



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Casuística das Malformações Congénitas Detetadas Ecograficamente no CHCB

André Laiginhas Afonso Bravo e Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dra. Fernanda Taliberti Pereto Meyer

Coorientadora: Dra. Nélia Lamberta Pereira

Covilhã, junho de 2017

Agradecimentos

Correndo o risco de me esquecer de algumas pessoas que também me incentivaram neste projecto, não poderia deixar de agradecer em particular àqueles que mais contribuíram para a sua concretização:

À Faculdade de Ciências da Saúde, por me ter acolhido e graças a ela poder concretizar o sonho de estudar e vir a exercer Medicina.

À Dra. Fernanda Meyer, minha orientadora, pela resposta atempada e pela constante transmissão de conhecimentos, que se revelaram essenciais para superar os obstáculos que foram surgindo nesta importante etapa da minha formação médica.

À Dra. Nélia Pereira, minha coorientadora, pelo enorme apoio na recolha e organização dos dados, pela disponibilidade e pelo espírito de ajuda que sempre demonstrou.

Ao Ricardo Santos, pela pedagogia e pelo imprescindível apoio prestado na análise estatística. Aos meus pais, pelo esforço, dedicação, exigência e amor incondicionais que sempre tiveram e me inculcaram, fazendo com que me tornasse perseverante naquilo em que trabalho. Tudo isto nada mais é para mim do que uma forma de mostrar o enorme orgulho que sinto em ser vosso filho.

À minha irmã Luísa, pelo carinho e cumplicidade de longa data que apaziguam qualquer preocupação.

À Rita, pela paciência com que sempre me soube escutar nos momentos difíceis, por me ter conseguido fazer esboçar um sorriso com uma simples troca de olhares, e fazer voltar a acreditar em mim mesmo com uma simples palavra amiga.

A toda a minha família, por ser a prova de que o amor e espírito de união permitem ultrapassar qualquer intempérie, e por me ensinar constantemente que são os pequenos momentos com as grandes pessoas da nossa vida que a definem.

Aos “Fac Friends”, a minha eterna segunda família. Pelas conversas, gargalhadas, aventuras e momentos inesquecíveis, e por com eles ter crescido mais do que alguma vez pude imaginar.

À Tuna MUs, Tuna Médica Universitária da Beira Interior, pela música, camaradagem e espírito de equipa nela imbuída que me tornou não só melhor médico, como melhor pessoa.

Resumo

Introdução: A deteção de anomalias congénitas é um dos principais objetivos da ecografia de rastreio pré-natal, tendo a notificação das mesmas ao Registo Nacional de Anomalias Congénitas vindo progressivamente a aumentar graças a esta importante ferramenta. Embora grande parte das grávidas cujos fetos desenvolveram malformações no decurso da gestação não apresentem fatores de risco identificáveis, existem certos fatores que propiciam o surgimento destas anomalias, pelo que o seu estudo se revela de suma importância.

Objetivos: Caracterizar a população de grávidas do Centro Hospitalar Cova da Beira em que foram detetadas ecograficamente, durante a gravidez, anomalias congénitas, avaliando variáveis sociodemográficas, clínicas e relacionadas com fatores de risco, fazendo ainda uma comparação dos resultados com um grupo de controlo constituído por grávidas cujos fetos não tiveram qualquer tipo de anomalia congénita detetada.

Métodos: Estudo observacional, analítico e retrospectivo, cujos dados foram recolhidos dos processos clínicos das grávidas seguidas em Consultas de Obstetrícia entre 2012 e 2016 no Centro Hospitalar Cova da Beira.

Resultados: A amostra é constituída por 40 mulheres para o grupo de estudo e 43 mulheres para o grupo de controlo. Detetaram-se 40 casos de recém-nascidos com malformações congénitas, sendo que destes 27,5% apresentaram associações de malformações congénitas pertencentes a mais do que uma entidade nosológica. Verificou-se, para a análise distributiva por grupo de estudo, que existem diferenças estatisticamente significativas para as variáveis desfecho clínico, idade gestacional, peso e índice obstétrico do recém-nascido à nascença, antecedentes familiares de malformações congénitas, alergias medicamentosas e seroconversão na grávida para agentes infecciosos pesquisados nos exames de rastreio pré-natal padrão; foram também encontradas, na análise inferencial, correlações entre a variável dependente com as variáveis sexo do recém-nascido, situação profissional da grávida, situação profissional do pai e hábitos tabágicos.

Conclusão: Este estudo fornece mais provas quanto à associação das malformações congénitas a certas variáveis sociodemográficas, clínicas e associadas a fatores de risco presentes na grávida, e conseguiu ainda demonstrar que as malformações congénitas estão associadas a piores resultados nos parâmetros antropométricos medidos nos recém-nascidos quando em comparação com o grupo de controlo. É assim necessária a manutenção da pesquisa exaustiva dos factores de risco modificáveis e não modificáveis para as malformações congénitas da nossa população, já que o acesso atempado a tal informação permite às equipas profissionais uma intervenção mais direcionada à evicção dos factores de risco modificáveis específicos de cada grávida, fornecendo ainda a possibilidade de um melhor aconselhamento e educação em relação a fatores de risco não modificáveis.

