

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Ernani Bohrer da Rosa

**Avaliação do uso de medicamentos
e drogas de abuso por gestantes
com fetos portadores de
malformações atendidas no Serviço
de Medicina Fetal do Hospital
Materno Infantil Presidente Vargas:
um estudo de caso e controle**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2017**

Ernani Bohrer da Rosa

**Avaliação do uso de medicamentos
e drogas de abuso por gestantes
com fetos portadores de
malformações atendidas no Serviço
de Medicina Fetal do Hospital
Materno Infantil Presidente Vargas:
um estudo de caso e controle**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Porto Alegre
2017**

Catálogo na Publicação

Bohrer da Rosa, Ernani

Avaliação do uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas: um estudo de caso e controle / Ernani Bohrer da Rosa. -- 2017.

169 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2017.

Orientador(a): Rafael Fabiano Machado Rosa ;
coorientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen.

1. Malformações Congênitas. 2. Uso de Medicamentos na Gestação. 3. Gestação. 4. Genética Clínica. I. Título.

Agradecimentos

Primeiramente a deus por me conceder tantas conquistas ao longo destes anos.

A minha família em especial a minha mãe Iolanda e meu pai Flávio que sempre estiveram ao meu lado e me apoiando em todas as etapas de minha educação, a minha sogra Salete e meu sogro Noile que sempre me apoiaram neste período.

A minha companheira Daniéle Bernardi Silveira que é uma pessoa muito especial e que me ajudou e me ajuda muito, obrigado pelo amor, companheirismo e pelo carinho.

Aos meus orientadores prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa e prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen que são pessoas com quem gosto de conviver e me sinto motivado em estar realizando trabalhos, em especial por me darem a oportunidade de estar estudando com suas orientações que são de um acréscimo enorme.

Aos meus colegas de trabalho, Daniéle Bernardi Silveira, Jamile Dutra Correia, Carolina Geitens, Samir Abou Ghaouche de Moraes, Mauricio Rouvel, Tatiana Zen, Patrícia Trevisan e Ceres Andréia Oliveira, estes foram fundamentais para que as diferentes etapas do trabalho desenvolvido fossem concluídas.

A todos os pacientes que participaram deste trabalho sem os quais não teria sido possível concretizar esse sonho.

A CAPES pelo apoio financeiro e estrutural.

Finalmente, gostaria de agradecer toda a ajuda dispensada pelo Programa de Pós Graduação em Patologia da UFCSPA em especial a coordenadora Adriana Vial Roehe e a secretária Maristela Pasin por toda orientação e pelo ensino, sem os quais essa dissertação dificilmente poderia ter sido realizada. A todos mais que eu não tenha citado nesta lista de agradecimentos, mas que de uma forma ou de outra contribuíram não apenas para a minha formação profissional, mas também moral.

Sumário

1. Introdução	8
1.1. Uso geral de medicamentos na gestação	8
1.2. Potencial teratogênico	12
1.3. Malformações fetais	17
1.4. Estudos que avaliaram o uso de medicamentos e de drogas de abuso durante a gestação	20
1.5. Estudos que avaliaram o uso de medicamentos e de drogas de abuso durante a gestação no Brasil	22
1.6. O uso periconcepcional do ácido fólico e a prevenção dos defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN)	29
1.7. Estudos que avaliaram a prevalência do uso periconcepcional de ácido fólico	35
1.8. Estudos que avaliaram a prevalência do uso periconcepcional de ácido fólico	35
1.9. Referências bibliográficas	40
2. Objetivos	50
2.1. Objetivo geral	50
2.2. Objetivos específicos	51
3. Artigo científico redigido em inglês	52
4. Considerações finais	76
5. Anexos	78
5.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	78
5.2. Protocolos utilizados para a coleta dos dados	83
5.3. Termo de consentimento livre e esclarecido	89
5.4. Apresentações de trabalhos e artigos publicados	91

Lista de abreviaturas utilizadas

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CDC: Centers for Disease Control and prevention

CGDUP: Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy

DFTN: defeitos de fechamento do tubo neural

ECA: enzima conversora da angiotensina

FDA: Food and Drug Administration

G6PD: glicose-6-fosfato-desidrogenase

HMIPV: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: intervalo de confiança

N: número da amostra

NC: não classificados

NTDs: neural tube defects

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *odds ratio*

PFAS: periconceptional folic acid supplementation

RS: Rio Grande do Sul

SINASC: Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos

SNC: sistema nervoso central

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SUS: Sistema Único de Saúde

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

WHO: World Health Organization

Resumo da Dissertação

Introdução:

A prescrição de medicamentos durante a gestação é uma prática clínica disseminada. Além disso, a suplementação periconcepcional com ácido fólico (SPAF) é uma questão de saúde pública relevante.

Objetivos:

Avaliar o uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas em um Serviço de Medicina Fetal de referência do Sul do Brasil.

Material e Métodos:

Estudo de caso e controle, realizado a partir de revisão dos prontuários e de entrevista com coleta de dados. Os casos foram constituídos de gestantes cujos bebês apresentavam evidência de alguma malformação e que foram acompanhadas pelo Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, RS. Os controles consistiram de gestantes com bebês sem indícios de anomalias. Aplicou-se um protocolo clínico, que incluiu informações relacionadas ao uso de medicamentos e drogas de abuso na gestação.

Resultados:

A nossa amostra será composta de 316 casos e 632 controles. Resultados parciais do estudo foram utilizados para a confecção de um artigo sobre a SPAF. A amostra neste trabalho foi composta de 765 mães avaliadas após o parto. A frequência geral de SPAF foi de 51,5%, e o uso adequado ocorreu em apenas 1,6%. Os fatores associados à má adesão consistiram na idade das mulheres ($P=0,009$), menor escolaridade ($P=0,023$), maior número de

gestações ($P=0,003$), menor número das consultas pré-natais ($P=0,050$) e início tardio do pré-natal ($P=0,037$). Quanto à realização adequada da SPAF, encontramos uma associação apenas com a idade das mães ($P=0,027$) e a falta de planejamento da gravidez ($P=0,004$).

Conclusões:

A SPAF em nosso meio parece estar longe do objetivo ideal, sendo que parecem existir grupos de risco, como mulheres jovens e aquelas com gestações não planejadas. Pretende-se ainda realizar mais estudos com os dados coletados, tentando aprofundar o conhecimento sobre o uso dos medicamentos durante a gestação.

Palavras-chaves: uso de medicamentos; gravidez; defeitos congênitos; ácido fólico; prevenção.

1. Introdução

O uso de medicamentos durante a gestação é algo comum. Estudos demonstram que quase todas as gestantes utilizam pelo menos algum tipo de medicamento, apesar do potencial teratogênico de alguns deles. O seu efeito durante a gestação depende de vários fatores, incluindo o período de exposição e a dose (CGDUP,1992; Bonassi e cols.,1994; Fonseca e cols., 2002; Osório-de-Castro e cols., 2004; Baldon e cols., 2006).

No contexto de saúde em que vivemos, a prescrição de medicamentos é uma prática clínica disseminada (Ciconelli e cols., 2001). A Organização Mundial de Saúde (OMS) vem preconizando em suas políticas o uso racional de medicamentos, a adoção de lista de medicações prioritárias e a criação de protocolos clínicos. Além disso, ela destaca a necessidade de constante avaliação dos processos relacionados aos medicamentos, das práticas de prescrição pelos profissionais da saúde e de responsabilidade dos pacientes, de estabelecer a necessidade do uso do medicamento em cada caso, da escolha do melhor medicamento, da prescrição adequada da dose e da garantia de informação ao paciente a respeito da terapêutica adotada (WHO, 2004).

1.1. Uso geral de medicamentos na gestação

Algumas características, como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, venda indiscriminada de medicamentos em farmácias, falta de um sistema de farmacovigilância eficiente e a crença da população no poder dos

medicamentos, fazem com que o consumo de fármacos pela população aumente (Bertoldi e cols., 2010).

O uso de medicamentos durante a gestação é frequente, como já salientado previamente. Estudos demonstram que quase todas gestantes utilizam pelo menos algum tipo de medicamento, e a média de uso durante a gestação fica em torno de 1,5 a 4,2 medicamentos. Além disso, muitos deles são utilizados sem prescrição (CGDUP, 1992; Bonassi e cols., 1994; Fonseca e cols., 2002; Osório-de-Castro e cols., 2004; Baldon e cols., 2006).

Assim, gestantes continuam sendo expostas a um grande número de medicamentos, cuja segurança nem sempre está bem estabelecida, colocando em risco tanto a sua saúde como a de seu concepto (Carmo, 2003). O aumento da escolaridade está associado com um maior número de medicamentos utilizados na gestação. Uma explicação para este achado é que quanto maior a escolaridade, maior é também o nível socioeconômico e, por consequência de uma renda maior, existe um maior consumo de medicamentos (Buitendijk e Bracken, 1991; Bonassi e cols., 1994).

De acordo com o *Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy* (CGDUP, 1992), muitas medicações são amplamente utilizadas durante a gestação, porém sem um fim justificável para o seu uso. A prescrição de medicamentos durante a gestação é um dilema para os profissionais da saúde, visto que ainda são desconhecidos os efeitos teratogênicos da maioria dos medicamentos (Mengue e cols., 2001). Para o uso de medicações durante a gestação é indispensável que a equipe de saúde esteja ciente de diretrizes e evidências científicas, a fim de que as gestantes recebam o adequado tratamento (Nordeng e cols., 2010).

O uso de medicamentos durante a gestação começou a ser reavaliado a partir das décadas de 1950 e 1960, quando milhares de crianças nasceram malformadas devido à exposição materna à talidomida (Mellin e Katzenstein, 1962; Carmo e Nitrini, 2004; Osório-de-Castro e cols., 2004). A talidomida era um sedativo utilizado durante a gestação para alívio de náuseas e vômitos. Estudos demonstraram que as gestantes com fetos malformados tiveram exposição ao medicamento no primeiro trimestre da gestação (Costa e cols., 1993). Após a ampla divulgação dos efeitos teratogênicos da talidomida, iniciou-se uma discussão sobre a segurança da utilização de novos medicamentos e da importância de normas mais rigorosas para o início de novos estudos clínicos. Além disso, houve a criação de órgãos de vigilância farmacológica para a adequada regulação de uso de medicamentos durante o período gestacional, e novas práticas de prescrição foram necessárias para evitar episódios semelhantes envolvendo medicamentos e efeitos teratogênicos (Forfar e Nelson, 1973; *CGDUP*, 1992).

Os medicamentos devem ser evitados por mulheres que estão ou que podem se tornar grávidas. Muitos medicamentos possuem seus efeitos teratogênicos conhecidos, todavia a segurança da maioria dos fármacos utilizados durante a gestação tem sido discutida. Os seus efeitos durante a gestação dependem de vários fatores, dentre eles a saúde da gestante, o período em que a medicação foi utilizada e a dosagem (Puranik e cols., 2012). Um fator que leva as gestantes a utilizarem medicamentos durante a gestação é a pré-existência de doenças crônicas, tais como hipertensão arterial sistêmica, asma, epilepsia, arritmias cardíacas e diabetes melito (Fonseca e cols., 2002).

A informação sobre as consequências e os riscos do uso de medicações durante a gravidez são de extrema importância para a saúde da gestante e do feto, sendo que apenas 27,7% das gestantes recebem estas orientações (Fonseca e cols., 2002).

Há situações nas quais o emprego de medicamentos durante a gestação pode acarretar vantagens, tanto para a gestante quanto para o feto. Por exemplo, quando há risco de parto prematuro, utiliza-se a corticoterapia para o amadurecimento do pulmão fetal entre 24 e 34 semanas de gestação. Outro exemplo é a utilização de antibióticos para conter o avanço de infecções crônicas durante a gestação e o período intraparto (Goldenberg e Rouse, 1998; Lamont, 2000).

Ao levantar a hipótese do uso de medicamentos durante a gestação é preciso colocar na balança os benefícios para a gestante e os riscos para o feto (Benjamin, 2003). Existem inúmeras lacunas no conhecimento sobre as consequências para o feto do uso de medicamentos durante a gestação. Por isso, o uso de medicamentos durante a gravidez pode ser considerado uma questão de saúde pública (De Jong-van den Berg e cols., 1991).

Em relação às doenças maternas, a fenilcetonúria materna não tratada está relacionada a um risco 6 vezes maior de desenvolvimento de cardiopatias congênitas (Rouse e Azen, 2004). O diabetes melito materno parece induzir malformações cardíacas antes da sétima semana de gestação (Kousseff, 1999). As infecções maternas associadas a malformações congênitas foram sugeridas pela primeira vez na observação da síndrome da rubéola congênita em fetos cujas mães apresentaram rubéola na gravidez (Gregg e cols., 1945). O lúpus eritematoso sistêmico está relacionado com um risco aumentado de

desenvolvimento de cardiopatias congênitas (Stephensen e cols., 1981). Filhos de mulheres com epilepsia têm um risco aumentado de desenvolver malformações congênitas, sendo este relacionado principalmente à terapia medicamentosa que as gestantes fazem uso (Barrett e Richens, 2003).

As informações sobre a segurança do uso de medicamentos em gestantes são muitas vezes insuficientes, considerando que estas não são incluídas nos estudos clínicos realizados durante o desenvolvimento da maior parte dos medicamentos (FDA, 2002). Apenas menos de 1% dos medicamentos produzidos são registrados na categoria A da classificação de risco do FDA (*Food and Drug Administration*), ou seja, considerados de uso seguro na gestação (FDA, 2002).

1.2. Potencial teratogênico

Um agente teratogênico é aquele que produz uma alteração, maior ou menor, na morfologia e/ou fisiologia normais do feto (Niebyl, 1989). Eles podem ser de natureza química, biológica, física, ou simplesmente estados carenciais durante a gestação (Dicke, 1989). Os teratógenos químicos, como drogas de abuso e medicamentos, merecem destaque especial, visto que seu uso é frequente na população (Schüler-Faccini e cols., 2002; Bánhidý e cols., 2005).

Os seres humanos estão expostos a inúmeras substâncias. Contudo, poucas destas podem ser classificadas como agentes teratogênicos (Schüler-Faccini e cols., 2002). A ação de um medicamento teratogênico sobre o embrião ou o feto depende de vários fatores, tais como: o estágio de desenvolvimento, relação dose-efeito, genótipo materno-fetal e potencial

teratogênico (Lo e Friedman, 2002). A *FDA* classifica os medicamentos em 5 categorias de risco (Geib e cols., 2007):

Categoria A - considerada sem risco;

Categoria B – pesquisas em animais não demonstraram risco, mas não há estudos em mulheres grávidas;

Categoria C – estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto, e não há pesquisas em mulheres grávidas;

Categoria D – evidência de risco fetal, porém o benefício para gestante pode justificar o uso;

Categoria X – alterações fetais documentadas, sendo contra indicado na gravidez;

Não classificados (NC), quando não foi possível obter informações a respeito do medicamento em questão.

O uso de medicamentos durante a gestação para fins terapêuticos pode causar complicações estruturais e funcionais graves no feto em desenvolvimento (Kacew, 1994). Muitos medicamentos administrados a gestantes atravessam a barreira placentária. Com isso, há exposição do feto em desenvolvimento aos seus efeitos farmacológicos (Della-Giustina e Chow, 2003). Além disso, apenas menos de 30 tipos de medicamentos possuem um potencial teratogênico reconhecido (Koren e cols., 1998).

Estudos que avaliaram o potencial teratogênico de medicamentos prescritos durante a gestação evidenciaram que aproximadamente 1% das gestantes recebem prescrição de medicamentos com potencial teratogênico conhecido (De Jong-van den Berg e cols., 1991; Andrade e cols., 2006).

Puranik e cols. (2012) realizaram um levantamento sobre problemas com medicamentos comumente utilizados durante a gestação. Os fármacos foram divididos em categorias: ansiolíticos, antibióticos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, quimioterápicos, estabilizantes do humor, anti-inflamatórios não esteroidais, hormônios sexuais, anti-hiperglicemiantes orais, e medicamentos para tratamento de pele e de doenças relacionadas à glândula tireóide. Dentre os ansiolíticos, o diazepam, quando utilizado na gravidez, causa depressão, irritabilidade, tremores e reflexos exagerados no recém nascido.

Os antibióticos também são citados. Por exemplo, o cloranfenicol pode levar à síndrome do bebê cinzento em mulheres ou bebês com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). As fluoroquinolonas levam a alterações articulares vistas em animais. A canamicina pode gerar danos na orelha do feto e conseqüente surdez. A nitrofurantoína em mulheres ou fetos com deficiência de G6PD pode levar à ruptura dos eritrócitos. A estreptomicina pode causar surdez. As sulfonamidas utilizadas na gestação podem acarretar icterícia e danos ao cérebro do feto. Por outro lado, em mulheres ou fetos com deficiência de G6PD, elas podem provocar a ruptura dos glóbulos vermelhos. A tetraciclina desencadeia crescimento ósseo deficiente, amarelamento dos dentes, pré-disposição a cáries e insuficiência hepática na gestante (Puranik e cols., 2012).

Dentre os anticoagulantes, destaca-se a heparina, que pode levar à osteoporose e à plaquetopenia na gestante. Além da heparina, o warfarin causa a síndrome do warfarin fetal e sangramentos, tanto na gestante como no feto (Puranik e cols., 2012).

Anticonvulsivantes como a carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital podem ocasionar defeitos no nascimento e problemas de sangramento no recém nascido. A trimetadiona aumenta o risco de aborto espontâneo, de defeitos de nascimento, incluindo anomalias no palato, coração, face, crânio, mãos e órgãos abdominais. O ácido valproico aumenta o risco para malformações congênitas, incluindo defeitos no palato, coração, face, crânio, membros e coluna vertebral (Puranik e cols., 2012).

O grupo dos anti-hipertensivos também pode gerar complicações para a gestante e o feto. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), quando utilizados na gestação, podem lesar os rins do feto, levando a oligodrâmnio e, conseqüentemente, anormalidades de face, pulmões e membros. Os beta-bloqueadores podem levar ao retardo do desenvolvimento do feto por diminuírem a frequência cardíaca e pela hipoglicemia. Os diuréticos tiazídicos podem causar diminuição do crescimento do feto pela redução da quantidade de oxigênio, plaquetas, sódio e potássio (Puranik e cols., 2012).

Defeitos congênitos têm sido verificados também em experimentos com quimioterápicos, como a actinomicina. Os medicamentos busulfan, clorambucil, ciclofosfamida, mercaptopurina e metotrexato podem levar ao desenvolvimento de malformações congênitas, como o subdesenvolvimento da mandíbula, pé torto, e anormalidades nos ossos do crânio, ouvido e coluna vertebral. A vincristina e a vinblastina levam a defeitos do nascimento vistos em animais (Puranik e cols., 2012).

Dentre os estabilizadores do humor, o lítio desencadeia malformações congênitas, principalmente envolvendo o coração. O recém-nascido pode

apresentar também letargia, tônus muscular reduzido, hipoatividade da tireoide e diabete insípido (Puranik e cols., 2012).

Entre os anti-inflamatórios não esteroides, a aspirina e outros salicilatos, o ibuprofeno e o naproxeno, quando utilizados em grandes doses, podem levar a um fechamento prematuro da conexão entre a aorta e a artéria pulmonar (fechamento do ducto arterioso, ou canal arterial). O uso destas medicações leva ao desenvolvimento de oligodrâmnio (Puranik e cols., 2012).

Os anti-hiperglicêmicos orais também vêm sendo relacionados a complicações para o feto. Por exemplo, a clorpropamida e a tolbutamida causam hipoglicemia no recém nascido (Puranik e cols., 2012).

Os hormônios sexuais, o danazol e a progestina sintética, quando utilizados no início da gestação, podem levar à virilização dos órgãos sexuais de fetos do sexo feminino. O dietilbestrol, quando utilizado por mulheres gestando fetos do sexo feminino, pode dar origem a alterações uterinas no bebê, risco aumentado de câncer vaginal e complicações durante a gravidez. Quando utilizados em gestantes de fetos masculinos, os hormônios sexuais podem levar ao surgimento de malformações de pênis (Puranik e cols., 2012).

Medicações utilizadas durante a gestação para o tratamento de pele, como o etretinato e a isotretinoína, estão associadas à ocorrência no feto de malformações cardíacas, hidrocefalia, déficit intelectual e orelhas pequenas (Puranik e cols., 2012).

Medicações utilizadas no tratamento de doenças relacionadas à glândula tireoide podem causar complicações no feto. O metimazole causa hipoatividade da tireoide e defeitos no couro cabeludo do feto. Por outro lado, o propiltiouracil causa hipoatividade da glândula. O iodo radioativo pode também

destruir a tireoide do feto e, quando utilizado no final do primeiro trimestre, pode levar à hiperatividade e ao aumento da glândula. A triiodotironina causa hiperatividade e aumento da tireoide fetal (Puranik e cols., 2012).

A ingestão materna de vitamina A, como retinoides, pode provocar cardiopatias congênitas, malformações do sistema nervoso central (SNC), micrognatia, fenda palatina e anomalias oculares (Dai e cols., 1989).

1.3. Malformações fetais

Para ocorrer o desenvolvimento normal do feto é necessária a ocorrência de dois fenômenos principais: orientações genéticas para morfogênese e capacidade dos tecidos para completar o processo metabólico geral. O desenvolvimento normal e anormal ocorre de maneira que os órgãos e sistemas são formados e estabilizados até a diferenciação final tornar-se completa, dependente de orientações genéticas até um plano celular mais habilitado na formação de tecidos para conduzir às funções metabólicas gerais essenciais para sobrevivência da célula (Hendricks e cols., 1988). As malformações congênitas são decorrentes de um defeito morfológico, presente ao nascimento, resultante de um processo de desenvolvimento embrionário intrinsecamente anormal. O embrião é suscetível a agentes teratogênicos durante a formação dos tecidos e dos órgãos, sendo o tipo de anomalia dependente de quais partes destes tecidos e órgãos estarão mais suscetíveis no momento de ação do teratógeno (Moore e Persaud, 2004).

Defeitos congênitos são descritos em 2 a 3% de todos os recém nascidos vivos (Nicola e cols., 2010), sendo que a mortalidade infantil atribuída

aos mesmos vêm crescendo nos últimos anos (Mathias e cols., 2008). A idade materna acima dos 30 anos e precoce, inferior a 20 anos, estão associadas com um aumento no risco de gestações com fetos portadores de malformações (Reefhuis e Honein, 2004).

A ultrassonografia pré-natal pode ser utilizada para detectar a maioria das anormalidades congênitas. Além disso, ela pode ser utilizada para avaliar alterações morfológicas em todos os trimestres da gravidez (Gadelha e cols., 2009). Atualmente, além da ultrassonografia bidimensional, há a tridimensional e a tetradimensional que podem complementar a avaliação. A ultrassonografia tridimensional (3D) é uma técnica que surgiu em meados dos anos 1980 que permitiu um avanço no diagnóstico por imagem, principalmente na ginecologia e obstetrícia (Kurjak e cols., 2004). Uma nova técnica permite que a imagem 3D seja transformada em um modo em tempo real que é a ultrassonografia de quarta dimensão (4D), possibilitando uma maior avaliação da morfologia fetal (Andonotopo e col., 2005).

A ressonância magnética para avaliação fetal foi utilizada pela primeira vez em 1983, e se detinha a avaliar a placenta e os órgãos maternos. Isto porque a movimentação fetal dificultava as imagens. Porém, com a evolução dos equipamentos, estas imagens se tornaram mais nítidas (Smith e cols., 1983). A ressonância magnética pode ser utilizada também como exame complementar à ultrassonografia (Ximenes e cols., 2008). Contudo a mesma usualmente não se encontra disponível em serviços do Sistema Único de Saúde (SUS).

Contudo, é importante ressaltar que a utilização de medicamentos durante a gestação pode causar anomalias nos fetos (Gomes e cols., 1999).

Isto tem maiores chances de acontecer quando o medicamento com potencial teratogênico é utilizado no primeiro trimestre de gravidez, período em que ocorre a diferenciação embriológica. No segundo e terceiro trimestres podem ocorrer problemas ao feto decorrentes de alterações na fisiologia materna e de efeitos farmacológicos sobre o feto (Carmo e Nitrini, 2004).

Em média 50 a 60% dos casos de malformações congênitas têm sua causa desconhecida. Os outros 40% as causas podem ser divididas em três categorias: genéticas (anomalias cromossômicas), ambientais (teratógenos) e multifatoriais ou mistas (genética e ambiental) (Camelier e cols., 2007).

Drogas utilizadas no período gestacional podem afetar o feto de diversas formas: ocorrência de desenvolvimento anormal, malformações e até óbito. Existem muitos mecanismos que podem levar a estas complicações, como as alterações na função da placenta, com constrição dos vasos sanguíneos, gerando déficit de nutrientes e de oxigênio para o feto. Além disso, podem induzir contrações uterinas precoces que causam lesões no feto, provocando trabalho de parto prematuro (Sachdeva e cols., 2009).

O uso de drogas de abuso pela gestante pode também causar defeitos congênitos (Silveira e cols., 2013). O consumo de álcool e de tabaco durante o período gestacional pode desencadear diversas complicações para o feto. Além disso, não existe dose segura para o consumo de drogas. Com isso, há a recomendação de se evitar qualquer uso das mesmas durante a gestação (Freire e cols., 2009). Há evidências de que mulheres que usam drogas durante a gestação provavelmente apresentam história familiar de abuso das mesmas (Hans, 1999).

O consumo de álcool durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre, pode resultar na síndrome alcoólica fetal (Willford e cols., 2004). O primeiro relato associando o consumo materno de álcool e malformações fetais foi realizado por Jones e Smith em 1973 (Clarren e Smith, 1978).

O hábito de fumar, inicialmente constituído como uma prática cultural de grupos indígenas, hoje se encontra disseminado mundialmente como uma epidemia relacionada direta ou indiretamente a diversas doenças (Kroeff e cols., 2004). O consumo de tabaco durante a gestação pode desencadear diversas consequências para o feto, dentre estas: retardo de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer (Siener e cols., 2000).

Anomalias congênitas associadas ao uso da cocaína têm sido relatadas, dentre estas, malformações urogenitais, anormalidades distais de membros, gastrosquise, defeitos cardíacos e malformações do SNC. Há relatos de distúrbios na migração neuronal e no desenvolvimento prosencefálico, como agenesia de corpo caloso, ausência de septo pelúcido, displasia septo-óptica, esquizencefalia, hipoplasia do nervo óptico e coloboma da retina (Chasnoff e cols., 1992; Rotta e Cunha, 2000). Os mecanismos que podem levar a estes efeitos teratogênicos incluem hipoxemia e anormalidades nos neurotransmissores (Chasnoff e cols., 1992; Malanga e Kosofsky, 1999; Rotta e Cunha, 2000). O consumo de cocaína durante a gestação poderia levar também a um risco aumentado de malformações cardíacas fetais (Ferencz e cols., 1997).

1.4. Estudos que avaliaram o uso de medicamentos e de drogas de abuso durante a gestação

O uso de medicamentos durante a gestação é uma prática frequentemente vista e que pode desencadear consequências para o feto em desenvolvimento (Osório-de-Castro e cols., 2004; Baldon e cols., 2006). Enquanto algumas exposições a medicamentos são conhecidas por causar defeitos ao nascimento, não há informações suficientes sobre os riscos e segurança para a grande maioria dos medicamentos (Mitchell e cols., 2011).

A realização de estudos clínicos utilizando medicamentos em gestantes não é eticamente aceito devido a inúmeros fatores. Com isso, as únicas evidências que existem sobre a segurança do uso destes medicamentos na gestação são aquelas advindas de estudos não-clínicos de toxicidade reprodutiva em espécimes animais. Neste contexto, as dúvidas quanto aos riscos para o feto convivem com a necessidade prática de tratar mulheres grávidas que apresentem doenças (Osório-de-Castro e cols., 2004).

No estudo de De Jong-van den Berg e cols. (1991), desenvolvido com mulheres grávidas no Paquistão, evidenciou-se que a maioria das prescrições de medicamentos (55,4%) ocorreu no terceiro trimestre de gravidez, seguido pelo segundo (33,6%) e pelo primeiro (11%). Lacroix e cols. (2000), demonstraram que 99% das gestantes francesas receberam pelo menos a prescrição de um medicamento durante o período gestacional.

Mitchell e cols. (2011) realizaram um estudo transversal em Boston e na Filadélfia no período de 1976-2008. A população deste estudo foi composta por 25.313 gestantes. Dentre estas, 19.297 apresentavam bebês com malformações. Para a análise dos dados deste estudo os grupos não foram divididos em casos ou controles, e sim avaliada a população total; assim, o uso

de medicamentos durante a gestação e o número médio usado em qualquer momento durante a gravidez aumentou em 68%, passando de 2,5 medicamentos em 1976-1978 para 4,2 medicamentos em 2006-2008. A utilização de 4 ou mais medicamentos no primeiro trimestre quase triplicou, passando de 9,9% para 27,6%. O número médio de medicamentos variou de acordo com o Estado de residência. O uso de medicamentos durante a gestação associou-se com a idade materna e com o maior nível educacional, sendo maior entre os brancos não-hispânicos e menor entre os hispânicos.

Existem descrições mais antigas de que cerca de 20% das norte-americanas e 24% das canadenses fumariam durante a gestação (Connor e McIntyre, 1999; Orleans e cols., 2001).

No estudo desenvolvido por Colvin e cols. (2007), avaliou-se o consumo de álcool por gestantes australianas. A grande maioria (81,7%) delas ingeriu álcool durante a gestação e 30% fumaram. Cerca de metade das gestações (46,7%) não haviam sido planejadas.

1.5. Estudos que avaliaram o uso de medicamentos e de drogas de abuso durante a gestação no Brasil

No Brasil, são poucos os estudos que avaliaram a teratogenicidade, sendo que a maioria foi realizada durante a fase pré-natal (Fonseca e cols., 2002; Schüler-Faccini e cols., 2002). A literatura carece de informações de estudos que avaliem o uso de medicamentos durante a gestação em crianças nascidas com malformações (Ramos e cols., 2008).

Em um estudo realizado com gestantes brasileiras por Gomes e cols. (1999) verificou-se que a média de medicamentos utilizados no período gestacional ficou em 4,2 por gestante.

O estudo de prevalência realizado por Cunha e cols. (2001), desenvolvido em Porto Alegre, com 739 crianças nascidas no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 1999 a junho de 1999, teve como objetivo estimar a prevalência do uso de cocaína durante a gestação através de entrevista com as mães e análise do mecônio. Através da entrevista realizada com as mães, a frequência do uso de cocaína foi de 2,4%; por outro lado, na análise do mecônio observou-se uma frequência de 3,4%, sendo a prevalência geral de uso de cocaína no estudo de 4,6%.

Mengue e cols. (2001), realizaram um estudo transversal entre 1991 e 1995, nas cidades de Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus no Brasil. Neste estudo foi avaliado o uso de medicamentos em 5.564 gestantes, a maioria das gestantes 82,9% utilizou pelo menos um medicamento durante a gestação, 57,2 % utilizaram antianêmicos e vitaminas, 31,3% utilizaram medicamentos com ação sobre o aparelho digestório, 22,2% utilizaram analgésicos/anti-inflamatórios e 11,1 % fizeram uso de antibióticos.

Fonseca e cols. (2002) investigaram através de um estudo retrospectivo, realizado de maio a outubro de 1996, em uma maternidade de um hospital-escola do município de Campinas, São Paulo, a história obstétrica prévia de 1.000 puérperas ainda hospitalizadas. Destas, 7,3% haviam tido natimortos, 21,5% abortos espontâneos e 1,5% provocaram o aborto. Doenças crônicas e

uso de medicamentos de forma regular foram verificados em 8,6% das pacientes. Dentre as doenças crônicas mais prevalentes destacavam-se a hipertensão arterial sistêmica (30,2%), a asma (11,6%), a epilepsia (9,3%) as arritmias cardíacas (5,8%) e o diabetes melito (4,6%). Os medicamentos mais usados foram a metildopa (11,2%), a hidroclorotiazida (8%), a benzilpenicilina (5,6%), o propranolol (5,6%) e a prednisona (4,0%). A sua utilização foi maior entre gestantes que iniciaram o pré-natal mais cedo (no primeiro trimestre) e que tiveram maior número de consultas de pré-natal. Do total de pacientes que fizeram uso de fármacos, 47,7% modificaram ou interromperam o uso dos mesmos quando descobriram que estavam grávidas (Fonseca e cols., 2002).

Das pacientes com doenças crônicas fazendo uso regular de medicamentos, 32,5% já haviam tido abortamento espontâneo em sua história gestacional ($p= 0,01$) e 11,6%, natimortos ($p= 0,11$). Em relação ao início do acompanhamento pré-natal, 47,1% iniciaram o acompanhamento no primeiro trimestre, 45,6% no segundo, e 7,3% no terceiro. Do total de gestantes, 94,6% utilizaram ao menos um medicamento durante a gravidez, sendo que 88,8% destes medicamentos foram prescritos pelo médico. Os medicamentos mais prescritos durante a gravidez foram analgésicos antiespasmódicos, anti-infecciosos, anti-sépticos ginecológicos, antianêmicos, antiácidos e antimicrobianos sistêmicos. Os medicamentos mais utilizados por automedicação foram os analgésicos (37,6%) e os antiácidos (33,8%) (Fonseca e cols., 2002).

O estudo de Kroeff e cols. (2004), com delineamento transversal, avaliou 5.539 gestantes que procuraram atendimento em ambulatórios de pré-natal em hospitais públicos brasileiros nas cidades de Manaus, Fortaleza, Salvador, Rio

de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre entre 1991 e 1995. A maior parte das gestantes tinha 30 anos ou menos de idade (70,5%), não era caucasiana (55,9%), possuía companheiro (87,8%), apresentava baixa escolaridade (57,5%) e menos de 3 filhos (82,3%). Delas, 34,4% ingeriram bebida alcoólica durante a gravidez e 17,5% fizeram uso de tabaco. Baixa escolaridade, localização geográfica e presença prévia de filhos foram associados ao consumo de tabaco durante a gestação. Idade avançada da gestante foi relacionado com ingestão de bebidas alcoólicas.

Mengue e cols. (2004), entre 1991 e 1995, realizaram um estudo transversal nas cidades de Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus. A população foi composta por 5.564 mulheres com vinte ou mais anos de idade, que se encontravam entre as semanas 21 a 28 de gravidez, e que fizeram o pré-natal em serviços do sistema único de saúde (SUS). A grande maioria das gestantes (83%) utilizou pelo menos um medicamento durante a gestação. Os medicamentos mais utilizados foram os multivitamínicos, os antianêmicos, os medicamentos com ação sobre o aparelho digestório, os analgésicos/anti-inflamatórios e os antimicrobianos. Quanto maior a escolaridade, maior foi o uso de medicamentos. Mulheres com companheiro utilizaram mais medicamentos.

No trabalho de Carmo e Nitrini (2004), um trabalho observacional-transversal baseado em avaliações individuais, realizado com 427 gestantes em acompanhamento pré-natal no município de Piracicaba, São Paulo, 44,7% destas receberam a prescrição de algum medicamento após a consulta médica, sendo que o maior número de prescrições (43,5%) foi realizado no segundo trimestre de gestação. As classes de medicamentos mais utilizadas

foram os que atuam sobre o sistema hematopoiético (34,9%); anti-infecciosos (21,2%), e os que atuam sobre o sistema digestório (15,6%).

No estudo de Fiorentin e Vargas (2006), que avaliou o consumo de álcool entre 20 gestantes em uma unidade básica distrital de saúde da região leste de Ribeirão Preto, São Paulo, verificou-se que 35% delas faziam uso do mesmo.

Em um estudo brasileiro realizado em São Paulo, utilizando a análise dos fios de cabelos das gestantes, verificou-se uma taxa de uso de maconha de 4%, e de cocaína, de 1,7% (Mitsuhiro e cols., 2006).

Em 2008, Guerra e cols. desenvolveram um estudo transversal onde foram avaliadas 610 gestantes entre o primeiro e o terceiro trimestre de gravidez que se apresentavam para consulta pré-natal pelo SUS entre junho a agosto de 2006 na cidade de Natal, Brasil. A maioria (54,3%) apresentava entre 21 a 30 anos, referiam ter até oito anos de estudo (60,6%), viviam com companheiro (55,1%), não possuíam emprego remunerado (68,2%) e 57,7% apresentavam renda familiar entre um e dois salários-mínimos (57,7%). Da amostra, 10,5% eram tabagistas, 39,2% estavam na primeira gestação e 40,3% na segunda ou terceira e 20,5% na quarta ou mais. Em relação ao trimestre gestacional, 50,3% das mulheres estavam no primeiro, 45,6% no segundo e 4,1% no terceiro. Em relação às doenças crônicas, 9,3%, eram portadoras de de uma, sendo as mais relatadas a hipertensão arterial sistêmica (40,4%), a asma (24,6%), o diabetes melito (10,5%), as doenças da tireoide (8,8%) e a epilepsia (5,3%). A média de medicamentos utilizados na gestação ficou em 2,4, sendo que a utilização de pelo menos um medicamento durante a

gestação foi reportada por 86,6% das gestantes. Quanto maior a escolaridade e o nível socioeconômico, maior foi a quantidade de medicamentos utilizados.

