimento fetal normal. Por consequência, pode haver desregulação da sinalização celular, do ciclo celular e/ou da diferenciação celular que então, possibilita a disrupção dos processos teciduais normais. Esses processos susceptibilizam um crescimento anormal do feto ou embrião, dependendo do período acometido.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Congenital Anomalies. Fact sheet, updated February 2022. [acesso em 2023 maio 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>.
2. Oliveira JV, Westphal F, Abrahão AR. Impacto do desfecho neonatal em puérperas de recém-nascidos portadores de anomalia congênita. *Cogitare Enferm*. 2015;20(2).
3. Abebe S, Gebru G, Amenu D, Mekonnen Z, Dube L. Risk factors associated with congenital anomalies among newborns in southwestern Ethiopia: A case-control study. *PLOS ONE*. 2021;16(1):e0245915. doi:10.1371/journal.pone.0245915.
4. Nazari EM & Müller YMR. *Embriologia humana 1<sup>st</sup> – Florianópolis, BIOLOGIA/EAD/UFSC: 2011.*
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2019: análise de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento. Brasília (DF): Ministério da Saúde; Fevereiro de 2021. [acesso em 2022 set 15]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_6\\_anomalias.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_6_anomalias.pdf)
6. Raza, M. Z., Sheikh, A., Ahmed, S. S., Ali, S., & Naqvi, S. M. A. Risk factors associated with birth defects at a tertiary care center in Pakistan. *Italian journal of pediatr*. 2012; 38, 1-7.
7. Ajao AE, Adeoye IA. Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in OGBOMOSO, Nigeria. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):88.
8. Luquetti DV, Koifman RJ. Qualidade da notificação de anomalias congênitas pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC): estudo comparativo nos anos 2004 e 2007. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(9):1756-1765.
9. Ribeiro LB, Fin LG, Pereira KR, et al. Diagnóstico citogenético e malformações congênitas: uma análise em Roraima. *Rev Saúde Divers*. 2020;4(1):38-44
10. Coutinho LRP, Barbieri AR, Santos MLDMD. Acolhimento na Atenção Primária à Saúde: revisão integrativa. *Saúde Em Debate*. 2015;39(105):514-524
11. Botelho LLR, Cunha CCDA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gest E Soc*. 2011;5(11):121.
12. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*.
13. Nhoncane GC, Melo DG. Confiabilidade da Declaração de Nascido Vivo como fonte

- de informação sobre os defeitos congênitos no Município de São Carlos, São Paulo, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2012;17(4):955-963.
14. Betancourt Gamboa, K., Ramírez Milán, O., Arrieta García, R., Guerra Menéndez, J., & Muñoz Rodríguez, M. (2010). Aspectos epidemiológicos asociados a alteraciones del desarrollo en embarazadas añosas. *Arch Méd de Camagüey*, 14(2), 0-0.
  15. Cai M, Lin N, Su L, et al. Prenatal diagnosis of 22q11.2 copy number abnormalities in fetuses via single nucleotide polymorphism array. *Mol Biol Rep*. 2020;47(10):7529-7535.
  16. Larroya M, Tortajada M, Mensión E, Pauta M, Rodríguez-Revenge L, Borrell A. Have maternal or paternal ages any impact on the prenatal incidence of genomic copy number variants associated with fetal structural anomalies? *PLOS ONE*. 2021;16(7)
  17. Li M, Zhang Y, Chen X, et al. Effectiveness of community-based folate-oriented tertiary interventions on incidence of fetus and birth defects: a protocol for a single-blind cluster randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):475
  18. Nazer H J, Cifuentes O L, Ramírez R C, et al. Restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2009;74(6):366-371
  19. Concepción-Zavaleta M, Cortegana-Aranda J, Zavaleta-Gutierrez F, Ocampo-Rugel C, Estrada-Alva L. Factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos de un Hospital de Trujillo, Perú. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2016:99-104
  20. Czeizel AE, Puhó EH, Dakhlaoui A, Bánhidly F. Association between uterus uni/bicornis in pregnant women and postural deformities in their offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6):560.e1-560.e6.
  21. Moraes CL de, Mendonça CR, Melo NC e, Amaral WN do. Prevalence and Association of Congenital Anomalies According to the Maternal Body Mass Index: Cross-Sectional Study. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet*. 2019;41(5):280-290.
  22. Weber KA, Mayo JA, Carmichael SL, Stevenson DK, Winn VD, Shaw GM. Occurrence of Selected Structural Birth Defects Among Women With Preeclampsia and Other Hypertensive Disorders. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4):668-676.
  23. Wu Y, Liu B, Sun Y, et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2983-2990.
  24. Howley MM, Papadopoulos EA, Van Bennekom CM, et al. Asthma Medication Use and Risk of Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3490-3499.e9.