Palavras-chave

Malformações, Ecografia, Obstetrícia, Rastreamento Pré-Natal.

Abstract

Introduction: The detection of congenital anomalies is one of the main goals of prenatal screening ultrasound, and its notification to the National Registry of Congenital Anomalies has progressively increased because of this important tool. Although the majority of pregnant women whose fetuses developed malformations during pregnancy do not present with identifiable risk factors, there are certain factors that may lead to the appearance of such anomalies, thus its study reveals as a matter of paramount importance.

Objectives: Describe the population of pregnant women at the Centro Hospital da Cova da Beira whose fetuses had congenital anomalies detected by prenatal ultrasound, by analyzing sociodemographic, clinical and risk-related variables as well as comparing of the results with a control group of pregnant women whose fetuses did not have any type of congenital anomaly detected.

Methods: This is an observational, analytical and retrospective study. Data was obtained from the files of pregnant women followed between 2012 and 2016 at Centro Hospitalar Cova da Beira.

Results: The sample consisted of 40 women in the study group and 43 women in the control group. 40 cases of newborns with congenital malformations were detected, of which 27.5% had associations of congenital malformations belonging to more than one nosological entity. For the distributive analysis, there were found statistically significant differences for the clinical outcome at birth, gestational age, birth weight and obstetric score of the newborn at birth, family history of congenital malformations, drug allergies and seroconversion for infectious agents screened on standard prenatal screening tests; Correlations were also found in the inferential analysis between the dependent variable with the gender of the newborn, the pregnant woman's professional status, the father's professional status and the pregnant woman's smoking habits.

Conclusion: This study gives further evidence of the association of congenital malformations with certain socio-demographic, clinical and risk factor-associated variables present in pregnant women, and was able to demonstrate that congenital malformations were associated with worse results in the anthropometric parameters measured in newborns comparing to the control group. It is therefore necessary to maintain the exhaustive research of modifiable and non-modifiable risk factors for congenital malformations of our population, since timely access to such information allows professional teams a much more directed intervention in order to avoid modifiable risk factors specific to each pregnant women, while also providing the possibility of better counseling and education regarding non-modifiable risk factors.

Keywords

Malformations, Ultrasound, Obstetrics, Prenatal Screening.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	vi
Abstract.....	vii
Keywords	viii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
2.1. Hipóteses e variáveis de estudo.....	3
2.1.1 Variável Dependente:	4
2.1.2 Variáveis Dependentes:	4
2.2. Tipo de estudo.....	5
2.3. Participantes	5
2.4. Tratamento estatístico dos dados.....	6
3. Resultados.....	9
3.1. Caracterização sociodemográfica	10
3.1.1 Sexo do Recém-Nascido (RN).....	10
3.1.2 Idade da Grávida	10
3.1.3 Situação profissional da Grávida.....	11
3.1.4 Idade do Pai.....	11
3.1.5 Situação profissional do Pai	11
3.1.6 Local do Nascimento/Interrupção Médica da Gravidez.....	11
3.2. Caracterização das variáveis clínicas.....	12
3.2.1. Idade gestacional à Detecção Ecográfica da Anomalia.....	13
3.2.2. Confirmação por diagnóstico pós-natal e em estudo anátomo-patológico e/ou Estudo Genético	13
3.2.3. Desfecho clínico da gestação e variáveis clínicas do RN	13
3.2.4. Variáveis Clínicas maternas e paternas.....	15
3.3. Caracterização das variáveis relacionadas com os fatores de risco	17
3.4. Análise Inferencial.....	18
3.4.1. Hipótese 1: As variáveis sociodemográficas têm influência na incidência de malformações congénitas	18

3.4.2.	Hipótese 2: As variáveis clínicas têm influência na incidência de malformações congênitas	20
3.4.3.	Hipótese 3: As variáveis associadas a fatores de risco têm influência na incidência de malformações congênitas	21
4.	Discussão	23
5.	Conclusão	29
6.	Bibliografia	31

Lista de Figuras

Figura 1 - Modelo Conceptual da Metodologia de Investigação.....	3
Figura 2 - Distribuição das Anomalias Congénitas Detetadas Ecograficamente no CHCB.	9

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Relação entre o Coeficiente de Variação e Grau de Dispersão.....	6
Tabela 2- Estatística relativa à idade da grávida e do pai por grupo de estudo.....	10
Tabela 3 - Distribuição das variáveis sociodemográficas em função do grupo de estudo.....	12
Tabela 4 - Estatística relativa ao peso do RN à nascença e à idade gestacional do RN à nascença por grupo de estudo.	13
Tabela 5 - Distribuição do Desfecho Clínico e Variáveis Clínicas do Recém Nascido em função do grupo de estudo.	14
Tabela 6 - Distribuição das Variáveis Clínicas maternas e paternas em função do grupo de estudo.....	16
Tabela 7 - Distribuição das variáveis relacionadas a fatores de risco em função do grupo de estudo.....	17
Tabela 8 - Teste t de Student das malformações congénitas em função do sexo do recém-nascido.....	19
Tabela 9 - Teste UMW das malformações congénitas em função da situação profissional da grávida.....	19
Tabela 10 - Teste UMW das malformações congénitas em função da situação profissional do pai.	19
Tabela 11 - Teste UMW das malformações congénitas em função dos hábitos tabágicos.	22