Em relação ao trimestre de início do pré-natal e o uso de medicamentos durante a gravidez, 88,9% das mulheres que iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre utilizavam medicamentos, 85,6% daquelas no segundo o fizeram e 68% das que começaram no terceiro o realizaram. Os medicamentos mais utilizados foram o sulfato ferroso (22,7%), o paracetamol (13,1%), o ácido fólico (12,9%), a dipirona (10,4%), a butilescopolamina (8,3%) e o dimenidrinato (6,4%). Em relação à forma de aquisição dos medicamentos, 87,8% foram obtidos com prescrição médica e 12,2%, por automedicação. A taxa de automedicação foi maior no primeiro trimestre de gravidez e em gestantes de baixa escolaridade e múltiplas gestações. Em relação às informações sobre os riscos de usar medicamentos durante a gestação, 62,2% das gestantes afirmaram já ter sido informadas por um profissional de saúde. O perfil das gestantes que mais utilizaram medicamentos foi o seguinte: mulheres com mais de 30 anos, com renda familiar superior a dois salários-mínimos, com mais de oito anos de estudo, casadas ou em união estável, empregadas, e que iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre de gestação (Guerra e cols., 2008).

Ramos e cols. (2008) realizaram uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes com malformações congênitas clinicamente detectáveis. A amostra foi composta por 222 pacientes atendidos pela Associação Norte Paranaense de Reabilitação, durante o período de janeiro de 1999 a junho de 2004. Dentre as malformações congênitas mais prevalentes destacaram-se a hidrocefalia (29,1%) e a mielomeningocele (22,8%). Em 63,2% dos casos houve relato de uso de medicamentos durante a gestação. O

uso de 2 ou mais medicamentos foi verificado em 13,2% dos casos. A utilização de drogas de abuso foi vista em 4,4% dos casos. Demonstrou-se que a prevalência de malformações congênitas pode estar associada com o uso de medicamentos, uma vez que 63% das gestantes fez uso dos mesmos.

Em um estudo analítico do tipo transversal desenvolvido no município de Bandeirantes no Paraná, Brasil, com 245 gestantes, de julho de 2006 a novembro de 2007, demonstrou-se que a média de idade das mesmas ficou em 23,7 anos e os medicamentos mais utilizados foram o sulfato ferroso (45%), o paracetamol (43,4%), o ácido fólico (13,6%) e o dimenidrinato (10,2%) (Melo e cols., 2009).

O estudo descritivo, transversal, realizado por Motta e cols. (2010), realizado na Unidade de Internação Obstétrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, foi constituído por 267 mulheres que fizeram acompanhamento pré-natal e estavam internadas na referida unidade. As pacientes foram avaliadas após o parto (normal ou cesariano), no período de fevereiro a maio de 2008. Das puérperas do estudo, 148 (55,4%) não eram fumantes, 68 (25,5%) consistiam de fumantes em abstinência e 51 (19,1%) em fumantes. A média de idade das pacientes foi de 26,5 anos, com maior concentração na faixa etária entre 18 e 25 anos (51,3%).

Em 2013, Rocha e cols. investigaram 326 puérperas na cidade de Fortaleza, Brasil, através de um estudo transversal, descritivo e analítico, sendo que a maioria (96,6%) consumiu no mínimo um medicamento durante a gestação, com uma média de 2,8 medicamentos por gestante. A média de idade das grávidas foi de 24,8 anos e a grande maioria (96%) realizou pré-

natal. As vitaminas foram os medicamentos mais utilizados (57,7%), seguidas dos analgésicos e dos antipiréticos (14,1%), e dos antibióticos (10%). Automedicação foi referida em 11,3% dos casos. Dentre as gestantes, 11,3% fizeram uso de tabaco durante a gestação e, deste percentual, 75,7% consumiram o mesmo até o final da gestação. Em relação à ingestão de álcool, 16% o consumiram durante a gestação (59,6% até o final da gestação). Dentre os recém nascidos, 3,4% apresentaram malformações congênitas.

Em um estudo transversal, realizado com 394 gestantes acompanhadas nas 25 Unidades Básicas de Saúde do município de Maringá, localizado no noroeste do estado do Paraná, a prevalência do uso de drogas ilícitas foi de 1,5% (Kassada e cols., 2013).

1.6. O uso periconcepcional do ácido fólico e a prevenção dos defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN)

No Brasil, os defeitos congênitos têm um impacto significativo na morbidade e mortalidade infantil e constituem a segunda causa mais frequente de morte infantil (13%) no primeiro ano de vida. Assim, há a necessidade urgente de uma política específica de apoio, tratamento e prevenção de defeitos congênitos que, no contexto atual, dependem mais do bom planejamento do que da tecnologia (Orovitz e cols., 2005).

Os DFTN referem-se a um grupo de condições associadas à falha no fechamento da do tubo neural no feto dentro de aproximadamente 28 dias após a concepção (Botto e cols., 1999). Eles são um dos tipos mais frequentes de defeitos congênitos e apresentam uma incidência de 1-2/1.000 nascimentos,

variando conforme a região geográfica (Chen, 2008). Em todo o mundo, existem cerca de 240.000 casos novos de espinha bífida e anencefalia, as formas mais comuns de DFTN, ao ano (Oakley e Johnston, 2004). Aproximadamente 20% dos bebês afetados apresentam outras anomalias congênitas associadas, levando a uma sobrevida limitada (Botto e cols., 1999).

Nos últimos 30 anos, vários estudos, observacionais e randomizados, indicaram que um aumento da ingestão de ácido fólico nas mulheres antes e durante os primeiros 28 dias após a concepção reduz o risco de ocorrência e recorrência dos DFTN (MRC, 1991; Kirke e cols., 1992; Czeizel e cols., 1994; Hall e Solehdin, 1998; Ray, 2004; Safi e cols., 2012). Por isso, a suplementação periconcepcional de ácido fólico em mulheres foi introduzida com o objetivo de prevenir a ocorrência de DFTN no feto (Almeida e Cardoso, 2010), especialmente pelo fato das mulheres em idade reprodutiva estarem em seu estágio nutricional mais vulnerável na vida (WHO, 2002).

No Brasil, a Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME) recomendou em 2006 para a prevenção primária de DFTN doses diárias de 400-800 microgramas de ácido fólico, que devem ser iniciadas pelo menos 30 dias antes da gestação e continuar durante todo o primeiro trimestre da gravidez (isto para mulheres sem fatores de risco associados). Para aquelas com fatores de risco para DFTN [que inclui história prévia de DFTN, distúrbios convulsivos sendo tratados com anticonvulsivantes, mutação da metilenotetrahidrofolato redutase, diabetes melito do tipo 1, obesidade (IMC > 35 kg/m²), utilização de drogas antagonistas de folato (como metotrexato e sulfonamidas) e síndromes de má absorção] a dose diária recomendada é de 4

mg de ácido fólico, sendo utilizado pelo mesmo período. Tal recomendação está de acordo com as indicações das principais associações de obstetrícia do mundo, como a Força Tarefa America, o Congresso Americano de Obstetrícia e Ginecologia, o Colégio Britânico de Obstetrícia e Ginecologia e o Colégio Canadense de Obstetrícia e Ginecologia (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2017).

Existem diferenças fundamentais entre o folato (que ocorre naturalmente nos alimentos) e o ácido fólico oxidado (forma sintética usada em suplementos e alimentos fortificados). O folato encontra-se na forma de poliglutamatos (pteroil poliglutamato), enquanto que o ácido fólico está na forma de monoglutamato (pteroilmonoglutamato). Os poliglutamatos têm maior atividade metabólica e são melhor retidos pelas células; os monoglutamatos, por sua vez, passam mais rapidamente pelas paredes celulares. Em seres humanos, o metabolismo dos poliglutamatos requer a sua desconjugação a monoglutamatos dentro dos enterócitos, explicando a sua baixa biodisponibilidade (cerca de 50%) em comparação com os monoglutamatos (cerca de 85%) (Sanderson e cols., 2003). Além disso, os componentes antifolato presentes nos vegetais, bem como a exposição ao calor e à luz durante o cozimento e o armazenamento dos alimentos contribuem para diminuir a disponibilidade do folato (McNulty e Scott, 2008).

Durante a gravidez, o ácido fólico é importante para o aumento do crescimento dos glóbulos vermelhos, a expansão do útero, o crescimento da placenta e do feto, e para prevenção de partos prematuros. A deficiência de ácido fólico pode estar associada a outras complicações durante a gravidez, além da ocorrência de DFTN no feto, incluindo síndrome de hipertensão,

hemorragia, abortos e doenças cardiovasculares (Torrens e cols., 2006). Chama atenção também que em um estudo sobre o consumo alimentar de adolescentes grávidas por um centro pré-natal em Fortaleza, verificou-se que suas dietas continham menos de 70% da ingesta de ácido fólico recomendada (Azevedo e Sampaio, 2003).

Além disso, como o período crítico para o desenvolvimento dos DFTN é tão cedo na gravidez, somado ao fato de que muitas das gravidezes não são planejadas, existe uma dificuldade para a criação de estratégias de saúde pública (Backstrand, 2002). As primeiras tentativas para conscientização sobre a importância do uso do ácido fólico incluíram campanhas de educação pública e recomendação de suplementação periconcepcional para mulheres em idade fértil.

No entanto, como esses esforços foram apenas parcialmente eficazes e os resultados das campanhas de saúde pública decepcionantes, as autoridades de saúde pública da América do Norte e de outros países, como o Chile, avançaram no final da década de 1990 com tentativas de fortificação obrigatória de alimentos básicos, como farinha ou grãos, com ácido fólico, com o objetivo de atingir as mulheres nos estágios iniciais da gravidez e prevenir os DFTNs (Van der Pal-de Bruin e cols., 2000; Eichholzer e cols., 2006; Hesecker e cols., 2009; Almeida e Cardoso, 2010). Em 2008, mais de 50 países, fortaleciam alimentos com ácido fólico (CDC, 2008). No Brasil, esta fortificação de alimentos começou a ser realizada em 2002. O Ministério da Saúde regulamentou o acréscimo de 0,15 mg de ácido fólico para cada 100 g de grão nas farinhas de trigo e de milho comercializadas (Ministério da Saúde, 2002).

Existe a descrição de que a prevalência mundial de DFTN teria caído sensivelmente nos últimos 30 anos, sendo que uma das possíveis razões para isso poderia ser, entre tantos fatores, como os avanços nos diagnósticos por imagem e a crescente aceitação social da interrupção da gravidez, a introdução de medidas preventivas, como a fortificação com ácido fólico de alimentos básicos (Kondo e cols., 2009).

Até o momento, não se sabe ao certo qual é o verdadeiro impacto da fortificação da farinha com ácido fólico na prevalência de DFTN no Brasil (Almeida e Cardoso, 2010). Contudo, um estudo longitudinal com dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC) de 2000 a 2006 (n= 161.341) realizado em Recife não encontrou diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de DFTN durante o período pré-fortificação (0,75:1.000 nascidos vivos) e o pós-fortificação (0,51:1.000 nascidos vivos) (Pacheco e cols., 2009). Entretanto orientamos que os dados do SINASC possuem potenciais limitações de sensibilidade e especificidade, o que pode ter influência nos dados obtidos.

A fortificação dos alimentos, com 0,1 mg a 0,2 mg de ácido fólico tem sido relacionada a uma redução na incidência de DFTN em apenas 7 a 23% (a suplementação periconcepcional está associada a uma redução muito maior, de 75 a 91%) (Wald, 2001). Assim, o folato proveniente dos alimentos enriquecidos e da dieta habitual confere uma menor prevenção dos DFTN quando comparado à suplementação periconcepcional com ácido fólico (Wald e cols., 2001), aumentando a discussão sobre a validade desta suplementação alimentar (Mezzomo e cols., 2007).

O início precoce do pré-natal é um fator preponderante para a ingestão de ácido fólico no começo da gestação, exercendo um papel protetor com mais

eficácia, embora seja enfatizada a importância do seu uso periconcepcional (Nascimento, 2008; Lunet e cols., 2008). Este início precoce está fortemente relacionado ao planejamento da gravidez. Sabe-se que a prevalência de ingestão inadequada de ácido fólico é maior entre as mulheres que não planejam a gravidez (Rosenberg e cols., 2003; Suellentrop e cols., 2006; Mezzomo e cols., 2007; Rodrigues e cols., 2015). Esta é uma situação comum em países em desenvolvimento, sendo frequentemente citado como o principal obstáculo na implementação de recomendações para a utilização de ácido fólico na prevenção de DFTN (Kramer, 2003).

A inclusão das campanhas de planejamento familiar na rotina dos serviços de saúde públicos poderia prevenir o elevado número de casos de gravidez em que a mãe desconhece a concepção, permitindo assim o início da suplementação com ácido fólico antes da gravidez e durante a maternidade. Esta medida não só evitaria a deficiência do mesmo durante o período mais crítico da embriogênese, como também o uso indiscriminado do suplemento (Almeida e Cardoso, 2010).

Outros fatores envolvidos incluem o nível socioeconômico (Ray, 2004; de Jong-Van den Berg e cols., 2005), a inadequação do uso da assistência pré-natal (Coimbra e cols., 2003), a idade das mulheres (a adesão ao uso do ácido fólico periconcepcional tem sido descrito como menor naquelas mais jovens) (McDonnell e cols., 1999; Pöttsch e cols., 2006; Mezzomo e cols., 2007), baixa escolaridade, maior número de gestações e menor de consultas de pré-natal (Timmermans e cols., 2008; Barbosa e cols., 2011; Marquia e cols., 2014).

Médicos, enfermeiros, farmacêuticos, e demais profissionais da área da saúde possuem também um papel extremamente importante na orientação das mulheres e na prescrição e orientação do ácido fólico periconcepcional, visando a alcançar melhores resultados preventivos (Mezzomo e cols., 2007). Por isso, existe a necessidade de promoção e divulgação contínua da importância da suplementação periconcepcional do ácido fólico e seus benefícios para profissionais da área de saúde envolvidos na assistência pré-natal (CDC, 1993; Marquia e cols., 2014).

Entretanto, é importante também comentar que a suplementação com ácido fólico parece não estar isenta de possíveis efeitos colaterais, ou mesmo poderia estar associada ao possível desenvolvimento e progressão de algumas doenças. Algumas pesquisas realizadas na última década sugerem que a ingestão excessiva de ácido fólico sintético poderia promover a progressão de lesões neoplásicas não diagnosticadas, aumentando o risco de câncer, como visto com a metilação anormal do DNA na carcinogênese colorretal, e tem sido associada à perda precoce e recorrente de gestações e à ocorrência de nascimentos múltiplos (Nelen e cols., 2000; Hirsch e cols., 2002; Nazer e cols., 2006; Kim, 2007). Além disso, o excesso de ácido fólico não metabolizado pode mascarar alguns tipos de anemia, como a causada pela deficiência de vitamina B12 (Sweeney e cols., 2009).

1.7. Estudos que avaliaram a prevalência do uso periconcepcional de ácido fólico

A prevalência de suplementação periconcepcional de ácido fólico em programas comunitários em todo o mundo é considerada em média baixa, mas variável, oscilando de 0,9% (Sul de Israel) a 52% (Holanda) (Ray e cols., 2004).

Nos países desenvolvidos, estudos indicam que cerca de 40% das gestantes fazem uso desta suplementação (Feldkamp e cols., 2002; de Jong-Van den Berg e cols., 2005).

1.8. Estudos que avaliaram a prevalência do uso periconcepcional de ácido fólico no Brasil

Há poucos estudos sobre o efeito da ingestão do ácido fólico por mulheres brasileiras durante a gravidez. Os estudos realizados na década de 1990 e na primeira década deste século mostram de uma forma geral uma prevalência de ingestão considerada inadequada (Lima e cols., 2002; Barros e cols., 2004). Contudo, os índices mostram-se bastante variáveis, oscilando de 0,9 a 52%, como colocado anteriormente (Ray e cols., 2004; Pereira, 2007; Rodrigues e cols., 2015).

Em um estudo realizado com 285 gestantes de uma maternidade pública do Rio de Janeiro, somente 22,4% das gestantes fizeram uso de suplementação com ácido fólico (Fonseca e cols., 2003). Outro estudo com 201 gestantes avaliadas no serviço de pré-natal de um hospital do Rio de Janeiro, mostrou uma frequência de utilização de apenas 36,3% (Lima e cols., 2002).

No estudo de Carmo e Nitrini (2004), com 427 gestantes em acompanhamento pré-natal no município de Piracicaba, São Paulo, do total de prescrições do ácido fólico, 47,9% estavam acima da dose diária recomendada.

Além disso, foram realizadas prescrições de ácido fólico para mulheres no segundo e no terceiro trimestre de gravidez, quando já não ocorre o seu efeito protetor contra as malformações congênitas.

No estudo transversal de base populacional realizado por Mezzomo e cols. (2007) em cinco maternidades da cidade de Pelotas, no período entre abril e agosto de 2006, com uma amostra de 1.450 gestantes, foram coletadas informações sobre as mães que usaram medicamentos e/ou suplementos que tinham ácido fólico na sua fórmula e não sabiam. Dessa forma, consideraram-se positivas para o desfecho as mães que relataram "sim" quando perguntadas sobre o uso do ácido fólico e, também, aquelas que relataram "não", mas que haviam utilizado medicamentos contendo essa vitamina na sua formulação, sem que houvesse conhecimento desse consumo. A prevalência do uso de ácido fólico em algum momento da gestação foi de 31,8%, e apenas 62 mulheres (4,3%) usaram ácido fólico de forma periconcepcional. Das 461 mulheres que usaram ácido fólico, 49,5% estavam no grupo que usaram o suplemento e tinham consciência desse fato, e 50,5% no grupo daquelas que o usaram, mas não tinham conhecimento disso. Com relação às mulheres que usaram ácido fólico e sabiam, pouco mais da metade (57,5%) o utilizou por meio de prescrição médica, e 62,8% ouviram o médico falar a respeito dessa vitamina.

Observou-se também que, das mulheres que usaram o ácido fólico e o médico não havia prescrito, em 42,5% dos casos a fonte da informação havia sido amigos/parentes, mídia ou outros profissionais da saúde. Ainda destas mulheres, apenas 22,2% relataram saber o período adequado para o uso do ácido fólico e somente 12,8% conheciam o benefício específico da

suplementação. Quanto ao período de uso do suplemento, 68,1% dessas mulheres consumiram essa vitamina após o início da gravidez, enquanto apenas ao redor de um quarto delas o usou no período periconcepcional. Cerca de 60% das mulheres não lembravam a dose de ácido fólico utilizada na gestação, 27,6% relataram o uso de 5 mg e as demais utilizaram doses entre 0,4 e 4 mg (Mezzomo e cols., 2007).

Variáveis como maior idade materna, ter um companheiro, cor branca, maior escolaridade, maior renda, gestação planejada, realização de pré-natal, número maior de consultas no pré-natal, consultas na rede privada e ter informação sobre o ácido fólico estiveram associadas a um maior uso do ácido fólico. A prevalência de consumo periconcepcional do ácido fólico mostrou-se bastante distante daquela de estudos realizados em países desenvolvidos, tais como os Estados Unidos da América e Canadá (32 a 46%) (de Jong-Van den Berg e cols., 2005); Holanda (36%) (Feldkamp e cols., 2002; *March of Dimes Birth Defects Foundation*, 2002; De Walle e de Jong-Van den Berg, 2002), e Reino Unido (34 a 45%) (Mathews e cols., 1998; Huttly e cols., 1999).

No estudo transversal desenvolvido por Rodrigues e cols. (2015) com 492 gestantes no último trimestre de gestação que estavam recebendo atendimento pré-natal no SUS, em 15 municípios de Vale do Jequitinhonha. a grande maioria disse que ouviu falar de suplementos com ácido fólico por profissionais de saúde. No entanto, apenas 4,8% iniciaram a suplementação antes de engravidar, 34,3% no primeiro mês de gravidez e 53,9% após. Alguns fatores foram associados à baixa ingestão de ácido fólico, como o menor nível de escolaridade, renda familiar mais baixa e mães adolescentes. Todas as mulheres da amostra consumiram alimentos contendo farinha de trigo, farinha

de milho e seus derivados fortificados com ácido fólico. A prevalência de ingestão inadequada de ácido fólico foi maior para as mulheres que não planejaram a gravidez e que disseram não ter ouvido falar do mesmo. Os achados deste estudo indicam que existe uma forte correlação entre fatores socioeconômicos e ingestão insuficiente de ácido fólico.

O estudo transversal, de base populacional, desenvolvido por Linhares e Cesar (2017), no município de Rio Grande, Rio Grande do Sul, contou com a participação de 2.685 puérperas, representando 97% do total das mulheres que tiveram filhos no município. O desfecho deste estudo foi determinado como o “uso do ácido fólico durante a gestação”, sendo considerado ter iniciado o uso do suplemento em qualquer momento da última gestação como período de uso. As informações foram coletadas por meio de entrevistas diretamente com as puérperas, preferencialmente nas 24 horas após o parto, por meio de um questionário de pesquisa padronizado e pré-codificado. A prevalência do uso de ácido fólico durante a gestação foi de 54,2% (IC: 95% 52,4 - 56,1). A razão de prevalência ajustada para suplementação com ácido fólico no período gestacional foi maior para as mães com companheiro, ter 12 ou mais anos de estudo completos, pertencer ao quartil mais rico de renda familiar, ser primípara, ter planejado a gravidez, ter seis ou mais consultas no pré-natal e ter iniciado o pré-natal no primeiro trimestre.

Este trabalho foi elaborado com o propósito de investigar e analisar o consumo de medicamentos durante a gestação, em mães de filhos portadores de malformações. Estudos como estes são escassos na literatura. O conhecimento sobre o uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal

do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) poderá contribuir para a tomada de decisões dos profissionais de saúde, auxiliando na prescrição e no uso corretos de medicamentos durante a gestação. Além disso, poderemos elaborar estratégias que possam atingir a comunidade em geral, visando a prevenção de defeitos congênitos devido ao uso inadequado de medicamentos e drogas de abuso. A divulgação dos resultados, com criação, por exemplo, de materiais educativos, poderá contribuir para o planejamento e a execução de políticas específicas de saúde desta população.

1.9. Referências bibliográficas

Almeida LC, Cardoso MA. Recommendations for folate intake in women: implications for public health strategies. *Cad Saude Publica*. 2010 Nov;26(11):2011-26.

Andonotopo W, Medic M, Salihagic-Kadic A, Milenkovic D, Maiz N, Scazzocchio E. The assessment of fetal behavior in early pregnancy: comparison between 2D and 4D sonographic scanning. *J Perinat Med*. 2005;33(5):406-14.

Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Aug;15(8):546-54.

Azevedo DV, Sampaio HAC. Consumo alimentar de gestantes adolescentes atendidas em serviço de assistência pré-natal. *Rev Nutr*. 2003; 16:273-80.

Backstrand JR. The history and future of food fortification in the United States: a public health perspective. *Nutr Rev*. 2002 Jan;60(1):15-26.

Baldon JP, Correr CJ, Melchioris AC, Rossignoli P, Fernández-LLimós F, Pontarolo R. Conhecimento e atitudes de farmacêuticos comunitários na dispensação de medicamentos para gestantes. *Pharmacy Pract.* 2006;4(1):38-43.

Bánhidly F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci.* 2005;2(3):100-6.

Barbosa L, Ribeiro Dde Q, de Faria FC, Nobre LN, Lessa Ado C. Factors associated with folic acid use during pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011 Sep;33(9):246-51.

Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res.* 2003 Jan;52(3):147-87.

Barros DC, Pereira RA, Gama SGN, Leal MC. O consumo alimentar de gestantes adolescentes no Município do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública.* 2004; 20(1:S121-9):121-9.

Benjamin DM: Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;43(7):768-83.

Bertoldi AD, Tavares NUL, Hallal PC, Araújo CL, Menezes AMB. Medicine use among adolescents: the 11year followup of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Cad Saúde Pública.* 2010;26(10):194553.

Bonassi S, Magnani M, Calvi A, Repetto E, Puglisi P, Pantarotto F, et al. Factors related to drug consumption during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Aug;73(7):535-40.

Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1999 Nov;341(20):1509-19.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento. Brasília; 2002. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/parto.pdf>>. Acesso em 02 de maio 2016.

Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):33-40.

Camelier V, Ramos R, Pereira VF, Reis T, Amorim G, Cerqueira E, et al. Estudo do campo 34 na Bahia e em Salvador: impacto na notificação das malformações congênitas. *Gaz Méd Bahia.* 2007;77(supl.1):55-9.

Carmo TA, Nitrini SM. Drug prescription for pregnant women: a pharmacoepidemiological study. *Cad Saude Publica.* 2004 Jul-Aug;20(4):1004-13. Epub 2004 Jul 29.

Carmo TA. Medicamentos e Gravidez. *Saúde Rev.* 2003;5(10):55-61.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *JAMA*. 1993;269(10):1233-8.

Centers for Disease Control and Prevention. Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron: worldwide, 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Jan;57(1):8-10.

Chasnoff IJ, Griffith DR, Freier C, Murray J. Cocaine/polydrug use in pregnancy: two-year follow-up. *Pediatrics*. 1992 Feb;89(2):284-9.

Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (IV). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008 Jun;47(2):141-50.

Ciconelli RM, Magid AT, Silva EE, Souza AWS, Assis LS. Fármacos utilizados em reumatologia e fertilidade, gravidez e lactação. *Rev Bras Reumatol*. 2001;41(5):285-91.

Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med*. 1978 May 11;298(19):1063-7.

Coimbra LC, Silva AA, Mochel EG, Alves MT, Ribeiro VS, Aragão VM, et al. Factors associated with inadequacy of prenatal care utilization. *Rev Saude Publica*. 2003 Aug;37(4):456-62.

Collaborative Group on Drug use in Pregnancy (CGDUP). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992 Nov;39(3):185-96.

Colvin L, Payne J, Parsons D, Kurinczuk JJ, Bower C. Alcohol Consumption During Pregnancy in Nonindigenous West Australian Women. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Feb;31(2):276-84.

Connor SK, McIntyre L. The sociodemographic predictors of smoking cessation among pregnant women in Canada. *Can J Public Health*. 1999 Sep-Oct;90(5):352-5.

Costa SHM, Ramos JGL, Lisboa PV, Pederiva MA, Toniazzo MR, Vettorazzi J, et al. Uso de fármacos na gestação. *J Bras Ginecol Obstetr*. 1993;103(10):373-8.

Cunha GB, Rotta NT, Silva AR, Dieder AL, Wolf AL, Moser C, Silva FF, Socal MP, Silva PF, Margis R. Prevalence of prenatal exposure to cocaine in a sample of newborns from a university teaching hospital. *J Pediatr (Rio J)*. 2001 Sep-Oct;77(5):369-73.

Czeizel AE, Dudás I, Météneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet*. 1994;255(3):131-9.

Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1989 Mar;125(3):362-5.

De Jong-van den Berg LT, Berg PB Van den, Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MN, Wesseling H: Investigating drug use in pregnancy. Methodological problems and perspectives. *Pharm Weekbl Sci*. 1991 Feb 22;13(1):32-8.

De Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jan;192(1):121-8.

De Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Insufficient folic acid intake in the Netherlands: what about the future? *Teratology*. 2002 Jul;66(1):40-3.

Della-Giustina K, Chow G. Medications in pregnancy and lactation. *Emerg Med Clin North Am*. 2003 Aug;21(3):585-613.

Dicke JM. *Teratology: principles and practice*. *Med Clin North Am*. 1989 May;73(3):567-82.

Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet*. 2006 Apr;367(9519):1352-61.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Ácido Fólico na prevenção dos defeitos do tubo neural para reduzir a morbidade e mortalidade perinatal. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/site/?p=7673>>. Acesso em 23 de fevereiro 2017.

Feldkamp M, Friedrichs M, Marti K. Folic acid awareness, knowledge, and consumption among women of childbearing age in Utah, 1998-2000. *Am J Med Genet*. 2002 Jan;107(1):67-9.

Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, eds. *Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimore-Washington Infant Study: 1981–1989*. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1997.

Fiorentin CF, Vargas D. O uso de álcool entre gestantes e o seus conhecimentos sobre os efeitos do álcool no feto. *SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog*. 2006 ago.2(2).

Fonseca MR, Fonseca Ed, Bergsten-Mendes G. Prevalence of drug use during pregnancy: a pharmacoepidemiological approach. *Rev Saude Publica*. 2002 Apr;36(2):205-12.

Fonseca VM, Sichieri R, Basílio L, Ribeiro LVC. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2003 Dec;6:319-27.

Food and Drug Administration (FDA) (2002) Guidance for Industry on Establishing Pregnancy Exposure Registries. Disponível em: <www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/>. Acesso em 10 setembro 2004.

Forfar JO, Nelson MM. Epidemiology of drugs taken by pregnant women: drugs that may affect the fetus adversely. *Clin Pharmacol Ther.* 1973 Jul-Aug;14(4):632-42.

Freire K, Padilha PC, Saunders C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009 Jul;31(7):335-41.

Gadelha OS, Costa AG, Bezerra EM, Marconato MC. Ultrassonografia no Diagnóstico de Malformações do Sistema Nervoso Central: Aspectos Relevantes. *RBUS.* 2009;10(11):28-31.

Geib LT, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. Prevalence and determinants of medication during pregnancy by risk class among mothers of liveborn infants. *Cad Saude Publica.* 2007 Oct;23(10):2351-62.

Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):313-20.

Gomes KR, Moron AF, Silva Rd, Siqueira AA. Prevalence of use of medicines during pregnancy and its relationship to maternal factors. *Rev Saude Publica.* 1999 Jun;33(3):246-54.

Gregg NM, Ramsay Brevis W, Heseltine M. The occurrence of congenital defects in children following maternal rubella during pregnancy. *Med J Aust.* 1945;2:122–126.

Guerra GCB, da Silva AQB, França LB, Asssunção PMC, Cabral RX, Ferreira AAA. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008 Jan;30(1):12-8.

Hall J, Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr.* 1998 Jun;157(6):445-50.

Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol.* 1999 Mar;26(1):55-74.

Hendricks SK, Cyr DR, Nyberg DA, Raabe R, Mack LA. Exencephaly – Clinical and Ultrasonic Correlation to Anencephaly. *Obstetr Gynecol.* 1988;72:898-901.

Heseker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *Br J Nutr.* 2009 Jul;102(2):173-80.

Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattás V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels

and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr.* 2002 Feb;132(2):289-91.

Huttly WJ, Wald NJ, Walters JC. Folic acid consumption before pregnancy remains inadequate. *BMJ* 1999; 319:1499.

Kacew S: Fetal consequences and risks attributed to the use of prescribed and over-the-counter (OTC) preparations during pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994 Jul;32(7):335-43.

Kassada DS, Marcon SS, Pagliarini MA, Rossi RM. Prevalência do uso de drogas de abuso por gestantes. *Acta paul enferm.* 2013; 26(5):467-71.

Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res.* 2007 Mar;51(3):267-92.

Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child.* 1992 Dec;67(12):1442-6.

Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol.* 2009 Jan;16(1):49-57.

Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998 Apr 16;338(16):1128-37.

Kousseff BG. Diabetic embryopathy. *Curr Opin Pediatr.* 1999 Aug;11(4):348-52.

Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr.* 2003 May;133(5 Suppl 2):1592S-1596S.

Kroeff LR, Mengue SS, Schmidt MI, Duncan BB, Favaretto AL, Ferreira NLB. Fatores associados ao fumo em gestantes avaliadas em cidades brasileiras. *Rev Saude Publica.* 2004 Apr;38(2):261-7. Epub 2004 Apr 26.

Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A, Carrera JM, Azumendi G.J. Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life--a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *Perinat Med.* 2004;32(4):346-53.

Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000 Nov 18;356(9243):1735-6.

Lamont RF. Antibiotics for the prevention of preterm birth. *N Engl J Med.* 2000 Feb 24;342(8):581-3.

Lima HT, Saunders C, Ramalho A. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2002 Dec;2:303-11.

Linhares AO, Cesar JÁ. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017;22(2):535-542.

Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 Sep;100(3):465-73.

Lunet N, Rodrigues T, Correia S, Barros H. Adequacy of prenatal care as a major determinant of folic acid, iron, and vitamin intake during pregnancy. *Cad Saude Publica*. 2008 May;24(5):1151-7.

Malanga CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol*. 1999 Mar;26(1):17-37, v-vi.

March of Dimes Birth Defects Foundation. Folic acid and the prevention of birth defects: a national survey of pre-pregnancy awareness and behavior among women of childbearing age, 1995-2002. White Plains: March of Dimes Birth Defects Foundation. 2002.

Marquia PA, Kuroyanagia FL, Fossa MS, Dobreia NR, Souzaa DN, Bittencourta WS, et al. Principais Fatores da Baixa Adesão ao Uso do Ácido Fólico. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde*. 2014;16(2):141-8.

Mathews F, Yudkin P, Neil A. Folates in the periconceptional period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Sep;105(9):954-9.

Mathias TAF, Assunção AN, Silva GF. Óbitos infantis investigados pelo Comitê de Prevenção da Mortalidade Infantil em região do Estado do Paraná. *Rev Esc Enferm USP*. 2008 Sep;42(3):445-53.

McDonnell R, Johnson Z, Doyle A, Sayers G. Determinants of folic acid knowledge and use among antenatal women. *J Public Health*. 1999;21(2):145-9.

McNulty H, Scott JM. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. *Br J Nutr*. 2008 Jun;99 Suppl 3:S48-54.

Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med*. 1962 Dec;6:267:1184-92.

Melo SCCS, Pelloso SM, Carvalho MDB, Oliveira NLB. Uso de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2009;22(1):66-70.

Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Rev Saúde Pública*. 2001;35:415-20.

Mengue SS, Schenkel EP, Schmidt MI, Duncan BB. Fatores associados ao uso de medicamentos durante a gestação em seis cidades brasileiras. *Cad Saude Publica*. 2004 Nov-Dec;20(6):1602-8.

Mezzomo CL, Garcias Gde L, Scowitz ML, Scowitz IT, Brum CB, Fontana T, et al. Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007 Nov;23(11):2716-26.

Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):51.e1-8.

Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Teenage pregnancy: use of drugs in the third trimester and prevalence of psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006 Jun;28(2):122-5.

Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica*. 7ª. ed. São Paulo: Elsevier; 2004.

Motta GCP, Echer IC, Lucena AF. Fatores associados ao tabagismo na gestação. *Rev. Latino-Am*. 2010 jul-ago(4):[08 telas].

MRC. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*. 1991 Jul;338(8760):131-7.

Nazer H J, Aguila R A, Cifuentes O L. The frequency of twin pregnancies increased in a Chilean hospital associated with periconceptional folic acid supplementation. *Rev Med Chil*. 2006 Jan;134(1):48-52.

Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2000 Apr;95(4):519-24.

Nicola PDR, Cernach MCSP, Perez AAA, Brunoni D. A utilização da internet na notificação dos Defeitos Congênitos na Declaração de Nascido Vivo em quatro maternidades públicas do Município de São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2010 Jul;26(7):1383-90.

Niebyl JR. *Uso de drogas na gravidez*. 2ª. ed. São Paulo: Livraria Roca; 1989.

Nordeng H, Ystrom E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Feb;66(2):207-14.

Oakley GP Jr, Johnston RB Jr. Balancing benefits and harms in public health prevention programmes mandated by governments. *BMJ*. 2004 Jul;329(7456):41-3; discussion 43-4.

Orleans CT, Johnson RW, Barker DC, Kaufman NJ, Marx JF. Helping pregnant smokers quit: meeting the challenge in the next decade. *West J Med.* 2001 Apr;174(4):276-81.

Orovitz DDG, Llerena Jr. JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública* 2005 Aug; 21:1055-64.

Osorio-de-Castro CGS, Paumgartten FJR, Silver LD. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciênc Saúde Colet.* 2004;9(4):987-96.

Pacheco SS, Braga C, Souza AI, Figueiroa JN. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. *Rev Saúde Pública* 2009; 43:565-71.

Pereira MZ. Consumo alimentar em gestantes e os possíveis efeitos da fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico na ocorrência de defeitos de tubo neural no Distrito Federal [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2007.

Pöttsch S, Hoyer-Schuschke J, Seelig M, Steinbicker V. Knowledge among young people about folic acid and its importance during pregnancy: a survey in the Federal State of Saxony-Anhalt (Germany). *J Appl Genet.* 2006;47(2):187-90.

Puranik SB, Imran K, Mamta SP. Safe drugs during pregnancy and lactation. *International journal of pharmacology and therapeutics.* 2012;2(1). Disponível em: <http://www.earthjournals.in/IJPT_105.pdf>. Acesso em 02 de maio 2016.

Ramos WLP, Benevento CE, Malgarin J, Stefanello TF, Ramos ERP. Análise do uso de medicamentos durante a gestação em mães de pacientes portadores de malformações fetais. *Revista Saúde e Pesquisa.* 2008;1(1):59-64.

Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet.* 2002 Dec;360(9350):2047-8.

Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG.* 2004 May;111(5):399-408.

Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta–1968 –2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Sep;70(9):572-9.

Rocha RS, Bezerrall SC, Lima III JWO, Costa FS. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev Gaucha Enferm.* 2013 Jun;34(2):37-45.