25. Jemal S, Fentahun E, Oumer M, Muche A. Predictors of congenital anomalies among newborns in Arsi zone public hospitals, Southeast Ethiopia: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):143.
26. Porta M, Hainer JW, Jansson SO, et al. Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes: experience from the placebo-controlled Diabetic REtinopathy Candesartan Trials. *Diabetologia.* 2011;54(6):1298-1303.
27. Rocha RS, Bezerra SC, Lima JW de O, Costa F da S. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev Gaúcha Enferm.* 2013;34:37-45
28. Pereira L. Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface. *Annu Rev Virol.* 2018;5(1):273-299.
29. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1306-1311.
30. Spitz L. Conjoined twins. *Prenat Diagn.* 2005;25(9):814-819
31. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet.* 2004;7(2-3):76-94.
32. Ildefonso HADS, Domingos RFF, Frias AMA. Influência da suplementação de ácido fólico ao nível da díade mãe/filho: uma revisão integrativa. In: *Literacia em saúde para uma gravidez saudável: promoção da saúde no período pré-natal.* 1st ed. Editora Científica Digital; 2022:101-116.
33. Moura AV. Uso de Ácido Fólico na Gestação. *Rev Terra Cult Cad Ensino E Pesqui.* 2022;38(74):35-49
34. Marqui ABT de. Ácido fólico, prevenção de defeitos do tubo neural e fatores associados: uma reflexão. *Temas Em Educ E Saúde.* Published online July 30, 2019:186-193.
35. Linhares AO, Cesar JA. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2017;22:535-542.
36. Maia CS, Queiroz Júnior JRA de, Medeiros JP de, et al. Metabolismo do ácido fólico e suas ações na embriogênese. *Braz J Dev.* 2020;6(8):57002-57009.
37. Brandão PZ, Silva TB da, Siqueira EC de. Obesidade e gestação: a importância da correlação na avaliação dos riscos materno-fetais. *Rev Pró-UniverSUS.* 2019;10(2):18-23.
38. Uehara SK, Rosa G. Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica. *Rev Nutr.* 2010;23:881-894.

39. Lubianca JN & Capp E. Promoção e proteção da saúde da mulher. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre: UFRGS, 2022
40. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Manual de orientação gestação de alto risco. Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2011.
41. Carvalho EN de, Moreira KS, Carvalho ENC de, Oliveira PHB de, Alamy AHB. A restrição do crescimento fetal como consequência do consumo de álcool e outras drogas na gestação: um estudo transversal. *Rev Interdiscip Ciênc MÉDICAS*. 2020;4(1):44-49.
42. Moreira EC, Ribeiro EP, Araújo JVF. Uso de drogas na gestação e os impactos para o feto: uma revisão de literatura. *Rev Fac Supremo Redentor*.
43. Santana ÊAS, Nunes Y de S, Ibiapina DFN, Landim LA dos SR. Drogas ilícitas e lícitas e suas consequências durante a gestação: uma revisão da literatura. *Res Soc Dev*. 2021;10(13):e529101321409-e529101321409.
44. Mesquita M dos A, Segre CA de M. Congenital malformations in newborns of alcoholic mothers. *Einstein São Paulo*. 2010;8(4):461-466.
45. Santiago-Colón A, Rocheleau CM, Chen IC, et al. Association between maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and rare birth defects of the face and central nervous system. *Birth Defects Res*. 2020;112(5):404-417.
46. Lima A das DS de, Silva KC, Souza LD de, et al. Alterações neurológicas em neonatos relacionadas ao uso do crack e da cocaína: uma revisão da literatura. *Res Soc Dev*. 2022;11(15):e19111536266-e19111536266.
47. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(10):166198.
48. Teixeira GA, Dantas DNA, Carvalho GAF de L, Silva AN da, Lira ALB de C, Enders BC. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2020;25:567-574.
49. Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MÂW, Linden V van der, Silva PFS da. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saúde Pública*. 2016;32:e00047716.
50. Ferrer-Vaquer A, Hadjantonakis AK. Birth defects associated with perturbations in preimplantation, gastrulation, and axis extension: from conjoined twinning to caudal dysgenesis. *WIREs Dev Biol*. 2013;2(4):427-442.

## APÊNDICE

### TABELA 1

**Tabela 1** - Caracterização dos estudos selecionados, segundo os mecanismos fisiopatológicos de AC encontrados na literatura.