Lista de Acrónimos

- TN- Translucência Nucal
- RENAC - Registo Nacional de Anomalias Congénitas
- DGS - Direção Geral de Saúde
- CHCB - Centro Hospitalar Cova da Beira
- IMG - Interrupção Médica da Gravidez
- RN - Recém-Nascido
- IG - Idade Gestacional
- Rh - Rhesus
- KS - Teste de Kolmogorov-Sminorv
- UMW - Teste de U de Mann-Whitney
- KW - Teste de Kruskal-Wallis
- ANOVA - Análise de variância a um fator
- AC - Anomalia Congénita
- SNC - Sistema Nervoso Central
- OM - Ordenações Médias

1. Introdução

As anomalias congénitas constituem estados patológicos determinados por fatores causais que atuam antes do nascimento e cuja expressão clínica inclui defeitos estruturais ou funcionais em um ou mais órgãos.(1) No que diz respeito ao impacto clínico desta entidade complexa, é de referir que as malformações congénitas acometem 2 a 4% de todos os nascimentos. Apesar da prevalência relativamente baixa, são responsáveis por 30% das mortes perinatais, para além de estarem associadas a uma morbilidade infantil considerável nos países desenvolvidos. (2)

Não obstante as fortes implicações no desenrolar de uma gravidez, até aos princípios da década de 70, o diagnóstico pré-natal das malformações congénitas foi limitado à deteção de anomalias cromossómicas por amniocentese. (3) A ecografia em contexto obstétrico, iniciada nos anos 50, na altura ainda com o método de amplitude, viu um progressivo desenvolvimento até aos dias de hoje. A instrumentação ecográfica, a incorporação do sistema Doppler, a geração de imagens de alta resolução em tempo real e a integração em sistemas eletrónicos de alta velocidade tornaram a ultrassonografia uma componente integral do rastreio pré-natal. (4-6) No que diz respeito às malformações congénitas, possibilita a deteção quer de anomalias estruturais, quer de marcadores ecográficos que podem estar associados a maior risco de malformações e doenças genéticas, como o aumento da Translucência Nucal (TN), a ausência do osso nasal ou alterações do ducto venoso. (6) Sobre este aspeto, convém ressaltar que só um teste diagnóstico posterior confirma ou refuta a existência de uma anomalia num feto em que há suspeita de um risco aumentado, sendo um teste de rastreio um mero indicador de probabilidade aumentada de anomalia numa gravidez aparentemente normal.(2) Sendo ainda discutível o papel exato da ecografia no rastreio pré-natal, está bem estabelecido que os benefícios superam potenciais riscos, (6) sendo globalmente aceite o uso desta como ferramenta a oferecer a todas as mulheres, dado que 75% das malformações são encontradas em populações de baixo risco e 90% das crianças nascem de mulheres sem fatores de risco.(7) De entre os fatores de risco, destacam-se os não modificáveis, como a idade parental avançada, a consanguinidade e a história familiar de malformações, embora os modificáveis, como os hábitos tabágicos, alcoólicos ou o uso de medicação teratogénica, sejam também importantes por poderem ser alvo de intervenção através de um aconselhamento apropriado.(8)

Explorando o paradigma nacional, verifica-se que Portugal tem vindo a aumentar gradualmente o número de notificações ao Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC). De acordo com o relatório de 2011-2013, houve uma prevalência de 127,4 casos/10000 nascimentos durante esse período. Do número total de notificações, em 52,4% as anomalias foram identificadas em fase pré-natal, tendo-se ainda verificado que em 48,5% dos

registos o primeiro exame pré-natal alterado foi a ecografia obstétrica.(9) É preconizada, nas Normas da Direção Geral de Saúde (DGS), a realização de ecografias de rastreio pré-natal no 1º, 2º e 3º trimestre da gravidez, bem como exames laboratoriais que permitem aferir se existe alguma condição que a coloque em risco. (10,11) No que concerne ao concelho da Covilhã, o relatório do RENAC apenas constata uma prevalência de anomalias inferior a 200 casos/10000 nascimentos nos anos de 2011 a 2013, sendo ainda referido que uma correta interpretação destes dados necessita de ser complementada com estudos futuros.(9)

Para melhor compreender a realidade do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), considerou-se como questão a investigar a deteção ecográfica de malformações congénitas na sua população, tendo sido os objetivos da presente dissertação os seguintes:

- Caracterizar a população em estudo, no que diz respeito aos tipos de malformações detetadas, ao desfecho clínico da gestação, à confirmação das malformações detetadas através de estudos pós-natal, estudos genéticos ou estudos anátomo-patológicos, às variáveis sociodemográficas, clínicas e associadas a fatores de risco da grávida e ainda aos parâmetros antropométricos dos recém-nascidos;
- Avaliar se determinadas variáveis estudadas nas gestantes e nos parâmetros medidos nos recém-nascidos poderão associar-se ou estar associadas às malformações detetadas, através da comparação com um grupo de controlo e da análise inferencial às variáveis estudadas;

2. Metodologia

2.1. Hipóteses e variáveis de estudo

De modo a clarificar e facilitar a consecução dos objetivos supramencionados na Introdução, elaborou-se o esquema conceptual apresentado na figura 1, que será posteriormente evidenciado na seguinte secção.