Rodrigues HG, Gubert MB, Santos LM. Folic acid intake by pregnant women from Vale do Jequitinhonha, Brazil, and the contribution of fortified foods. *Arch Latinoam Nutr.* 2015 Mar;65(1):27-35.

Rosenberg KD, Gelow JM, Sandoval AP. Pregnancy intendedness and the use of periconceptional folic acid. *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 2):1142-5.

Rotta NT, Cunha GB. Exposição pré-natal à cocaína: revisão dos efeitos neurocomportamentais. *J Pediatr (Rio J).* 2000 May-Jun;76(3):179-84.

Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr.* 2004 Feb;144(2):235-9.

Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder. *Indian J Pharm Sci.* 2009 Jan;71(1):1-7.

Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptional folate deficiency and implications in neural tube defects. *J Pregnancy.* 2012;2012:295083.

Sanderson P, McNulty H, Mastroiacovo P, McDowell IF, Melse-Boonstra A, Finglas PM, et al. UK Food Standards Agency. Folate bioavailability: UK Food Standards Agency workshop report. *Br J Nutr.* 2003 Aug;90(2):473-9.

Schüler-Faccini L, Sanseverino MTV, Peres RM. Evaluation of potential teratogens in Brazilian population. *Ciência e Saúde Coletiva.* 2002;7(1)65-71.

Siener K, Malarcher A, Husten C. Women and smoking: patterns, health effects, and treatments. *Prim Care Update Ob Gyns.* 2000 Mar 1;7(2):77-84.

Silveira RR, Cavalcante BS, Oliveira LJW, Silva CF. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev Gaucha Enferm.* 2013 Jun;34(2):37-45.

Smith FW, Adam AH, Phillips WD. NMR imaging in pregnancy. *Lancet.* 1983 Jan 1;1(8314-5):61-2.

Stephensen O, Cleland WP, Hallidie-Smith K. Congenital complete heart block and persistent ductus arteriosus associated with maternal systemic lupus erythematosus. *Br Heart J.* 1981 Jul;46(1):104-6.

Suellentrop K, Morrow B, Williams L, D'Angelo D; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monitoring progress toward achieving Maternal and Infant Healthy People 2010 objectives--19 states, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2000-2003. *MMWR Surveill Summ.* 2006 Oct 6;55(9):1-11.

Sweeney MR, Staines A, Daly L, Traynor A, Daly S, Bailey SW, et al. Persistent circulating unmetabolised folic acid in a setting of liberal voluntary folic acid

fortification. Implications for further mandatory fortification? *BMC Public Health*. 2009 Aug 18;9:295.

Timmermans S, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Determinants of folic acid use in early pregnancy in a multi-ethnic urban population in The Netherlands: the Generation R study. *Prev Med*. 2008 Oct;47(4):427-32.

Torrens C, Brawley L, Anthony FW, Dance CS, Dunn R, Jackson AA, et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension*. 2006 May;47(5):982-7.

Van der Pal-de Bruin KM, de Walle HE, Jeeninga W, de Rover C, Cornel MC, de Jong-van den Berg LT, et al. The Dutch 'Folic Acid Campaign'--have the goals been achieved? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000 Apr;14(2):111-7.

Willford JA, Richardson GA, Leech SL, Day NL (2004) Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Mar;28(3):497-507.

World Health Organization (WHO). Policy, Access and Rational Use (PAR). 2004. Disponível em <<http://www.who.int/medicines/organization/par/orgpar.sht>>. Acesso em 23 de maio 2015.

World Health Organization (WHO). The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva; 2002. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1>. Acesso em 03 de maio de 2016.

Ximenes RLSI, Szejnfeld J, Ximenes ARS, Zanderigo V. Avaliação crítica dos benefícios e limitações da ressonância magnética como método complementar no diagnóstico das malformações fetais. *Radiol Bras [online]*. 2008;41(5):313-18.

2. Objetivos

As malformações representam um importante problema de saúde pública, pois, além de provocarem uma enorme proporção de mortes infantis, são a causa de grande parte das internações em hospitais pediátricos. A etiologia de muitas das malformações ainda não é conhecida. Contudo, sabe-se que o uso de medicamentos e drogas de abuso com potencial teratogênico constitui-se em uma importante causa. Desta forma, o estudo e descrição de experiências clínicas apresentadas pelos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal presentes não só no Brasil como no mundo são fundamentais, tanto para o melhor manejo e tratamento destes pacientes como para a prevenção.

O Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) é um hospital que atende mulheres, gestantes e crianças, e que tem em seu elenco atividades envolvendo várias especialidades médicas. Entre os serviços prestados estão o de Genética Clínica e o de Medicina Fetal. Assim, o HMIPV é um dos poucos hospitais do Estado a oferecer este tipo de atendimento a pacientes pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Assim, nossos objetivos foram:

2.1. Objetivo geral

- Avaliar o uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com bebês portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do

HMIPV e comparar os dados a um grupo controle de gestantes com bebês sem evidência de anomalias nascidos no mesmo Hospital.

2.2. Objetivos específicos

- Revisar a classificação dos medicamentos utilizados pelas gestantes quanto ao seu potencial teratogênico;

- Verificar a situação da suplementação de ácido fólico periconcepcional em um hospital público de referência do Sul do Brasil.

3. Artigo científico redigido em inglês

Periconceptual Folic Acid Supplementation in Southern Brazil: Why Are Not We Doing This Right?

Autores:

Ernani B. da Rosa, Daniélla B. Silveira, Jamile D. Correia,
Carolina G. Grapiglia, Samir A. G. de Moraes, Mauricio R. Nunes,
Tatiana D. Zen, Ceres A. Oliveira, Cristiane T. Alcay, Marli L. Lisboa,
Andre C. da Cunha, Paulo R. G. Zen, Rafael F. M. Rosa.

Artigo submetido para publicação na Revista
Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology

Periconceptional Folic Acid Supplementation in Southern Brazil: Why Are Not We Doing This Right?

Ernani B. da Rosa,¹ Daniéle B. Silveira,¹ Jamile D. Correia,¹ Carolina G. Grapiglia,² Samir A. G. de Moraes,³ Mauricio R. Nunes,² Tatiana D. Zen,^{1,4} Ceres A. Oliveira,⁵ Cristiane T. Alcay,⁶ Marli L. Lisboa,^{6,7} Andre C. da Cunha,⁷ Paulo R. G. Zen,^{1,8} Rafael F. M. Rosa^{1,8}.

¹Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

²Graduation in Nursing, UFCSPA, RS, Brazil.

³Graduation in Medicine, UFCSPA, RS, Brazil.

⁴Pharmacy, Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário Ritter dos Reis - UniRitter, Porto Alegre, RS, Brazil

⁵Institute of Education and Research, Hospital Moinhos de Vento, RS, Brazil

⁶Nursing Service, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), RS, Brazil.

⁷Fetal Medicine, HMIPV, RS, Brazil.

⁸Clinical Genetics, UFCSPA and Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), RS, Brazil.

Running Title: da Rosa (2017). Folic Acid Supplementation in Southern Brazil.

Corresponding author:

Rafael Fabiano Machado Rosa

Clinical Genetics – UFCSPA/CHSCPA

Rua Sarmiento Leite, 245 / 403 - CEP: 90050-170 Porto Alegre - RS – Brazil

Fax: 55-51-33038810 Phone: 55-51-33038771

E-mail: rfmrosa@gmail.com

ABSTRACT

Background: Several countries, as Brazil, have public policies for periconceptional folic acid supplementation (PFAS) in order to prevent unfavorable outcomes, as the occurrence of fetal neural tube defects. Our aim was to evaluate the situation of the PFAS in a public reference hospital from Southern Brazil.

Methods: This prospective cross-sectional study only included consecutively new mothers after childbirth attended at Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, RS, Brazil, during 1 year. Data collection was conducted through interviews with application of a clinical protocol and patient's records analysis. These data included family, gestational and perinatal findings, including the performance of PFAS.

Results: The sample consisted of 765 mothers evaluated soon after childbirth, whose ages ranged from 12 to 45 years (mean 25.2 years). The overall frequency of PFAS was 51.5%, and the proper use occurred in only 1.6%. Factors associated to poor adherence to PFAS consisted of women's age ($P=0.009$), lower scholary (P=0.023), higher number of pregnancies ($P=0.003$), less prenatal visits ($P=0.050$) and later onset of prenatal care ($P=0.037$). As for adequate PFAS, we found an association only with younger women's age ($P=0.027$) and unplanned pregnancy ($P=0.004$).

Conclusions: PFAS in our midst seems to be very far from the ideal goal, even with the accompaniment of a health professional. Risk groups seem to be women at a younger age, with low schooling, multiparous, who do not plan the pregnancy and start late the prenatal care. We believe that our efforts of education and awareness should be especially targeted for these risk groups.

Key-words: Folic Acid Supplementation; Pregnancy; Prevention; Younger Woman; Low Scholary; Multiparous; Planned Pregnancy; Prenatal Care.

INTRODUCTION

Folate is a water-soluble vitamin B found in legumes, green leafy vegetables (such as spinach and turnips) and some fruits (such as citrus fruits). Folic acid is the most stable synthetic form of the folate, and it is often used in supplements and fortified foods (Bailey et al., 2015). Folate is very important for gene expression and it has a fundamental action in the synthesis and metabolism of proteins and other processes related to cell multiplication and tissue growth (WHO, 2015).

It is important to maintain an adequate level of folic acid during pregnancy not only for the mother health but also for the fetal development. Inadequate levels of folic acid in pregnancy have been associated with several unfavorable outcomes (Tamura et al., 2010). These mainly include the emergence of fetal neural tube defects (NTDs), that are frequent malformations, occurring in 1-2/1,000 births (Chen, 2008). However, there is evidence that folic acid could also provide protection for other congenital malformations, such as cardiovascular and limb defects, oral clefts, urinary tract anomalies, and congenital hydrocephalus. Furthermore, preventing the occurrence of Down syndrome, fetal growth retardation, low birth weight, preterm birth, and neonatal folate deficiency (Eskes, 2006; Goh et al., 2006; Wilcox et al., 2007; Bhutta et al., 2008; Tamura et al., 2010).

For all this, as early as 1998, the Food and Drug Administration (FDA) determined in the United States of America that manufactured cereals, such as flour and breads, were fortified with folic acid (FDA, 1996). After that, other countries began to adopt similar strategies. In 2009, more than 50 countries already had regulations for fortification of wheat flour with folic acid, and in 2016 mandatory fortification of folic acid in food products had been implemented in 82 countries (Grosse et al., 2016). In Brazil, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) approved the fortification of wheat and corn flours with folic acid and iron in 2002 (Brasil, 2002).

After the first consistent evidence on the protective effect of folic acid supplementation in pregnancy to prevent NTDs, the Public Health Service of the United

States recommended its supplementation for all women who could become pregnant (Berry et al., 1999; Berry et al., 2010). Nowadays, this is internationally recommended (WHO, 2006; Moussa et al., 2016). Preconceptional intake of folic acid is able to reduce the risk of recurrence of NTD by 72% (MRC, 1991). It is noteworthy that folic acid exclusively obtained from food and diet does not provide adequate prevention (Wald et al., 2001).

Although there are public policies in several countries for periconceptional folic acid supplementation (Gomes et al., 2016), including Brazil, many women still do not follow the indicated recommendations (Branum et al., 2013; Friberg and Jorgensen, 2015). Thus, our aim was to evaluate the situation of the periconceptional folic acid supplementation in a public reference hospital from Southern Brazil, trying to evaluate factors that may be related to a lack of adherence and its possible consequences.

MATERIALS AND METHODS

This prospective cross-sectional study was developed in the Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil, from January 2016 to January 2017. This hospital is reference in the care of pregnant women through the Sistema Único de Saúde (the free health system from Brazil) in the state of RS, South Brazil. In this study, all new mothers after childbirth whose children were born at hospital were included.

Data collection was conducted through interviews with application of a clinical protocol and patient's records analysis. The visits were daily and consecutively performed in the joint accommodation after birth. The protocol was previously tested and approved through a pilot study. At total, four researchers performed the data collection, all of which received training before the beginning of the protocol application.

The evaluated variables consisted of maternal age; origin; marital status; woman's scholarship; occupation of the woman and her partner; family rent; number of residents in the same house; occurrence of pregnancy planning; if pregnancy

interruption methods were used; number of pregnancies; performance of prenatal care; number of prenatal visits; onset of the prenatal care; occurrence of maternal diseases and use of medications during pregnancy; risk factors for NTDs; use of tobacco, alcohol, or illicit drugs; evidence of congenital anomalies in the fetus/child; occurrence of fetal/child death during gestation or after birth; gestational age at birth; birth weight; Apgar scores; performance of folic acid supplementation, and the health professional who prescribed it.

As for origin, the patients were divided into those from Porto Alegre (state capital), metropolitan region and countryside towns of RS. Maternal age was classified according to Santos et al. (2009) in 20 years or less, 21 to 34 years and greater or equal to 35 years. Scholaryity was divided in incomplete first grade or less, and complete first grade or higher (Lima et al., 2002). For family rent, the classification suggested by the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2009) was used. This consists of rent less or above than a minimum wage (US\$ 252). The number of people who live in the house was divided into two groups: from 1 to 5 individuals, and from 6 to 14 (Fonseca et al., 2003).

As for the prenatal care, it was classified according to the number of visits performed in less than 6, or 6 or more visits (Brasil, 2002). Periconceptional folic acid supplementation was classified in two different ways: if it was or not performed during pregnancy, and if it was or not properly made (Mezzomo et al., 2007), according to the indications proposed by the Health Ministry of Brazil. These consist of previous history of NTD; seizures treated with anticonvulsants; evidence of methylenetetrahydrofolate reductase mutation; type 1 *diabetes mellitus*; obesity ($BMI > 35 \text{ Kg/m}^2$); use of folate antagonist drugs and intestinal malabsorption syndromes. The recommended acid folic daily dose for women without risk factors is 400-800 μg and it must be started at least 30 days before pregnancy and maintained throughout all first trimester. For those women presenting a risk factor, this dose must be bigger, of 4 mg (Brasil, 2007). This is

also in accordance with the international recommendations (WHO, 2006; Moussa et al., 2016).

In our study, obesity was considered when it was described in the prenatal card and/or in the patient's records. As for gestational age, preterm births were considered before 37 weeks of gestation (Spong et al., 2011). As for birth weight, the classification suggested by the World Health Organization (WHO) (2011) was used, which consider low birth weight as less than 2500 grams. Apgar scores were divided in between 7 and 10 and below 7 (indicating some degree of anoxia), as suggested by Casy et al. (2001).

Data processing and statistical analysis were performed by creating databases in Microsoft® Excel 2010 and SPSS for Windows (version 21.0). The statistical tests used to evaluate the association between qualitative variables were Fisher's exact and Pearson's chi-square. Poisson Regression model was applied to control confounding factors. Only variables with a value of $P < 0.20$ at bivariate analysis enter in the multivariate model. For a 95% confidence interval, values of $P < 0.05$ were considered as significant. The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital.

RESULTS

The sample consisted of 765 mothers evaluated soon after childbirth, whose ages ranged from 12 to 45 years (mean of 25.2 years). Most of them was aged between 21 and 34 years (55.8%) and came from Porto Alegre (Capital) (68.1%). As for marital status, 624 (81.6%) had a partner. Five hundred and one women (65.8%) had completed elementary education or more and 450 (59.1%) were unemployed during gestation. The mean household rent was US\$ 546 (median of US\$ 457), ranging from US\$ 29 to 5,714. Most families had a rent above 1 minimum wage (80.9%). As for the number of people living in the house, this ranged from 1 to 14, and the majority (77.5%) had between 1 and 5 people (Table 1).

As for pregnancy planning, only 294 of them (38.4%) were planned. Ten women (1.3%) reported having used methods for pregnancy interruption. Four hundred and fifty four (59.3%) were multiparous. From them, 119 (15.6%) already had one miscarriage and 19 (2.5%) two or more. The prenatal care occurred in 747 pregnancies (97.6%), and the number of visits ranged from 1 to 29 (median of 8). Six or more visits were described by 579 women (78%). Most of them started the prenatal care at first trimester (66.4%), but only 43 (5.8%) in the first month [211 (28.2%) in the second and 201 (26.9%) in the third]. Maternal disease during pregnancy was referred by 584 women (76.4%) with the most frequent being urinary tract infection (41.4%) and gestational diabetes (9.4%). Sixteen women (2.3%) had risk factors for NTDs that include use of anticonvulsants (1.3%), type 1 *diabetes mellitus* (0.2%) and obesity (0.8%) (Table 2).

As for tobacco use, 178 (23.3%) used it at some point during pregnancy (22.9% at first trimester). Regarding alcohol intake, 276 (36.1%) made it at some point during gestation and 213 (27.9%) at first trimester. The use of illicit drugs during pregnancy was reported by 3.7% of the women, being the most widely used the marijuana (3%), followed by cocaine (1.2%) and crack (0.5%) (Table 2).

In our sample, 39 women (5.1%) had a child presenting at least one congenital anomaly. Five of them (0.7%) consisted of NTDs. Death during pregnancy occurred in 4 cases (0.5%) and after birth in 3 (0.4%). Prematurity was observed in 108 pregnancies (14.1%), low birth weight in 89 (11.6%) and Apgar score less than 7 at first minute in 73 (9.7%) and at fifth minute in 11 (1.5%).

The overall frequency of periconcepcional folic acid supplementation during pregnancy was 51.5%, and the proper use occurred in only 1.6% (only 3% of the women that made the supplementation did it properly) (Tables 1 and 2). As for the period of folic acid use, 27 of the women (7%) started previously to the pregnancy, 292 (75.9%) at first trimester, 57 (14.8%) at second and 9 (2.3%) at third. Among the professionals who prescribed the folic acid supplementation, physicians did it in 332 of

the cases (83.2%) and nurses in 66 (16.5%). In addition, one patient (0.3%) self medicated. It was mainly prescribed by gynecologists and obstetricians (75.9%), followed by general practitioners (21.9%) and by family physicians (2.2%).

Univariate analysis of sociodemographic data revealed a significant association between lack of periconcepcional supplementation and maternal age ≤ 20 years ($P=0.007$), absence of a partner ($P\leq 0.001$), lower education level (incomplete first grade or less) ($P\leq 0.001$), origin from capital ($P\leq 0.001$), unemployment during pregnancy ($P=0.001$), lower family rent (less than one minimum wage) ($P=0.001$), and greater number of people living in the house (6 to 14) ($P=0.033$) (Table 1). As for gestational data, we verified a relation between lack of periconcepcional supplementation with unplanned pregnancy ($P\leq 0.001$), number of pregnancies (with multiparous) ($P=0.035$), not performance of prenatal care ($P\leq 0.001$), lower number of prenatal visits (less than 6) ($P\leq 0.001$), late onset of prenatal care (after the first trimester of pregnancy) ($P\leq 0.001$), and tobacco use ($P=0.001$) (Table 2).

However, at multivariate analysis only women's age ($P=0.009$), lower scholarity ($P=0.023$), higher number of pregnancies ($P=0.003$), less prenatal visits ($P=0.050$) and later onset of prenatal care ($P=0.037$) were associated with lack of periconcepcional folic acid supplementation (Table 3).

As for adequate periconcepcional folic acid supplementation, we found an association between lack of it and younger women's age ($P=0.027$) (Table 1) and lack of pregnancy planning ($P=0.004$) (Table 2). After adjusting for the multivariate model, the inadequate periconcepcional folic acid supplementation was significantly associated with low birth weight ($P=0.012$) and prematurity ($P=0.001$). Women who inadequately made periconcepcional folic acid supplementation presented a twice bigger chance of these outcomes (Table 4). However, when we evaluated the adequate periconcepcional folic acid supplementation, the risk for these variables was no longer significant (Table 5).

DISCUSSION

In Brazil, congenital defects, such as NTDs, have a significant impact on infant morbidity and mortality and are the second most frequent cause of infant death (13%) during the first year of life. Therefore, in the current context, there is a need for a specific policy of support, treatment and prevention of birth defects, especially for those that more depend of a good planning than technology (Orovitz et al., 2005). The general profile of our sample matches the one described for the female population of the State of RS (DATASUS database - <http://datasus.saude.gov.br/>). This demonstrates the external validity of our study data, which could be extend to the general population of the state.

According to the WHO, women at reproductive age are at their most vulnerable nutritional stage at life (WHO, 2002). Therefore, folic acid supplementation was introduced to address two problems: maternal anemia and the occurrence of NTDs in the fetus. Over the past 30 years, several observational and randomized studies have been reported, indicating that an increase in folic acid intake in women before and during the first 28 days after conception reduces the risk of NTDS in their offspring (Wald et al., 2001; Mezzomo et al., 2007; Safi et al., 2012).

The frequency of periconceptual folic acid supplementation verified in our study (51.5%) seems to be far from the ideal goal. However, the index in community programs around the world has been described as variable, even in developed countries, ranging from 0.9% (Southern Israel) to 49% (Vancouver, Canada) (Ray et al., 2004). As for Brazil, this supplementation has been referred between 22.4% and 54.2% (Lima et al., 2002; Fonseca et al., 2003; Mezzomo et al., 2007; Linhares and Cesar, 2017). In our review, we identified two studies developed in the same region of our patients. These described periconceptual folic acid supplementation frequencies of 31.8% and 54.2% (Mezzomo et al., 2007; Linhares and Cesar, 2017), being this last frequency very similar to us.

We identified in our study some independent factors that were related to low adherence to periconceptional folic acid supplementation. One of them was the younger age of the woman, a factor also verified in other studies (McDonnell et al., 1999; Pöttsch et al., 2006; Mezzomo et al., 2007; Stockley and Lund, 2008; Timmermans et al., 2008; Barbosa et al., 2011; Marquia et al., 2014; Rodrigues et al., 2015). According to our study, women between the ages 21 and 34 had a 31% higher prevalence of folic acid supplementation when compared to those aged 20 years or less ($P=0.003$). For those aged 35 years or over this index was 38% larger ($P=0.009$).

In the literature, there is a description of the association of higher schooling with a higher frequency of folic acid use (Mezzomo et al., 2007; Timmermans et al., 2008; Barbosa et al., 2011; Marquia et al., 2014; Rodrigues et al., 2015; Linhares and Cesar, 2017). In our sample, pregnant women with less schooling also used it less frequently ($P\leq 0.001$). Women with higher schooling had a 22% higher prevalence of folic acid use when compared to those with low schooling ($P=0.023$).

It is noteworthy that in our study primiparous women presented a 23% higher prevalence of folic acid supplementation when compared to multiparous ($P=0.003$). Hypothetically, multiparous women, because they had become pregnant before, would have a better knowledge about folic acid supplementation. However, this was not observed in our study, nor in other studies in the literature (Timmermans et al., 2008; Barbosa et al., 2011; Marquia et al., 2014; Linhares and Cesar, 2017). Perhaps this could be related to cultural aspects and lack of knowledge about the benefits of folic acid use not only in the first pregnancy but also in all future pregnancies.

Prenatal performance is associated with increased frequency of use of folic acid supplementation in the gestational period (Mezzomo et al., 2007; Linhares and Cesar, 2017). In our sample, women who had less than 6 prenatal consultations used less folic acid. Women with 6 or more visits had a 26% higher prevalence of folic acid use. The normalization published by the Ministry of Health of Brazil in 2000 advocates the realization of six or more prenatal consultations (Brasil, 2002). The number of

consultations is directly related to better maternal and child health indicators, since routine prenatal care prevents maternal and perinatal morbidity and mortality (Domingues et al., 2012). It has been described in the literature that a larger number of prenatal consultations is associated with a higher frequency of periconceptional folic acid supplementation (Mezzomo et al., 2007; Timmermans et al., 2008; Barbosa et al., 2011; Marquia et al., 2014; Linhares and Cesar, 2017).

Early prenatal initiation is a preponderant factor for folic acid intake at the beginning of gestation, playing a protective role more effectively. Although it is also emphasized the importance of its preconceptional use (Nascimento, 2008; Lunet et al., 2008). Folic acid supplementation in the gestational period has been higher among mothers who started prenatal care in the first trimester (Linhares and Cesar, 2017). This is in agreement with our study, where women who started prenatal follow-up in the first trimester of pregnancy presented a 124% higher frequency of folic acid use when compared to those who started in the third trimester ($P=0.037$).

Maternal supplementation with folic acid has been associated with a reduction in the occurrence of low birth weight and prematurity (Nasser et al., 2005; Bhutta et al., 2008). Differently, in our sample it was significantly associated with low birth weight and prematurity. However, it is noteworthy that at least for low birth weight, we did not verify an association when we evaluated the proper periconceptional acid folic supplementation (the evaluation for prematurity could not be made by the absence of women that perform this proper use and had premature newborns).

In our literature review, we verify that there is a great deal of variability among the studies regarding periconceptional acid folic supplementation, which includes, for example, the use only before conception; 3 months before conception; 2 months or more before conception; when trying to conceive; for one month before pregnancy and six weeks or more before pregnancy (Ray et al., 2004). Among the studies that evaluated the proper use of periconceptional folic acid, the frequency of its use ranged from 0.5% to 40% (Mathews et al., 1998; Pepe et al., 1999; Gil et al., 2000; de Walle

and de Jong-Van den Berg, 2002; García Carballo et al., 2003; de Jong-Van den Berg et al., 2005; Kim et al., 2009). None of the studies developed in Brazil considered this approach. Our frequency was very low (1.6%) and similar only to that described by Gil et al. (2000) who described a rate of 7.5%.

Physician, nurses, pharmacists, and other health professionals have an extreme important role in guiding women and prescribing periconceptional folic acid supplementation, in order to achieve better prevention results (Mezzomo et al., 2007). Almost all patients of our sample who used the folic acid made it through a prescription made by a health professional (99.7%). On the other hand, in the study by Mezzomo et al. (2007), carried out in the same country region, it was observed that from women who used folic acid, only 57.5% made it by prescription.

Among professionals who prescribed folic acid for pregnant women, physicians did it in our study in 332 cases (83.2%) and nurses in 66 (16.5%). Only one patient (0.3%) reported self-medication. Gynecologists and obstetricians were those who most prescribed it (75.9%), followed by general practitioners (21.9%) and family physicians (2.2%). In a study carried out in Spain by García Carballo et al. (2003), differently from us, the folic acid was mainly prescribed by the family physician (39.3%). Other professionals described included gynecologists (36.1%) and midwives (16.5%).

It is noteworthy in our sample that from the pregnancies where there was the prescription of folic acid supplementation by a physician, only 3% the woman did it properly, while among the nurses this index was 1.5%. The only patient who reported self-medication did it adequately. We know that there are some factors, as unplanned pregnancy and late prenatal beginning, which potentially could influence the proper use of periconceptional folic acid supplementation. However, as stated by Marquia et al. (2014), there is a need of promotion and continuous dissemination of the importance of this supplementation and its benefits not only for the patients but also for health professionals involved in prenatal care.

In our study only the younger age of the woman ($P=0.027$) and unplanned pregnancy ($P=0.004$) were associated to a lack of proper periconceptional folic acid supplementation. The woman's age was previously discussed. As for planned gestation, it has been strongly associated with a higher prevalence of folic acid use (Rosenberg et al., 2003; Suellentrop et al., 2006; Mezzomo et al., 2007; Timmermans et al., 2008; Barbosa et al., 2011; Marquia et al., 2014; Rodrigues et al., 2015; Linhares and Cesar, 2017). In developing countries, such as Brazil, most pregnancies are not planned, which has been cited as the main obstacle to the use of folic acid in the prevention of NTDs (Kramer, 2003).

Thus, we verified in our study that about half of the pregnant women in our midst are not using periconceptional folic acid supplementation. Moreover, only a very small number of them makes it properly, even with the accompaniment of a health professional during pregnancy. This number is much lower than desired, since it is already established in the scientific literature the great benefits of using folic acid for pregnant women and fetus. Our results, along with those described in the literature, point to the importance of conducting awareness campaigns about the supplementation of folic acid in the periconceptional period, both for the general population as for health professionals. The most vulnerable groups seem to be women at a younger age, with low schooling, multiparous, who do not plan the pregnancy and start late the prenatal care with few visits. We believe that our efforts should be targeted especially for these risk groups.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the scholarship received.

REFERENCES

- Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, et al. 2015. Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr* 145:1636S-1680S.
- Barbosa L, Ribeiro D de Q, de Faria FC, Nobre LN, Lessa Ado C. 2011. Factors associated with folic acid use during pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 33:246-251.
- Berry RJ, Bailey L, Mulinare J, Bower C. 2010. Folic Acid Working Group. Fortification of flour with folic acid. *Food Nutr Bull* 31:22-35.
- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. 1999. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 341:1485-1490.
- Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al. 2008. Maternal and Child Undernutrition Study Group. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet* 371:417-440.
- Branum AM, Bailey R, Singer BJ. 2013. Dietary supplement use and folate status during pregnancy in the United States. *J Nutr* 143:486-492.
- Brasil. 2002. Resolução RDC n.344, de 13 de dezembro de 2002. A Diretoria Colegiada da ANVISA/MS aprova o regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. *Diário Oficial da União*. (244):58; Seção 1. Available from: http://189.28.128.100/nutricao/docs/ferro/resolucao_rdc344_2002.pdf. Accessed February 2, 2015.
- Brasil. 2007. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos*. 5ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde,. 286 p. Available from:

http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/renome/renome_2006_5ed.pdf. Accessed May 18 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento.

Brasília; 2002. Available from:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/parto.pdf>. Accessed March 12 2017.

Casy BM, McIntire DD, Leveno KJ. 2001. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 344:467-471.

Central Technical Co-ordinating Unit (ICMR). 2000. Multicentric study of efficacy of periconceptional folic acid containing vitamin supplementation in prevention of open neural tube defects from India. *Indian J Med Res* 112:206-211.

Chen CP. 2008. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (IV). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 47:141-150.

DATASUS Database. Available from: datasus.gov.br/. Accessed May 29 2017.

De Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. 2005. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 192:121-128.

De Walle HE, de Jong-van den Berg LT. 2002. Insufficient folic acid intake in the Netherlands: what about the future? *Teratology* 66:40-43.

Domingues RM, Hartz ZM, Dias MA, Leal M do C. 2012. Adequacy of prenatal care in the National Health System in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 28:425-437.

Eskes TK. 2006. Abnormal folate metabolism in mothers with Down syndrome offspring: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 124:130-133.

Fonseca MR, Fonseca Ed, Bergsten-Mendes G. 2002. Prevalence of drug use during pregnancy: a pharmacoepidemiological approach. *Rev Saude Publica* 36:205-212.

Fonseca VM, Sichieri R, Basílio L, Ribeiro LVC. 2003. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol* 6:319-327.

- Food and Drug Administration (FDA). 1996. Food Standards: Amendment of Standards of Identity for Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid, Final Rule, 21 CFR Parts 136:137-139. Available from: <http://www.fda.gov> . Accessed May 29 2016.
- Friberg AK, Jorgensen FS. 2015. Few Danish pregnant women follow guidelines on periconceptional use of folic acid. *Dan Med J* 62: A5019.
- García Carballo MM, González González AI, Jiménez García R. 2003. Prophylaxis of neural tube defects with folic acid in pregnant women from a health district. *Aten Primaria* 31:98-103.
- Gil Z, Aran A, Friedman O, Beni-Adani L, Constantini S. 2000. Folic acid use by pregnant women in Israel for preventing neural tube defects. *Harefuah* 139:416-420, 495.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. 2006. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 28:680-689.
- Gomes S, Lopes C, Pinto E. 2016. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr* 19:176-189.
- Grosse SD, Berry RJ, Mick Tilford J, Kucik JE, Waitzman NJ. 2016. Retrospective Assessment of Cost Savings From Prevention: Folic Acid Fortification and Spina Bífida in the U.S. *Am J Prev Med* 50:74-80.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2009. Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica. Síntese de Indicadores Sociais uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira. Diretoria de Pesquisas Coordenação de População e Indicadores Sociais. Rio de Janeiro. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv42820.pdf>. Accessed May 18 2017.

- Kim MH, Han JY, Cho YJ, et al. 2009. Factors associated with a positive intake of folic acid in the periconceptional period among Korean women. *Public Health Nutr* 12:468-471.
- Kramer MS. 2003. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 133:1592-1596.
- Lima HT, Saunders C, Ramalho A. 2002. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2:303-311.
- Linhares AO, Cesar JA. 2017. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Ciênc Saúde Coletiva* 22:535-542.
- Lunet N, Rodrigues T, Correia S, Barros H. 2008. Adequacy of prenatal care as a major determinant of folic acid, iron, and vitamin intake during pregnancy. *Cad Saude Publica* 24:1151-1157.
- Marquia PA, Kuroyanagia FL, Fossa MS, et al. 2014. Principais fatores da baixa adesão ao uso do ácido fólico. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde* 16:141-148.
- Mathews F, Yudkin P, Neil A. 1998. Folates in the periconceptional period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 105:954-959.
- McDonnell R, Johnson Z, Doyle A, Sayers G. 1999. Determinants of folic acid knowledge and use among antenatal women. *J Public Health* 21:145-149.
- Mezzomo CL, Garcias Gde L, Scowitz ML, et al. 2007. Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saude Publica* 23:2716-2726.
- Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. 2016. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA* 2:116.
- Nascimento LF. 2008. Prevalência de defeitos de fechamento de tubo neural no Vale do Paraíba. *Rev Paul Pediat* 26:372-377.

- Nasser C, Nobre C, Mesquita S, et al. 2005. Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 11:199-203.
- Orovitz DDG, Llerena Jr. JC, Mattos RA. 2005. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública* 21:1055-1064.
- Pepe F, Pepe P, Montaperto A, Rotolo N, Florio ML, Uccellatore F. 1999. Folate consumption in the preconception period of Sicilian pregnant women and their knowledge about the prevention of neural tube defect by folate supplementation. *Minerva Ginecol* 51:177-181.
- Pöttsch S, Hoyer-Schuschke J, Seelig M, Steinbicker V. 2006. Knowledge among young people about folic acid and its importance during pregnancy: a survey in the Federal State of Saxony-Anhalt (Germany). *J Appl Genet* 47:187-190.
- Ray JG, Singh G, Burrows RF. 2004. Evidence for suboptimal use of periconceptual folic acid supplements globally. *BJOG* 111:399-408.
- Rodrigues HG, Gubert MB, Santos LM. 2015. Folic acid intake by pregnant women from Vale do Jequitinhonha, Brazil, and the contribution of fortified foods. *Arch Latinoam Nutr* 65:27-35.
- Rosenberg KD, Gelow JM, Sandoval AP. 2003. Pregnancy intendedness and the use of periconceptual folic acid. *Pediatrics* 111:1142-1145.
- Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. 2012. Periconceptual folate deficiency and implications in neural tube defects. *J Pregnancy* 2012:295083.
- Santos GHN, Martins MG, Sousa MS, Batalha SJC. 2009. Impacto da idade materna sobre os resultados perinatais e via de parto. *Rev Bras Ginecol Obstet* 31:326-334.
- Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. 2011. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 118:323-333.
- Stockley L, Lund V. 2008. Use of folic acid supplements, particularly by low-income and young women: a series of systematic reviews to inform public health policy in the UK. *Public Health Nutr* 11:807-821.

- Suellentrop K, Morrow B, Williams L, D'Angelo D. 2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monitoring progress toward achieving Maternal and Infant Healthy People 2010 objectives--19 states, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2000-2003. *MMWR Surveill Summ* 55:1-11.
- Tamura T, Picciano MF, McGuire MK. 2010. Folate in pregnancy and lactation. In: Bailey LB, editor. *Folate in health and disease*, 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor and Francis Group. p. 111–131.
- Timmermans S, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. 2008. Determinants of folic acid use in early pregnancy in a multi-ethnic urban population in The Netherlands: the Generation R study. *Prev Med* 47:427-432.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. 2001. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 358:2069-2073.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al. 2007. Folic acid supplements and risk of facial clefts: National population based case-control study. *BMJ* 334:464.
- World Health Organization (WHO). 2002. *The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life*. Geneva. Available from: http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1. Accessed May 03 2016.
- World Health Organization (WHO). 2011. *Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries*. Washington: WHO, OPAS.
- World Health Organization (WHO). 2015. *Guideline: optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects*. Geneva. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294192/>. Accessed April 20 2016.
- World Health Organization. 2006. *Prevention of neural tube defects. Standards for maternal and neonatal care*. Geneva. Available from: https://www.who.int/reproductive-health/publications/standards/neural_tube_defects.pdf. Accessed January 22 2009.

Table 1. Sociodemographic variables and their association with performance of periconceptional folic acid supplementation.