<b>Título</b>	<b>Autores/ano</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Local</b>	<b>Mecanismo fisiopatológico</b>
Effectiveness of community-based folate-oriented tertiary interventions on incidence of fetus and birth defects: a protocol for a single-blind cluster randomized controlled trial	Li, Mengru et al. 2020	PUBMED	Xangai, China	Redução da atividade enzimática devido a um polimorfismo genético
Prenatal diagnosis of 22q11.2 copy number abnormalities in fetuses via single nucleotide polymorphism array	Cai, Meiyong et al. 2020	PUBMED	Província de Fujian, China	Regiões deletadas ou duplicadas do braço longo do cromossomo 22
Restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo para malformaciones congénitas	Nazer H, Julio et al	SCIELO	Chile	Perda de função genética devido ao <i>imprinting</i> do alelo paterno da região 15q11-13
Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes: experience from the placebo-controlled DIabetic REtinopathy Candesartan Trials	Porta, M et al. 2011	PUBMED	-	Inibidores da SRA e falha no desenvolvimento renal que tem como consequência o oligodrâmnio
Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos	Rocha, Rebeca Silveira et al. 2013	SCIELO	Fortaleza, Brasil	A exposição medicamentosa materna tem efeitos variáveis ao feto (será discutido adiante)
Asthma Medication Use and Risk of Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011.	Howley, Meredith M et al 2020	PUBMED	Estados Unidos	Hipóxia e outras anormalidades dos gases sanguíneos, inflamação, função placentária alterada, ruptura vascular e/ou medicamentos



Prevalence and Association of Congenital Anomalies According to the Maternal Body Mass Index: Cross-Sectional Study	Moraes, Carolina Leão de et al. 2019	PUBMED	Goiás, Brasil.	Redução no metabolismo do folato e aumento da hiperglicemia
Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn.	Wu, Yuxiao et al. 2020	SCIELO	Estados Unidos	Apoptose celular através do estresse oxidativo do ambiente hiperglicêmico
Factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos de un Hospital de Trujillo, Perú / Maternal factors associated with birth defects in newborn of a Hospital of Trujillo, Peru	Concepción-Za valeta, M. et al. 2019	BVS	Peru	Carência nutricional e adaptação metabólica da gestante
Predictors of congenital anomalies among newborns in Arsi zone public hospitals, Southeast Ethiopia: a case-control study.	Jemal, Sudi, et al. 2021	SCIELO	Etiópia	Álcool apresenta efeitos diretos da organogênese do embrião
Risk factors associated with congenital anomalies among newborns in southwestern Ethiopia: A case-control study	Abebe, Soressa et al.2021	PUBMED	Sudeste da Etiópia	Apoptose celular através do estresse oxidativo do ambiente hiperglicêmico
Occurrence of Selected Structural Birth Defects Among Women With Preeclampsia and Other Hypertensive Disorders	Weber, Kari A., et al. 2018	PUBMED	Califórnia, EUA	Angiogênese anormal e disfunção placentária que levam a insultos vasculares materno fetais precoces e inflamação
Association between uterus uni/bicornis in pregnant women and postural deformities in their offspring	Czeizel, Andrew E., et al. 2011	PUBMED	Hungria	Defeito anatômico do útero uni/bicornis materno
Conjoined twins	Spitz, Lewis, Edward Kiely, & Agostino Pierro (2018):	PUBMED	-	Falha na separação completa do disco embrionário