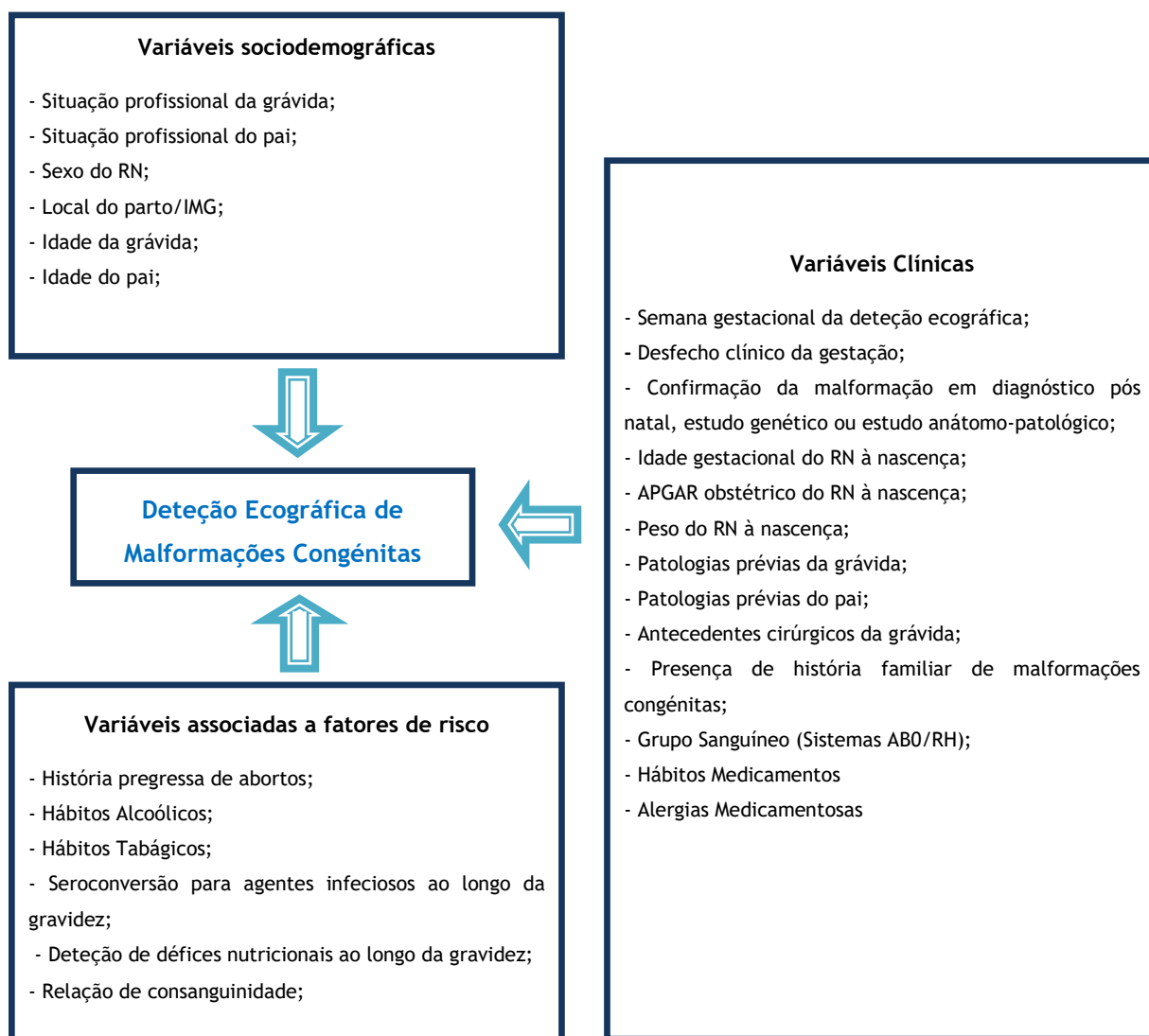


Figura 1 - Modelo Conceptual da Metodologia de Investigação

Na sequência da questão a investigar e dos objetivos definidos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₁ - As variáveis sociodemográficas têm influência na incidência de malformações congénitas.

H₂ - As variáveis clínicas têm influência na incidência de malformações congénitas.

H₃ - As variáveis associadas aos fatores de risco da grávida têm influência na incidência de malformações congénitas.