Variables	Folic acid supplementation						Proper folic acid supplementation*					P	
	Total	%	Yes	%	No	%	Total	Yes	%	No	%		
	765	100	394	51.5	371	48.5	394	12	3	382	97		
Woman's age													
≤ 20 years	243	31.8	105	26.6	138	37.2**		105	0	0	105	27.5**	
21 to 34 years	427	55.8	237	60.5**	190	51.2	0.007	237	8	66.7	229	59.9	0.027
≥ 35 years	95	12.4	52	13.2	43	11.6		52	4	33.3**	48	12.6	
Civil status													
With partner	624	81.6	341	86.5	283	76.3	<0.001	341	12	100	328	85.9	0.384
Without partner	141	18.4	53	13.5	88	23.7		53	0	0	54	14.1	
Woman's scholarity													
Incomplete 1st grade or less	260	34.2	103	26.2	157	42.7		103	1	8.3	101	26.5	
Complete 1st grade or higher	501	65.8	290	73.8	211	57.3	<0.001	290	11	91.7	280	73.5	0.199
Origin													
Capital	521	68.1	237	60.2	284	76.5**		237	7	58.3	231	60.5	
Metropolitan region	208	27.2	135	34.3*	73	19.7	<0.001	135	4	33.3	130	34	0.915
Countryside towns	36	4.7	22	5.6	14	3.8		22	1	8.3	21	5.5	
Woman's employment													
Yes	312	40.9	184	46.8	128	34.7		184	8	66.7	175	45.9	
No	450	59.1	209	34.7	241	65.3	0.001	209	4	33.3	206	54.1	0.261
Partner's work													
With employment	665	90.6	357	92.5	308	88.5		357	12	100	345	92.2	
Unemployed	69	9.4	29	7.5	40	11.5	0.086	29	0	0	29	7.8	0.612
***Family rent													
Up to 252	142	19.1	55	14.3	87	24.4		55	2	16.7	52	13.9	
More than 252	600	80.9	330	85.7	270	75.6	0.001	330	10	83.3	321	86.1	0.679
Number of individuals in the residence													
1 to 5	586	77.5	315	80.8	271	74		315	12	100	302	79.9	
6 to 14	170	22.5	75	19.2	95	26	0.033	75	0	0	76	20.1	0.134

* According to the Health Ministry of Brazil;

** Residual value greater than 1.96;

** In dollar.

Table 2. Gestational variables and their association with periconceptual folic acid supplementation.

Variables	Folic acid supplementation						Proper folic acid supplementation*					P	
	Total	%	Yes	%	No	%	Total	Yes	%	No	%		
	765	100	394	51.5	371	48.5	394	12	3	382	97		
Planned pregnancy													
Yes	294	38.4	183	46.4	111	29.9	<0.001	183	11	91.7	173	45.3	0.004
No	471	61.6	211	53.6	260	70.1		211	1	8.3	209	54.7	
Prenatal care													
Yes	747	97.6	394	100	353	95.1	<0.001	394	12	100	0	0	-
No	18	2.4	0	0	18	4.9		0	382	100	0	0	-
Number of pregnancies													
Primiparous	311	40.7	175	44.4	136	36.7	0.035	175	5	41.7	170	44.5	1.000
Multiparous	454	59.3	219	55.6	235	63.3		219	7	58.3	212	55.5	
Number of prenatal visits													
>6	579	78	337	86.4	242	68.8	<0.001	337	12	100	325	86	0.383
≤6	163	22	53	13.6	110	31.2		53	0	0	53	14	
Prenatal onset													
1st trimester	496	66.4	316	80.2*	180	51	<0.001	316	12	100	305	79.8	0.222
2nd trimester	228	30.5	73	18.5	155**	43.9		73	0	0	72	18.8	
3rd trimester	23	3.1	5	1.3	18**	5.1		5	0	0	5	1.3	
Maternal disease													
Yes	584	76.4	303	77.1	281	75.7	0.721	303	8	66.7	295	77.4	0.483
No	180	23.6	90	22.9	90	24.3		90	4	33.3	86	22.6	
***Risk for NTDs													
Yes	16	2.3	9	2.3	7	1.9	0.803	9	0	0	9	2.4	1.000
No	749	97.7	385	97.7	364	98.1		385	12	100	373	97.6	
Use of medicines													
Yes	743	97.1	387	98.2	356	96	0.097	387	12	100	375	98.2	1.000
No	22	2.9	7	1.8	15	4		7	0	0	7	1.8	
Use of illicit drugs													
Yes	28	3.7	9	2.3	19	5.1	0.058	9	0	0	9	2.4	1.000
No	737	96.3	385	97.7	352	94.9		385	12	100	373	97.6	
Smoking													
Yes	178	23.3	72	18.3	106	28.6	0.001	72	2	16.7	71	18.6	1.000
No	587	76.7	322	81.7	265	71.4		322	10	83.3	311	81.4	
Alcohol intake													
Yes	276	36.1	134	34	142	38.3	0.249	134	3	25	132	34.6	0.758
No	489	63.9	260	66	229	61.7		260	9	75	250	65.4	
Fetal congenital anomalies													
Yes	39	5.1	26	6.6	13	3.5	0.075	26	1	8.3	25	6.5	0.565
No	726	94.9	368	93.4	358	96.5		368	11	91.7	357	93.5	

* According to the Health Ministry of Brazil;

** Residual value greater than 1.96;

*** NTDs: Neural tube defects.

Table 3. Poisson regression analysis to assess factors independently associated with periconceptional folic acid supplementation.

Variables	RP*/CI** (95%)	P
Woman's age		
≤ 20 years	1.00 (reference)	----
21 to 34 years	1.31 (1.10-1.56)	0.003
≥ 35 years	1.38 (1.09-1.75)	0.009
Woman's scholarity		
Incomplete 1st grade or less	1.0 (reference)	----
Complete 1st grade or higher	1.22 (1.03-1.44)	0.023
Number of pregnancies		
Primiparous	1.23 (1.07-1.42)	0.003
Multiparous	1.0 (reference)	----
Number of prenatal visits		
≤ 6	1.26 (1.00-1.60)	0.050
> 6	1.0 (reference)	----
Prenatal onset		
1st trimester	2.24 (1.05-4.76)	0.037
2nd trimester	1.31 (0.61-2.81)	0.484
3rd trimester	1.0 (reference)	----

* PR: Prevalence ratios.

** CI: Confidence interval.

Table 4. Poisson regression analysis to evaluate periconceptional folic acid supplementation as an independent factor associated with study outcomes.

Variables	PR* _{adjusted} ** CI*** (95%)	P
Fetal congenital anomalies	1.64 (0.79 – 3.42)	0.187
Low birth weight	1.81 (1.14 – 2.88)	0.012
Prematurity	2.01 (1.33 – 3.04)	0.001
Apgar at 1st minute < 7	1.30 (0.80 – 2.10)	0.290
Apgar at 5th minute < 7	2.94 (0.42 – 20.5)	0.278

* PR: Prevalence ratios.

** Adjusted for woman's age, number of pregnancies, rent, beginning of prenatal care, marital status. Maternal scholarity, origin, woman and partner occupation, primiparity, pregnancy planning, number of prenatal visits, use of medication during pregnancy and smoking;

*** CI: Confidence interval.

Table 5. Poisson regression analysis to assess the proper periconceptual folic acid supplementation as an independent factor associated with the study outcomes.

Variables	PR* adjusted ** CI*** (95%)	P
Fetal congenital anomalies	1.12 (0.31 – 4.01)	0.867
Low birth weight	0.64 (0.12 – 3.33)	0.598
Prematurity	****	****
Apgar at 1st minute < 7	0.81 (0.25 – 2.60)	0.717
Apgar at 5th minute < 7	1.01 (0.19 – 5.29)	0.995

* PR: Prevalence ratios;

** Adjusted for pregnant woman's age. Number of pregnancies. Income. Beginning of prenatal care. Marital status. Maternal schooling. Origin. Occupation of the mother and father. Primiparity. Gestation planning. Number of prenatal consultations. Number of prenatal visits. Use of medication during pregnancy and smoking;

*** CI: Confidence interval;

**** It was not possible to estimate the risk due to the absence of premature infants in the group that made proper periconceptual folic acid supplementation.

4. Considerações finais

A presente dissertação de mestrado incluiu pacientes participantes do projeto de pesquisa intitulado “**Avaliação do uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas: um estudo de caso e controle**”.

No artigo apresentado na dissertação verificamos a situação da suplementação periconcepcional do ácido fólico em um hospital público de referência do Sul do Brasil. Contudo, o projeto tem uma dimensão maior, que engloba outros aspectos relacionados ao uso de medicamentos e drogas de abuso em nosso meio. Um dos artigos científicos ainda a ser redigido avaliará este uso em gestações de fetos com e sem malformação, considerando a classificação de risco dos mesmos quanto ao seu potencial teratogênico, o que também será importante para o maior entendimento do uso destas substâncias e o seu potencial efeito.

Esse estudo possibilitou uma visão geral sobre o uso periconcepcional do ácido fólico, aprimorando o conhecimento sobre as características que levam as gestantes a não utilizarem esta suplementação. Com isso, foi possível traçar o perfil mais vulnerável da população de gestantes que não está realizando o seu uso de forma adequada, o que pode possibilitar a elaboração de estratégias que aumentem a aderência do uso do ácido fólico e sua utilização de forma adequada no período periconcepcional. Acreditamos que é necessário intensificar as políticas públicas para aumentar a conscientização não só da população em geral como de profissionais da área da saúde sobre a

importância do uso desta suplementação tanto para as gestantes como para seus fetos, no intuito de prevenir desfechos desfavoráveis, como a ocorrência de defeitos de fechamento do tubo neural.

Durante o período de realização do mestrado, dados parciais da dissertação foram já apresentados em eventos científicos. Além disso, o mestrando atuou em outros projetos de pesquisa vinculados ao Grupo de Pesquisa de Genética Humana, desenvolvendo trabalhos que foram apresentados em eventos científicos, tanto regionais como nacionais e internacionais. Artigos científicos foram também elaborados e publicados em periódicos internacionais (ver Anexos).

5. Anexos

5.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas: um estudo de caso e controle

Pesquisador: Rafael Fabiano Machado Rosa

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 49981415.4.0000.5329

Instituição Proponente: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas - HMIPV - RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.357.901

Apresentação do Projeto:

Consiste em um estudo de caso controle, realizado a partir de revisão dos prontuários e de entrevista com coleta de dados, com o objetivo de avaliar o uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas. O presente estudo é relacionado ao projeto guarda-chuva maior intitulado "Estudo dos aspectos etiológicos, clínicos e prognósticos de pacientes atendidas nos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas", já aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HMIPV e da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com bebês portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do HMIPV e comparar os dados a um grupo controle de gestantes com bebês sem evidência de anomalias nascidos no mesmo hospital.

Objetivo Secundário:

Endereço: Av. Independência 661- Bl. C 7º andar
Bairro: Independência **CEP:** 90.035-076
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3289-3577 **Fax:** (51)3225-9075 **E-mail:** hmipv.cep@hmipv.profpoa.com.br



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



Continuação do Parecer: 1.257.901

Revisar a classificação dos medicamentos utilizados pelas gestantes quanto ao seu potencial teratogênico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O pesquisador referiu que a pesquisa apresenta apenas riscos mínimos de quebra de confidencialidade dos dados de identificação do participante e possíveis desconfortos ao responder a entrevista.

Benefícios: O autor refere que não haverá um benefício direto aos pacientes. Este consistirá principalmente na divulgação do conhecimento científico e na transmissão das experiências clínicas vivenciadas pelos mesmos. Entretanto, estas serão muito úteis no atendimento futuro de pacientes tanto do HMIPV como de outras instituições.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, exequível, com metodologia adequada para atingir os objetivos propostos. Os casos serão constituídos de gestantes cujos bebês apresentavam evidência de algum tipo de malformação e que foram acompanhadas pelo Serviço de Medicina Fetal do HMIPV. Os controles consistirão de gestantes com bebês sem indícios de anomalias. Será aplicado um protocolo clínico, com coleta de dados, que incluirá dados referentes à gestação das pacientes, com ocorrência de doenças maternas e uso de medicamentos e drogas de abuso. Quanto a estes últimos, serão avaliados os tipos, as doses e os períodos em que os mesmos aconteceram, além do profissional de saúde que prescreveu o medicamento. Também serão analisadas outras variáveis de dados sociodemográficos como idade, situação conjugal, escolaridade e ocupação de ambos os pais. Para os casos, serão avaliados os tipos de malformações fetais identificados através dos exames complementares de imagem.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão adequados e o TCLE foi corrigido.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências elencadas anteriormente foram atendidas, porém a redação dos riscos foi modificada apenas no arquivo do projeto detalhado e não foi alterada no cadastro do projeto na Plataforma Brasil.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Informamos que toda e qualquer alteração do projeto deverá ser comunicada imediatamente ao

Endereço: Av. Independência 661 - Bl. C 7º andar
Bairro: Independência **CEP:** 90.035-076
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3226-3377 **Fax:** (51)3226-9075 **E-mail:** hmipv.cep@hmipv.prefpoa.com.br



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



Continuação do Parecer: 1.357.901

CEP HMIPV.

2. O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento do projeto, bem como relatório final quando do término do mesmo.
3. Para o ingresso nas dependências do hospital o pesquisador responsável deverá solicitar ao CEP HMIPV a confecção de crachá para toda a equipe de pesquisa.
4. Para o início da pesquisa, o investigador deverá apresentar à chefe do serviço onde será realizada a pesquisa o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_594200.pdf	17/11/2015 07:53:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMedicamentosedrogasdeabuson agestacaoRevisado.pdf	16/11/2015 21:53:34	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ConsentimentoInformadoRevisado.pdf	16/11/2015 21:52:25	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Outros	FormularioProjetoPesquisa.pdf	29/09/2015 22:33:10	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoUsadosDados.pdf	29/09/2015 22:31:11	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Outros	TermoCompromissoRelatorio.pdf	29/09/2015 22:29:29	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Outros	ProtocoloCONTROLES.pdf	29/09/2015 22:27:45	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Outros	ProtocoloCASOS.pdf	29/09/2015 22:27:14	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Outros	TermoCienciaServicoMedicinaFetal.pdf	29/09/2015 22:24:40	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Outros	TermoCienciaServicoAlojamentoConjunt o.pdf	29/09/2015 22:21:51	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	29/09/2015 22:18:49	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	29/09/2015 22:13:21	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	29/09/2015 22:12:24	Rafael Fabiano Machado Rosa	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Independência 661- Bl. C 7º andar
Bairro: Independência CEP: 90.035-076
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3289-3377 Fax: (51)3226-9075 E-mail: hmipv.cep@hmipv.pne/pos.com.br



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



Continuação do Parecer: 1.007.001

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Maria da Graça Alexandre
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência 661 - Bl. C 7º andar
Bairro: Independência **CEP:** 90.035-076
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3289-3377 **Fax:** (51)3226-0075 **E-mail:** hmipv.cop@hmipv.prelpos.com.br

5.2. Protocolos utilizados para a coleta dos dados

PROTOCOLO DE PESQUISA / CASOS

Dados gerais

Nome de quem aplicou o protocolo: () 1. Ernani () 2. Daniéle () 3. Jamile 4. () Carol

Data da coleta: ____/____/____

Nome da gestante: _____

Medicina Fetal HMIPV: () 1. Sim () 2. Não

Número do prontuário: _____ Telefones de contato: _____

Procedência: _____ Ocupação: _____

Data de nascimento (gestante): _____ Idade (em anos): _____

Situação conjugal da mãe: () 1. Casada () 2. Vive com companheiro () 3. Solteira () Sem informação

Escolaridade da gestante: () Sem informação Escolaridade do Pai () Sem informação

	Mãe	Pai
1. Analfabeto		
2. Fundamental incompleto/ 1º Grau Incompleto		
3. Fundamental completo/ 1º Grau completo		
4. Médio completo/ 2º Grau completo		
5. Médio incompleto/ 2º Grau incompleto		
6. Superior incompleto		
7. Superior completo		

Nome do pai: _____ Ocupação: _____ Idade (anos): _____

() Sem informação () Sem informação () Sem informação

Renda Familiar: _____ Nº de pessoas _____

Dados referente à gestação dos pacientes

Gravidez planejada? () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Você fez uso de algum chá ou medicamento para não segurar a gravidez? () 1. Sim () 2. Não

Se sim, qual, dose e período: _____

Número da gestação: _____ P: ____ C: ____ AE: ____ AP: ____ Ectópica: _____

Acompanhamento pré-natal: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação Número de consultas: _____ () Sem informação

Com quantas semanas gestacionais iniciou o acompanhamento pré-natal: _____

Ocorrência de doenças maternas? () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Se sim, quais? _____

Ameaça de aborto: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Trabalho de parto prematuro: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Utilização de suplementação com ácido fólico? () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Se sim, dose e período: _____

Quem prescreveu ácido fólico? _____

Se foi o médico, qual era a sua especialidade: _____

Utilizou medicamentos durante a gestação? () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Se sim, quais medicamentos, dose, período e forma de uso?

1. Medicamento: _____ Dose: _____ Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: _____ Profissional/Especialidade que prescreveu: _____

2. Medicamento: _____ Dose: _____ Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: _____ Profissional/Especialidade que prescreveu: _____

3. Medicamento: _____ Dose: _____ Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:
4. Medicamento: Dose: Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:
5. Medicamento: Dose: Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:
6. Medicamento: Dose: Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:
7. Medicamento: Dose: Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:
8. Medicamento: Dose: Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:
9. Medicamento: Dose: Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:
10. Medicamento: Dose: Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não

Período de uso: Profissional/Especialidade que prescreveu:

Utilizou drogas de abuso durante a gestação? () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Se sim quais drogas, quantidade e período de uso?

- | | | |
|--|-------------|-----------------|
| 1. Fumo: () 1. Sim () 2. Não | Quantidade: | Período de uso: |
| 2. Álcool: () 1. Sim () 2. Não | Quantidade: | Período de uso: |
| 3. Maconha: () 1. Sim () 2. Não | Quantidade: | Período de uso: |
| 4. Cocaína: () 1. Sim () 2. Não | Quantidade: | Período de uso: |
| 5. Crack: () 1. Sim () 2. Não | Quantidade: | Período de uso: |
| 6. Outro: () 1. Sim: _____ () 2. Não | Quantidade: | Período de uso: |

As malformações fetais foram diagnosticadas por:

- | | | | | |
|--|-------------|-------|-------|-----|
| () 1. Ultrassom | Data: | IG: | Data: | IG: |
| () 2. Rastreamento US 1º Trimestre (entre 11 e 13 semanas + 6 dias) | () Não fez | Data: | Data: | IG: |
| () 3. Ressonância magnética | Data: | IG: | Data: | IG: |
| () 4. Ecocardiografia | Data: | IG: | Data: | IG: |
| () Sem informação | | | | |

Descrição das malformações fetais:

Tipo de malformação: () 1. Isolada () 2. Múltiplas

Realizou-se cariótipo fetal: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Resultado: _____

As malformações podem estar relacionadas ao uso dos medicamentos/drogas: () 1. Sim () 2. Não

Óbito intraútero: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Óbito após o nascimento: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Data de nascimento da criança: ____/____/____ () Sem informação

Sexo da criança: () 1. Masculino () 2. Feminino () 3. Indeterminado () Sem informação

Tipo de parto: () 1. Vaginal () 2. Cesáreo () Sem informação Apresentação: _____

Idade gestacional (semanas) (Capurro): _____ () Sem informação

Peso ao nascimento (gramas): _____ () Sem informação

Comprimento (cm): _____ () Sem informação Perímetro cefálico (cm): _____ () Sem informação

Perímetro Torácico (cm): _____ () Sem informação Perímetro Abdominal (cm): _____ () Sem informação

Escores de Apgar: 1º minuto: _____ () Sem informação 5º minuto: _____ () Sem informação

Criança nasceu no HMIPV: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Criança nasceu em outro hospital: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação Se sim local: _____

PROTOCOLO DE PESQUISA / CONTROLES

Dados gerais

Nome de quem aplicou o protocolo: () 1. Ernani () 2. Daniélla () 3. Jamile 4. () Carol

Data da coleta: ____/____/____

Nome da gestante: _____

Medicina Fetal HMIPV: () 1. Sim () 2. Não

Número do prontuário: _____ Telefones de contato: _____

Procedência: _____ Ocupação: _____

Data de nascimento (gestante): _____ Idade (em anos): _____

Situação conjugal da mãe: () 1. Casada () 2. Vive com companheiro () 3. Solteira () Sem informação

Escolaridade da gestante: () Sem informação Escolaridade do Pai () Sem informação

Consanguinidade? () Sim () Não

	Mãe	Pai
1. Analfabeto		
2. Fundamental incompleto/ 1º Grau Incompleto		
3. Fundamental completo/ 1º Grau completo		
4. Médio completo/ 2º Grau completo		
5. Médio incompleto/ 2º Grau incompleto		
6. Superior incompleto		
7. Superior completo		

Nome do pai: _____ Ocupação: _____ Idade (anos): _____

() Sem informação () Sem informação () Sem informação

Renda Familiar: _____ Nº de pessoas _____

Dados referente à gestação dos pacientes

Gravidez planejada? () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Você fez uso de algum chá ou medicamento para não segurar a gravidez? () 1. Sim () 2. Não

Se sim, qual, dose e período: _____

Número da gestação: _____ P: ____ C: ____ AE: ____ AP: ____ Ectópica: _____

Acompanhamento pré-natal: () 1.Sim () 2.Não () Sem informação Número de consultas: _____ () Sem informação
Com quantas semanas gestacionais iniciou o acompanhamento pré-natal: _____
Ocorrência de doenças maternas? () 1.Sim () 2.Não () Sem informação
Se sim, quais? _____

Ameaça de aborto: () 1.Sim () 2.Não () Sem informação
Trabalho de parto prematuro: () 1.Sim () 2.Não () Sem informação
Utilização de suplementação com ácido fólico? () 1.Sim () 2.Não () Sem informação
Se sim, dose e período: _____
Quem prescreveu ácido fólico? _____
Se foi o médico, qual era a sua especialidade: _____
Utilizou medicamentos durante a gestação? () 1.Sim () 2.Não () Sem informação
Se sim, quais medicamentos, dose, período e forma de uso?

11. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
12. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
13. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
14. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
15. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
16. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
17. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
18. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
19. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
20. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
21. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	
22. Medicamento:	Dose:	Com prescrição: () 1. Sim () 2. Não
Período de uso:	Profissional/Especialidade que prescreveu:	

Utilizou drogas de abuso durante a gestação? () 1.Sim () 2.Não () Sem informação

Se sim quais drogas, quantidade e período de uso?

7. Fumo: () 1.Sim () 2.Não Quantidade: Período de uso:
8. Álcool: () 1.Sim () 2.Não Quantidade: Período de uso:
9. Maconha: () 1.Sim () 2.Não Quantidade: Período de uso:
10. Cocaína: () 1.Sim () 2.Não Quantidade: Período de uso:
11. Crack: () 1.Sim () 2.Não Quantidade: Período de uso:
12. Outro: () 1.Sim: _____ () 2.Não Quantidade: Período de uso:

Realizou exames de imagem

- () 1.Ultrassom Data: IG: Data: IG:
- () 2.Rastreo US 1º Trimestre (entre 11 e 13 semanas + 6 dias) () Não fez Data: IG:
- () 3.Ressonância magnética Data: IG: Data: IG:
- () 4. Ecocardiografia Data: IG: Data: IG:
- () Sem informação

Realizou-se cariótipo fetal: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Resultado: _____

Óbito intraútero: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Óbito após o nascimento: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Data de nascimento da criança: ____/____/____ () Sem informação

Sexo da criança: () 1.Masculino () 2.Feminino () 3. Indeterminado () Sem informação

Tipo de parto: () 1. Vaginal () 2. Cesáreo () Sem informação Apresentação: _____

Idade gestacional (semanas) (Capurro): _____ () Sem informação

Peso ao nascimento (gramas): _____ () Sem informação

Comprimento (cm): _____ () Sem informação Perímetro cefálico (cm): _____ () Sem informação

Perímetro Torácico (cm): _____ () Sem informação Perímetro Abdominal (cm): _____ () Sem informação

Escores de Apgar: 1º minuto: _____ () Sem informação 5º minuto: _____ () Sem informação

Criança nasceu no HMIPV: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação

Criança nasceu em outro hospital: () 1. Sim () 2. Não () Sem informação Se sim local: _____

5.3. Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: "Avaliação do uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas: um estudo de caso e controle"

Pesquisador Responsável: Rafael Fabiano Machado Rosa

A senhora está sendo convidada a participar de um projeto de pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que a senhora não consiga entender, converse com o pesquisador responsável ou com um membro da equipe deste projeto para esclarecê-lo.

A proposta do presente documento é explicar tudo sobre o projeto e solicitar a sua permissão para participar do mesmo. O objetivo será avaliar o uso de medicamentos e substâncias e sua relação com o desenvolvimento do bebê.

Após a realização do consentimento informado, você será submetida a uma entrevista clínica, com coleta de dados sobre a gestação, como ocorrência de doenças e uso de medicamentos, além de exames realizados no período da gravidez, como ultrassom. Serão perguntadas também informações sobre a idade, escolaridade e ocupação dos pais. Em caso de presença de alterações no desenvolvimento do bebê, serão anotados os tipos identificados.

Assim, eu _____ estou ciente e de acordo com a publicação de informações sobre a minha gravidez, incluindo resultados de exames complementares realizados durante o meu atendimento e de meu(minha) filho(a). Minha identidade e de meu filho(a) não será(ão) revelada(s). Nenhum outro teste ou pesquisa será feito sem a minha permissão por escrito. Não haverão também riscos envolvidos. A avaliação consistirá apenas na coleta de informações a respeito de minha gravidez, bem como de meu filho(a). Não haverão custos envolvidos.

Estou ciente também de que isto não trará benefício direto e imediato para nós, sendo, entretanto, importante para a divulgação e ampliação do conhecimento científico.

Entendo que tive o direito de recusar a autorização de participar deste projeto e que uma recusa não afetaria a continuidade do meu atendimento médico e de meu(minha) filho(a). Sendo assim, reforço que este consentimento por mim manifestado é informado, voluntário e legítimo. Este termo será assinado em duas vias, sendo que uma delas será minha (do participante) e a outra do pesquisador.

Porto Alegre, _____ de _____.

Assinatura da paciente

Assinatura do entrevistador

***Em caso de dúvidas, entrar em contato:**

Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV)
Fones: (51) 3289-3166, (51) 3289-3029 ou (51) 3289-3030.

Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do HMIPV - e-mail: hmipv.cep@hmipv.prefpoa.com.br

5.4. Apresentações de trabalhos e artigos publicados



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

CERTIFICADO

Certificamos que **Ernani Bohrer da Rosa**, Daniélla Bernardi Silveira, Jamile Dutra Correia, Patrícia Trevisan, Juliane Nascimento da Silva, Paulo Ricardo Gazzola Zen participaram da "X Jornada do Programa de Pós-Graduação em Patologia", promovido pela UFCSPA e organizado pelo PPG em Patologia, durante os dias 20 e 21 de agosto de 2015, na cidade de Porto Alegre - RS, na qualidade de **Apresentador do Pôster** intitulado "AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE ABUSO POR GESTANTES COM FETOS PORTADORES DE MALFORMAÇÕES ATENDIDAS NO SERVIÇO DE MEDICINA FETAL DO HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS".

Porto Alegre, 17 de novembro de 2015.



Maristela Pasin
Secretária Executiva
Pós-Graduação-UFCSPA



CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Daniëlle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Rafael Fabiano da Rosa (UFCSPA), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

CARDIOPATIA CONGÊNITA EM UM FETO APRESENTANDO COMPLEXO MEMBRO PAREDE ABDOMINAL

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Danièle Bernardi Siveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Cristine Dietrich (HMIPV), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

RELAÇÃO ENTRE GASTROQUISE E IDADE MATERNA PRECOCE

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Daniëlle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), André Campos da Cunha (HMIPV), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MASSA ADRENAL DETECTADA NO PERÍODO PRÉ-NATAL

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Daniëlle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA), Rosilene da Silveira Betat (HMIPV)

Apresentaram o trabalho

DIAGNÓSTICO DE HIOSPÁDIA INTRAÚTERO ATRAVÉS DO ULTRASSOM BIDIMENSIONAL: UM RELATO DE CASO

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Daniéle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Rafael Fabiano da Rosa (UFCSPA), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Gisele Calai (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

UM FETO COM MEROCRANIA: ACHADOS PRÉ E PÓS-NATAIS

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Danièle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Luciano Vieira Targa (HMIPV), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

UM FETO COM MICROHIDRANENCEFALIA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANENCEFALIA

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Duitra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Danielle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Paulo Renato Krahi Fell (HMIPV), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

FORMA AUTOSSÔMICA RECESSIVA DA OMODISPLASIA: ACHADOS PRÉ-NATAIS DE UMA CONDIÇÃO GENÉTICA RARA

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Daniëlle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Marii Lisboa (HMIPV), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

ACHADOS E EVOLUÇÃO DE UM PACIENTE DIAGNOSTICADO NO PERÍODO PRÉ-NATAL COM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA DA INFÂNCIA

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ermani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Danielle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), André Campos da Cunha (HMIPV), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

IMPORTÂNCIA DA MEDIDA DO VOLUME DO TERATOMA SACROCCÍGEO PARA O PROGNÓSTICO FETAL

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Danièle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Tatiana Diehl Zen (UFCSPA), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

Apresentaram o trabalho

RELATO DE 2 CASOS ILUSTRANDO A ASSOCIAÇÃO ENTRE TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 13 (SÍNDROME DE PATAU) E PRÉ-ECLÂMPSIA

na XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos, na forma de pôster virtual.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.

Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





This is to certify that the abstract

Characteristics of birth and perinatal period of patients with congenital heart disease who are born on Southern Brazil

by Barth MB, Betat RS, Martino V, Silveira DB, Da Rosa EB, Correia JD, Trevisan P, Oliveira CA, Grapiglia C, Fiegenbaum M, Zen TD, Rosa RCM, Zen PRG, Rosa RFM

was accepted and delivered as a poster presentation during the

15th World Congress in Fetal Medicine

26-30 June 2016

Mallorca, Spain

Director: Kypros Nicolaides



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Campus Santa Cruz: Rua Salvatore Renna, 875 - Cx. Postal 3016 - Fone (42) 3621-1000 - FAX 3621-1090 - 85015-430 - GUARAPUAVA - PR
Campus CEDETEG: Rua Símeão Camarago Varela de Sá, 03 - Fone/FAX (42) 3629-8100 - CEP 85.040-080 - GUARAPUAVA - PR
Campus de Irati: PR 153 - Km 07 - Ruzinho - Cx. Postal, 21 - Fone (42) 3421-3000 - FAX (42) 3421-3067 - CEP 84.500-000 - IRATI - PR

Conferido a

CERTIFICADO

DANIELLE BERNARDI SILVEIRA

01*.295.*80-**

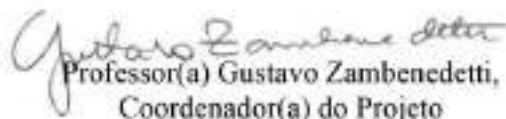
por ter participado como Apresentador(a) de Trabalho, trabalho intitulado **NANISMO ASSOCIADO À MICROCEFALIA E QUADRO DE DEGENERAÇÃO MULTISSISTÊMICA: SÍNDROME DE COCKAYNE**, no Evento de Extensão: **"III CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE MENTAL/VII CONGRESSO DE PSICOLOGIA DE REGIÃO CENTRO-SUL DO PARANÁ/II MOSTRA DE PRÁTICAS EM ATENÇÃO PSICOSSOCIAL"**, na modalidade Pôster, realizado no *Campus* Universitário de Irati, proposto pelo Departamento de Psicologia, DEPSU/I, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO.

Orientador(a): RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Coautor(es): ERNANI BOHRER DA ROSA, JAMILE DUTRA CORREIA, VICTOR AUGUSTO ZANESI MACIEL, IVAN GONÇALVES DE ALMEIDA JÚNIOR, DANIEL KANAMI KURATANI, JÚLIA NIERO PÁFARO, FABIANA TABEGNA PIRES, MATHEUS HENRIQUE PASCHOALONI DE FREITAS, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN

Guarapuava, 3 de abril de 2017.

Número	Folha	Livro
1200	199	DIREX-ON-2016


Professor(a) Gustavo Zambenedetti,
Coordenador(a) do Projeto


Professora Elaine Maria dos Santos,
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

A aceitação deste certificado está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço:
<http://certificado.unicentro.br?id=http://certificado.unicentro.br?id=b1848c>



Conferido a

CERTIFICADO

ERNANI BOHRER DA ROSA

01*.762.*60-**

por ter participado como Apresentador(a) de Trabalho, trabalho intitulado *SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI: UMA CONDIÇÃO GENÉTICA CARACTERIZADA POR BAIXA ESTATURA, DISMORFIAS FACIAIS E POLEGARES/HÁLUCES ALARGADOS ASSOCIADOS A DÉFICIT INTELLECTUAL*, no Evento de Extensão: *“III CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE MENTAL/VII CONGRESSO DE PSICOLOGIA DE REGIÃO CENTRO-SUL DO PARANÁ/MOSTRA DE PRÁTICAS EM ATENÇÃO PSICOSSOCIAL”*, na modalidade Pôster, realizado no Campus Universitário de Irati, proposto pelo Departamento de Psicologia, DEPSUI, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO.

Orientador(a): RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Coautor(es): DANIELLE BERNARDI SILVEIRA, JAMILÉ DUTRA CORREIA, IVAN GONÇALVES DE ALMEIDA JÚNIOR, DANIEL KANAMI KURATANI, ROBERTA ANDREJEW CAETANO, FABIANA TABEGNA PIRES, MATHEUS HENRIQUE PASCHOALONI DE FREITAS, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN

Guarapuava, 3 de abril de 2017.

Número	Folha	Livro
1202	199	DIREX-ON-2016


Professor(a) Gustavo Zambenedetti,
Coordenador(a) do Projeto


Professora Elaine Maria dos Santos,
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

A aceitação deste certificado está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço:
<http://certificado.unicentro.br/?id=http://certificado.unicentro.br/?id=948646>



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Campus Santa Cruz: Rua Salvatore Renna, 875 - Cx. Postal 3910 - Fone (42) 3621-1000 - FAX 3621-1090 - 85015-430 - GUARAPUAVA - PR
Campus CEDETEG: Rua Símeão Camarago Vieira de Sá, 05 - Fone/FAX (42) 3629-8100 - CEP 85.040-080 - GUARAPUAVA - PR
Campus de Irati: PR 153 - Km 07 - Riozinho - Cx. Postal, 21 - Fone (42) 3421-3000 - FAX (42) 3421-3067 - CEP 84.500-000 - IRATI - PR

Conferido a

CERTIFICADO

JAMILE DUTRA CORREIA

02ª.077.ª60-ªª

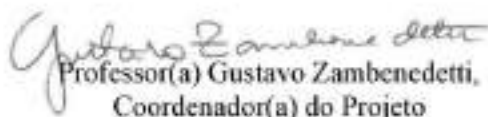
por ter participado como Apresentador(a) de Trabalho, trabalho intitulado **TRANSLOCAÇÃO BALANCEADA ENTRE OS CROMOSSOMOS 13 E 14 EM IRMÃOS COM DÉFICIT COGNITIVO GRAVE E EPILEPSIA: DISSOMIA UNIPARENTAL DO CROMOSSOMO 14?**, no Evento de Extensão: **"III CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE MENTAL/VII CONGRESSO DE PSICOLOGIA DE REGIÃO CENTRO-SUL DO PARANÁ/II MOSTRA DE PRÁTICAS EM ATENÇÃO PSICOSSOCIAL"**, na modalidade Pôster, realizado no *Campus* Universitário de Irati, proposto pelo Departamento de Psicologia, DEPSI/I, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO.

Orientador(a): RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Coautor(es): ERNANI BOHRER DA ROSA, DANIELLE BERNARDI SILVEIRA, VICTOR AUGUSTO ZANESI MACIEL, JÚLIA NIERO PÁFARO, IVAN GONÇALVES DE ALMEIDA JÚNIOR, DANIEL LUCCAS ARENAS

Guarapuava, 3 de abril de 2017.

Número	Folha	Livro
1204	199	DIREX-ON-2016


Professor(a) Gustavo Zambenedetti,
Coordenador(a) do Projeto


Professora Elaine Maria dos Santos,
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

A aceitação deste certificado está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço:
<http://certificado.unicentro.br?id=http://certificado.unicentro.br?id=c5c0b2>



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Campus Santa Cruz: Rua Salvatore Renna, 875 - Cx. Postal 3010 - Fone (42) 3621-1000 - FAX 3621-1000 - 85615-430 - GUARAPUAVA - PR
Campus CEDETEG: Rua Simeão Camarago Varela de Sá, 03 - Fone/FAX (42) 3629-8100 - CEP 85.040-080 - GUARAPUAVA - PR
Campus de Iriti: PR 133 - Km 07 - Riozinho - Cx. Postal. 21 - Fone (42) 3421-3000 - FAX (42) 3421-3067 - CEP 84.500-000 - IRATI - PR

Conferido a

CERTIFICADO

DANIELLE BERNARDI SILVEIRA

01*.295.*80-**


por ter participado como Apresentador(a) de Trabalho, trabalho intitulado *ACHADOS FACIAIS TÍPICOS ASSOCIADOS A DÉFICIT INTELLECTUAL: SÍNDROME DE KABUKI*, no Evento de Extensão: *"III CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE MENTAL/VII CONGRESSO DE PSICOLOGIA DE REGLÃO CENTRO-SUL DO PARANÁ/II MOSTRA DE PRÁTICAS EM ATENÇÃO PSICOSSOCIAL"*, na modalidade Pôster, realizado no *Campus* Universitário de Iriti, proposto pelo Departamento de Psicologia, DEPSI/I, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO.