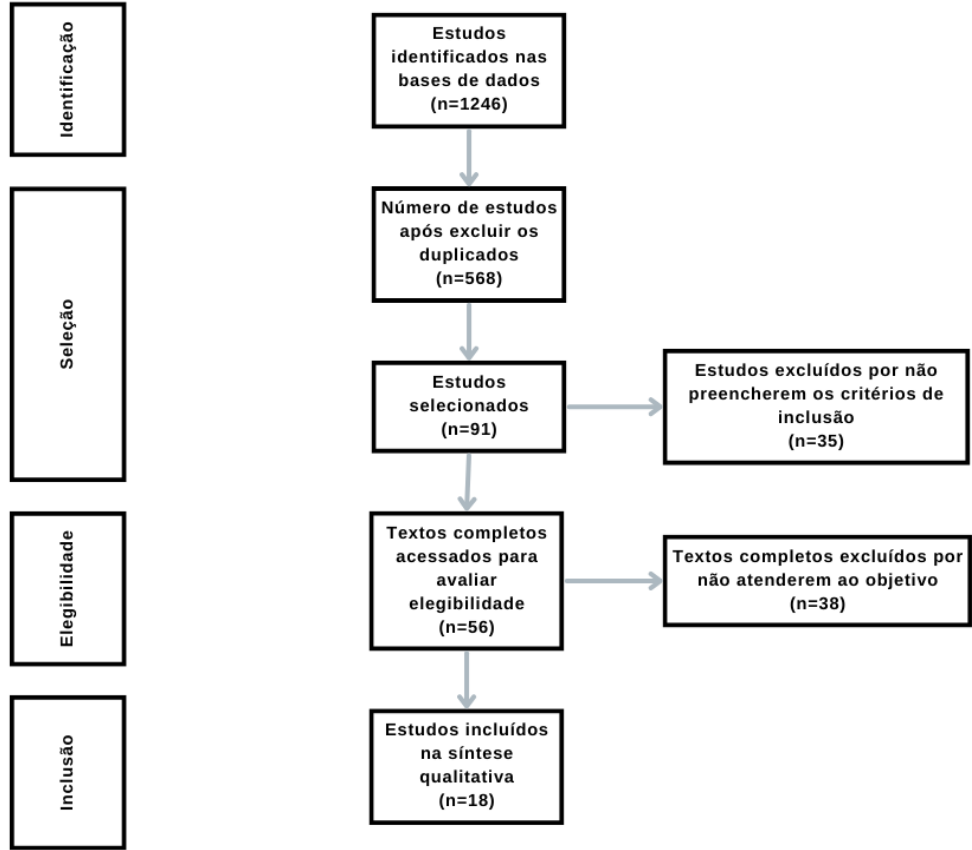
Congenital anomalies in twins: a register-based study.	Glinianaia, S. V., Rankin, J., & Wright, C. (2008)	PUBMED	Nordeste da Inglaterra	Danos isquêmicos de órgãos fetais causados por transfusão feto-fetal em uma gravidez múltipla monócórionica
Have maternal or paternal ages any impact on the prenatal incidence of genomic copy number variants associated with fetal structural anomalies?	Larroya, Marta, et al. 2021	PUBMED	Barcelona, Espanha	O envelhecimento paterno pode desencadear mutações na Variante de Nucleotídeo Único em seu esperma
Aspectos epidemiológicos asociados a alteraciones del desarrollo en embarazadas añosas	Betancourt Gamboa, Kenia, et al. 2010	BVS	Camagüey, Cuba	Mutações do DNA mitocondrial no ovócito materno levando a distúrbios cromossômicos
Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface	Pereira, Lenore. (2018)	PUBMED	-	Um ambiente imunotolerante na decídua basal que permite a replicação viral, o aumento do volume sanguíneo e da carga viral no espaço intervilo, as quimiocinas e os leucócitos permitem que alguns vírus superem a barreira natural do útero gravídico e infecte o feto

---

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

## FIGURA 1

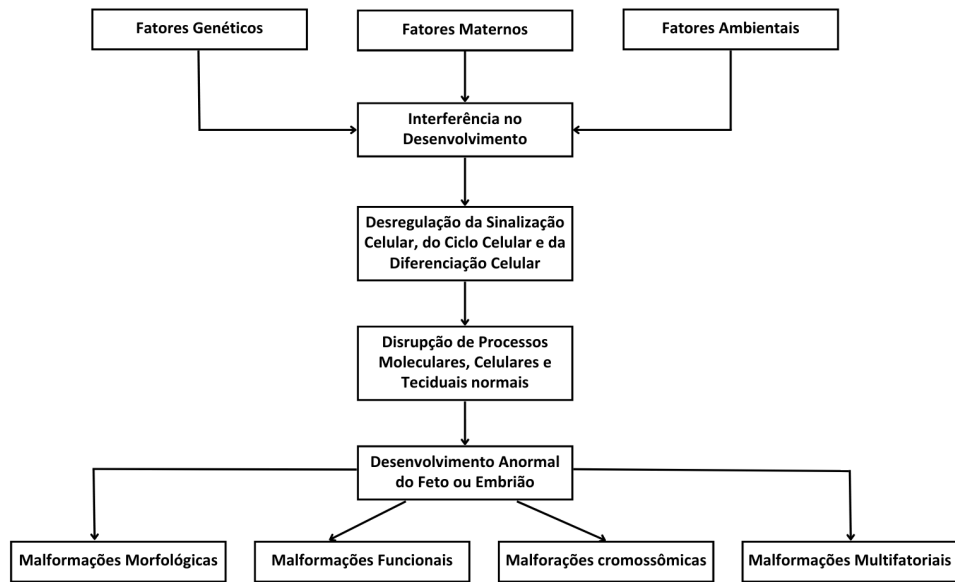
Figura 1 - Fluxograma das etapas e critérios de seleção dos estudos desta revisão.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**FIGURA 2**

**Figura 2** - Fluxograma destacando como os fatores de risco podem interferir no desenvolvimento fetal e levar a anomalias congênitas.



Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos estudos descritos na tabela 1 (2023).