No seguimento das hipóteses formuladas, considerou-se pertinente explorar as seguintes variáveis:

2.1.1 Variável Dependente:

- Presença de malformações congénitas detetadas ecograficamente.

2.1.2 Variáveis Dependentes:

As variáveis dependentes foram agrupadas em variáveis sociodemográficas, variáveis clínicas e variáveis associadas a fatores de risco.

Para as variáveis sociodemográficas foram definidas as seguintes variáveis:

- Local do parto ou da interrupção médica da gravidez (IMG);
- Idade da grávida;
- Idade do pai;
- Sexo do recém-nascido;
- Situação profissional da grávida;
- Situação profissional do pai;

Por sua vez, para as variáveis clínicas definiram-se as seguintes variáveis:

- Semana gestacional em que foi detetada ecograficamente a malformação;
- Desfecho clínico da gestação;
- Confirmação da malformação em diagnóstico pós-natal, estudos genéticos ou estudo anátomo-patológico;
- Idade gestacional (IG) do recém-nascido (RN) à nascença;
- APGAR obstétrico do RN à nascença;
- Peso do RN à nascença;
- Patologias prévias da grávida;
- Patologias prévias do pai;
- Antecedentes cirúrgicos da grávida;
- Presença de história familiar de malformações congénitas;
- Tipagem sanguínea da grávida para os sistemas ABO e Rhesus (Rh);

- Alergias medicamentosas;
- Hábitos medicamentosos;

Finalmente, para as variáveis associadas a fatores de risco, definiram-se as seguintes variáveis:

- História pregressa de abortos;
- Hábitos Alcoólicos;
- Hábitos Tabágicos;
- Seroconversão durante a gravidez para agentes infecciosos pesquisados nos exames de rastreio pré-natal; (11)
- Detecção durante a gravidez de défices nutricionais pesquisados nos exames de rastreio pré-natal; (11)
- Relação de consanguinidade;

2.2. Tipo de estudo

Este estudo é classificado como observacional, analítico e retrospectivo. A classificação como observacional prende-se ao facto do investigador apenas observar os grupos de estudo e as suas características, sem tomar uma intervenção direta nestes. É analítico pois, para além da descrição das variáveis em estudo, estabelece uma relação entre elas, e é retrospectivo já que o objeto de estudo consta em informação existente antes do início da investigação (processos clínicos).

2.3. Participantes

O estudo foi realizado tendo como população as grávidas seguidas em consultas de Obstetrícia no CHCB entre 1 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2016.

Considerou-se para critérios de inclusão no grupo de estudo: grávidas seguidas em consultas de Obstetrícia no CHCB nas quais foram encontradas e devidamente notificadas à Equipa de Diagnóstico Pré-Natal anomalias ecográficas sugestivas de malformação congénita. Foram inicialmente admitidas 43 mulheres, tendo sido excluídos 3 casos por erros no registo do número de processo.

Para inclusão no grupo de controlo, foram aceites grávidas que fossem seguidas em consultas de Obstetrícia no CHCB em que não tenham sido detetadas malformações congénitas ao longo de toda a gravidez.

Foram assim sujeitas a análise, para o grupo de estudo, 40 grávidas, e 43 grávidas para o grupo de controlo.

2.4. Tratamento estatístico dos dados

O tratamento dos dados foi realizado através do programa **IBM SPSS® Statistics 24**. De início os dados foram analisados descritivamente segundo a metodologia usual (frequência absoluta e percentual, média, desvio-padrão, máximo e mínimo) e segundo o teste de normalidade de Kolmogorov-Sminorv (KS), que foi aplicado a todas as variáveis de natureza quantitativa para comprovar a normalidade da amostra. Foi também feito uso do Teste do qui quadrado (χ^2) e do Teste da percentagem Residual, que mostra as diferenças percentuais dentro do grupo.

Efetuuou-se também a análise qualitativa das variáveis através do coeficiente de variação (CV), tendo os resultados sido interpretados, de acordo com Pestana e Gageiro,(12) do seguinte modo:

Tabela 1 - Relação entre o Coeficiente de Variação e Grau de Dispersão.

CV	Classificação do Grau de dispersão
0% - 15%	Dispersão baixa
16% - 30%	Dispersão moderada
> 30%	Dispersão alta

Para estudar a influência das variáveis independentes na variável dependente, recorreu-se à estatística analítica e inferencial por meio de testes paramétricos e não paramétricos. A aplicação de testes paramétricos exigiu a verificação de que as variáveis de natureza quantitativa possuíam distribuição normal e significativa, sendo utilizado o teste de KS. Os testes paramétricos e não paramétricos utilizados são respetivamente apresentados:

- Testes T de Student ou teste de U de Mann-Whitney (UMW) - para comparação de médias de uma variável quantitativa em dois grupos de sujeitos diferentes e quando se desconhecem as respetivas variâncias populacionais;
- Análise de variância a um fator (ANOVA) - para comparação de médias de uma variável quantitativa (variável endógena) em três ou mais grupos de sujeitos diferentes (variável exógena - qualitativa), isto é, analisa o efeito de um fator na variável endógena, testando se as médias da variável endógena em cada categoria do fator são ou não iguais entre si.