Orientador(a): RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Coautor(es): ERNANI BOHRER DA ROSA, JAMILE DUTRA CORREIA, VICTOR AUGUSTO ZANESI MACIEL, ROBERTA ANDREJEW CAETANO, JÚLIA NIERO PÁFARO, DANIEL LUCCAS ARENAS, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN

Guarapuava, 3 de abril de 2017.

Número	Folha	Livro
1201	199	DIREX-ON-2016


Professor(a) Gustavo Zambenedetti,
Coordenador(a) do Projeto


Professora Elaine Maria dos Santos,
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

A aceitação deste certificado está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço:
<http://certificado.unicentro.br?id=http://certificado.unicentro.br?id=c87afe>



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Campus Santa Cruz: Rua Salvatore Renna, 875 - Cx. Postal 3910 - Fone (42) 3621-1000 - FAX 3621-1090 - 85015-430 - GUARAPUAVA - PR

Campus CEDETEG: Rua Símeão Camarogo Vieira de Sá, 05 - Fone/FAX (42) 3629-8100 - CEP 85.040-080 - GUARAPUAVA - PR

Campus de Irati: PR 153 - Km 07 - Riozinho - Cx. Postal, 21 - Fone (42) 3421-3000 - FAX (42) 3421-3067 - CEP 84.500-000 - IRATI - PR

Conferido a

CERTIFICADO

JAMILE DUTRA CORREIA

02ª.077.ª60-ªª

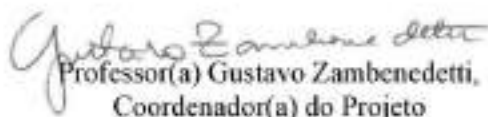
por ter participado como Apresentador(a) de Trabalho, trabalho intitulado **SÍNDROME DE SECKEL: UMA CONDIÇÃO GENÉTICA RARA CARACTERIZADA POR NANISMO IMPORTANTE, MICROCEFALIA, FÁSCIES TÍPICA E DÉFICIT INTELECTUAL**, no Evento de Extensão: **"III CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE MENTAL/VII CONGRESSO DE PSICOLOGIA DE REGIÃO CENTRO-SUL DO PARANÁ/II MOSTRA DE PRÁTICAS EM ATENÇÃO PSICOSSOCIAL"**, na modalidade Pôster, realizado no *Campus* Universitário de Irati, proposto pelo Departamento de Psicologia, DEPSI/I, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO.

Orientador(a): RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Coautor(es): ERNANI BOHRER DA ROSA, DANIELLE BERNARDI SILVEIRA, IVAN GONÇALVES DE ALMEIDA JÚNIOR, DANIEL LUCCAS ARENAS, ROSANA CARDOSO MANIQUE ROSA, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN

Guarapuava, 3 de abril de 2017.

Número	Folha	Livro
1205	199	DIREX-ON-2016


Professor(a) Gustavo Zambenedetti,
Coordenador(a) do Projeto


Professora Elaine Maria dos Santos,
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

A aceitação deste certificado está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço:
<http://certificado.unicentro.br/?id=http://certificado.unicentro.br/?id=e63721>



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Campus Santa Cruz: Rua Salvatore Renna, 875 - Cx. Postal 3010 - Fone (42) 3621-1000 - FAX 3621-1090 - 85015-430 - GUARAPUAVA - PR
Campus CEDETEQ: Rua Simeão Camarago Varela de Sa, 03 - Fone/FAX (42) 3629-8100 - CEP 85.040-060 - GUARAPUAVA - PR
Campus de Irati: PR 153 - Km 07 - Riozinho - Cx. Postal, 21 - Fone (42) 3421-3000 - FAX (42) 3421-3067 - CEP 84.500-000 - IRATI - PR

Conferido a

CERTIFICADO

ERNANI BOHRER DA ROSA

01^ª.762.*60-^{**}

por ter participado como Apresentador(a) de Trabalho, trabalho intitulado **ALTERAÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS EM INDIVÍDUOS COM A SÍNDROME DO CRIDU-CHAT**, no Evento de Extensão: **"III CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE MENTAL/VII CONGRESSO DE PSICOLOGIA DE REGIÃO CENTRO-SUL DO PARANÁ/MOSTRA DE PRÁTICAS EM ATENÇÃO PSICOSSOCIAL"**, na modalidade Pôster, realizado no *Campus* Universitário de Irati, proposto pelo Departamento de Psicologia, DEPSI/I, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO.

Orientador(a): RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Couator(es): DANIELLE BERNARDI SILVEIRA, JAMILE DUTRA CORREIA, ROBERTA ANDREJEW CAETANO, DANIEL KANAMI KURATANI, JÚLIA NIERO PÁFARO, FABIANA TABEGNA PIRES, MATHEUS HENRIQUE PASCHOALONI DE FREITAS, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN

Guarapuava, 3 de abril de 2017.

Número	Folha	Livro
1203	199	DIREX-ON-2016


Professor(a) Gustavo Zambenedetti,
Coordenador(a) do Projeto


Professora Elaine Maria dos Santos,
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

A aceitação deste certificado está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço:
<http://certificado.unicentro.br?id=http://certificado.unicentro.br?id=dea767>

CERTIFICADO



Certificamos que o trabalho instituído:

ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL; FREQUÊNCIA E TIPOS DE ANORMALIDADES DO TRATO RESPIRATÓRIO VERIFICADOS EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES AVALIADA EM UM PERÍODO DE MAIS DE 30 ANOS

do(s) autor(es) **OLÍVIA SORATO BEZERRA; RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA; ERNANI BOHRER DA ROSA; EDUARDO MORAIS EVERLING; DANIELLE BERNARDI SILVEIRA; JAMILE DUTRA CORREIA; VINÍCIUS DE SOUZA; GÉSSICA HAUBERT**, foi apresentado durante o XXXVIII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia, IX Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia e XIV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória, na forma de PÔSTER TEMÁTICO

Rio de Janeiro - RJ, 15 de outubro de 2016.


Dr. Renato Maciel
Presidente do SPP


Dr. Marcos Conde
Presidente do Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia


Dr. Paulo Zamboni
Presidente do Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória



CERTIFICADO



Certificamos que o trabalho intitulado:

QUILOTORAX CONGÊNITO SECUNDÁRIO A UM SEQUESTRO PULMONAR

do(s) autor(es) **CATARINE BENTA LOPES DOS SANTOS; ERNANI BOHRER DA ROSA; FERNANDA ALTMANN OLIVEIRA; DANIELLE BERNARDI SILVEIRA; JAMILE DUTRA CORREIA; PAULO VITOR ZILIO; ROSANA CARDOSO MANIQUE ROSA; RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA**, foi apresentado durante o XXXVIII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Toracologia, IX Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia e XIV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória, na forma de PÔSTER TEMÁTICO

Rio de Janeiro - RJ, 15 de outubro de 2016.


Dr. Renato Nabel
Presidente do SBPT


Dr. Marcos Conde
Presidente do Congresso Brasileiro de Pneumologia e Toracologia


Dr. Mauro Zamboni
Presidente do Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória



CERTIFICADO



Promovendo o Conhecimento
com Interatividade



Associação de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul
Estrada Parque Torquato Giuseppe Garibaldi, 1000/1000-000

Certificamos que o trabalho

Malformações extracardíacas entre pacientes com cardiopatias congênitas

dos autores

Catarine Benta Lopes dos Santos, Julia Santana Trombetta, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Jamile Dutra Correia, Ernani Bohrer da Rosa, Daniëlle Bernardi Silveira, Carolina Geitens Grapiglia, Simone Travi Canabarro, Roberta Waterkemper, Rafael Fabiano Machado Rosa

Foi apresentado na forma de POSTER

no CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL - SOCERGS 2016

no período de 19 a 21 de maio de 2016,

no Centro de Convenções Wish Serrano Resort & Convention - Gramado, Rio Grande do Sul.

Gustavo Glotz de Lima
Presidente da Sociedade de Cardiologia
do Estado do Rio Grande do Sul
SOCERGS 2015/2017

Ilmar Koehler
Presidente do SOCERGS 2016

Alexandre Schaan de Quadros
Coordenador de Temas Livres do SOCERGS 2016

XVI CONGRESSO SUL BRASILEIRO
DE MEDICINA INTENSIVA
V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva

Certificado

Certificamos que o trabalho intitulado

CUIDADOS COM PACIENTES EM OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO): RELATO DE CASO

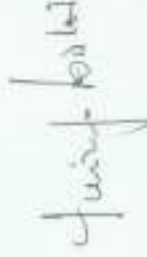
de autoria de Jamile Dutra Correia, Jaqueline Peitlimbert Fonseca, Alfany Silva Klein, Rita Catalina Aquino Caregnato, Gisele Pereira de Carvalho, Emerson Mathews Silva Laurencione, Emani Bohrer da Rosa, Daniëlle Bernardi Silveira, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa

foi apresentado como pôster no XVI Congresso Sul Brasileiro de Medicina Intensiva e V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva, realizado de 13 a 15 de agosto de 2015 no Hotel Dall'Onder, em Bento Gonçalves/RS.

Bento Gonçalves, 15 de agosto de 2015.



Dr. Wagner Nedel
Diretor Científico do SOTIRGS



Dr. Thiago Lisboa
Presidente do SOTIRGS

| Realização |



| Apoio Institucional |



XVI CONGRESSO SUL BRASILEIRO
DE MEDICINA INTENSIVA
V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva

Certificado

Certificamos que o trabalho intitulado

RELATO DE CASO: ENCEFALITE VIRAL CAUSADA POR HERPES VÍRUS (HSV) DO TIPO I

de autoria de

Jamile Dutra Correia, Marco Aurélio Grassi, Aildren Silva de Souza, Anderson de Santana da Silva, Rita Catalina Aquino Caregnato, Gisele Pereira de Carvalho, Daniéle Bernardi Silveira, Ernani Bohrer da Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa

foi apresentado como pôster no XVI Congresso Sul Brasileiro de Medicina Intensiva e V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva, realizado de 13 a 15 de agosto de 2015 no Hotel Dall'Onder, em Bento Gonçalves/RS.

Bento Gonçalves, 15 de agosto de 2015.



Dr. Wagner Medel
Diretor Científico da SOTIRGS



Dr. Thiago Lisboa
Presidente da SOTIRGS

| Realização |



| Apoio Institucional |



XVI CONGRESSO SUL BRASILEIRO
DE MEDICINA INTENSIVA
V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva

Certificado

Certificamos que o trabalho intitulado

CUIDADOS COM PACIENTES EM ISOLAMENTO DE CONTATO EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI): UM

RELATO DE CASO

de autoria de Jamile Dutra Correia, Allaney Silva Klein, Jaqueline Lopes da Rocha Santos, Rita Catalina Aquino Caregnato, Ariane Baptista Monteiro, Emerson Matheus Silva Laurençone, Emami Bohrer da Rosa, Daniëlle Bernardi Silveira, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa

foi apresentado como pôster no XVI Congresso Sul Brasileiro de Medicina Intensiva e V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva, realizado de 13 a 15 de agosto de 2015 no Hotel Dall'Onder, em Bento Gonçalves/RS.

Bento Gonçalves, 15 de agosto de 2015.



Dr. Wagner Nedel
Diretor Científico do SOTIRGS



Dr. Thiago Lisboa
Presidente do SOTIRGS

| Realização |



| Apoio Institucional |



XVI CONGRESSO SUL BRASILEIRO
DE MEDICINA INTENSIVA
V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva

Certificado

Certificamos que o trabalho intitulado

PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE RENAL EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA (UTIP): UM RELATO DE

CASO

de autoria de **Jamile Dutra Correia, Leticia Silva de Andrade, Daiane da Silva Gonçalves Veçossi, Simone Travi Canabarro, Roberta Waterkemper, Gisele Carvalho, Ernani Bohrer da Rosa, Daniëlle Bernardi Silveira, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa**

foi apresentado como pôster no XVI Congresso Sul Brasileiro de Medicina Intensiva e V Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva, realizado de 13 a 15 de agosto de 2015 no Hotel Dall'Onder, em Bento Gonçalves/RS.

Bento Gonçalves, 15 de agosto de 2015.



Dr. Wagner Nedel
Diretor Científico do SOTIRGS



Dr. Thiago Lisboa
Presidente do SOTIRGS

(Realização)



(Apoio Institucional)





SRS

Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA

IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

Certificamos que : Gêssica Haubert; Vinícius de Souza; Daniëlle Bernardi Silveira; Jamile Dutra Correia; Ernani Bohrer da Rosa; Jorge Alberto Bianchi Telles; Lionel Leitzke; Cristiane Kopacek; Luciana Amorim Beltrão; Rafael Fabiano Machado Rosa;

Participaram da XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: NECESSIDADE DA AVALIAÇÃO E MANEJO MULTIDISCIPLINAR EM CASOS DE MOSAICISMO 45,X/46,XY (DISGENESIA GONADAL MISTA)

Pelotas, 27 de junho de 2015.

Dra. Patricia Miranda do Lago
Presidente da SRS

Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia da SRS



Nestlé
Faz Bem



SRS

Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA

IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

Certificamos que : Jamile Dutra Correia; Ernani Bohrer da Rosa; Daniëlle Bernardi
Silveira; Gêssica Haubert; Vinicius de Souza; Simone Travi Canabarro; Roberta
Waterkemper; Amanda Cassales Vieira; Paulo Ricardo Gazzola Zen; Rafael Fabiano
Machado Rosa ;

*Participaram da XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-
RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de Junho de 2015,
no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade
de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: A IMPORTÂNCIA DO CUIDADO A NEONATOS
APRESENTANDO IMPORTANTE MICROGNATIA*

Pelotas, 27 de Junho de 2015.


Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente do SRS


Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia do SRS



Nestlé
Faz Bem



SRS

Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

Certificamos que : **Jamile Dutra Correia; Ernani Bohrer da Rosa; Daniëlle Bernardi Silveira; Géssica Haubert; Vinicius de Souza; Simone Travi Canabarro; Roberta Waterkemper; Cristian Pasqualito de Oliveira; Paulo Ricardo Gazzola Zen; Rafael Fabiano Machado Rosa ;**

Participaram da XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: CARDIOPATIA CONGÊNITA COMPLEXA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE EM NEONATOS

Pelotas, 27 de junho de 2015.


Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente do SRS


Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia do SRS



Nestlé
Faz Bem



SRS

Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal.
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

Certificamos que : Ernani Bohrer da Rosa; Daniëlle Bernardi Silveira; Jamile Dutra Correia;
Géssica Haubert ; Vinicius de Souza; Luciano Vieira Targa; Paulo Renato Krahl Fell;
André Campos da Cunha; Paulo Ricardo Gazzola Zen; Rafael Fabiano Machado Rosa ;

Participaram da XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: DIAGNÓSTICO FETAL DE ESTENOSE DE JUNÇÃO URETEROPÉLVICA: IMPORTÂNCIA PARA O MANEJO NEONATAL

Pelotas, 27 de junho de 2015.

Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente do SRS

Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia do SRS



Nestlé
Faz Bem



SRS

Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatría do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS




Certificado

Certificamos que : Vinícius de Souza; Géssica Haubert; Ernani Bohrer da Rosa; Daniéle Bernardi Silveira ; Jamille Dutra Correia; Rosilene da Silveira Betut; André Campos da Cunha; Victória Bernardes Guimarães; Paulo Ricardo Gazzola Zen; Rafael Fabiano Machado da Rosa;

Participaram da **XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL**, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: **DETECÇÃO PRÉ-NATAL DE HIPOSPÁDIA: IMPORTÂNCIA PARA A AVALIAÇÃO E MANEJO NEONATAL**

Pelotas, 27 de junho de 2015.


Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente da SRS


Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia SRS



Nestlé
Faz Bem



Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

Certificamos que : Ernani Bohrer da Rosa; Daniëlle Bernardi Silveira; Jamile Dutra Corrêia;
Gêssica Haubert ; Vinicius de Souza; Rosilene da Silveira Betat; Jorge Alberto Bianchi
Telles; Patrícia Petry; Paulo Ricardo Gazzola Zen; Rafael Fabiano Machado Rosa ;

*Participaram da XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: **DIAGNÓSTICO DE MASSA ADRENAL FETAL: UM DILEMA DIAGNÓSTICO E TERAPÉUTICO***

Pelotas, 27 de junho de 2015.


Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente do SRS


Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia do SRS





Associação de
Comitê de Neonatologia
da Sociedade de Pediatría do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 e 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

Certificamos que : Géssica Haubert; Vinícius de Souza; Daniëlle Bernardi Silveira; Jamille Dutra Correia; Ernani Bohrer da Rosa; Paulo Renato Krahl Fell; Cristine Dietrich; Elisa Pacheco Estima Correia; Paulo Ricardo Gazzola Zen; Rafael Fabiano Machado Rosa;

Participaram da XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: **RELATO DE UM RECEM-NASCIDO APRESENTANDO A FORMA AUTOSSÔMICA RECESSIVA DA OMODISPLASIA**

Pelotas, 27 de junho de 2015.


Dr. Patricia Miranda do Lago
Presidente de 1995


Dr. Rita de Cassia Silveira
Presidente de 2015





Realização do Comitê de Neonatologia
da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

Certificamos que : Vinicius de Souza; Géssica Haubert; Ernani Bohrer da Rosa; Daniëlle Bernardi Silveira ; Jamile Dutra Correia; Rosilene da Silveira Betat; André Campos da Cunha; Karen Lizeith Puma Liguini; Paulo Ricardo Gazzola Zen; RafaelFabiano Machado da Rosa;

*Participaram da XX JORNADA SUL-RIO-GRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Pôster: **IMPORTÂNCIA DA MEDIDA DO VOLUME DO TERATOMA SACROCOCCÍGEO NO PERÍODO PRÉ-NATAL PARA A DETERMINAÇÃO DO PROGNÓSTICO***

Pelotas, 27 de junho de 2015.


Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente do SRS


Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia do SRS





Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatria de Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS




Certificado

Certificamos que : Daniéle Bernardi Silveira; Ernani Bohrer da Rosa; Vinícius de Souza;
Janaina Borges Polli; Géssica Haubert; Victória Bernardes Guimarães; Jamile Dutra Correia;
Elisa Pacheco Estima Correia; Paulo Ricardo Gazzola Zeti; RafaelFabiano Machado Rosa;

Participaram da **XX JORNADA SUL-RIOGRANDENSE DE NEONATOLOGIA E IV ENCONTRO SUL-RIOGRANDENSE DE ENFERMAGEM NEONATAL**, ocorrido nos dias 25,26 e 27 de junho de 2015, no Auditório Dom Antonio Zattera- Campus I da Universidade Católica de Pelotas na cidade de Pelotas-RS na qualidade de autores do Póster: **CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: O QUANTO A ULTRASSONOGRAFIA OBSTÉTRICA DE ROTINA TEM SIDO ÚTIL NA SUA DETECÇÃO?**

Pelotas, 27 de junho de 2015.


Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente da SRS


Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia da SRS



XII JORNADA DE PSQUIATRIA DA APRS

CAMINHOS DA VULNERABILIDADE PATHWAYS OF VULNERABILITY

BRASIL / RIO GRANDE DO SUL / GRAMADO / 3 a 5 de Setembro de 2015



Organização



Apoio



Patrocinador



Patrocinador



Patrocinador



Patrocinador



Certificado

Certificamos que o trabalho

Nanismo importante de início pré-natal associado a déficit intelectual, microcefalia e fâscies característica: síndrome de Seckel

apresentado por

Daniel Luccas Arenas

de autoria de

Thayna Miranda da Silva, Victor Augusto Zaneti Maciel, Matheus Amaral Makrakis, Ernani Bohrer da Rosa, Danielle Bernardi Silveira, Jamile Dutra Correia, Ygor Arzeno Ferrão, Rafael Fabiano Machado Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen,

foi apresentado na forma de Pôster na XII Jornada de Psiquiatria da APRS, realizada entre os dias 03 e 05 de setembro de 2015, no Wish Serrano Resort & Convention em Gramado – RS – Brasil.

Gramado, 05 de setembro de 2015.

Rodrigo Grassi-Oliveira
Presidente Comissão Científica

Carlos Iglesias Saigado
Presidente da APRS

XII JORNADA DE PSIQUIATRIA DA APRS

CAMINHOS DA VULNERABILIDADE PATHWAYS OF VULNERABILITY
BRASIL / RIO GRANDE DO SUL / GRAMADO / 3 a 5 de Setembro de 2015



Certificado

Certificamos que o trabalho

Síndrome de Kabuki: uma condição genética rara caracterizada por déficit intelectual e achados faciais típicos

apresentado por
Daniel Luccas Arenas
de autoria de

Matheus Amaral Makrakis, Thayna Miranda da Silva, Victor Augusto Zanesi Maciel, Ernani Bohrer da Rosa, Danielle Bernardi Silveira, Jamile Dutra Correia, Luiza Emy Dorfman, Rafael Fabiano Machado Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen,

foi apresentado na forma de Pôster na XII Jornada de Psiquiatria da APRS, realizada entre os dias 03 e 05 de setembro de 2015, no Wish Serrano Resort & Convention em Gramado – RS – Brasil.

Gramado, 05 de setembro de 2015.

Rodrigo Grassi-Oliveira
Presidente Comissão Científica

Carlos Iglesias Solgado
Presidente da APRS

Organização



Instituição



Patrocinador



XII JORNADA DE PSIQUIATRIA DA APRS

CAMINHOS DA VULNERABILIDADE PATHWAYS OF VULNERABILITY

BRASIL / RIO GRANDE DO SUL / GRAMADO / 3 a 5 de Setembro de 2015



Certificado

Certificamos que o trabalho

Mucopolissacaridose do tipo III-C: um erro inato do metabolismo caracterizado por alterações cognitivas, neurológicas e comportamentais

apresentado por
Victor Augusto Zanesi Maciel
de autoria de

Matheus Amaral Makrakis, Thayna Miranda da Silva, Daniel Luccas Arenas, Emani Bohrer da Rosa, Daniele Bernardi Silveira, Jamile Dutra Correia, Ygor Arzeno Ferrão, Rafael Fabiano Machado Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen,

foi apresentado na forma de Pôster na XII Jornada de Psiquiatria da APRS, realizada entre os dias 03 e 05 de setembro de 2015, no Wish Serrano Resort & Convention em Gramado - RS - Brasil.

Gramado, 05 de setembro de 2015.

Rodrigo Grassi-Oliveira
Presidente Comissão Científica

Carina Iglesias Salgado
Presidente da APRS

XXV CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA

CERTIFICADO

Certificamos que os autores, **JULIANE NASCIMENTO DA SILVA, VICTÓRIA BERNARDES GUIMARÃES, LUCIANA AMORIM BELTRÃO, PATRÍCIA TREVISAN, VINÍCIUS FREITAS DE MATIOS, ERNANI BOHRER DA ROSA, DANIELLE BERNARDI SILVEIRA, RAFAEL FABLANO MACHADO ROSA, GIORGIO ADRIANO PASKULIN, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEEN**, participaram do "XXV Congresso Brasileiro de Genética Médica", realizado nos dias 12 a 15 de junho de 2013, em Florianópolis-SC, com o pôster **AVALIÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS EM GESTAÇÕES DE MÃES DE CRIANÇAS PORTADORAS DE CARDIOPATIA CONGÊNITA: DADOS EPIDEMIOLÓGICOS**

El Pereira

Elisana Tormar Pereira
Presidente do XXV Congresso Brasileiro de Genética Médica

Organização:



Realização:



Apoio:



Lorenia Schuler Faccini

Lorenia Schuler Faccini
Presidente da Sociedade Brasileira de Genética Médica



CERTIFICADO

4 e 5 de Novembro de 2016 - The Place Moinhos - Porto Alegre - RS

Certificamos que o trabalho

RELATO DE 2 CASOS ILUSTRANDO A ASSOCIAÇÃO ENTRE TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 13 (SÍNDROME DE PATAU) E PRÉ-ECLÂMPSIA

dos autores

Bibiana de Borba Telles, Jorge Alberto Bianchi Telles (HMIPV), Jamile Dutra Correia (UFCSPA), Ernani Bohrer da Rosa (UFCSPA), Daniëlle Bernardi Silveira (UFCSPA), Maurício Rouvel Nunes (UFCSPA), Rosana Cardoso Manique Rosa (UFCSPA), Tatiana Diehl Zen (UFCSPA), Paulo Ricardo Gazzola Zen (UFCSPA), Rafael Fabiano Machado Rosa (UFCSPA)

obteve **Menção Honrosa**, na categoria Pôster, da XII Jornada gaúcha de Ultrassonografia - JARGUS, realizada de 04 a 05 de novembro de 2016, no Centro de Eventos do The Place Moinhos.

Porto Alegre, 05 de novembro de 2016.



Dr. Jorge Bianchi Telles
Presidente da ARGUS





SPRS

Realização do **Comitê de Neonatologia**
da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

XX Jornada Sul-Rio-Grandense de
NEONATOLOGIA
IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal
25 a 27 de Junho de 2015 | PELOTAS | RS



Certificado

*Certificamos que o pôster: **CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: O QUANTO A ULTRASSONOGRAFIA OBSTÉTRICA DE ROTINA TEM SIDO ÚTIL NA SUA DETECÇÃO?** apresentado por **DANIÉLLE BERNARDI SILVEIRA**, de autoria de: **Daniélle Bernardi Silveira, Ernani Bohrer da Rosa, Vinicius de Souza, Janaina Borges Polli, Géssica Haubert, Victória Bernardes Guimarães, Jamile Dutra Correia, Elisa Pacheco Estima Correia, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa** foi premiado com o **Primeiro Lugar** na categoria enfermagem nos Temas Livres apresentados na **XX Jornada Sul-Rio-Grandense de Neonatologia e IV Encontro Sul-Rio-Grandense de Enfermagem Neonatal** nos dias **25, 26 e 27 de junho de 2015** no **Campus I - UCPEL**, na cidade de **Pelotas**.*

Pelotas, 27 de junho de 2015.

Dra. Patrícia Miranda do Lago
Presidente da SPRS

Dra. Rita de Cassia Silveira
Presidente do Comitê de Neonatologia da SPRS



Nestlé

Faz Bem



Letter to the Editor

Congenital heart disease in Southern Brazil: Potential impact and prevention



Juliane Nascimento da Silva ^a, Patrícia Trevisan ^a, Victória Bernardes Guimarães ^b, Tatiana Diehl Zen ^a,
Ermani Bohrer da Rosa ^c, Daniëlle Bernardi Silveira ^a, Marileila Varella-Garcia ^d, Giorgio Adriano Paskulin ^{a,e},
Rafael Fabiano Machado Rosa ^{a,f,g}, Paulo Ricardo Gazzola Zen ^{a,c,h}

^a Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), RS, Brazil

^b Graduation in Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), RS, Brazil

^c Graduation in Nursing, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), RS, Brazil

^d School of Medicine, Division of Medical Oncology, University of Colorado Denver, CO, USA

^e Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brazil

^f Clinical Genetics, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 October 2014

Accepted 20 October 2014

Available online xxxxx

Keywords:

Congenital heart defects

Karyotype

Pregnancy

Drugs

Teratogens

Prevention

Congenital heart defects (CHDs) represent the most frequently observed malformation at birth and are the leading causes of death from congenital defects [1]. This condition represents an important cause of admissions and mortality of patients treated in pediatric intensive care units [2]. CHDs are the main cause of death in the first year of life, and the more severe forms correspond to about 20% of neonatal deaths [1, 3]. Thus, CHDs still represent a greater public health problem not only in Brazil but also worldwide.

Despite the frequency and relevance of CHDs, its etiology is still poorly understood [4]. However, gestational exposures to teratogenic substances that affect the development of fetal heart represent a significant known cause [5]. Thus, the aim of this study was to evaluate the potential impact of the use of medicines and abuse substances during gestation of women with children with CHDs in Southern Brazil. This study was approved by the Ethics Committees in Research of the Hospital and the University.

For our analysis, we evaluated the same patients of the study developed by Zen et al. [6], which analyzed the gestational and family risk factors for CHDs in a sample of 302 patients hospitalized for the first time in a cardiac pediatric intensive care unit from Southern Brazil. They compare the data with 303 controls (patients without clinical evidence of CHDs hospitalized in the same intensive care unit). Patients with chromosomal abnormalities detected through high-resolution karyotyping were excluded. Thus, the final sample consisted of 250 patients with CHDs. They verified after analysis using logistic regression that the use of anti-hypertensive medication ($n = 18$), antibiotics ($n = 32$) and alcohol ($n = 20$) in the first trimester of pregnancy were statically associated to CHD [6]. Seven patients presented more than one exposition. Thus, we would verify that in 63 cases from the total sample (20.9%) of the CHDs would be related to the usage of these medicines and substances, and thus could be potentially prevented if the exposure had not occurred. Interestingly, this ratio is much higher than that described in the literature of etiological association between teratogen exposition during pregnancy and occurrence of CHDs (this correspond to around 2%) [7]. We believe that this high frequency may be related to certain factors, such as self-medication and the easy obtainment of non-prescription drugs, which are common in Brazil. This result also helps to highlight the impact of the use of teratogenic agents during pregnancy over the etiology of CHDs.

The frequency described in literature of CHDs considered severe such as those of our sample is 3–4 cases per 1000 live births [6,8]. If we applied this frequency to Rio Grande do Sul in 2005, when according to the Information Service of Live Births (SINASC) there were 147,199 births in the state, we would estimate that it may have occurred at the birth of about 515 patients with CHDs of this type. If the values found in our study reflect this state's population, we would see that, if the usage of medicines and abuse substances were avoided, this action could potentially prevent the birth of 108 children with CHDs. We believe that this value would present important implications, not only on the costs and demands involved with public health but also on emotional exhaustion of the involved health teams and families. In our state, the majority of pediatric intensive care units is overloaded and has no professionals and equipment for the differential diagnosis of CHDs or

* Corresponding author at: Clinical Genetics – UFCSA/CHSCPA, Rua Sarmento Leite,

245-403, CEP: 90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail address: paskulin@ufcsa.edu.br (P.R.G. Zen).

even conditions for the surgical treatment of patients with CHD [7]. Furthermore, according to the data of 2002, the deficit of heart surgery for CHDs in Brazil is around 65% [9].

The frequency and potential impact associated to alcohol usage is noteworthy. Several studies have described a wide range of teratogenic effects associated to alcohol consumption during pregnancy, including the occurrence of CHDs [1]. Some authors have also emphasized the impact of prevention of alcohol consumption during pregnancy in the occurrence of mental retardation [10]. We believe, based on these data, that this could also be potentially extended to CHDs.

We believe that education programs for both patients and healthcare professionals (including physicians) would be important in order to optimize the usage of medicines during pregnancy and raise awareness about the potential risks associated to the exposure to them and to different abuse substances. All these different actions could help in the prevention of CHDs, a condition considered a true public health problem not only in our country but also worldwide.

Financial supports

None.

Conflict of interests

None.

References

- [1] K.J. Jenkins, A. Correa, J.A. Teimlein, et al., Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge, *Circulation* 115 (2007) 2995–3014.
- [2] D. Kapil, A. Bagga, The profile and outcome of patients admitted to a pediatric intensive care unit, *Indian J. Pediatr.* 60 (1993) 5–10.
- [3] G. Acharya, V. Sivas, J.M. Maltas, et al., Major congenital heart disease in Northern Norway: shortenings of pre- and postnatal diagnosis, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 83 (2004) 1124–1129.
- [4] J.A. Harris, C. Francannet, P. Pradat, et al., The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations, *Pediatr. Cardiol.* 24 (2003) 222–235.
- [5] R. Kušienė, V. Dulskienė, Selected environmental risk factors and congenital heart defects, *Medicina (Kaunas)* 44 (2008) 827–832.
- [6] T.D. Zes, R.F. Rosa, P.R. Zes, et al., Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in Southern Brazil, *Pediatr. Int.* 53 (2011) 551–557.
- [7] L.L. Hageman, P. Zielinsky, Rastreamento populacional de anomalias cardíacas fetais por ecocardiografia pré-natal em gestações de baixo risco no município de Porto Alegre, *Arq. Bras. Cardiol.* 82 (2004) 313–319.
- [8] A.C. Pereira, R.F.R. Cordeiro, G.F. Mota, et al., High specificity PCR screening for 22q11.2 microdeletion in three different ethnic groups, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 36 (2003) 1359–1365.
- [9] V.C. Pinto Jr., C.V. Deber, F.S. Salfum, et al., Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil, *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 19 (2004) 3–6.
- [10] C. Lupton, I. Broad, R. Harwood, Cost of fetal alcohol spectrum disorders, *Am. J. Med. Genet. C 127C* (2004) 42–50.

Accepted Manuscript

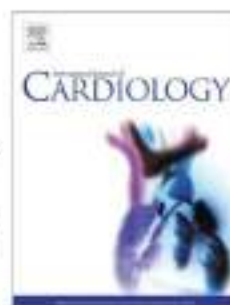
Major Extracardiac Malformations among patients with congenital heart defects

Jamile Dutra Correia, Ernani Bohrer da Rosa, Daniéle Bernardi Silveira, Carolina Geitens Grapiglia, Simone Travi Canabarro, Roberta Waterkemper, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa

PII: S0167-5273(16)30542-3
DOI: [doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.120](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.120)
Reference: IJCA 22249

To appear in: *International Journal of Cardiology*

Received date: 15 February 2016
Accepted date: 19 March 2016



Please cite this article as: Correia Jamile Dutra, da Rosa Ernani Bohrer, Silveira Daniéle Bernardi, Grapiglia Carolina Geitens, Canabarro Simone Travi, Waterkemper Roberta, Zen Paulo Ricardo Gazzola, Rosa Rafael Fabiano Machado, Major Extracardiac Malformations among patients with congenital heart defects, *International Journal of Cardiology* (2016), doi: [10.1016/j.ijcard.2016.03.120](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.120)

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Major Extracardiac Malformations among Patients with Congenital Heart Defects

Jamile Dutra Correia^a, Emani Bohrer da Rosa^a, Daniëlle Bernardi Silveira^a, Carolina Geitens Grapiglia^b, Simone Travi Canabarro^c, Roberta Waterkemper^c, Paulo Ricardo Gazzola Zen^{a,d,e}, Rafael Fabiano Machado Rosa^{a,e,g}.

^aGraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

^bGraduation in Nursing, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

^cDepartment of Nursing, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

^dGraduate Program in Biosciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

^eClinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brazil.

Financial support: none

Conflict of interests: none

Corresponding author:

Rafael Fabiano Machado Rosa

Clinical Genetics – UFCSPA/CHSCPA

Rua Sarmiento Leite, 245 / 403

CEP: 90050-170 Porto Alegre - RS – Brazil

Fax: 55-51-33038810 Phone: 55-51-33038771

E-mail: rfmrosa@gmail.com

Key-words: congenital heart defects; major extracardiac malformations; septal defects; ventricular septal defects; central nervous system; brain ultrasound.

Short Title: Correia et al. (2016). Major extracardiac malformations and heart defects

Congenital heart defects (CHDs) are the most common malformations observed at birth, with an incidence of 4-19:1,000 live births [1]. They present a great impact on child morbidity and mortality, causing high costs to health care systems. According to DATASUS, from May 2013 to May 2014, 12,647 patients from 0 to 19 years with CHDs were hospitalized in Brazil, being spent USD 25,735,804.36 in health services [2].

Congenital heart disease may be associated with extracardiac malformations (EMs), increasing morbidity and mortality, and making cardiac surgery a risk. Therefore, it is essential to provide data about the frequency and types of EMs and how they can influence therapeutic strategies for treating children with CHD [1].

Thus, the aim of this study was to identify the frequency and types of major extracardiac malformations (MEMs) among patients with CHDs, as well as possible associations. It was evaluated 343 patients hospitalized for the first time in a cardiac and pediatric intensive care unit of a reference hospital from Southern Brazil, during the period of one year and seven months. Patients were consecutively and prospectively assessed. Many patients included in our sample were previously described in studies developed by Zen et al. [3] and Rosa et al. [4].

It was considered EMs those that fit the major type at classification suggested by Czeizel [5], i.e., those that could cause the patient's death or a significant physical limitation that require treatment. The syndromic aspect was defined based solely on physical examination by a medical geneticist, taking into account both quantitatives (number of dysmorphisms) and qualitatives data (type and pattern of dysmorphic

features). The cardiac diagnosis was obtained by echocardiographic studies, being often confirmed by surgery and/or cardiac catheterization. CHDs were divided according to the classification of Botto et al. [6] and in cyanotic and complex defects, following classic patterns.

Data processing was carried out by creating a database in Microsoft Excel 2010 and Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows. For analysis, Fisher's exact test and chi-square test were used. P values <0.05 were considered statistically significant. The study was approved by the Ethics Research Committee of the Hospital.