## ANEXO

# INSTRUÇÕES AOS AUTORES DA REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL

### 1.1 INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil (RBSMI) / Brazilian Journal of Mother and Child Health (BJMCH) é uma publicação trimestral (março, junho, setembro e dezembro) cuja missão é a divulgação de artigos científicos englobando o campo da saúde materno-infantil. As contribuições contemplam os diferentes aspectos da saúde materna, saúde da mulher e saúde da criança, podendo levar em conta seus múltiplos determinantes epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos. Cada artigo é publicado em inglês e português ou inglês e espanhol conforme a língua de origem do manuscrito submetido. Para os manuscritos submetidos apenas em português ou espanhol, a versão em inglês será solicitada tão logo sejam aceitos para publicação. A avaliação e seleção dos manuscritos baseia-se no princípio da avaliação pelos pares. Para a submissão, avaliação e publicação dos artigos não há cobrança de taxas. É exigido que o manuscrito submetido não tenha sido publicado previamente bem como não esteja sendo submetido concomitantemente a outro periódico.

#### 1.1.1 Direitos autorais

A Revista adota a licença CC-BY do Sistema Creative Commons o que possibilita cópia e reprodução em qualquer formato, bem como remixar, transformar e criar a partir do material para qualquer fim, mesmo que comercial, sem necessidade de autorização, desde que citada a fonte. Os manuscritos submetidos deverão ser acompanhados da Declaração de Transferência dos Direitos Autorais, assinada pelos autores ([modelo](#)). Os conceitos emitidos nos artigos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

#### 1.1.2 Aspectos Éticos

#### 1.1.3 1. Ética

A Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2000 deve ser respeitada. Serão exigidos, para os artigos brasileiros, a Declaração de Aprovação do Comitê de Ética conforme as diretrizes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e, para os artigos do exterior, a Declaração de Aprovação do Comitê de Ética do local onde a pesquisa tiver sido realizada. A fim de conduzir a publicação conforme os padrões éticos da comunicação científica, a Revista adota o Sistema Ithenticate para identificação de plágio.

#### **1.1.4 2. Conflitos de interesse**

Ao submeter o manuscrito os autores devem informar sobre a existência de conflitos de interesse que potencialmente possam influenciar o trabalho.

#### **1.1.5 Critérios para aprovação do manuscrito e política de publicação de artigo**

Além da observação das condições éticas na realização da pesquisa, a seleção de um manuscrito levará em consideração sua originalidade, oportunidade de publicação conforme o cenário científico da área, bem como a prioridade no cronograma editorial da Revista. Portanto, o racional deve ser exposto com clareza exigindo-se conhecimento da literatura e adequada definição do problema estudado, com base em uma questão de pesquisa solidamente fundamentada a partir dos dados da literatura pertinente. O manuscrito deve ser escrito de modo compreensível mesmo ao leitor não especialista na área coberta pelo escopo da Revista. A primeira etapa de avaliação é realizada pelos Editores Associados. Dois revisores externos, indicados por estes, serão consultados para avaliação do mérito científico no manuscrito. No caso de discordância entre eles, será solicitada a opinião de um terceiro revisor. A partir de seus pareceres e do julgamento dos Editores Associados e do Editor Executivo, o manuscrito receberá uma das seguintes classificações: 1) aceito; 2) recomendado, mas com exigências de alterações; 3) não recomendado para publicação. Na classificação 2 os pareceres serão remetidos aos(s) autor(es), que terão oportunidade de revisão e reenvio à Revista acompanhados de carta-resposta discriminando os itens que tenham sido sugeridos pelos revisores e as modificações realizadas; na condição 3, o manuscrito será devolvido ao(s) autor(es); no caso de aceite, o artigo será publicado de acordo com o fluxo dos manuscritos e o cronograma editorial da Revista. Após aceite o trabalho, caso existam pequenas inadequações, ambiguidades ou falta de clareza, pontuais do texto, os Editores Associados e Executivo se reservam o direito de corrigi-los para uniformidade do estilo da Revista. Revisores de idioma corrigirão erros eventuais de linguagem. Antes da publicação do artigo a prova do manuscrito será submetida ao(s) autor(es) para conferência e aprovação definitiva.

#### **1.1.6 Seções da Revista**

**Editorial** escrito por um ou mais Editores ou a convite do Editor Chefe ou do Editor Executivo, sendo recomendável incluir as referências bibliográficas das citações.

**Revisão** avaliação descritiva e analítica de um tema, tendo como suporte a literatura relevante, devendo levar em conta as relações, a interpretação e a crítica dos estudos analisados bem como sugestões para novos estudos relativos ao assunto. Podem ser do tipo narrativa ou sistemática, podendo esta última, ser expandida com meta-análise. Sua organização pode conter tópicos referentes a subtemas conforme a sua relevância para o texto. As revisões devem se limitar a 6.000 palavras e até 60 referências.