- Teste do Qui-Quadrado - para o estudo de relações entre variáveis nominais. Aplicam-se a uma amostra em que a variável nominal tem duas ou mais categorias comparando as frequências observadas com as que se esperam obter no universo, para se inferir sobre a relação existente entre as variáveis. Se as diferenças entre os valores observados e esperados não se considerarem significativamente diferentes, o valor do teste pertence à região de aceitação e as variáveis são independentes, caso contrário, rejeita-se a hipótese de independência, ou seja, os valores do teste pertencem à região crítica. Quando há relação entre as variáveis, os resíduos ajustados estandardizados situam-se fora do intervalo -1.96 e 1.96, para $p = 0.05$. (12)
- Teste de Kruskal Wallis (KW) - teste não paramétrico utilizado para comparar três ou mais populações. Ele é usado para testar a hipótese nula de que todas as populações possuem funções de distribuição iguais contra a hipótese alternativa de que ao menos duas das populações possuem funções de distribuição diferentes.

Utilizou-se, para todas as análises, os seguintes valores de significância:

- $p \leq 0,05$ - Diferença estatística significativa
- $p < 0,01$ - Diferença estatística bastante significativa
- $p < 0,001$ - Diferença estatística altamente significativa
- $p > 0,05$ - Diferença estatística não significativa

Os critérios de decisão em relação aos testes de hipóteses são baseados no estudo das probabilidades. (12)

Recorreu-se ao programa **Microsoft Office Excel 2016** para elaboração de tabelas com base na interpretação dos resultados obtidos no SPSS.

3. Resultados

A amostra será inicialmente caracterizada de modo descritivo, quantitativo e qualitativo, sendo posteriormente feitas as inferências estatísticas para o estudo de caso. Os dados são apresentados na forma de tabela, procurando-se ainda enfatizar os resultados mais relevantes, relacionados com os objetivos da investigação em causa.

No que respeita à variável dependente malformações congénitas, foi estratificada em grandes grupos nosológicos para facilitar a interpretação dos resultados, sendo os mesmos apresentados na figura 2. De entre as 40 malformações detetadas no estudo efetuado, o grupo com maior valor percentual (27.5%) corresponde aos RN com anomalias congénitas (AC) de várias entidades nosológicas associadas. Explorando melhor estes 11 casos de associação de malformações, verificou-se que em 6 casos se verificaram AC do Sistema Nervoso Central (SNC), em 5 se relatam anomalias cromossómicas e em 3 foram registadas fendas lábio-palatinas em associação com malformações de outras grandes entidades. Existem ainda descritas, com menor frequência, associações com AC genitourinárias, do aparelho cardiocirculatório, digestivo ou respiratório ou ainda com AC e deformações osteomusculares. Com segundo maior valor percentual (20.0%) surgem as AC e deformações osteomusculares em exclusivo, seguidas das AC exclusivas ao Aparelho Geniturinário, AC exclusivas ao Aparelho Cardiocirculatório, AC exclusivas ao SNC e finalmente, com menor valor percentual, Fendas Lábio-palatinas e Anomalias Cromossómicas sem outras associações.