From the 343 patients with CHD who composed our sample, mostly were male (53.1%) and eurodescendant (80.2%), ages ranging from 1 to 5318 days (median of 213 days). Regarding origin, 192 patients (56%) came from interior of the Rio Grande do Sul State. The main reason for hospitalization was to performance of cardiac surgery (67.6%), followed by cardiac evaluation (10.5%) and catheterization (9%). The main group of CHD observed was the septal (28.3%), followed by outflow tract defects (22.2%) (Table 1). Regarding type of CHD, ventricular septal defect (15.2%), atrial septal defect (13.1%), and tetralogy of Fallot (11.7%) were the most frequent defects. Most CHDs were acyanotic (63%) and non-complex (63.6%).

Forty five patients (13.1%) presented MEMs. The most affected systems were the urinary system (5.3%), followed by musculoskeletal (2.9%) and central nervous (2.9%) systems (Tables 1 and 2). The number of MEMs by patient ranged from 0 to 4 (mean of 0.2). The majority of patients (80%) presented MEMs only detected by complementary radiological exams (only 18 patients had defects identified through physical examination).

One hundred patients (29.2%) were classified as syndromic and 56 (16.3%) presented a karyotypical abnormality (Table 2). The main chromosomal alteration verified was trisomy 21 (87.5%). Syndromic aspect was associated to the presence of atrioventricular septal defect ($P < 0.0001$) and septal defects ($P = 0.048$), in special

ventricular septal defects ($P= 0.020$). Abnormal karyotype was related to the presence of atrioventricular septal defect ($P< 0.0001$) and ventricular septal defects ($P= 0.012$).

We did not verify an association between a specific group of CHDs and the presence of MEMs. Despite this, patients with septal defects had more MEMs involving specifically the central nervous system ($P= 0.034$). As for the type of CHD, patients with ventricular septal defect had significantly more MEMs than other types ($P= 0.003$), especially affecting the central nervous system ($P= 0.001$). It was verified an association between syndromic aspect and presence of MEMs ($P< 0.0001$). This relationship happened with defects specifically affecting central nervous system ($P< 0.0001$), face and neck ($P= 0.001$) and musculoskeletal system ($P= 0.001$).

According to the literature, EMs have been described in 7 to 50% of CHD patients [1], and in our study this frequency was 13.7%. These differences may be explained, at least in part, by the profile of the samples, which are very heterogeneous, both in relation to sample sizes as form of EM evaluation.

In our study, the most affected system by MEMs was the urinary tract (6.1%), being the pyelocalyceal dilatation the most common malformation. These findings are in accordance with several studies described in literature [1,7,8]. It is noteworthy in our sample the association verified between central nervous system abnormalities (the second most affected system) and septal defects, more specifically ventricular septal defects. We believe that this finding may be related to the association observe between these CHDs and the syndromic aspect. It is known that EMs are related to genetic syndromes, including chromosomal ones [9]. However, it is noteworthy in our study that the presence of MEMs was only linked to the syndromic aspect and not to the presence of a chromosomal abnormality, indicating that many non-chromosomal syndromes frequently occur with presence of these defects. From all patients with trisomy 21, the main chromosomal alteration verified in our sample (87.5%), only 12.2% had a MEM. This result also highlights the importance of the physical examination performed by a clinical geneticist or other trained health professional in dysmorphology.

Most patients with a MEM from our sample (80%) presented at least one defect only detected through complementary radiological exams. This finding also stands out the importance of the screening through brain and abdominal ultrasound of this population, an approach suggested by some authors [4,10]. Based on our findings, patients with septal defects, especially ventricular septal defects presenting a syndromic aspect, may be the most benefited with this approach.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

- [1] R. C. M. Rosa, R. F. M. Rosa, P. R. G. Zen and A. G. Paskulin, Congenital heart defects and extracardiac malformations, *Rev Paul Pediatr.* 31(2013) 234-51.
- [2] Ministério da Saúde (BR). Centro de Tecnologia de Informações e Serviços do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados de maio de 2013 até maio de 2014. Brasil [Internet]. – retirado em 20 de Outubro de 2014. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>
- [3] T. D. Zen, R. F. Rosa, P. R. Zen, P. Trevisan, A. P. da Silva, C. P. Ricachinevsky, G. A. Paskulin, Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil, *Pediatr Int.* 53(2011) 551-7.
- [4] R. C. M. Rosa, R. F. M. Rosa, J. A. M. Flores, E. Golendziner, C. A. V. D. Oliveira, M. Varella-Garcia et al, Malformations detected by abdominal ultrasound in children with congenital heart disease, *Arq Bras Cardiol.* 99(2012), 1092-99.
- [5] A. E. Czeizel, Birth defects are preventable, *Int J Med Sci.* 2 (2005), 91-2.
- [6] L. D. Botto, A. Correa and J. D. Erickson, Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects, *Pediatrics.* 107 (2001) E32.

- [7] S. Göçer, T. Ince, G. Kale, Z. Akçören, S. Ozkutlu, B. Talim et al, Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies, Turk J Pediatr. 47(2005), 159-66.
- [8] M. Wojtalik, W. Mrówczyński, J. Henschke, K. Wronecki, A. Siwinska, M. Piaszczyński, M. et al, Congenital heart defect with associated malformations in children, J Pediatr Surg. 40(2005) 1675-80.
- [9] B. Marino and M. C. Digilio, Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype, Cardiovasc Pathol. 9 (2000) 303-15.
- [10] J. H. Gonzalez, G. S. Shiarali, A. M. Atz, S. N. Taylor, G. A. Forbus, S. C. Zyblewski et al, Universal screening for extracardiac abnormalities in neonates with congenital heart disease, Pediatr Cardiol. 30 (2009) 269-73.

Table 1. Extracardiac malformations verified according to congenital heart defects classified by Botto et al. [6].

Extracardiac malformations (Systems and types)	Group (N)											Total %
	H	C/L/T	OTDs	AVSDs	TAPVR	EA	RODs	LODs	SDs	PDA	OMHDs	
Central Nervous System	1	-	1	1	-	-	-	-	6	1	-	10 (2.9)
Dilated ventricles	1	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	4
Coprus callosum agenesis	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2
Dandy-Walker malformation	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2
Brain hypoplasia	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Hydrocephalus	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Myelomeningocele	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Arnold-Chiari malformation	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Face and Neck	-	-	2	1	-	-	-	1	3	-	-	7 (2)
Laryngo-tracheomalacia	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	2
Anterior laryngeal web	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Eye(s) coloboma	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Cleft lip	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Cleft palate	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Choanal atresia	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Urinary tract	-	-	5	3	-	1	3	2	3	1	-	18 (5.3)
Pyelocalyceal dilatation	-	-	4	1	-	-	3	-	2	2	-	12
Pyelocalyceal duplication	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Multicystic kidney	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2
Renal cyst	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	2
Renal agenesis	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Hypoplastic kidney	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Ectopic kidney	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Genital system	-	-	1	-	-	-	-	1	2	-	-	4 (1.2)
Hypocapdia	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	2

Cryptorchidism	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	2
Gastrointestinal tract	-	-	-	-	-	-	1	1	3	1	-	6 (1.8)
Esophageal atresia	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	2
Multiseptate gallbladder	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Duodenal stenosis	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Imperforate anus	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Anteriorized anus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Abdomen	2	-	1	1	-	-	-	-	2	-	-	8 (1.8)
Inguinal hernia	-	-	1	1	-	-	-	-	2	-	-	4
Abdominal situs inversus	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Thorax	2	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	5 (1.5)
Thoracic situs inversus	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Tracheoesophageal fistula	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Thymic agenesis	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Bronchomalacia	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Musculoskeletal system	-	-	1	-	1	1	2	3	2	-	-	10 (2.9)
Vertebral abnormalities	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	4
Rib anomalies	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	3
Radial agenesis	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	2
Congenital hip dislocation	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2
Thumb agenesis	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Scoliosis	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Club feet	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Total (Patients)	6	1	76	40	9	4	34	52	97	13	9	343 (100)

H: Heterotaxia; C(L)T: Corrected (L) transposition; OTDs: Outflow tract defects; AVSDs: Atrioventricular septal defect; TAPVR: Total anomalous pulmonary venous reflux; EA: Ebstein anomaly; RODs: Right obstructive defects; LODs: Left obstructive defects; SDs: Septal defects; PDA: Patent ductus arteriosus; OMHDs: Other major heart defects.

Table 2. Extracardiac malformations classified according to the presence of syndromic aspect and abnormal karyotype.

Extracardiac Malformation	Syndromic Aspect		Abnormal Karyotype		Total N (%)
	Yes N	No N	Yes N	No N	
Central Nervous System	9	1	3	7	10 (2.9)
<i>Dilated ventricles</i>	3	1	1	3	4
<i>Corpus callosum agenesis</i>	2	-	1	1	2
<i>Dandy-Walker malformation</i>	2	-	-	2	2
<i>Brain hypoplasia</i>	1	-	1	-	1
<i>Hydrocephalus</i>	1	-	1	1	1
<i>Myelomeningocele</i>	1	-	-	1	1
<i>Arnold-Chiari malformation</i>	1	-	-	1	1
Face and Neck	7	-	2	7	7 (2)
<i>Laryngo/tracheomalacia</i>	3	-	1	2	3
<i>Anterior laryngeal web</i>	1	-	-	1	1
<i> eyelid coloboma</i>	1	-	-	1	1
<i>Cleft lip</i>	1	-	-	1	1
<i>Cleft palate</i>	1	-	-	1	1
<i>Choanal atresia</i>	1	-	1	-	1
Urinary tract	9	9	3	15	18 (5.3)
<i>Pyelocalyceal dilatation</i>	6	5	2	9	11
<i>Pyelocalyceal duplication</i>	1	1	-	2	2
<i>Multicystic kidney</i>	2	-	-	2	2
<i>Renal cyst</i>	2	-	1	1	2
<i>Renal agenesis</i>	-	1	-	1	1
<i>Hypoplastic kidney</i>	-	1	-	1	1
<i>Ectopic kidney</i>	-	1	-	1	1
Genital System	3	1	-	4	4 (1.2)
<i>Hypospadia</i>	2	-	-	2	2
<i>Cryptorchidism</i>	1	1	-	2	2
Gastrointestinal Tract	4	2	1	5	6 (1.8)
<i>Esophageal atresia</i>	1	1	-	2	2
<i>Multi-septate gallbladder</i>	1	-	-	1	1
<i>Duodenal stenosis</i>	1	-	1	-	1
<i>Imperforate anus</i>	-	1	-	1	1
<i>Anteriorized anus</i>	1	-	-	1	1
Abdomen	3	3	-	6	6 (1.8)
<i>Inguinal hernia</i>	2	2	-	4	4
<i>Abdominal situs inversus</i>	1	1	-	2	2
Thorax	3	2	1	4	5 (1.5)
<i>Thoracic situs inversus</i>	1	1	-	2	2
<i>Tracheoesophageal fistula</i>	1	-	-	1	1
<i>Thymic agenesis</i>	-	1	-	1	1
<i>Bronchiomalacia</i>	1	-	1	-	1
Musculoskeletal system	8	2	1	9	10 (2.9)
<i>Vertebral abnormalities</i>	3	1	-	4	4
<i>Rib anomalies</i>	3	-	-	3	3
<i>Radial agenesis</i>	2	-	1	1	2
<i>Congenital hip dislocation</i>	2	-	1	1	2
<i>Thumb agenesis</i>	1	-	1	-	1
<i>Scotiasis</i>	-	1	-	1	1

<i>Club fees</i>	1	-	-	1	1
<i>Total</i>	100	243	56	287	343 (100)

ACCEPTED MANUSCRIPT

Nasoethmoidal Meningocele in a Child Presenting Bilateral Congenital Cystic Adenomatoid Malformation: Evidence for a New Entity or Consequence of Gestational Exposures?

Ermani B. da Rosa¹, Daniéle B. Silveira¹, Laís G. Tsugami², Nathan L. Bellé²,
Izabelle O. Matos³, Luciano V. Targa⁴, Rosilene da S. Betat³, André C. da Cunha⁵,
Rolando A.R. Villacis⁶, Sílvia R. Rogatto^{6,7}, Luiza E. Dorfman¹, Rafael F. M. Rosa^{1,8,9}, and
Paulo R.G. Zen^{1,8}

Background: Nasoethmoidal meningocele is considered an uncommon type of cephalocele, and congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) is a rare lung disorder characterized by overgrowth of the terminal bronchioles. **Case:** We report the unusual association between a nasoethmoidal meningocele and CCAM type II in a fetus exposed to valproic acid and misoprostol. The mother was an 18-year-old woman on her first pregnancy. She had a history of absence seizures since she was 3 years old. She took valproic acid from the beginning of the gestation until the end of the third month. At the end of the third month, she attempted interruption of her pregnancy using misoprostol. The fetal nasoethmoidal meningocele and CCAM type II were identified through morphological ultrasound examination and magnetic resonance imaging. A genome-wide study detected one copy number variation classified as rare, entirely contained into the *SPMTAD* gene. However, it does not seem to be associated to the clinical findings of the patient. **Conclusion:** To our knowledge, this is only one case reported in the

literature showing the same association between a nasoethmoidal meningocele and CCAM. Thus, the malformations observed in our patient may be related to the gestational exposures. Also, we cannot rule out that the patient may present the same condition characterized by a cephalocele and CCAM described by some authors, or even an undescribed entity, because some hallmark features, such as a lynggal atresia and limb defects, were not observed in our case. Further reports will be very important to better understand the associations described in our study.

Birth Defects Research (Part A) 106:225–231, 2016.
© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: nasoethmoidal meningocele; congenital cystic adenomatoid malformation; prenatal diagnosis; valproic acid; misoprostol

Introduction

Cephalocele is defined as a congenital defect of the skull observed in 1 : 5,000 to 10,000 births (Hunter, 1984). The protrusion in the cephalocele usually occurs at the cranium midline and is covered by an intact skin or thin epithelium (Stevenson and Hall, 2006). When there is brain content inside the herniated sac through the skull defect, it is called an encephalocele. However, when there is meninges herniation, without brain content, the defect is referred to as a

cranial meningocele. A nasoethmoidal meningocele is defined as the cranial meningocele that emerges above the nasal bones (Stevenson and Hall, 2006).

Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) consists of a rare lung disorder characterized by overgrowth of the terminal bronchioles, resulting in cysts of varying sizes and alveoli deficiency (Koidar et al., 2001). Its estimated incidence is 1: 25,000 to 35,000 births. CCAM corresponds to 95% of cystic lung diseases, occurring with an equal frequency in both lungs, with a slight predominance of the upper lobes (Farrugia et al., 2008). Currently, the used CCAM classification is the one proposed by Stocker et al. (1978), which subdivides the condition into three morphologically distinct types. The CCAM type I is characterized by cysts larger than 2 cm in diameter, having permeable alveoli; type II has smaller cysts mixed with adenomatous areas, and type III is rare and characterized by completely adenomatous compact injury. Types II and III usually have extensive lesions and carry an unfavorable prognosis (Laje and Lachty, 2008).

In the present study, we report the unusual association between a nasoethmoidal meningocele and CCAM type II in a child whose diagnosis was performed during the prenatal period in a pregnancy exposed to teratogenic drugs.

Case Report

The mother was an 18-year-old woman on her first pregnancy. She was referred at 27 weeks and 5 days due to

¹Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil

²Graduation in Medicine, UFCSPA, RS, Brazil

³Pediatrics, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), RS, Brazil

⁴Radiology, HMIPV, and Tomocírculo, RS, Brazil

⁵Fetal Medicine, HMIPV, RS, Brazil

⁶Neogene Laboratory, Research Center (CPE), AC Camargo Cancer Center, SP, Brazil

⁷Department of Urology, School of Medicine, UNESP – São Paulo State University, SP, Brazil

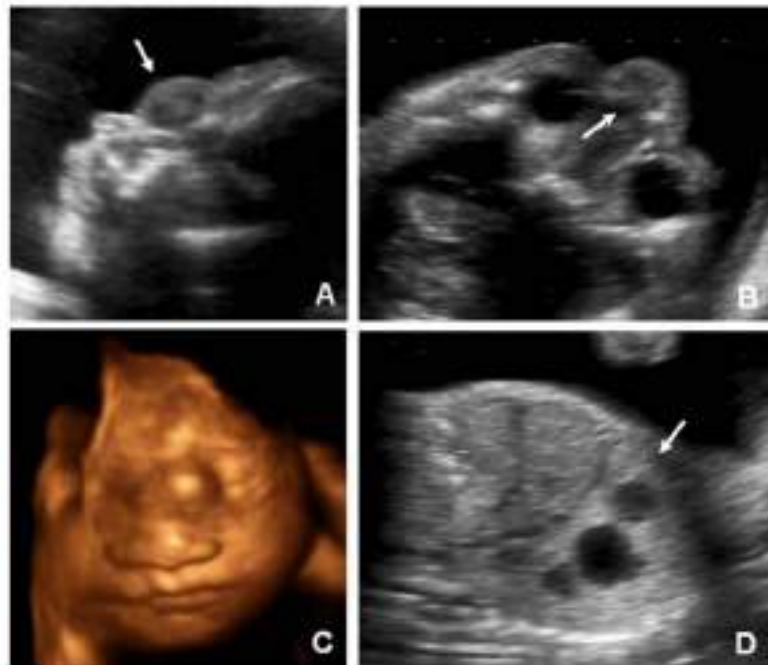
⁸Clinical Genetics, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brazil

⁹Clinical Genetics, HMIPV, RS, Brazil

*Correspondence to: Paulo Ricardo Gazzola Zen, Clinical Genetics – UFCSPA/CHSCPA, Rua Sarmiento Leite, 245/403, CEP. 90060-170 Porto Alegre - RS - Brazil. E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

Published online 2 March 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/bdrb.22945

FIGURE 1. Morphological and three-dimensional fetal ultrasound examinations performed at 21 weeks, showing the presence of a bulging above the nasal region (A-C) and anechoic circular images in the base of the right lung (D).



fetal malformations. She had a history of absence seizures since she was 5 years old. She took valproic acid (250 mg daily) from the beginning of the gestation until the end of the third month. Later, she took carbamazepine (200 mg three times daily) until the end of the pregnancy. At the end of the third month, the patient attempted to interrupt her pregnancy using misoprostol (two tablets of 200 µg orally and three vaginally). A small vaginal bleeding was noted within the first 24 hr after medication use. Supplementation with folic acid was not performed. She smoked approximately 4 cigarettes daily and drank alcohol occasionally during pregnancy (mostly beer and vodka until the third month). Her husband was a 31-year-old healthy and nonconsanguineous man. There were no family reports of individuals with malformations or genetic diseases.

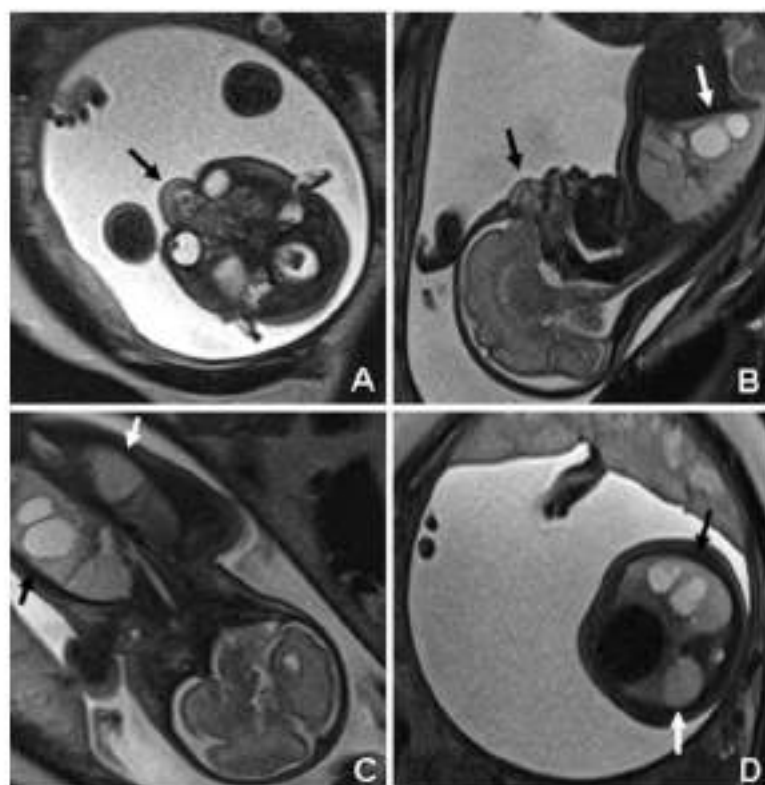
A morphological fetal ultrasound examination performed at 21 weeks of gestation showed the presence of a bulging above the nasal region and two anechoic circular images measuring, respectively, 1.3×1.47 and 1.02×0.93 cm in the right lung base (Fig. 1). At 28 weeks of gestation, another ultrasound examination revealed the presence of polyhydramnios. Pulmonary findings were consistent with the diagnosis of CCAM. Fetal echocardiography with Doppler was normal. The fetal MRI disclosed polyhydramnios and image compatible with a nasoethmoidal meningocele. There was only meninges herniation

through the skull defect. Micrognathia was also noted. The right lung was apparently enlarged and dense with multiple cysts in the middle lobe (the largest measuring 1.9 cm). The left lower lobe presented the same signal intensity and some cysts inside (up to 0.4 cm in diameter). Pulmonary findings were consistent with bilateral CCAM (Fig. 2). At 31 weeks, the patient underwent amniocentesis revealing a normal karyotype (46,XY).

The child, a male, was born at term through cesarean section, weighing 3475 g, measuring 51 cm, with a head circumference of 33 cm, chest circumference of 33 cm and Apgar scores of 6 at 1 min and 9 at 5 min, respectively. He presented early respiratory dysfunction and need for oxygen and intensive care unit hospitalization. Chest radiography showed blistering in the right lung and left hemithorax opacification. At physical examination, a mass in the interorbital region, an overfolded helix, and a hemangioma in the lumbosacral region were observed (Fig. 3).

Radiographic evaluation of the spine and abdominal ultrasound were normal. Brain ultrasound showed a nasoethmoidal meningocele. At 4 days of life, the patient underwent chest computed tomography which disclosed a heterogeneous area with multiple cystic images in the lower lobe and posterior segment of the upper lobe of the right lung as well, and small heterogeneous areas with cystic images in the lower lobe of the left lung (Fig. 4). Newborn screening was normal.

FIGURE 2. Fetal magnetic resonance imaging showing the nasothoracic meningocele (A,B) and the bilateral congenital cystic adenomatoid malformation (C,D) (arrows).



At 9 days of age, he underwent brain MRI that revealed the presence of a skull defect above the nasal bones with meninges herniation but no brain content, compatible with a nasothoracic meningocele. There was also a large arachnoid cyst in the left frontal region associated with hypoplasia of the frontal and temporal lobes. The patient was discharged at 11 days of life.

At 2 months of age, he smiled and supported his head. He presented varicella at 3 months of life. He did not present any respiratory symptoms during his first 6 months of life. The parents denied the occurrence of pneumonia or other respiratory tract infections. Ophthalmologic evaluation showed significant hyperopia in both eyes and astigmatism of the left eye.

A genome-wide study from peripheral blood genomic DNA using CytoScan HD Array (Affymetrix, Santa Clara, CA) was performed according to the manufacturer's recommendations. Data were visualized and analyzed with Chromosome Analysis Suite (ChAS) software v. 2.1 (Affymetrix, NetAffx Build 33 - hg19). It was considered as significant when at least 50 and 25 consecutive markers were altered to call a gain and loss, respectively. The

detected copy number variations (CNVs) were compared with those present in an Affymetrix database (1038 healthy individuals) evaluated by the same platform. Rare CNVs, described in less than 1% of the reference population, were evaluated in details. Sixteen CNVs (with only 1 classified as rare) were observed. This novel heterozygous germline deletion mapped onto 4q28.1 and spanned 59,317 kb (123,944,066-124,003,383, hg19). The CNV was entirely included into the *SPIT45* gene and involved exons 11-13 (Fig. 5).

Discussion

To the best of our knowledge, there is only one case describing the association between a cephalocele and CCAM as observed in our patient. Machin et al. (1987) reported a fetus that presented an encephalocele and CCAM associated to laryngeal atresia, flexion deformities of the wrist and hips, bilateral syndactyly and camptodactyly, and horseshoe kidney. It is noteworthy that Kalache et al. (2001) described a fetus that also had an encephalocele associated with laryngeal atresia and enlarged

FIGURE 3. A-C - Postnatal appearance of the child. Note especially presence of a mass in the interorbital region, compatible with a nasoethmoidal meningocele.



echogenic lungs. The child had a large facial cleft, radial and bilateral tibial aplasia, absence of metacarpals or metatarsals, and toes syndactyly. She presented a normal karyotype (46,XX) (OMIM 607132).

The nasoethmoidal meningocele may be considered as a type of neural tube defect (NTD) (Stevenson and Hall, 2006). Although NTDs are etiologically heterogeneous, and there are several mechanisms involved in its origin, most are attributed to a multifactorial inheritance (Dutta and Deori, 2010). Folic acid deficiency is considered as the most important risk factor identified to date for NTDs (Botto et al., 1999). For women at high risk, as in our case, due to the history of epilepsy and use of anticonvulsants, the recommended folic acid supplementation is higher (5 mg/day) (Wilson et al., 2007). The mother did not use folic acid supplementation during pregnancy. Despite this, the risk associated with anticonvulsants use has been mostly described for some types of NTDs, such as anencephaly and myelomeningocele, but not for

cephaloceles or cranial meningoceles (Yerby, 2003). Cranial meningoceles have been described in several syndromes and are often associated to non-central nervous system malformations (Hunter, 1984). However, we did not find literature reports of association between cranial meningoceles and CCAM.

CCAM is considered as a hamartomatous lesion with multiple cysts lined by polypoid proliferation of bronchial epithelium cells surrounded by striated muscle and elastic tissue, as well as absence of mucous glands and cartilage (Keidar et al., 2001). The histological type II CCAM, as observed in our patient, is described in 35% of cases (Laje and Liechty, 2008). Multilobular and bilateral cases of CCAM, as observed in our patient, are very rare (Banerjee et al., 2002). The CCAM etiology and pathogenesis are still uncertain, although an increased cell proliferation and a decreased apoptosis in the affected tissues have been demonstrated (Stocker, 2002; Laje and Liechty, 2008). Different anomalies have been described in association with CCAM

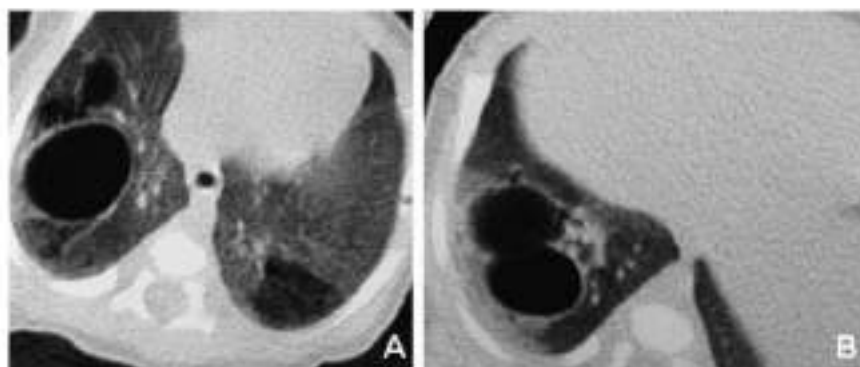


FIGURE 4. Chest computed tomography revealing the presence of a heterogeneous area with multiple cystic images in the lower lobe and posterior segment of the upper lobe of the right lung, and small heterogeneous areas with cystic images in the lower lobe in the left lung (A,B).

in 18% of cases. They mainly include cardiac and renal malformations (Laje and Liechty, 2008). We did not find cases presenting a cephalocele or another kind of NTD. However, extrapulmonary anomalies are commonly described in patients with type II CCAM (Azizkhan and Crombleholme, 2008).

The karyotype result was normal but a chromosome microarray analysis revealed a 4q28.1 deletion comprising three exons of the *SPATAS1* (Spermatogenesis-associated protein 5) gene (MIM 613940). *SPATAS1* encodes a protein associated with alopecia areata (Forstbauer et al., 2012). It may be involved in morphological and functional changes of mitochondria during spermatogenesis (Liu et al., 2000). Two regions of loss that overlap with the alteration found in our case were observed in the Database of Genomic Variant (DGV): the first (rsv2673720) of 44,486 kb (chr4:123,958,918–124,003,403) and the second (rsv079670) of 120.92 kb (chr4:123,896,400–124,017,319). Losses involving this same genomic region classified as pathogenic or of uncertain pathogenicity, and ranging from 208 kbp to 29Mb, were found in the databases of variants associated with altered phenotypes, such as Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER), International Standards for Cytogenomic Arrays, and ClinVar. However, the clinical presentation of our patient differs from the cases described, including a patient reported in DECIPHER (257205) who had a deletion involving only the *SPATAS1* gene. Moreover, the alterations described in these databases involved several additional genes and were more severe than the ones observed in our patient. Based on these data, we believe that the deletion involving the *SPATAS1* gene identified in our patient is not causally related to his clinical findings.

The use of valproic acid during pregnancy increases by three times the risk of developing birth defects, especially NTDs (Kozma, 2001; Perucca, 2002; Ornoy, 2009).

However, to our knowledge, there is no description in the literature of an observed association between a gestational exposure to valproic acid and a cranial meningocele. The effects of valproic acid may be larger and may involve other organs and systems, featuring the so-called fetal valproic acid syndrome (Kozma, 2001). Abnormalities of the respiratory tract are described in approximately 16% of patients, the most common being tracheomalacia (Ardinger et al., 1988). In our review of the literature, we did not identify reports of association between gestational exposure to valproic acid and CCAM. However, we noted that there are cases observed of gestational exposure to valproic acid and airway abnormalities (Ardinger et al.,

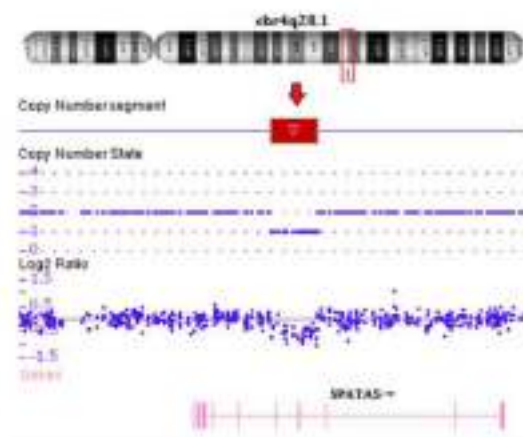


FIGURE 5. Graphical representation of the *de novo* CNV detected into 4q28.1 using the Cytoscan HD Array platform. The deleted region is indicated by a red bar and comprises exons 11–13 of the *SPATAS1* gene. Image adapted from the Chromosome Analysis Suite software.

1988). Also, some authors suggest that bronchial atresia could lead to the development of CCAM (Imai and Mark, 2002). Carbamazepine is usually considered the drug of choice during pregnancy of epileptic mothers. It has also been linked to NTDs, but at a lower degree than valproic acid (Matlew and Koren, 2012). In our case, the woman began the use of carbamazepine in the fourth month of gestation.

Misoprostol, another medication used by the mother of our patient, is contraindicated in pregnancy due to its teratogenic effects (Lemónica, 2001). It is a synthetic prostaglandin E1 analogue usually administered for labor induction (Barbero et al., 2011). Despite being the primary medication used for pregnancy interruption in Brazil, in approximately 20% of the cases, the drug alone is not able to induce abortion (Barbero et al., 2011). Studies have pointed out an increased rate of malformations in cases exposed to misoprostol during the first trimester of pregnancy (Vauzelle et al., 2013). These malformations include mainly defects associated with the disruptive vascular effect of the medication and comprise abnormalities such as central cranial nerve palsy (Moebius sequence) and limb reduction defects (Barbero et al., 2011; Vauzelle et al., 2013). Interestingly, Barbero et al. (2011) found in a cohort study evaluating fetuses exposed to misoprostol in Latin America (most specifically, Argentina) that some of them had a cephalocele (one case) or a CCAM (one case) (Barbero et al., 2011). Castilla and Orioli (1994) also reported the presence of a cephalocele in a patient from a sample of 34 children with a history of misoprostol exposure during pregnancy.

In the present case, gestational exposure to smoke was also observed. The main maternal smoking effect has been associated to reduction in the delivery of oxygen and nutrients to the fetus due to vasoconstriction of uteroplacental blood vessels and reduced blood flow to the placenta (Wickström, 2007). Maternal smoking has been associated to a wide range of congenital defects, including facial defects (Hackshaw et al., 2011) and eye defects in particular (Hackshaw et al., 2011) even though an association between maternal smoking and the development of a cranial meningocele and/or CCAM has not been described. However, it has been reported that smoking during pregnancy could be associated to a mildly elevated risk of fetal NTDs (Wang et al., 2014). In addition, there are several studies in animal models suggesting that maternal smoking could cause defective alveolarization in the offspring (Manoli et al., 2012).

Thus, we cannot rule out that the gestational exposures observed in our patient may explain the origin of his malformations (nasothoracic meningocele and bilateral CCAM type II). The emergence of the cranial meningocele would occur between the 3rd and 4th week of development by the incomplete closure of the anterior neuropore (Arshad and Selvapragasam, 2008). The origin of the

CCAM would happen between the 5th and 16th weeks of gestation (Laje and Liechty, 2008), periods in which our patient was exposed to valproic acid and smoking. On the other hand, gestational exposure to misoprostol occurred simultaneously to valproic acid and smoking during 12th week of gestation, period of possible appearance of CCAM. Also cases associating the exposure of this medication with CCAM have been described. However, in our literature review we did not find a description of the effects resulting from an interaction between both drugs and smoking. Finally, the same condition described by Machin et al. (1987) and Kalache et al. (2001) (OMIM 607132), or even an undescribed entity, may not be excluded, because the patient does not have some hallmark features such as laryngeal atresia and limb defects. More reports are needed for a better understanding of these possible associations.

References

- Arslinger HH, Atkin JE, Blackston RD, et al. 1988. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 29:171-185.
- Arshad AR, Selvapragasam T. 2008. Frontoethmoidal meningocele: treatment and outcomes. *J Craniofac Surg* 19:175-183.
- Azizlihan BG, Creetholohimo TM. 2008. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int* 24:643-657.
- Banerjee MC, Wirbelauer J, Adam P, et al. 2002. Bilateral cystic adenomatoid lung malformation type III - a rare differential diagnosis of pulmonary hypertension in neonates. *J Perinat Med* 30: 429-436.
- Barbero P, Lascovich R, Valdez R, Moresco A. 2011. Efecto teratogénico del misoprostol: un estudio prospectivo en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 109:226-231.
- Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. 1999. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 341:1509-1519.
- Castilla EE, Orioli IM. 1994. Teratogenicity of misoprostol: data from the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet* 51:161-162.
- ClinVar [cited 2014 Oct 15] Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Accessed July 26, 2015.
- Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensemble Resources (DECIPHER) [cited 2014 Oct 15] Available at: <http://decipher.sanger.ac.uk/>. Accessed July 26, 2015.
- Database of Genomic Variants (DGV) [cited 2014 Oct 15] Available at: <http://projects.tcag.ca/variation>. Accessed July 26, 2015.
- Dutta HK, Deol P. 2010. Anterior meningoceles in children of Assamese tea workers. *J Neurosurg Pediatr* 5:80-84.
- Farrugia MK, Bass SA, Gould S, Lakshon K. 2008. Congenital lung lesions: classification and concordance of radiological appearance and surgical pathology. *Pediatr Surg Int* 24:987-991.

- Forstbauer LM, Bruckschmidt FF, Moskvina V, et al. 2012. Genome-wide pooling approach identifies SPATA5 as a new susceptibility locus for alopecia areata. *Eur J Hum Genet* 20:326-332.
- Hackshaw A, Roedeck C, Boniface S. 2011. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 17:589-604.
- Hunter AG. 1984. Neural tube defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet* 19:45-63.
- Imai Y, Mark EJ. 2002. Cystic adenomatous change is common to various forms of cystic lung diseases of children: a clinicopathologic analysis of 10 cases with emphasis on tracing the bronchial tree. *Arch Pathol Lab Med* 126:934-940.
- International Standards for Cytogenomic Arrays (ISCA) [cited 2014 Oct 15]. Available from: <https://www.iscasortium.org/>. Accessed July 26, 2015.
- Kalache KI, Masturzo B, Scott RJ, et al. 2001. Laryngeal atresia, meningocele, and limb deformities (LEL): a possible new syndrome. *J Med Genet* 38:420-422.
- Keldar S, Ben-Sira I, Weinberg M, et al. 2001. The postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Isr Med Assoc J* 3:258-261.
- Kozma C. 2001. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 98:168-175.
- Laje R, Liechty KW. 2008. Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenat Diagn* 28:612-618.
- Lamônica IP. 2001. Teratogênese experimental e sua aplicação em humanos. In: Spritzer DT, Sanseverino MTV, Schüler-Faccini L, editors. *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: UFRGS, pp 19-39.
- Liu Y, Black J, Büchel N, Nulesz-Martin MF. 2000. SPAT, a new AAA-protein specific to early spermatogenesis and malignant conversion. *Oncogene* 19:1579-1588.
- Machin GA, Poplin JS, Zachs B, et al. 1987. Fetus with asymmetric parietal meningocele, and hydrops secondary to laryngeal atresia. *Am J Med Genet Suppl* 3:311-321.
- Manoli SE, Smith LA, Vyhlied CA, et al. 2012. Maternal smoking and the retinoid pathway in the developing lung. *Respir Res* 13:42.
- Matlow J, Koren G. 2012. Is carbamazepine safe to take during pregnancy? *Can Fam Physician* 58:163-164.
- OMIM. 2007. Online. Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Accessed July 26, 2015.
- Orsoly A. 2009. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* 28:1-10.
- Perucca E. 2002. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 16:695-714.
- Stevenson RE, Hall JG. 2006. Human malformations and related anomalies. 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Stocker JT, Drake RM, Madewell JE. 1978. Cystic and congenital lung disease in the newborn. *Perspect Pediatr Pathol* 4:93-154.
- Stocker JT. 2002. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 41:424-431.
- Vauzelle C, Beghin D, Cosset M, Elefant E. 2013. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol* 36:98-103.
- Wang M, Wang ZP, Gong R, Zhao ZT. 2014. Maternal smoking during pregnancy and neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *Childs Nerv Syst* 30:83-89.
- Wikström R. 2007. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol* 5:213-222.
- Wilson RD, Johnson JA, Wyatt F, et al. 2007. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 29:1003-1026.
- Yorby MS. 2003. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 44(Suppl 3):33-40.