**Artigos Originais** divulgam resultados de pesquisas inéditas e devem procurar oferecer qualidade metodológica suficiente para permitir a sua reprodução. Para os artigos originais recomenda-se seguir a estrutura convencional, conforme as seguintes seções: Introdução: onde se apresenta a relevância do tema estudos preliminares da literatura e as hipóteses iniciais, a questão da pesquisa e sua justificativa quanto ao objetivo, que deve ser claro e breve; Métodos: descrevem a população estudada, os critérios de seleção inclusão e exclusão

da amostra, definem as variáveis utilizadas e informam a maneira que permite a reprodutividade do estudo, em relação a procedimentos técnicos e instrumentos utilizados. Os trabalhos quantitativos devem informar a análise estatística utilizada. Resultados: devem ser apresentados de forma concisa, clara e objetiva, em sequência lógica e apoiados nas ilustrações como: tabelas e figuras (gráficos, desenhos, fotografias); Discussão: interpreta os resultados obtidos verificando a sua compatibilidade com os citados na literatura, ressaltando aspectos novos e importantes e vinculando as conclusões aos objetivos do estudo. Aceitam-se outros formatos de artigos originais, quando pertinente, de acordo com a natureza do trabalho. Os manuscritos deverão ter no máximo 5.000 palavras, e as tabelas e figuras devem ser no máximo cinco no total; recomenda-se citar até 30 referências bibliográficas. No caso de ensaio clínico controlado e randomizado os autores devem indicar o número de registro do mesmo conforme o CONSORT. Trabalhos qualitativos também são aceitos, devendo seguir os princípios e critérios metodológicos usuais para a elaboração e redação dos mesmos. No seu formato é admitido apresentar os resultados e a discussão em uma seção única. Dimensão: 5.000 palavras; 30 referências.

**Notas de Pesquisa** relatos concisos sobre resultados preliminares de pesquisa, com 1.500 palavras, no máximo três tabelas e figuras no total, com até 15 referências.

**Relato de Caso/Série de Casos** - casos raros e inusitados. A estrutura deve seguir: Introdução, Descrição e Discussão. O limite de palavras é 2.000 e até 15 referências. Podem incluir até duas figuras.

**Informes Técnico-Institucionais** referem-se a informações relevantes de centros de pesquisa concernentes às suas atividades científicas e organizacionais. Deverão ter estrutura similar a uma Revisão Narrativa. Por outro lado podem ser feitas, a critério do autor, citações no texto e suas respectivas referências ao final. O limite de palavras é de 5.000 e até 30 referências.

**Ponto de Vista** opinião qualificada sobre temas do escopo da Revista (a convite dos editores).

**Resenhas** crítica de livro publicado e impresso nos últimos dois anos ou em redes de comunicação on-line (máximo 1.500 palavras).

**Cartas** crítica a trabalhos publicados recentemente na Revista, podendo ter no máximo 600 palavras.

**Artigos Especiais** textos cuja temática esteja ligada direta ou indiretamente ao escopo da revista, seja considerada de relevância pelos Editores e não se enquadrem nas categorias acima mencionadas. O limite de palavras é de 7.000 e até 30 referências.

### 1.1.7 Notas

1. Em todos os tipos de arquivo a contagem do número de palavras exclui títulos, resumos, palavras-chave, tabelas, figuras e referências;
2. Por ocasião da submissão os autores devem informar o número de palavras do manuscrito.
3. Nos artigos de título extenso (12 ou mais termos) é exigido também apresentar o título abreviado (máximo 9 termos).
4. Cover Letter. No texto de encaminhamento do manuscrito para a Revista (cover letter) deve ser informado sobre a originalidade do mesmo e a razão porque foi submetida à RBSMI. Além disso deve informar a participação de cada autor na elaboração do trabalho, o autor responsável pela troca de correspondência, as fontes e tipo de auxílio e o nome da agência financiadora.

### 1.1.8 Apresentação dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser digitados no programa Microsoft Word for Windows, em fonte Times New Roman, tamanho 12, espaço duplo.

### 1.1.9 Estrutura do manuscrito

**Identificação** título do trabalho: em português ou espanhol e em inglês, nome e endereço completo dos autores e respectivas instituições ( uma só por autor).

**Resumos** deverão ter no máximo 210 palavras e serem escritos em português ou espanhol e em inglês. Para os Artigos Originais, Notas de Pesquisa e Artigos de Revisão Sistemática os resumos devem ser estruturados em: Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusões. Relatos de Caso/Série de Casos devem ser estruturados em: Introdução, Descrição, Discussão. Nos artigos de Revisão Sistemática os resumos deverão ser estruturados em: Objetivos, Métodos (fonte de dados, período, descritores, seleção dos estudos), Resultados, Conclusões. Para o Informes Técnico-Institucionais e Artigos Especiais o resumo não é estruturado.

**Palavras-chave** para identificar o conteúdo dos trabalhos os resumos deverão ser acompanhados de três a seis palavras-chave em português ou espanhol e em inglês, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) da Metodologia LILACS, e o seu correspondente em inglês o Medical Subject Headings (MESH) do MEDLINE, adequando os termos designados pelos autores a estes vocabulários.