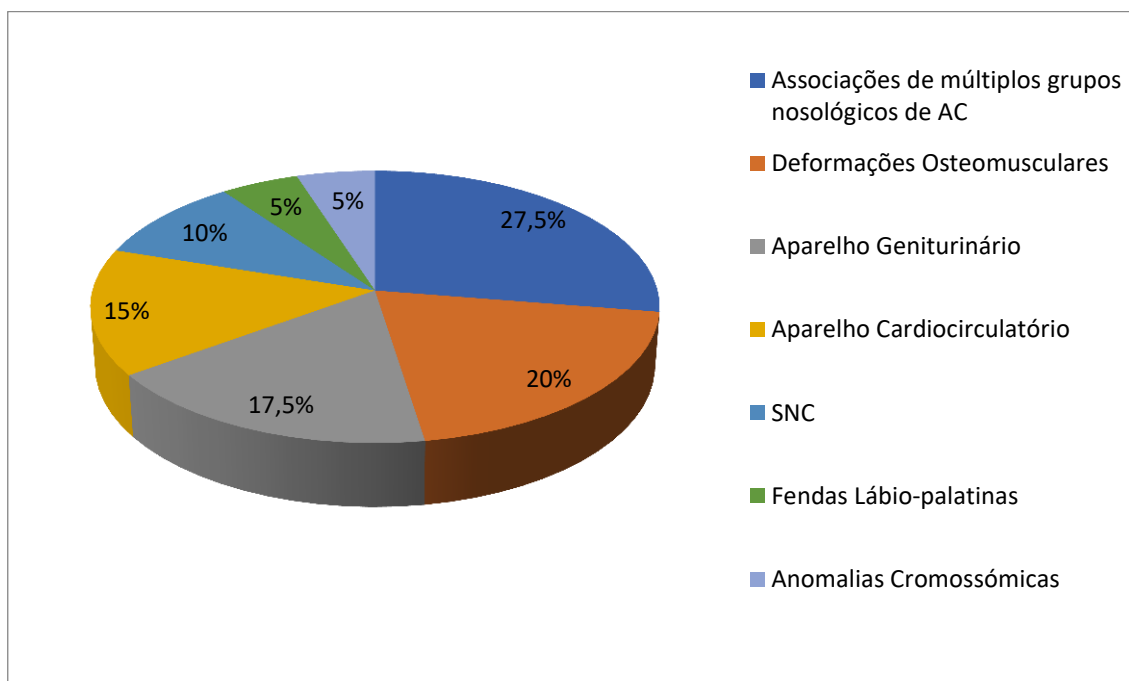


Figura 2 - Distribuição das Anomalias Congénitas Detetadas Ecograficamente no CHCB.

3.1. Caracterização sociodemográfica

A tabela 2 revela as estatísticas relativas às idades da grávida e do pai. Relativamente à idade da grávida, constata-se uma idade mínima de 17 anos e uma máxima de 43, ao que corresponde um valor médio de 31.02. A estatística demonstrou que as grávidas que pertencem ao estudo de caso (média=31,53) são em média mais velhas comparativamente às grávidas que pertencem ao estudo de controlo (média=30,56), embora não se encontrem diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos ($t= 0.716$; $p= 0.476$). O teste de KS para o total apresenta uma distribuição não normal ($KS=0.200$). Já para a idade do pai, as estatísticas revelam uma idade mínima de 17 anos e uma máxima de 54 anos, o que corresponde uma idade média de 33.64 anos. Da análise efetuada pelo tipo de estudo, podemos verificar que são os pais do estudo de caso que têm as idades médias mais elevadas (média=33.79) em relação ao estudo de controlo (média=33.50). Pela aplicação do teste t de Student, as diferenças entre os grupos estudados não são significativas ($t=0.187$; $p=0.852$). Também aqui verificamos que a amostra não tem uma distribuição normal.

Tabela 2- Estatística relativa à idade da grávida e do pai por grupo de estudo.

Grupo de Estudo	N	Min	Max	Média	D.P.	CV (%)	KS	Teste t	
								T	P
Idade Grávida									
Caso	40	17	43	31.53	7.13	22.61	0.200	0.716	0.476
Controlo	43	19	40	30.56	5.08	16.62	0.200		
Total	83	17	43	31.02	6.13	11.91	0.200		
Idade Pai									
Caso	34	17	43	33.79	6.76	20.01	0.173	0.187	0.852
Controlo	40	20	54	33.50	6.69	19.97	0.200		
Total	74	17	54	33.64	6.68	19.86	0.200		

3.1.1 Sexo do Recém-Nascido (RN)

Analisando a tabela 3, que corresponde à distribuição das variáveis sociodemográficas em função do grupo de estudo, podemos verificar que 52,48% dos RN são do sexo masculino, contribuindo para este percentual (53,5%) dos RN que pertencem ao estudo de controlo. Por sua vez, 47,6% dos RN são do sexo feminino. As diferenças estatísticas não são significativas ($\chi^2 = 0.067$; $p = 0.796$).

3.1.2 Idade da Grávida

Analisando, desta vez, a distribuição dos grupos etários, podemos verificar na tabela 3 que o maior valor percentual (36.1%) corresponde ao grupo etário das grávidas com idade igual ou

inferior a 28 anos, contribuindo para este valor grávidas pertencentes ao estudo de controlo (39.5%). Por outro lado, o grupo de idades menos representativo em estudo corresponde ao grupo de grávidas com idades superiores a 35 anos. As diferenças estatísticas por grupo de estudo não são significativas ($\chi^2 = 0.617$; 0.735).

3.1.3 Situação profissional da Grávida

Os dados referentes na tabela 3 à situação profissional da grávida permitem-nos referir que a maioria das grávidas se encontra empregadas (77.3%), encontrando-se, pelo contrário, 22.7% em situação de desemprego. São também as grávidas que pertencem ao grupo de controlo que mais contribuem para este percentual. As diferenças estatísticas não são significativas ($\chi^2 = 0.617$; 0.735).

3.1.4 Idade do Pai

Por forma a esclarecer melhor a distribuição da idade, estratificou-se a idade do pai em grupos de acordo com a tabela 3, da qual podemos referir que o grupo de idades mais representativo (37.8%) corresponde ao grupo entre os 31 e os 36 anos, da qual também aqui é o grupo de controlo que mais contribuiu para este valor. O grupo com menor representação de idades (29.7%) corresponde aos pais com menos de 30 anos. Também aqui não se verificam diferenças estatísticas significativas ($\chi^2 = 2.208$; $p = 0.332$).