Trisomy 18 and Eye Anomalies

Jamile D. Correia,¹ Ernani B. da Rosa,¹ Daniéle B. Silveira,¹ Elisa P. E. Correia,²
Marina B. Lorenzen,² Giovanni M. Travi,³ Rosana C. M. Rosa,¹ Paulo R. G. Zen,^{1,4,5}
Tatiana D. Zen,^{1,6} and Rafael F. M. Rosa^{1,4,5*}

¹Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

²Graduation in Medicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

³Pediatric Ophthalmology, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA)/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

⁴Graduate Program in Biosciences, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

⁵Clinical Genetics, UFCSPA and CHSCPA, Porto Alegre, RS, Brazil

⁶Pharmacy, Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário Ritter dos Reis—UniRitter, Porto Alegre, RS, Brazil

Manuscript Received: 5 August 2016; Manuscript Accepted: 7 October 2016

TO THE EDITOR:

Trisomy 18 or Edwards syndrome is a well-known chromosomal condition that occurs in around one per 3,600–8,500 live births [Carter et al., 1985; Goldstein and Nielsen, 1988; Root and Carey, 1994; Embleton et al., 1996; Rasmussen et al., 2003]. Despite the high infant mortality usually associated seen in these patients [Lin et al., 2006; Niedrist et al., 2006; Rosa et al., 2011], recent studies are documenting an improvement in their survival [Shanske, 2006; Hsiao et al., 2009; Meyer et al., 2016; Nelson et al., 2016]. Reports of long-term survivors also have been published [Shanske, 2006; Hsiao et al., 2009], which reinforces the need for evaluation and treatment of associated abnormalities even to improve the quality of life of these patients.

Trisomy 18 is clinically characterized by a broad spectrum of abnormalities. More than 100 different clinical features were already described, and these include eye anomalies [Rosa et al., 2011; Cereda and Carey, 2012; Rosa et al., 2013]. However, it is noteworthy, that eye anomalies have been scarcely reported and poorly mentioned in literature [Calderone et al., 1983; Springett et al., 2015].

Reviewing the clinical features of our sample of patients with trisomy 18 that belong to the same study by Rosa et al. [2011] that evaluated a consecutive sample attending in a Clinical Genetics Service from South Brazil, we verified that from 31 patients, 4 (13%) had description of eye anomalies. These consisted of corneal opacities ($n=2$), microphthalmia ($n=1$), and cataract ($n=2$). One of the patients with corneal opacities presented with corneal leukoma associated with cataract, and received the diagnosis of Peters anomaly. All four patients had full trisomy 18, and one of them also had triple X (48,XXX,+18). Two were female and two male. Their ages at moment of the evaluation ranged from 7 to 18 days (mean of 11.5 days). None of them presented with additional features (as, for e.g., history of congenital infections) that could justify the presence of these eye anomalies.

How to Cite this Article:

Correia JD, da Rosa EB, Silveira DB, Correia EPE, Lorenzen MB, Travi GM, Rosa RCM, Zen PRG, Zen TD, Rosa RFM, 2016. Trisomy 18 and eye anomalies. *Am J Med Genet Part A* 9999A:1–3.

A large number of different ocular findings have been described in trisomy 18. These usually consist of external eyes abnormalities, as short and slanting palpebral fissures, inner epicanthic folds, ptosis, sparse or abnormally long eyelashes, abnormally thick lids, and blepharophimosis [Evans et al., 1990; Rosa et al., 2013]. In our literature review, we found only one study describing the frequency of eye anomalies in trisomy 18. Springett et al. [2015] reported a frequency of 5% among 468 live births with trisomy 18. Although, this frequency seems to be lower than in our series, there was not a significant difference from the frequency verified in our study, when we applied the Fisher exact test ($P=0.061355$).

Calderone et al. [1983] conducted a comprehensive review about the ophthalmologic histopathology associated with trisomy 18. The authors at that time stand out about the misconception that eye anomalies are not common in trisomy 18. These impressions seems to be related to the small number of studies that addresses this issue and the nature of the case assessment, usually limited to

Conflicts of interest: None.

*Correspondence to:

Rafael Fabiano Machado Rosa, Genética Clínica—UFCSPA/CHSCPA, Rua Sarmiento Leite, 245/403, CEP: 90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil.
E-mail: rfmrosa@gmail.com

Article first published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com): 00 Month 2016

DOI 10.1002/ajmg.a.38036

external eye abnormalities apparent at clinical evaluation [Calderone et al., 1983]. Thus, many ophthalmologic findings could be underdiagnosed and the relatively low number of cases described could reflect incomplete examination and reporting.

Calderone et al. [1983] pointed that the most commonly affected ocular structures in trisomy 18 appear to be the cornea, anterior uveal tract, lens, and retina. Retinal folds would be the single most common histopathological finding [Calderone et al., 1983]. In our sample, none of the patients underwent ophthalmologic histopathology. However, we verified the presence of some few reported findings. Microphthalmia, corneal opacities and cataractous changes, features verified in our study, were occasionally reported, especially in older studies, published in 1960's and 1970's and in some journals not indexed to PubMed [Calderone et al., 1983; Jaruratanasirikul and Jinorose, 1994; Mataftsi et al., 2011; Acar et al., 2014].

Microphthalmia is characterized by a small structurally normal eye [Verma and Fitzpatrick, 2007]. Its overall prevalence is 1–2.5 per 10,000 births [Verma and Fitzpatrick, 2007; Stoll et al., 2012]. Microphthalmia is usually associated to other ocular and systemic findings [Nishina et al., 2012]. Around 25% of the patients with microphthalmia present a chromosomal abnormality, as trisomy 13 (Patau syndrome) and Wolf–Hirschhorn syndrome [Verma and Fitzpatrick, 2007; Stoll et al., 2012]. Microphthalmia was described in patients with trisomy 18 by Jaruratanasirikul and Jinorose [1994] and Acar et al. [2014]. García-Castro and Reyes de [1975] also reported a patient with microphthalmia presenting an associated nictitating membrane. Moreover, Calderone et al. [1983] did mention in their review of older reports of patients with trisomy 18 presenting microphthalmia. It is noteworthy, that the patient of Jaruratanasirikul and Jinorose [1994], similarly to ours, also presented a chromosomal constitution with triple X (48, XXX,+18). Springett et al. [2015] described a frequency of 2.1% for microphthalmia/anophthalmia among 468 live births with trisomy 18. The aim of the microphthalmia treatment is maximizing existing vision and stimulating orbital growth. The retinal development, among other eye characteristics, is closely related to the potential for visual development in microphthalmic patients [Verma and Fitzpatrick, 2007].

Neonatal corneal opacity, a finding verified in two patients of our sample (6.5%), is a term used to describe the loss of corneal transparency that occurs at birth or even 4 weeks after birth [Nischal, 2012]. It is a severe condition and often causes blindness at birth [Mataftsi et al., 2011; Nischal, 2012]. The term "neonatal corneal opacity" covers a broad spectrum of diseases primary or secondary to other pathologies. Congenital corneal opacities have an estimated prevalence of six cases per 100,000 newborns [Ciralsky and Colby, 2007; Mataftsi et al., 2011; Nischal, 2012]. They are the result of a failure in the separation of embryonic tissue for forming the cornea of other underlying tissues [Mataftsi et al., 2011]. The causes of corneal opacities are varied, and include environmental and genetic factors [Ciralsky and Colby, 2007; Mataftsi et al., 2011], as certain chromosomal abnormalities, such as mosaic trisomy 8 and 22q11 deletion syndrome [Mataftsi et al., 2011]. There have been reports of association between trisomy 18 and congenital corneal opacity. However, the cases reported to date do not allow drawing

conclusions about the nature of the relationship between both conditions [Calderone et al., 1983; Mataftsi et al., 2011]. Early diagnosis is important to early intervene [Ciralsky and Colby, 2007]. Early corneal transplantation has been advocated to prevent complications such as amblyopia, wherein the penetrating keratoplasty technique has shown promising [Ciralsky and Colby, 2007].

Peters anomaly is a major cause of congenital corneal opacity [Kurilec and Zaidman, 2014; Hope et al., 2015; Ni et al., 2015]. It is a rare form of anterior segment dysgenesis in that the corneal haze may or may not be accompanied by iridocorneal adhesions and associated defects in the subsequent cornea layers [Weh et al., 2014; Hope et al., 2015]. Another feature is the absence of Descemet's membrane and endothelium in the opacity area [Kurilec and Zaidman, 2014; Hope et al., 2015; Ni et al., 2015]. These anomalies cause visual loss through obstruction of vision axis [Weh et al., 2014]. Peters anomaly can be isolated or associated with systemic defects [Kurilec and Zaidman, 2014; Weh et al., 2014], including chromosomal abnormalities as 22q11 deletion syndrome [Kurilec and Zaidman, 2014] and cri-du-chat syndrome [Hope et al., 2015]. In our literature review, we did not find descriptions of patients with trisomy 18 and Peters anomaly, as observed in our sample. There are several surgical options for the treatment of Peters anomaly, including the peripheral optical iridectomy and penetrating keratoplasty [Ni et al., 2015].

Infantile cataracts represent an important cause of treatable blindness in infants worldwide (12–15% of visually impaired children) [Krishnamurthy and Vanderveen, 2008], showing an estimated prevalence between one and 13 cases per 10,000 births [SanGiovanni et al., 2002]. Most of them are congenital. Cataracts have been associated with some chromosomal abnormalities, as trisomy 21 and trisomy 13. The treatment requires appropriate timing of surgery, amblyopia treatment, refractive correction, and vigilance for the occurrence of post-operative complications [Krishnamurthy and Vanderveen, 2008].

These findings corroborate the idea that eye anomalies are findings not uncommon in trisomy 18, and that they belong to the clinical spectrum of the syndrome. It is noteworthy, that many of these ophthalmologic findings verified in trisomy 18, as microphthalmia, are very common in trisomy 13 (Patau syndrome), other relatively common chromosomal condition considered an important differential diagnosis with trisomy 18 [Petry et al., 2013; Rosa et al., 2013]. This observation was also highlighted by Calderone et al. [1983] in their review.

Thus, eye anomalies seem to be an underdiagnosed finding among patients with trisomy 18, probably due to incomplete examination and reporting. We also think that the severity and poor prognosis frequently associated to trisomy 18 may have some influence over these low frequencies, making difficult to assess the patients and consequently decreasing the chances of evaluation and description. Our study reinforces the importance of the eye abnormalities within the clinical spectrum of trisomy 18 and highlights the need for ophthalmologic evaluation of these patients, especially for those presenting long term survival. Large and prospective studies will be important to better evaluate the

frequency, types, and possible consequences of eye anomalies in patients with trisomy 18.

REFERENCES

- Acar DE, Acar U, Ozdemir O, Ozen ZT, Cakar ES. 2014. Microphthalmia in a case of Edward syndrome. *Semin Ophthalmol* 29:114–117.
- Calderone JP, Chess J, Borodic G, Albert DM. 1985. Intraocular pathology of trisomy 18 (Edwards's syndrome): Report of a case and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 67:162–169.
- Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. 1985. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet* 27:59–61.
- Cereda A, Carey JC. 2012. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 7:81.
- Cirasky J, Colby K. 2007. Congenital corneal opacities: A review with a focus on genetics. *Semin Ophthalmol* 22:241–246.
- Embleton ND, Wylie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. 1996. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 75:F38–F41.
- Evans DG, Evans ID, Donnai D, Lindenbaum RH. 1990. Ankyloblepharon filiforme adnatum in trisomy 18 Edwards syndrome. *J Med Genet* 27:720–721.
- García-Castro JM, Reyes de Torres LC. 1975. Nictitating membrane in trisomy 18 syndrome. *Am J Ophthalmol* 80:550–551.
- Goldstein H, Nielsen KG. 1988. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 34:366–372.
- Hope WC, Cordover JA, Capasso JE, Hammersmith KM, Eagle RC, Lall-Traill J, Levin AV. 2015. Peters anomaly in cri-du-chat syndrome. *J AAPOS* 19:277–279.
- Hsiao GC, Tsoo LY, Chen HN, Chiu HY, Chang WC. 2009. Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18. *Pediatr Neonatol* 50:147–151.
- Jaruratanasirikul S, Jinrose U. 1994. An infant with double trisomy (48, XXX,+18). *Am J Med Genet* 49:207–210.
- Krishnamurthy R, Vanderveen DK. 2008. Infantile cataracts. *Int Ophthalmol Clin* 48:175–192.
- Kurlicek JM, Zaidman GW. 2014. Incidence of Peters anomaly and congenital corneal opacities interfering with vision in the United States. *Cornea* 33:848–850.
- Liu HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chen MR, Chang JH, Ho CS, Huang FY, Shyr SD, Lin DS, Lee HC. 2006. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988–2004. *Am J Med Genet Part A* 140A:945–951.
- Matafisi A, Islam L, Kelberman D, Sowden JC, Nischal KK. 2011. Chromosome abnormalities and the genetics of congenital corneal opacification. *Mol Vis* 17:1624–1640.
- Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, Ethen MK, Aylsworth AS, Powell CM, Hood TJ, Mai CT, Wang Y, Canfield MA; National Birth Defects Prevention Network. 2016. Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *Am J Med Genet Part A* 170A:825–837.
- Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttman A. 2016. Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. *JAMA* 316:420–428.
- Ni W, Wang W, Hong J, Zhang F, Liu C. 2015. A novel histopathologic finding in the Descemet's membrane of a patient with Peters Anomaly: A case-report and literature review. *BMC Ophthalmol* 15:159.
- Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Schinzel A. 2006. Survival with trisomy 18—data from Switzerland. *Am J Med Genet Part A* 140A:952–959.
- Nischal KK. 2012. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. *Curr Opin Ophthalmol* 23:344–354.
- Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. 2012. Survey of microphthalmia in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 56:198–202.
- Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA, Rosa RF. 2013. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet Part A* 161A:1278–1283.
- Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. 2003. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 111:777–784.
- Root S, Carey JC. 1994. Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 49:170–174.
- Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, de Moraes FN, Graziadio C, Zen PR, Paskulin GA. 2011. Trisomy 18: Experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet Part A* 155A:1529–1535.
- Rosa RF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. 2013. Trisomy 18: Review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr* 31:111–120.
- SanGiovanni JP, Chew EY, Reed GF, Remaley NA, Bateman JB, Sugimoto TA, Klebanoff MA. 2002. Infantile cataract in the collaborative perinatal project: Prevalence and risk factors. *Arch Ophthalmol* 120:1559–1565.
- Shanske AL. 2006. Trisomy 18 in a second 20-year-old woman. *Am J Med Genet Part A* 140A:966–967.
- Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, Bergman J, Cavero-Carbonell C, Csaky-Szunyogh M, Draper ES, Garce E, Gatt M, Haessler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Lynch C, Dias CM, McDonnell R, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Stolanova S, Tucker D, Zymak-Zakutnia N, Morris JK. 2013. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000–2011. *Am J Med Genet Part A* 167A:3062–3069.
- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. 2012. Associated malformations among infants with anophthalmia and microphthalmia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:147–152.
- Verma AS, Fitzpatrick DR. 2007. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis* 2:47.
- Weh E, Reis LM, Happ HC, Levin AV, Wheeler PG, David KL, Carney E, Angle B, Hauser N, Semina EV. 2014. Whole exome sequence analysis of Peters anomaly. *Hum Genet* 133:1497–1511.

RESEARCH LETTER

Trisomy 18 and holoprosencephaly

Rafael F. M. Rosa^{1,2,3} | Elisa P. E. Correia⁴ | Cristina S. Bastos⁴ |
 Gabriela S. da Silva⁴ | Jamile D. Correia² | Ernani B. da Rosa² |
 Daniëlle B. Silveira² | Luciano V. Targa⁵ | André C. da Cunha⁶ | Paulo R. G. Zen^{1,2,3}

¹ Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

² Graduate Program in Pathology, UFCSA, Porto Alegre, RS, Brazil

³ Graduate Program in Biosciences, UFCSA, Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Graduation in Medicine, UFCSA, Porto Alegre, RS, Brazil

⁵ Pediatric Radiology, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, RS, Brazil

⁶ Fetal Medicine, HMIPV, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence

Paulo R. G. Zen, Genética Clínica—UFCSA/CHSCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.
 Email: paulozen@ufcsa.edu.br

TO THE EDITOR:

Trisomy 18 or Edwards syndrome is considered the second most common autosomal trisomy at birth, with an estimated prevalence of 1:3,600–1:8,500 live births (Embleton, Wylie, Wright, Bum, & Hunter, 1996; Rasmussen, Wong, Yang, May, & Friedman, 2003; Root & Carey, 1994). Its clinical manifestations are broad and involve multiple systems (Cereda & Carey, 2012; Rosa et al., 2011; Rosa, Rosa, Zen, Graziadio, & Paskulin, 2013). As for central nervous system abnormalities, several anomalies have been described among patients with trisomy 18 and include cerebellar hypoplasia, corpus callosum agenesis, hydrocephalus, Arnold-Chiari malformation, microgyria, arachnoid cysts, and brain periventricular heterotopia (Cereda & Carey, 2012; Rosa et al., 2013; Viora et al., 2007). Neural tube defects, such as anencephaly and myelomeningocele, have also been described as part of the clinical spectrum of the syndrome (Rosa et al., 2013). However, the association between trisomy 18 and holoprosencephaly, despite having been previously described, appears to be unusual (Berry, Gosden, Snijders, & Nicolaidis, 1990; Chen et al., 2012; Ong, Tonks, Woodward, Wyldes, & Kilby, 2007; Springett et al., 2015; Viora et al., 2007; Wong et al., 1999).

Analyzing the sample of patients evaluate in the Fetal Medicine Service of the Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, a reference service in Rio Grande do Sul, Brazil, in the period from January 2005 to July 2016, we identified 14 fetuses diagnosed with trisomy 18. From them, only one (7.1%) presented the finding of holoprosencephaly. The patient was the first child of a young couple. The mother started the evaluation at 22 weeks of gestation due to the ultrasound finding

of fetal holoprosencephaly with associated facial features (including hypotelorism, hypoplastic nose, and midline labial cleft). Clenched fist with overlapping fingers and rocker bottom feet were also noted later (Figure 1). Holoprosencephaly was confirmed through magnetic resonance imaging (Figure 2). Fetal echocardiography revealed the presence of a large ventricular septal defect. The child, a girl, died 40 hr after birth.

The association between holoprosencephaly and trisomy 18 is not common (Solomon, Rosenbaum, Meck, & Muencke, 2010). It is estimated that holoprosencephaly occurs in 4–8% of patients with trisomy 18 (Demir, Dogan, Peker, Bulan, & Tuncer, 2013), a frequency very similar to that observed in our study (7.1%). Furthermore, from all patients with holoprosencephaly that have chromosomal abnormalities, trisomy 18 is found in only 1 to 2% of cases (Solomon et al., 2010). In our literature review, we found few papers describing this association. Several of them consist of case reports (Berry et al., 1990; Chen et al., 2012; Demir et al., 2013; Ong et al., 2007; Viora et al., 2007; Wong et al., 1999). It is noteworthy that the description of holoprosencephaly in case series of patients with trisomy 18 is considered very rare. Actually, we identified only one that made reference to this finding. In the large series of patients described by Springett et al. (2015), which evaluated 468 live born babies with trisomy 18, 21% had description of a nervous system anomaly; however, only 2 (0.4%) presented arhinencephaly/holoprosencephaly.

Holoprosencephaly is the most common structural defect of the developing forebrain in humans (Solomon et al., 2010; Winter, Kennedy, & Woodward, 2015) and it is often accompanied by facial defects of varying severity (Ong et al., 2007). Its etiology is heterogeneous and

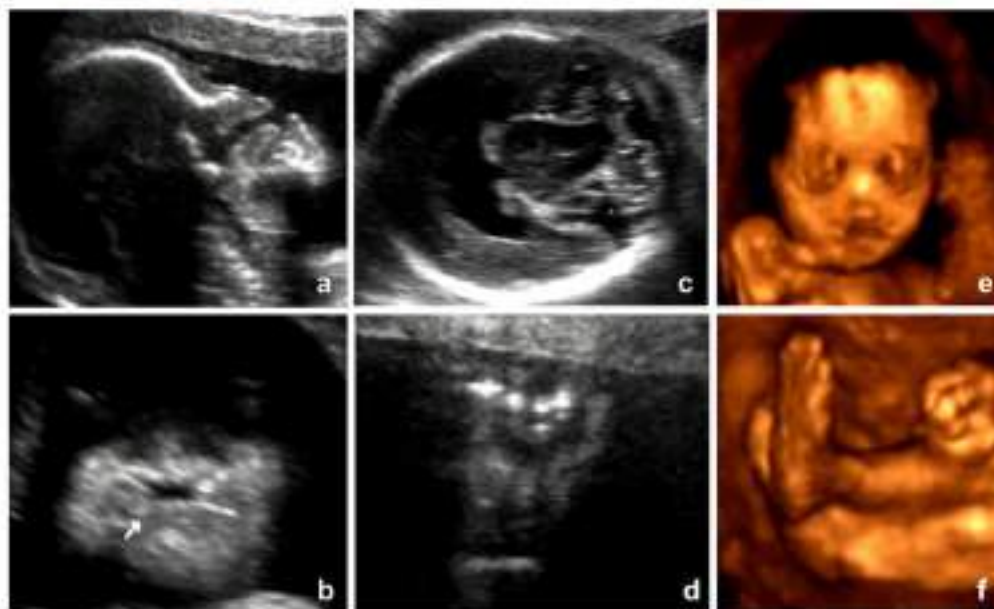


FIGURE 1 Two and three-dimensional ultrasounds showing the craniofacial features (including hypotelorism, hypoplastic nose, and a midline labial cleft) and holoprosencephaly identified in the fetus (a–c and e). Clenched fist and rocker bottom feet can also be seen in “d” and “f,” respectively. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Involves both genetic and environmental causes; however, it is estimated that chromosomal abnormalities are responsible for 24–46% of cases (Berry et al., 1990; Ong et al., 2007; Solomon et al., 2010; Wirtler et al., 2015). Among them, trisomy 13 is the most common, accounting for up to 75% of cases (Solomon et al., 2010). It is noteworthy that trisomy 18 has also been rarely described among patients with holoprosencephaly. In the sample of 38 fetuses with holoprosencephaly described by Berry et al. (1990), there is the description of one case (2.6%) with trisomy 18. Ong et al. (2007) evaluating 113 reported cases of holoprosencephaly among births and terminations found that one of them (0.9%) had trisomy 18. In the case series of Lim et al. (2008) with 13 patients with holoprosencephaly, there was description of only one case of trisomy 18 (7.7%). From the three fetuses with first-trimester ultrasound diagnosis of holoprosencephaly described by Wong et al. (1999), one presented trisomy 18.

However, stand out that in the study developed by Goetzinger, Stamilo, Dicke, Macones, & Odibo, 2008, evaluating a large sample of 62,111 women referred for ultrasound and genetic evaluation, 32 fetuses were diagnosed with holoprosencephaly and none of them had trisomy 18.

It is also noteworthy that holoprosencephaly is associated with monosomy 18p. Around 10–15% percent of these patients have severe brain/face malformations evocative of holoprosencephaly spectrum disorders (Turleau, 2008). Nowadays, it is known that there is a gene located at 18p11.31 region, called TGIF [Transforming Growth Factor-Beta-Induced Factor] [OMIM *602630], whose mutations (related to haploinsufficiency of this gene) are one of the known genetic causes of holoprosencephaly (Gripp et al., 2000; Turleau, 2008). However, unlike some of the major and better-understood holoprosencephaly-related genes mutations (i.e., SHH, ZIC2, and SIX3), TGIF mutations appear to be far less penetrant

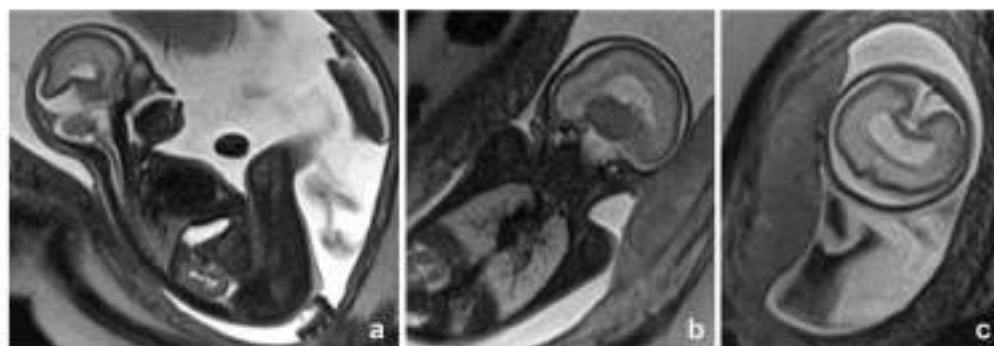


FIGURE 2 Aspect of the holoprosencephaly at magnetic resonance (a–c)

(Keaton et al., 2010). Moreover, until now there are no evidences about the possible effect of a gain function or a triplication of TGF.

Thus, our findings agree with previous observations that holoprosencephaly is infrequently associated with trisomy 18. Maybe, these cases could be more common in prenatal series, as noted in some studies describing trisomy 18 among fetuses with holoprosencephaly. Trisomy 18 should always be remembered in cases of holoprosencephaly, especially without features of trisomy 13, as polydactyly, micro/anophthalmia, cleft lip/palate, and aplasia cutis. More reports will be important to understand what mechanisms and genes located at chromosome 18 could be related to the development of holoprosencephaly in individuals with trisomy 18, as well as to verify the real frequency of holoprosencephaly among individuals with this chromosomal abnormality.

REFERENCES

- Berry, S. M., Gosden, C., Snijders, R. J. M., & Nicolaides, K. H. (1990). Fetal holoprosencephaly: Associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 5, 92–99.
- Cereda, A., & Carey, J. C. (2012). The trisomy 18 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 81.
- Chee, C. P., Chern, S. R., Chen, Y. Y., Wu, P. C., Town, D. D., Chen, W. L., & Wang, W. (2012). Monozygotic twins with trisomy 18 of paternal origin: Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization in a pregnancy with one structurally abnormal living fetus and one intrauterine fetal demise. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 51, 430–434.
- Demir, N., Dogan, M., Peker, E., Bulan, K., & Tuncer, O. (2013). A very rare entity of diabetes insipidus associated with Edwards Syndrome. *Genetics Research (Cambridge)*, 95, 130–132.
- Embleton, N. D., Wyllie, J. P., Wright, M. J., Burn, J., & Hunter, S. (1996). Natural history of trisomy 18. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 75, F38–F41.
- Gostzinger, K. R., Stamilo, D. M., Dicke, J. M., Macones, G. A., & Odibo, A. O. (2008). Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199, 285.
- Gripp, K. W., Wotton, D., Edwards, M. C., Roessler, E., Ades, L., Meinecke, P., ... Elledge, S. J. (2000). Mutations in TGF cause holoprosencephaly and link NODAL signaling to human neural axis determination. *Nature Genetics*, 25, 205–208.
- Keaton, A. A., Solomon, B. D., Kauvar, E. F., El-Jack, K. B., Gropman, A. L., Zaher, Y., ... Muenke, M. (2010). TGF mutations in human holoprosencephaly: Correlation between genotype and phenotype. *Molecular Syndromol*, 1, 211–222.
- Lim, A. S., Lim, T. H., Kee, S. K., Chia, P., Raman, S., Eu, E. L., ... Tien, S. L. (2008). Holoprosencephaly: An antenatally-diagnosed case series and subject review. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 37, 594–597.
- Ong, S., Tonks, A., Woodward, E. R., Wyldes, M. P., & Kilby, M. D. (2007). An epidemiological study of holoprosencephaly from a regional congenital anomaly register: 1995–2004. *Prenatal Diagnosis*, 27, 340–347.
- Rasmussen, S. A., Wong, L. Y., Yang, Q., May, K. M., & Friedman, J. M. (2003). Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*, 111, 777–784.
- Root, S., & Carey, J. C. (1994). Survival in trisomy 18. *American Journal of Medical Genetics*, 49, 170–174.
- Rosa, R. F., Rosa, R. C., Lorenzen, M. B., de Moraes, F. N., Graziadio, C., Zen, P. R., & Paskulin, G. A. (2011). Trisomy 18: Experience of a reference hospital from the south of Brazil. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155A, 1529–1535.
- Rosa, R. F. M., Rosa, R. C. M., Zen, P. R. G., Graziadio, C., & Paskulin, G. A. (2013). Trisomy 18: Review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Revista Paulista de Pediatria*, 31, 111–120.
- Rosa, R. F. M., Trevisan, P., Rosa, R. C. M., Lorenzen, M. B., Zen, P. R. G., Oliveira, C. A., ... Paskulin, G. A. (2013). Trisomy 18 and neural tube defects. *Pediatric Neurology*, 49, 203–204.
- Solomon, B. D., Rosenbaum, K. N., Meck, J. M., & Muenke, M. (2010). Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C, 146–148.
- Springett, A., Wellesley, D., Greenless, R., Loane, M., Addor, M. C., Arriola, L., ... Morris, J. K. (2015). Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000–2011. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167A, 3062–3069.
- Turleau, C. (2008). Monosomy 18p. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3, 4.
- Viora, E., Zamboni, C., Mortara, G., Stillavato, S., Bastonero, S., Errante, G., ... Campogrande, M. (2007). Trisomy 18: Fetal ultrasound findings at different gestational ages. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A, 553–557.
- Winter, T. C., Kennedy, A. M., & Woodward, P. J. (2015). Holoprosencephaly: A survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics*, 35, 275–290.
- Wong, H. S., Lam, Y. H., Tang, M. H. Y., Cheung, L. W. K., Ng, L. K. L., & Yan, K. W. (1999). First-trimester ultrasound diagnosis of holoprosencephaly: Three case reports. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 13, 356–359.

How to cite this article: Rosa RFM, Correia EPE, Bastos CS, et al. Trisomy 18 and holoprosencephaly. *Am J Med Genet Part A*. 2017;9999:1–3. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38129>

Importance of a Multidisciplinary Approach and Monitoring in Fetal Warfarin Syndrome

Danielle B. Silveira,^{1,2} Ernani B. da Rosa,² Vinicius F. de Mattos,³ Thayse B. Goetze,¹ Pricila Sleifer,⁴ Fernanda D. Santa Maria,¹ Rosana C. M. Rosa,¹ Rafael F. M. Rosa,^{1,3,5} and Paulo R. G. Zen^{1,3*}

¹Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil

²Graduation in Nursing, UFCSPA, RS, Brazil

³Clinical Genetics, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brazil

⁴Speech Language Pathology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brazil

⁵Clinical Genetics, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), RS, Brazil

Manuscript Received: 17 February 2014; Manuscript Accepted: 26 May 2014

Warfarin is a synthetic oral anticoagulant that crosses the placenta and can lead to a number of congenital abnormalities known as fetal warfarin syndrome. Our aim is to report on the follow-up from birth to age 8 years of a patient with fetal warfarin syndrome. He presented significant respiratory dysfunction, as well as dental and speech and language complications. The patient was the second child of a mother who took warfarin during pregnancy due to a metallic heart valve. The patient had respiratory dysfunction at birth. On physical examination, he had a hypoplastic nose, pectus excavatum, and clubbing of the fingers. Nasal fibrobronchoscopy showed upper airway obstruction due to narrowing of the nasal cavities. He underwent surgical correction with Max Pereira graft, zetoplasty, and osteotomies for the piriform aperture. At dental evaluation, he had caries and delayed eruption of the upper incisors. Speech and language assessment revealed high palate, mouth breathing, little nasal patency, and shortened upper lip. Auditory long latency and cognitive-related potential to auditory stimuli demonstrated functional changes in the cortical auditory pathways. We believe that the frequency of certain findings observed in our patient may be higher in fetal warfarin syndrome than is appreciated, since a significant number result in abortions, stillbirths, or children evaluated in the first year of life without a follow-up. Thus, a multidisciplinary approach and long-term monitoring of these patients may be necessary. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: fetal warfarin syndrome; nasal hypoplasia; respiratory dysfunction; dental anomalies; speech language pathology; multidisciplinary approach

INTRODUCTION

Warfarin is a synthetic oral anticoagulant, belonging to the class of vitamin K antagonists, commonly used to prevent thrombosis. Anticoagulant therapy is indicated during pregnancy for the treatment and prophylaxis of thromboembolic events associated with

How to Cite this Article:

Silveira DB, da Rosa EB, de Mattos VF, Goetze TB, Sleifer P, Santa Maria FD, Rosa RCM, Rosa RFM, Zen PRG. 2015. Importance of a multidisciplinary approach and monitoring in fetal warfarin syndrome. *Am J Med Genet Part A* 167A:1294–1299.

metallic heart valves [Finkelstein et al., 2005; Mehndiratta et al., 2010]. Warfarin crosses the placenta due to its low molecular weight and can lead to a number of congenital abnormalities known as fetal warfarin syndrome [Hall et al., 1980; Yurdakök, 2012]. Therefore, it is a drug with proven teratogenic effects. These effects were first presented in 1965. The nasal hypoplasia, optic atrophy and intellectual disability were first reported by DiSaia [1966]. The period of greatest warfarin sensitivity in pregnancy is between the 6th and 9th week of gestation [Hall et al., 1980; Bian et al., 2012]. Craniofacial abnormalities include nasal hypoplasia, which may lead to respiratory problems in newborns. Our aim is to report an older patient with fetal warfarin syndrome highlighting the importance of a multidisciplinary approach and long-term monitoring for individuals with this condition.

Conflict of interest: none.

*Correspondence to:

Paulo Ricardo Gazzola Zen, Clinical Genetics, UFCSPA/CHSCPA, Rua Sarmiento Leite, 245/403 CEP: 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

Article first published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com): 21 April 2015

DOI 10.1002/ajmg.a.36655

CLINICAL REPORT

The patient is the second child of non-consanguineous parents. The mother was 31 years old and the father was 33 years old. The mother received prenatal care starting during the second trimester of pregnancy, and took warfarin due to a metallic heart valve. In the first 3 months of pregnancy she took 5 mg, and in the remainder of the pregnancy 2.5 mg. She was already using this medication for 5 years prior to conception. Fetal ultrasound revealed the facial abnormality during the fifth month. The patient was born by cesarean due to premature rupture of amniotic membrane at 32 weeks and 3 days, weighing 1,890 g (10–50th centile) and measuring 43.5 cm (50th centile), with a head circumference of 29 cm (10–50th centile), and a chest circumference of 27 cm (10–50th centile). Apgar scores were 3 and 6 at 1 and 5 min, respectively. The child showed respiratory depression, bradycardia, and cyanosis. He needed mechanical ventilation for the first 24 hr. The child never underwent tracheostomy. The neurologic evaluation performed at 60 hr of life was normal.

On physical examination, at 3 days of life, he had downslanting palpebral fissures, hypoplastic nose with short columella, and sulcus between the nostrils and nasal tip, hypoplastic midface, pectus excavatum, sacral dimple, and clubbing of the fingers (the distal portion of the fingers was short and wide) (Table 1).

Ophthalmological assessment was normal. Brain ultrasound showed lenticulostriate echogenic vessels. Electrocardiogram suggested right atrial overload. Radiographs evaluating proximal long bones, thorax, and pelvis revealed only the presence of pectus excavatum. GTG-Banding high-resolution karyotype was normal 46,XY. Nasal fiberoptic bronchoscopy showed upper airway obstruction due to narrowing of the nasal cavities. He continued to have respiratory dysfunction. Choanal atresia was suspected and corrective surgery of the nose was indicated.

At age 42 days he had several episodes of apnea. One day later, he underwent his first rhinoplasty with graft (taken from the ear tragus). Stenosis correction was performed with graft Max Pereira, zeta-plasty, and osteotomies for the piriform aperture. He needed to be intubated postoperatively. Fiberoptic bronchoscopy revealed a slight decrease in the caliber of the entire trachea, without evidence of significant compression, or malacia. The intubation was difficult due to a very anteriorly placed epiglottis.