**Ilustrações** tabelas e figuras somente em branco e preto ou em escalas de cinza (gráficos, desenhos, mapas, fotografias) deverão ser inseridas após a seção de Referências. Os gráficos deverão ser bidimensionais.

**Agradecimentos** à colaboração de pessoas, ao auxílio técnico e ao apoio financeiro e material, especificando a natureza do apoio, e entidade financiadora.

**Citações e Referências** as citações no texto devem ser numeradas em sobrescrito conforme sua ordem de aparecimento. As referências devem ser organizadas em sequência numérica correspondente às citações; não devem ultrapassar o número estipulado em cada seção de acordo com estas Instruções aos Autores. A Revista adota as normas do International Committee of Medical Journals Editors - ICMJE (Grupo de Vancouver), com algumas alterações; siga o formato dos exemplos aqui especificados:

Quando autor for o mesmo da casa editora: não mencionar a casa editora

WHO (World Health Organization). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva; 2011.

**-Livro (Autor. Título. Edição. Local: casa editora; Ano)**

Heeringa SG, West BT, Berglund PA. Applied survey data analysis. 2 ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor and Francis Group; 2017.

**-Capítulo de Livro (Autor. Título do capítulo. In: organizadores. Título do livro. Edição. Local: casa editora; Ano. Páginas inicial e final do capítulo)**

Demakakos P, McMunn A, Steptoe A. Well-being in older age: a multidimensional perspective. In: Banks J, Lessof C, Nazroo J, Rogers N, Stafford M, Steptoe A, editors. Financial circumstances, health and well-being of the older population in England. The 2008 English Longitudinal Study of Ageing (Wave 4). London: The Institute for Fiscal Studies; 2010. p.131-93.



#### **- E-book**

**Editor, Organizador, Compilador (Autor (es), editor. Título. Local: casa editora; Ano)**

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.

#### **-Eventos no todo (Reuniões, Encontros Científicos)**

**(Evento; Data; Local do evento. Local: casa editora; Ano)**

Anais do IX Congresso Estadual de Medicina Veterinária; 13-16 jul 1985; Santa Maria, RS. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 1985.

Proceedings of the 12th International Triennial Congress of the International Ergonomics Association; 1994 Aug 15-19; Toronto, CA. Toronto: IEA; 1994.

#### **-Trabalho apresentado em evento (anais publicados)**

(Autor. Título do trabalho. In: evento; Data; Local do evento. Local: casa editora; Ano. Páginas inicial e final)

Jung MRT. As técnicas de marketing a serviço da Biblioteconomia. In: Anais IX Congresso Brasileiro de Biblioteconomia e Documentação; 18 - 19 maio 2005; Salvador, BA. Brasília, DF: Associação Brasileira de Bibliotecários; 2005. p. 230-9.

#### **-Trabalho apresentado em evento (não publicados)**

(Autor. Título [Evento; Data; Local do evento]

Philippi Jr A. Transporte e qualidade ambiental [Apresentação ao Seminário Riscos do Cotidiano no Espaço Urbano: desafios para a saúde pública; 1994 set 20; Rio de Janeiro, Brasil].

#### **-Dissertações e Teses**

**(Autor. Título [dissertação/tese]. Local: entidade responsável; Ano.)**

Pedroso M. Inteligência decisória e análise de políticas públicas: o caso das Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) [tese]. Brasília: Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da Universidade de Brasília; 2011.

Jardim DMB. Pai-acompanhante e a sua compreensão sobre o processo de nascimento do filho [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.

Considerando que o estilo Vancouver não considera com as informações das leis brasileiras, há adaptações:

#### **-Documentos de Natureza Governamental**

**Competência (país, estado, cidade). Título (especificações da legislação, número e data). Ementa. Título da publicação oficial. Local (cidade), Data (dia, mês abreviado e ano); Seção, volume, número, paginação.**

Brasil. Ministério da Educação e Cultura. Secretaria da Cultura. Portaria n.º 23, de 26 de outubro de 1982. Modifica o Plano Nacional de Microfilmagem de Periódicos Brasileiros criado pela Portaria DAC n.º 31, de 11 de dezembro de 1978. Diário Oficial da União [DOU]. Brasília, 1 dez 1982; Seção 1, v.120, n.227, p. 22438.

Brasil. Ministério da Saúde. Lei n.º 8.080, 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. [acesso em 10 mai 2009]. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/LEI8080.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 154, 24 de janeiro de 2008. Cria os Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF). [acesso em 20 set 2009]. Disponível em: [http://dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/legislacao/portaria154\\_24\\_01\\_08.pdf](http://dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/legislacao/portaria154_24_01_08.pdf)

#### **-Artigo Publicado em Periódico**

**(Autor. Título. Sigla do Periódico. Ano; Volume (número): páginas inicial e final)**

El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Women Health*. 2017; 9: 331-45.

#### **-Artigo Publicado em Número Suplementar**

**(Autor. Título. Sigla do Periódico. Ano; Volume (número suplemento): páginas inicial e final)**

Lothian JA. The coalition for improving maternity services evidence basis for the ten steps of mother-friendly care. *J Perinat Educ*. 2007; 16 (Suppl.): S1-S4.

#### **-Citação de Editorial, Cartas**

**(Autor. Título [Editorial/Carta]. Sigla do Periódico. Ano; Volume (número): páginas inicial e final)**

Cabral-Filho JE. Pobreza e desenvolvimento humano: resposta das revistas científicas ao desafio do Council of Science Editors [editorial]. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2007; 7 (4): 345-6.

Fernandes EC, Ferreira ALCG, Marinho TMS. Das ações às palavras [Carta]. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2009; 9 (1): 95-6.

#### **-Artigo Publicado em periódico eletrônico**

**(Autor. Título. Sigla do Periódico [internet]. Ano [data de acesso]; Volume (número): páginas inicial e final. Site disponível)**

Neuman NA. Multimistura de farelos não combate a anemia. *J Pastoral Criança* [periódico on line]. 2005 [acesso em 26 jun 2006]. 104: 14p. Disponível em: [www.pastoraldacrianca.org.br/105/pag14/pdf](http://www.pastoraldacrianca.org.br/105/pag14/pdf).

Najim RA, Al-Waiz MM, Al-Razuqi RA. Acetylator phenotype in Iraqi patients with atopic dermatitis. *Dermatol Online J* [Internet]. 2006 [cited 2007 Jan 9]; 12 (7). Available from: <http://dermatology.cdlib.org/127/original/acetylator/najim.html>

National Osteoporosis Foundation of South Africa. Use of generic alendronate in the treatment of osteoporosis. *S Afr Med J* [Internet]. 2006 [cited 2007 Jan 9]; 96 (8): 696-7. Available from: [http://blues.sabinet.co.za/WebZ/Authorize?sessionid=0:autho=pubmed:password=pubmed2004&/AdvancedQuery?&format=F&next=images/ejour/m\\_samj/ m\\_samj\\_v96\\_n8\\_a12.pdf](http://blues.sabinet.co.za/WebZ/Authorize?sessionid=0:autho=pubmed:password=pubmed2004&/AdvancedQuery?&format=F&next=images/ejour/m_samj/ m_samj_v96_n8_a12.pdf)

#### **-Artigo aceito para publicação em periódico**

**(Autor. Título. Sigla do Periódico. Ano. (No prelo).**

Quinino LRM, Samico IC, Barbosa CS. Análise da implantação do Programa de Controle da Esquistossomose em dois municípios da zona da mata de Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Coletiva* (Rio J.). 2010. (No prelo).

#### **-Materiais eletrônicos disponíveis em CD-Rom**

**(Autor. Título [tipo de material]. Editor, Edição. Versão. Local: Editora; Ano.)**

Reeves JRT, Maibach H. CDI, clinical dermatology illustred [monografia em CD-ROM].

Multimedia Group, producers. 2 ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

### **-Material de acesso exclusivo em meio eletrônico**

#### **Homepage**

Autoria . Título. [suporte]. Local; Ano [acesso dia mês ano]. Disponibilidade de acesso Instituto Oswaldo Cruz. Departamento de Ensino. IOC ensino [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2004. [acesso 3 mar 2004]. Disponível em: <http://157.86.113.12/ensino/cgi/public/cgilua.exe/web/templates/html>

Para outras informações consulte o site ICMJE: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Submissão dos manuscritos A submissão é feita, **exclusivamente on-line**, através do Sistema de gerenciamento de artigos: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbsmi-scielo> Deve-se verificar o cumprimento das normas de publicação da RBSMI conforme itens de apresentação e estrutura dos artigos segundo às seções da Revista. Por ocasião da submissão do manuscrito os autores devem informar a aprovação do Comitê de Ética da Instituição, a Declaração de Transferência dos Direitos Autorais, assinada por todos os autores. Os autores devem também informar que o manuscrito é original não está sendo submetido a outro periódico, bem como a participação de cada autor no trabalho.

Disponibilidade da RBSMI A revista é open and free access, não havendo portanto, necessidade de assinatura para sua leitura e download, bem como para copia e disseminação com propósitos educacionais.

#### **Secretaria /Contato**

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil - Secretaria Executiva Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista Recife, PE, Brasil CEP: 50.070-902

Tel / Fax: +55 +81 2122.4141 E-mail: [revista@imip.org.br](mailto:revista@imip.org.br) Site: [www.rbsmi.org.br](http://www.rbsmi.org.br)