At 56 days, the patient was extubated without complications. He developed respiratory distress and bilateral posterior nasal stenosis was noted. At 77 days, a surgical procedure was performed with posterior opening of the nasal cavity and osteotomies to enlarge the piriformis bone opening. At 128 days, the patient developed airflow obstruction and further apnea. Soon after, he was hospitalized due to upper airway infection and worsening of the upper airway obstruction.

At 284 days, narrowing of both nostrils without tonsillar and turbinate hypertrophy was noted. At 1 year, the child was active and had a normal neuropsychomotor development. His weight was 9.5 kg (25th centile) and length was 72 cm (3–10th centile). Echocardiography performed was normal.

At 2 years and 10 months, electroencephalogram and brain CT scan were performed due to a neurologic alteration (hyperreflexia on the left and labial commissure deviated to the right were

TABLE 1. Clinical Features Described in the Literature Among Patients With Fetal Warfarin Syndrome in Comparison With Those of Our Patient

Clinical features	Fetal Warfarin syndrome	Our patient
Intellectual disability	+	
Hypotonia	+	
Seizures	+	
Hydrocephalus	+	
Microcephaly	+	
Corpus callosum agenesis	+	
Cerebellar atrophy	+	
Telecanthus	+	
Ectopic lacrimal duct	+	
Microphthalmia	+	
Strabismus	+	
Shallow anterior chamber	+	
Cataract	+	
Optic nerve atrophy/hypoplasia	+	
Nasal hypoplasia	+	+
Absent nasal septum	+	
Maxillary hypoplasia	+	+
Solitary maxillary incisor	+	
Abnormally large dental buds	+	
Delayed teeth eruption	+	+
Abnormal auncles	+	
Abnormal cortical auditory pathway	+	+
Short neck	+	
Laryngo/tracheomalacia	+	
Short trunk	+	
Pectus excavatum	+	+
Congenital heart disease	+	
Diaphragmatic hernia	+	
Short limbs	+	
Brachydactyly	+	
Clubbing of the fingers	+	+

suspected). However, no abnormality was noted. At 5 years, he had accentuation of the pectus excavatum. This feature was verified through thorax radiography. At 7 years, the patient underwent a CT scan of the facial bones. This disclosed only the presence of sinusitis. Abdominal ultrasound was normal.

The patient's craniofacial features at birth and before and after the nasal surgery can be seen in Fig. 1. At 8 years, the child had difficulty breathing due to enlarged adenoids. He was a mouth breather and had frequent snoring and a hypernasal voice. He also had possible maxillary hypoplasia. The nose was of a normal size and aesthetic appearance. The fingers had persistent digital clubbing, a finding described at birth. The pectus excavatum appeared exaggerated, but without respiratory repercussion. The patient was attending normal school, with good performance (Fig. 2).

According to a dental evaluation, the patient used a pacifier until 6 years and was bottle-fed. He had many dental caries. Therefore, some deciduous teeth were extracted. Most recently, the teeth observed in the lower dental arch were the permanent incisors, deciduous canines, first molars, and left first and second primary molars. In the upper dental arch, he had the first permanent molars,



FIG. 1. Craniofacial aspect of the patient at birth [A] and at age of 3 months [B], 6 months [C], 1 year [D], 2 years [E], 4 years [F], 5 years [G], and 6 years [H]. Note especially aesthetic appearance of the nose over the years.



FIG. 2. Patient at 8 years of age. The nose shows a proper size and aesthetic appearance, and the surgical scar is discrete (A–D). Note appearance of the pectus excavatum [E and F]. The fingers have digital clubbing [G].

deciduous canines, and first premolars, as well as the left permanent second premolar. Gums were fibrous in the upper incisor region. There was posterior cross bite with only the left first permanent molar uncrossed, plus high palate. Panoramic radiograph revealed germs of all permanent teeth, including the upper incisors. The upper canines did not have space to properly erupt and were located within the dental arch (Fig. 3). Speech and language assessment revealed mouth breathing, little nasal patency, and shortened upper lip. The patient did not perform adequate lip closure, leaving the teeth exposed. This resulted in nasal speech with little resonance, indicating need for speech and language therapy. Auditory long latency disclosed the presence of exogenous potentials and waves p1, p2, and n1 with increased latencies for age and altered morphology bilaterally. Moreover, the examination of cognitive-related potential to auditory stimuli with binaural stimulation and rare stimuli of 2,000 Hz in 80dbna did not showed p3 or p300 waves (cognitive potential), which demonstrated functional changes in cortical auditory pathways. Thus, it was concluded that the patient did not have functional integrity of cortical auditory pathways (Table I).

DISCUSSION

Our patient's findings, together with his history of prenatal exposure, were consistent with the diagnosis of fetal warfarin syndrome. Although the teratogenic effects of warfarin are well described, the

risk of exposure to vitamin K antagonists during pregnancy remains unknown [Castellano et al., 2012]. The percentage of cases of fetal warfarin syndrome in children born to 418 women who used warfarin during pregnancy was about 8% [Hall et al., 1980]. In our review of the literature, using PubMed, SciELO, and LILACS databases, we found 57 reports of fetal warfarin syndrome. Twenty-one cases (35%) described impairment in respiratory function, demonstrating the relevance of this finding in this syndrome [Baillie et al., 1980; Hall et al., 1980; Vitali et al., 1986; Zakzouk, 1986; Gibbin et al., 1992; Gonzalez et al., 1997; Hou, 2004; Sathienkijkanchai and Wasant, 2005; Gupta et al., 2010; Dilli et al., 2011]. It is noteworthy that all 21 cases (100%) had reported nasal hypoplasia, suggesting that this finding has an important role in the respiratory status of the patients. This is also verified by the demonstration that nasal hypoplasia is statistically more frequent among patients with fetal warfarin syndrome and respiratory dysfunction, when we apply the two-tailed Fisher's exact test ($P=0.0413$).

Five patients with respiratory dysfunction (24%) needed intubation and all had nasal hypoplasia [Hall et al., 1980; Gibbin et al., 1992; Gonzalez et al., 1997; Sathienkijkanchai and Wasant, 2005; Gupta et al., 2010]. Tracheostomy was required in one case with repeated episodes of respiratory tract infections [Gupta et al., 2010]. Choanal stenosis and atresia were reported in six patients, four of them with respiratory distress. All patients also had nasal hypoplasia [Hall et al., 1980; Vitali et al., 1986; Mazibuko et al., 2012]. Mouth breathing was reported in six, all

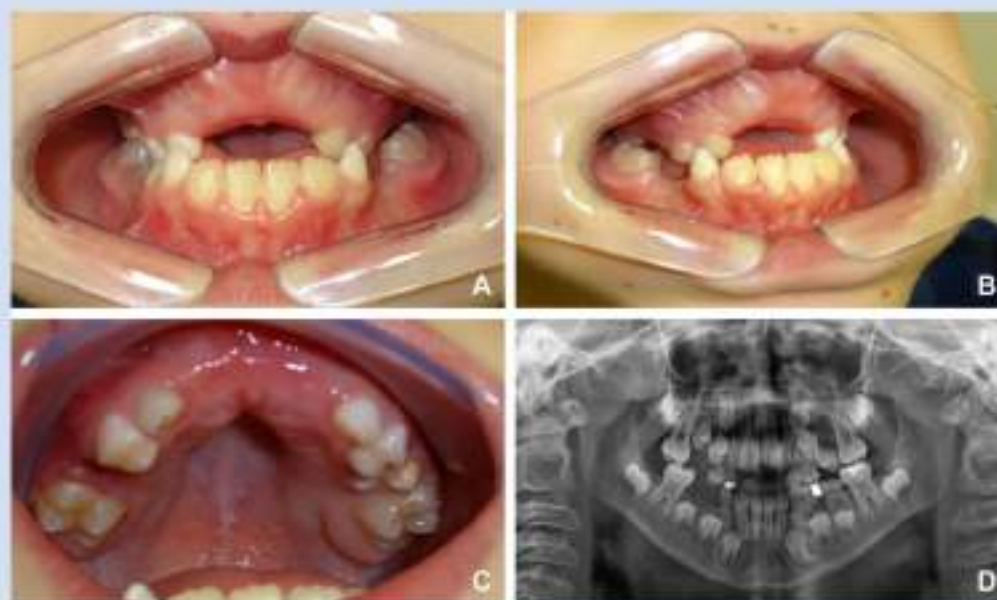


FIG. 3. Findings observed at dental evaluation. The teeth observed in the upper and lower dental arches can be seen in A-C. Gums are fibrous in the upper incisors region. Panoramic radiograph shows all germs of the permanent teeth, including the upper incisors region. The upper canines do not have space to properly erupt and are located within the dental arch [D].

with respiratory dysfunction and nasal hypoplasia [Hall et al., 1980; Zakzouk, 1986]. Adenoidectomy was described in one patient [Gibbin et al., 1992].

Bone development is closely related to the vitamin K cycle, because it is a co-factor for the osteocalcin protein. Fetal vitamin K deficiency, and therefore the osteocalcin generated by maternal use of anticoagulants in the first trimester of pregnancy, has been associated with the bone abnormalities described in fetal warfarin syndrome [Finkelstein et al., 2005; Mehndiratta et al., 2010; Bian et al., 2012] (Table I).

Our patient underwent a surgical procedure for nasal reconstruction known as Max Pereira graft. Further details of this procedure are reviewed by in Collares et al. [2009]. We found only one report of surgical intervention involving the nose in patients with fetal warfarin syndrome. Dilli et al. [2011] described the surgical repair of ear–nose–throat structures in a patient at 42 days of life. However, the authors did not report the details of the procedure. In our case, despite the patient having an aesthetic improvement of the nose after the rhinoplasty, he had persistent respiratory dysfunction.

At age 8, his upper incisors should have already erupted and the eruption of the premolars should not have occurred. This means that the patient had changes in his sequence of tooth eruption. As noted in the panoramic radiograph, the patient had all the germs of the permanent teeth, including upper incisors. In addition, he had a history of frequent dental caries. Dental caries may have different causes, such as poor hygiene, type of feeding, saliva flow, and buffering capacity. This patient was a mouth breather and did not have adequate lip seal, favoring the development of plaque on the teeth and hence the appearance of caries. Another possibility is that the early extraction of several deciduous teeth made the permanent teeth not follow the chronological sequence of eruption. The upper canines do not have space to erupt and are located inside the dental arch. For the eruption of upper incisors, surgery to cut the gum and use bonding orthodontic buttons for traction will be necessary. Other dental abnormalities described in the literature in patients with fetal warfarin syndrome and not observed in our patient include abnormally large dental buds [Finkelstein et al., 2005] and solitary maxillary incisor [Baer and Burdi, 1976] (Table I).

The patient had a maxilla smaller than the mandible, suggesting maxillary hypoplasia. Levaillant et al. [2009] described a flat maxilla in a newborn with fetal warfarin syndrome. Flattened or sunken face [Kerber et al., 1968; Becker et al., 1975; Tongsong et al., 1999] and absent nasal septum [DiSaia, 1966] have also been reported (Table I). Perhaps, prenatal warfarin exposure's effect on bone development explains certain changes observed in our patient, such as maxillary hypoplasia. It is noteworthy that the most affected region in syndrome is the nose (hypoplasia is considered a characteristic finding) and it is closely related to the maxilla, a structure possibly affected in our patient. In addition, the bony effects associated with warfarin may explain the pectus excavatum and digital clubbing. Pectus excavatum [Kumar et al., 2012] and hand abnormalities, such as brachydactyly [Sathienkijkanchai and Wasant, 2005; Keppler-Noreuil and Wenzel, 2010; Kumar et al., 2012] and hypoplasia of all distal phalanges [Sathienkijkanchai and Wasant, 2005] have been described in fetal Warfarin syndrome (Table I).

The speech and language examination disclosed functional changes in the auditory pathway, auditory cortex, and temporal lobe. In the literature, we found changes involving the auditory pathway in patients with fetal warfarin syndrome, such as abnormal auralicles [Wainwright and Beighton, 2010], middle ear effusion [Mason et al., 1992] and deafness [DiSaia, 1966; Zakzouk, 1986; Franco et al., 1995; Dilli et al., 2011]. Peripheral auditory conduction by brainstem auditory evoked potentials was described by Hou [2004]. It is noteworthy that neurological disorders have been described in individuals with fetal warfarin syndrome (Table I) [Pauli et al., 1976; Hall et al., 1980; Zakzouk, 1986; Franco et al., 1995; Bian et al., 2012]. These findings indicate that neurologic involvement may be common and present with varying degrees of involvement. Our patient did not have major brain abnormalities and had a normal neurological examination. He had no learning difficulties and had good school performance. However, he never underwent specific intelligence testing.

Ophthalmologic and cardiac abnormalities have been described in fetal warfarin syndrome (Table I) [Hall et al., 1980; Franco et al., 1995; Gonzalez et al., 1997; Utagawa et al., 1997; Finkelstein et al., 2005; Dilli et al., 2011]; however, they were not present in our patient.

We believe that the findings observed in our patient, such as dental and speech and language abnormalities, may be more frequent in affected patients, since a significant number of fetal warfarin syndrome cases result in abortions or stillbirths, and children evaluated in the first year of life without long term follow-up. Many do not include a description of audiometric evaluation, suggesting that these findings may be underestimated. These aspects should be considered in the evaluation of patients with fetal warfarin syndrome.

Women with prosthetic heart valves requiring anticoagulation who are of childbearing age need to be informed about advantages and disadvantages of different anticoagulation regimens. The guidelines recommend the change from warfarin to heparin in the first trimester of pregnancy [Castellano et al., 2012].

Prenatal exams, such as two-dimensional and three-dimensional ultrasonography, are essential for the identification of this syndrome during pregnancy [Gupta et al., 2010]. Moreover, a multidisciplinary approach, including speech and language pathology, odontology, craniofacial surgery, pediatrics and genetics, and long-term monitoring of the patients are necessary. The knowledge of the spectrum of abnormalities observed in patients with fetal warfarin syndrome is essential for their proper management and for determination of care and risks that may arise during their growth and development.

REFERENCES

- Baillie M, Allen ED, Elkington AR. 1980. The congenital Warfarin syndrome: A case report. *Br J Ophthalmol* 64:653–655.
- Barr M Jr, Burdi AR. 1976. Warfarin-associated embryopathy in a 17-week-old abortus. *Teratology* 14:129–134.
- Becker MH, Genieser NB, Finegold M, Miranda D, Spackman T. 1975. Chondrodysplasia punctata: Is maternal Warfarin therapy a factor? *Am J Dis Child* 129:356–359.
- Bian C, Wei Q, Liu X. 2012. Influence of heart-valve replacement of Warfarin anticoagulant therapy on perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 285:347–351.

- Castellano JM, Narayan RL, Vaishnava P, Fuster V. 2012. Anticoagulation during pregnancy in patients with a prosthetic heart valve. *Nat Rev Cardiol* 9:415–424.
- Collares MVM, Faller GJ, Castro ACB, Poetinho CP. 2009. Neonatal nasal reconstruction in fetal Warfarin syndrome. *Revista da AMBGS* 53: 184–187.
- Dilli BD, Oğuz S, Dilmen U. 2011. A case of congenital Warfarin syndrome due to maternal drug administration during the pregnancy. *J Genet Couns* 22:221–226.
- DiSaia PJ. 1966. Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis. *Obstet Gynec* 28:469–472.
- Finkelstein Y, Chitayat D, Schechter T, Keating S, Toi A, Koren G. 2005. Warfarin embryopathy following low-dose maternal exposure. *J Obstet Gynaecol Can* 27:702–706.
- Franco B, Meroni G, Parenti G, Levilliers J, Bernard L, Gebbia M, Cox L, Maroteaux P, Sheffield L, Rappold GA, Andria G, Petit C, Ballabio A. 1995. A cluster of sulfatase genes on Xp22.3: Mutations in chondrodysplasia punctata (CDPX) and implications for Warfarin embryopathy. *Cell* 81:15–25.
- Gibbin KP, Mason JD, Jardine A. 1992. Fetal Warfarin Syndrome—A complex airway problem Case report and review of the literature. *J Laryngol Otol* 106:1098–1099.
- Gonzalez CH, Utagawa CY, Sugayama SMM, Kim CA, Sadeck L, Leone CR. 1997. Fetal Warfarin syndrome. Case report. *Pediatrics (São Paulo)* 19: 295–297.
- Gupta P, Kumar S, Roy K, Sharma J, Singh N. 2010. Prenatal diagnosis of Warfarin embryopathy using three-dimensional ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 111:184–185.
- Hall J, Pauli R, Wilson K. 1980. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 68:122–140.
- Hou JW. 2004. Fetal Warfarin syndrome. *Chang Gung Med J* 27:691–695.
- Keppler-Norsuil KM, Wenzel TJ. 2010. Binder phenotype: Associated findings and etiologic mechanisms. *J Craniofac Surg* 21:1339–1345.
- Kerber II, Warr OS 3rd, Richardson C. 1968. Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve. Associated with a fetal anomaly attributed to Warfarin sodium. *JAMA* 203:223–225.
- Kumar M, Bhasker SK, Singh R, Kohli N, Kumar R. 2012. Di Sala syndrome. *BMI Case Rep* pii:scr1220115291.
- Levallant JM, Moseglin D, Zouiten K, Bucourt M, Burglen L, Soupre V, Baumann C, Jaquemont ML, Touraine R, Picard A, Vuillard E, Belarbi N, Oury JF, Verloes A, Vazquez MP, Labrune P, Delezoide AL, Gérard-Blanluet M. 2009. Binder phenotype: Clinical and etiological heterogeneity of the so-called Binder maxillofacial dysplasia in prenatally diagnosed cases, and review of the literature. *Prenat Diagn* 29:140–150.
- Mason JD, Jardine A, Gibbin KP. 1992. Fetal Warfarin Syndrome—A complex airway problem Case report and review of the literature. *J Laryngol Otol* 106:1098–1099.
- Mazibuko B, Ramnarain H, Moodley J. 2012. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: A five-year experience. *Cardiovasc J Afr* 23:216–221.
- Mehendiratta S, Suneja A, Gupta B, Bhatt S. 2010. Fetotoxicity of Warfarin anticoagulation. *Arch Gynecol Obstet* 282:335–337.
- Pauli RM, Madden JD, Kranzler KI, Culpepper W, Post R. 1976. Warfarin therapy initiated during pregnancy and phenotypic chondrodysplasia punctata. *J Pediatr* 88:506–508.
- Sathienkijanchai A, Wasant P. 2005. Fetal Warfarin syndrome. *J Med Assoc Thai* 88:246–250.
- Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W. 1999. Prenatal ultrasonographic findings consistent with fetal Warfarin syndrome. *J Ultrasound Med* 18:577–580.
- Utagawa CY, Sugayama SMM, Kim CA, Sadeck L, Leone CR, Gonzalez CH. 1997. Fetal Warfarin syndrome. Case report. *Pediatrics (São Paulo)* 19: 293–297.
- Vitali E, Donatelli F, Quaini E, Groppe G, Pellegrini A. 1986. Pregnancy in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Cardiovasc Surg* 27:221–227.
- Wainwright H, Beighton P. 2010. Warfarin embryopathy: Fetal manifestations. *Virchows Arch* 457:735–739.
- Yurdakök M. 2012. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: A review. *Türk J Pediatr* 54:207–215.
- Zakzouk MS. 1986. The congenital Warfarin syndrome. *J Laryngol Otol* 106:215–219.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Short communication

Birth weight, length and head circumference: Progression and impact over the outcome of patients with congenital heart disease

Danielle Bernardi Silveira ^a, Ernani Bohrer da Rosa ^a, Jamile Dutra Correia ^a, Patrícia Trevisan ^a, Marilu Figgenbaum ^{a,b,c}, Ceres Andréia Oliveira ^d, Carolina Geitens Grapiglia ^e, Mauricio Rouvel Nunes ^f, Rosana Cardoso Manique Rosa ^a, Tatiana Diehl Zen ^{g,h}, Paulo Ricardo Gazzola Zen ^{a,c,g}, Rafael Fabiano Machado Rosa ^{a,c,g,*}

^a Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), RS, Brazil

^b Alien Genética, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), RS, Brazil

^c Graduate Program in Biosciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), RS, Brazil

^d Institute of Education and Research, Hospital Moinhos de Vento, RS, Brazil

^e Graduate in Nursing, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), RS, Brazil

^f Pharmacy, Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário Ritter dos Reis – Uniritter, Porto Alegre, RS, Brazil

^g Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 January 2017

Accepted 17 May 2017

Available online xxxxx

Keywords:

Congenital heart defects

Birth

Physical exam

Weight

Length

Syndromic aspect

ABSTRACT

Background: There are few studies assessing the birth measures of patients with congenital heart disease (CHD). Our aim: to evaluate their progression and impact over the outcome.

Methods: The cases consisted of patients with CHD during their first hospitalization in a reference cardiac and pediatric intensive care unit (ICU) from Southern Brazil. Controls were composed of patients with no clinical evidence of CHD hospitalized soon after cases. The cases underwent high-resolution karyotype and fluorescence in situ hybridization (FISH) for 22q11 microdeletion. We analyzed birth weight, length and head circumference of patients of both groups. For CHD patients, we evaluated their progression and impact until hospitalization at ICU. **Results:** Our sample was composed of 198 cases and controls. We observe a difference in birth weight of CHD patients only in relation to general population. There was a significant increase in children with CHD and weight below the lower limit from birth until the hospitalization at ICU, and this occurred more in those without complex CHD. Syndromic patients and with an extracardiac malformation also presented a greater difficulty to maintain not only the weight but also the length/height until the hospitalization. Individuals with weight below the lower limit at hospitalization who did not had a tendency to present longer stay at ICU.

Conclusions: Some CHD patients, especially without complex defects, and with syndromic aspect and a major extracardiac malformation, present a higher difficulty to maintain their weight and growth, and, therefore, may be at risk and should be more closely monitored.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Congenital heart disease (CHD) is considered the most prevalent malformation, affecting 6–8:1000 live births [1]. Despite the better of survival and quality of life of children with CHDs, these defects still represent a public health problem worldwide [2]. They often require surgery and hospitalization in intensive care units (ICUs) [3], and there is a paucity of these units and centers of expertise in our country [4].

It is noteworthy that there are few studies assessing the birth characteristics and their mean along the life of CHD patients [5,6]. Thus,

our aim was to verify the progression and impact of the birth weight, length and head circumference over the outcome of CHD patients.

2. Methods

Cases and controls were consecutively and prospectively allocated during 1 year (August 2005 to July 2006). The cases consisted of patients with CHD during their first hospitalization at cardiac ICU of the Hospital da Criança Santa Ana (HCSA), a referral pediatric cardiac center in Southern Brazil. The controls were composed of patients with no clinical evidence of CHD who were hospitalized for the first time at same ICU, soon after cases.

The cases underwent high-resolution G-banding karyotype and fluorescence in situ hybridization (FISH) for 22q11 microdeletion, using the DNA probe TUPLE1 (Vysis, Abbott Molecular Inc). The variables analyzed were sex, gestational age, delivery type, and weight, length and head circumference at birth and at physical exam in the ICU hospitalization. Variables only analyzed in cases were reason for hospitalization, type of cardiac malformation, presence of complex CHD, syndromic aspect, results of karyotype.

* Corresponding author at: Clinical Genetics – UFCSA/CHSCPA, Rua Sarmento Leite, 245/403, CEP: 90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil.
E-mail address: rfrmsa@ufcsa.com (R.F.M. Rosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.078>

0167-5273/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: D.B. Silveira, et al., Birth weight, length and head circumference: Progression and impact over the outcome of patients with congenital heart disease, *Int J Cardiol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.078>

and FGH analyses, association with major extracardiac malformations, time of hospitalization and survival during hospitalization at ICU.

To assess the weight, length and head circumference, Margaita [7] scales were used at birth and growth charts present in Jones [8] at physical exam. The measures were adjusted according to the length [9]. Syndromic aspect was determined based on physical exam, especially considering the number and types of dysmorphisms. The classification elaborated by Botte et al. [10] was used for CHD division. CHD were also classified as complex or not.

Data processing was done by creating a database in Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows and by PEPI (version 4.0; Artemisa Press, Salt Lake City, UT, USA). For categorical data, chi-square with Yates correction and Fisher's exact tests were used. To evaluate survival, Kaplan-Meier and log-rank tests were used. For control of confounding factors, multivariate Cox proportional hazards model was applied. To compare frequencies derived from paired samples, the McNemar test was used. $P < 0.05$ values were considered as statistically significant. This study was approved by the Ethics Committee of University and Hospital.

3. Results

The sample consisted of 396 patients, 198 cases and 198 controls. For cases, 52% of them were male, ages ranging from 1 to 4934 days (median 220 days). The main reason for hospitalization was cardiac surgery (74.7%). Septal defects (32.3%) and outflow tract defects (18.7%) were the main types of CHDs. Sixty-five patients (32.8%) presented a complex heart defect, 30.8% a syndromic aspect, 16.2% a chromosomal abnormality and 18.7% a major extracardiac malformation. The median time of hospitalization at ICU was 3 days (ranged from 1 to 95 days) and death occurred in 15 cases (7.6%).

As for controls ($N = 198$), most of them were male (55.1%) and their ages ranged from 5 to 6422 days (median 1455 days). The main reasons for hospitalization included respiratory dysfunction (21.1%) and tumor resection postoperative (13.7%). Non-cardiac malformations were described in 29 patients (15.3%).

Birth characteristics observed in cases and controls can be seen in Table 1. No statistically significant differences were observed between the weight, length and head circumference from both groups (Table 1). The cases at birth presented a median weight of 3037.5 g (2688.8;3407.5), length of 48 cm (46;49.5) and head circumference of 34 cm (32;35). On the other hand, the controls at birth had a median weight of 3200 g (2705;3500), length of 49 cm (46;51) and head circumference of 34 cm (32.9;35). We did not verify difference between the medians from both groups.

Table 1
Comparison of the birth findings verified between patients with (cases) and without congenital heart disease (controls).

Variables	Case	Control	P
Gestational age (N)	198	198	0.345
<37 weeks (%)	12.6	17.7	
37–42 weeks (%)	86.0	81.8	
>42 weeks (%)	0.5	0.5	
Sex (N)	198	198	0.614
Male (%)	52	55.1	
Female (%)	48	44.9	
Type of delivery (N)	198	198	0.227
Vaginal (%)	40.5	36.1	
Cesarean section (%)	50.5	43.9	
Weight percentile (N)	196	189	0.070
<P10 (%)	2.6	6.0	
P10–90 (%)	89.2	82	
>P90 (%)	8.2	11.1	
Low weight at birth (<2500 g) (N)	196	189	0.788
Yes (%)	18.3	16.9	
No (%)	81.6	83.1	
Length percentile (N)	189	174	0.497
<P10 (%)	13.8	12.1	
P10–90 (%)	77.7	75.8	
>P90 (%)	8.5	12.1	
Head circumference percentile (N)	167	94	0.680
<P10 (%)	2.4	4.3	
P10–90 (%)	88.0	86.1	
>P90 (%)	9	9.6	

N = number of patients.

As for CHD groups, only patients with patent ductus arteriosus (PDA) ($N = 9$) showed weight ($P = 0.011$), length ($P = 0.009$) and head circumference values ($P = 0.002$) below the lower limit at birth. However, this happened due to prematurity (OR = 4.729, CI95% = 1.23–18.14, $P = 0.024$). Patients with syndromic aspect and carriers of chromosomal abnormality had more birth weight below the lower limit ($P = 0.029$ and $P = 0.035$, respectively). Carriers of chromosomal abnormality showed a mean weight ($P = 0.033$) and length at birth ($P = 0.004$) smaller than those without the same.

McNemar difference test revealed an increase of nearly 5-fold in children with CHD and weight below the lower limit when we compared the measures between birth and hospitalization (2.6% versus 12.2%, $P < 0.001$), and this increase more occurred in patients without complex CHD (3.1% versus 15.3%, $P = 0.001$). Syndromic patients presented a greater difficulty in maintaining an adequate weight ($P = 0.021$), as well length/height ($P = 0.002$), similarly to those with a major extracardiac malformation ($P = 0.008$) (Table 2).

Table 2
Comparison of the weight, height, length and head circumference of the patients with congenital heart defect at moment of birth and at physical exam.

Findings	n	At birth				P
		< lower limit	< lower limit	Normal	Normal	
At physical exam/hospitalization						
%						
Weight						
Complex heart defect	196					0.209
Yes	65	–	1.5	6.2	92.3	
No	131	6.7	2.3	14.5	82.5	
Syndromic aspect	196					0.021
Yes	59	1.7	5	17	75.3	
No	137	–	0.7	9.5	89.8	
Chromosomal anomaly*	196					0.108
Yes	31	1.2	3.2	13	80.6	
No	165	–	1.8	11.5	86.7	
Major extracardiac malformation	196					0.103
Yes	36	–	2.8	22.2	75	
No	160	0.6	1.8	9.4	88.2	
Length/height						
Complex heart defect	188					0.253
Yes	63	14.3	6.3	17.5	61.9	
No	125	6.4	4	24	65.5	
Syndromic aspect	188					0.002
Yes	55	8	7.3	38.2	45.5	
No	133	9	3.8	15	72.2	
Chromosomal anomaly*	189					0.003
Yes	4	50	–	–	50	
No	185	8.1	4.8	21.6	65.4	
Major extracardiac malformation	188					0.009
Yes	33	12.2	3	42.4	42.4	
No	155	8.4	5.2	17.4	69	
Head Circumference						
Complex heart defect	167					0.027
Yes	59	–	3.4	1.7	94.9	
No	108	–	1.8	3.7	94.5	
Syndromic aspect	167					0.106
Yes	50	–	2	8	90	
No	117	–	2.5	0.9	95.6	
Chromosomal anomaly*	171					–
Yes	8	–	–	50	50	
No	163	–	2.5	3	94.5	
Major extracardiac malformation	167					–
Yes	30	–	–	3.3	96.7	
No	137	–	2.9	2.9	94.2	

* Considered if there was an anomaly in karyotype or FISH for 22q11 microdeletion.

The median time of hospitalization from the patients who died was significantly higher (IQR 5–21 and 2–8, 25, respectively) ($P < 0.001$). Among them, the duration of hospitalization had a tendency to be higher among those with a weight below the lower limit at the time of hospitalization ($P = 0.076$). In Cox regression analysis, considering the death outcome and the covariates syndromic aspect, presence of chromosomal abnormalities and weight below the lower limit at birth, no difference in cumulative risk for death was found.

4. Discussion

Children with CHD have been described with lower body weight when compared to healthy children of the same age group [11,12], and this finding has been associated to a higher risk of mortality [13]. In our study, we did not observe a difference in birth weight between patients with and without CHD. We believe that this lack of difference may be related to the characteristics of our control group, where many patients presented important comorbidities. However, it is noteworthy that when we compare our data with general population (DATASUS database – <http://datasus.saude.gov.br/>), we observed a very significant difference in the frequency of low birth weight (<2500 g) (18.3% versus 9.5%) ($P < 0.0001$). When evaluating the types of CHD, we found that patients with PDA presented smaller weight, length and head circumference values at birth. However, this was influenced by gestational age.

Chromosomal abnormalities have been described in 3 to 18% of patients with CHD [14], and in our sample this rate was 16.2%. It is known that carriers of chromosomal abnormalities often are syndromic, present other extracardiac malformations and have low birth weight [15]. This was in accordance with our results, where patients with chromosomal abnormality ($P = 0.035$) and syndromic aspect ($P = 0.029$) presented a lower birth weight.

The degree of growth lack at preoperative period has been associated with some morbidities, as longer hospital stays and increased mortality [5,12,16]. In our sample, we verified a significant increase (of nearly 5-fold) in children with CHD and weight below the lower limit when we compared the measures between birth and physical exam. Some authors suggest that this decrease could happen secondary to hemodynamic instability [11]. It is noteworthy that this decrease in the growth especially occurred in our sample among patients without complex CHD. Our findings suggest that these patients may be being neglected and should be better monitored. This difficulty to maintain the weight was also verified among patients with syndromic aspect ($P = 0.021$). Perhaps, this finding had been influenced by the presence of some associated extracardiac features, as swallowing disorders.

As for the length at birth, we did not find differences when comparing patients with and without CHDs ($P = 0.117$). However, we observed that patients with complex heart defect ($P = 0.233$) and chromosomal abnormalities ($P = 0.093$) had lower birth lengths. Moreover, syndromic patients and individuals with major extracardiac malformations had a greater difficulty in maintaining adequate measures ($P = 0.002$ and $P = 0.009$, respectively), what may be related to a chronic malnutrition status secondary, perhaps, to some features as feeding difficulties.

We did not observe a difference in relation to head circumference at birth between patients with and without CHD. No differences were also noted when we compared the types of CHDs, the presence or not of complex defects ($P = 0.897$) and the syndromic aspect ($P = 0.106$) (Table 2). In literature, some CHDs, such as tetralogy of Fallot, have been associated with microcephaly which strengthens the evidence for possible central nervous system damage due to intrauterine hypoxia [17].

The patients who died had a median time of hospitalization significantly higher. Moreover, it was observed that among them the median length of hospitalization had a tendency to be higher among those with a weight below the lower limit at time of hospitalization. These findings alert to the need for a better care for factors that may influence the weight and growth of CHD patients, such as syndromic aspect and presence of a major extracardiac malformation. Patients without complex defects may also be at risk. All this is important since they may have an influence over the outcomes after cardiac surgery and life spans.

Financial support

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflict of interests

None.

Acknowledgments

We would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the scholarship received.

References

- [1] J.E. Hoffman, S. Kaplan, The incidence of congenital heart disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 39 (2002) 1890–1899.
- [2] R.V.A.H. Nima, M.E.A. Guerra, A.M. Santos, V.J.S. Nima, J.A. Figueiredo Neto, V.G.G. Mendes, Z.C. Lamy, L.M.D. Brito, O escopo de risco apontado para cirurgia em cardiopatias congênitas (BACHS-1) pode ser aplicado em nosso meio? *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 22 (2007) 425–431.
- [3] J.M. Tilford, J.M. Robbins, C.A. Hobbs, Improving estimates of caregiver time cost and family impact associated with birth defects, *Teratology* 64 (2001) 537–541.
- [4] C.A.C. Pedro, J. Hakkad, S.F. Pedro, A. Pereira, C.R. Pêça, J.A. Maino-Neto, Paediatric and congenital heart disease in South America: an overview, *Heart* 95 (2009) 1305–1309.
- [5] J.R. Padley, A.D. Cole, V.E. Pye, R.B. Chard, J.A. Nicholson, S. Jacobs, D. Barnes, N. Badawi, K. Walker, G. Scarle, K. Leckie, S. Karen, F. Garry, D.S. Wintour, Five-year analysis of operative mortality and neonatal outcomes in congenital heart disease, *Heart Lung Circ.* 20 (2011) 460–467.
- [6] C. Soares, M. Rodrigues, C. Rocha, A. Martins, H. Guimarães, End of life in neonatology: palliative care integration, *Acta Medica Port.* 26 (2013) 318–326.
- [7] F.R. Margatto, Intrauterine growth curves: study of 4413 single live births of normal pregnancies, *J. Pediatr.* 71 (1995) 11–21.
- [8] K.L. Jones, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006 837–863.
- [9] M. Kozirka, Two methods for estimating age of newborns in catch up growth studies, *Early Hum. Dev.* 82 (2006) 575–582.
- [10] L.D. Botto, A. Correa, J.D. Erickson, Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects, *Pediatrics* 107 (2001), E32.
- [11] A. Lindgreen, G. Schwedler, H.W. Henze, Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: results of the first registration year of the FHO study (July 2006 to June 2007), *Klin. Padiatr.* 222 (2010) 321–326.
- [12] A. Azakie, M.C. Johnson, P.V. Arangastopoulos, G.D. Egriest, M.J. Lawless, A. Sapat, Cardiac surgery in low birth weight infants: current outcomes, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 12 (2011) 409–414.
- [13] A.M. Ades, T.E. Dominguez, S.C. Nicolson, J.W. Gaynor, T.J. Spray, G. Wernovsky, S. Tibbott, Morbidity and mortality after surgery for congenital cardiac disease in the infant born with low weight, *Crit. Care Med.* 28 (2000) 8–17.
- [14] P. Trevisan, T.D. Zen, R.F. Rosa, J.N. Silva, D.B. Koshiyama, G.A. Pasolini, P.R. Zen, Chromosomal abnormalities in patients with congenital heart disease, *Arq. Bras. Cardiol.* 100 (2013) 495–501.
- [15] N.S. Boghossian, J.D. Harbar, J.H. Carpenter, J.C. Murray, E.F. Bell, Vermont Oxford network: major chromosomal anomalies among very low birth weight infants in the Vermont Oxford network, *J. Pediatr.* 160 (2012) 774–780.
- [16] C.L. Curtin, S. Mitchell-Beland, J.S. Li, S.M. O'Brien, J.P. Jacobs, M.L. Jacobs, K.E. Wolfe, A.J. Lodge, E.B. Peterson, J. Jagers, Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the society of thoracic surgeons congenital heart database, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 135 (2008) 546–551.
- [17] D. Barba, I. Mert, M. Kruger, R.D. Bahado-Singh, Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 43 (2009) 1–7.