3.1.5 Situação profissional do Pai

Pode-se verificar, pela interpretação da tabela 3, que a grande maioria (94.5%) dos pais que pertencem ao estudo se encontram empregados, contribuindo mais para este percentual os pais que pertencem ao estudo de controlo (95.0%). Verifica-se também que os valores residuais (2.0; -2.0) mostram essa diferença percentual entre os dois grupos. No entanto, também não se configuram diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

3.1.6 Local do Nascimento/Interrupção Médica da Gravidez

Pela análise efetuada apenas para a amostra que corresponde ao estudo de caso, pode-se constatar que o maior valor percentual (69,4%) corresponde a intervenções que ocorrem no CHCB, seguindo-se, com 19,4%, as intervenções ocorridas na maternidade Bissaya Barreto e por fim, com menor valor percentual (11,1%) as intervenções ocorridas na maternidade Dr. Daniel de Matos.

Tabela 3 - Distribuição das variáveis sociodemográficas em função do grupo de estudo

Variáveis	Grupo de estudo		Caso		Controlo		Total		Residuais		Teste qui-quadrado	
	N	%	N	%	N	%	Caso	Controlo	x2	P		
Sexo do RN												
Masculino	10	50.0	23	53.5	33	52.48	-0.3	0.3	0.067	0.796		
Feminino	10	50.0	20	46.5	30	47.6	0.3	-0.3				
Idade da grávida												
≤ 28 anos	13	32.5	17	39.5	30	36.1	-0,7	0.7	0.617	0.735		
29-34 anos	13	32.5	14	32.6	27	32.5	0.0	0.0				
≥ 35 anos	14	35	12	27.9	26	31.3	0.7	-0.7				
Situação profissional da Grávida												
Empregado	26	74.3	32	80	58	77.3	-0.6	0.6	0.348	0.555		
Desempregado	9	25.7	8	20	17	22.7	0.6	-0.6				
Idade pai												
≤ 30 anos	9	26.5	13	32.5	22	29.7	-0.6	0.6	2.208	0.332		
31-36 anos	11	32.4	17	42.5	28	37.8	-0.9	0.9				
≥ 37 anos	14	41.2	10	25.0	24	32.4	1.5	-1.5				
Situação profissional do Pai												
Empregado	31	93.9	38	95.0	69	94.5	-0.2	0.2	0.039	0.843		
Desempregado	2	6.1	2	5.0	4	5.5	0.2	-0.2				

3.2. Caracterização das variáveis clínicas

Prosseguindo à descrição das variáveis clínicas, a tabela 4 mostra as estatísticas relativas ao peso do RN e à idade gestacional (IG) do RN à nascença. Relativamente ao peso do RN à nascença, revelam um peso mínimo de 1880 gr e um peso máximo de 4380 gr, ao que corresponde um valor médio de 3148 gr. A estatística demonstrou que os RN do grupo de controlo são em média mais pesados (média=3235gr) comparativamente aos RN que pertencem ao estudo de caso (2941 gr). As diferenças estatísticas entre os dois grupos são significativas ($t = -2.246$; $p = 0.028$). O teste de KS para o total apresenta uma distribuição normal ($KS = 0.000$).

Já para a IG à nascença, as estatísticas revelam um valor mínimo de 20 semanas e um máximo de 41 semanas, o que corresponde uma idade média de 38.68 anos. Da análise efetuada pelo tipo de estudo, podemos verificar que são os RN do estudo de controlo que têm as idades gestacionais (média=39.16) mais elevadas comparativamente aos RN do estudo de caso (média=37.65). Pela aplicação do teste t de student as diferenças entre os grupos estudados são significativas ($t = -2.129$; $p = 0.037$). Também aqui se verifica uma distribuição normal da amostra ($KS = 0.000$).

Tabela 4 - Estatística relativa ao peso do RN à nascença e à idade gestacional do RN à nascença por grupo de estudo.

Variáveis	N	Min.	Max.	Média	D.P.	CV (%)	KS	Teste t	
								t	P
Peso do RN à nascença									
Caso	18	2450	3620	2941	369.59	15.30	0.200	-2.246	0.028
Controlo	43	1880	4380	3235	500.13	15.45	0.018		
Total	61	1880	4380	3148	481.73	15.30	0.000		
IG do RN à nascença									
Caso	20	20	41	37.65	4.36	11.58	0.000	-2.129	0.037
Controlo	43	36	41	39.16	1.19	3.03	0.000		
Total	63	20	41	38.68	2.70	6.98	0.000		

3.2.1. Idade gestacional à Deteção Ecográfica da Anomalia

A estatística, realizada apenas para o tipo de estudo de caso, revelou um intervalo variável entre as 11 e as 33 semanas, ao que corresponde uma média de 20,09 semanas, que corresponde a um CV=34,26, o que mostra uma dispersão alta entre a amostra em estudo. Por sua vez, o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS=0,012) apresenta uma distribuição normal.

3.2.2. Confirmação por diagnóstico pós-natal e em estudo anatómopatológico e/ou Estudo Genético

Para a confirmação de diagnóstico pós-natal, constatou-se pela amostra em estudo e apenas para o estudo de caso, que se confirmaram 14 (93,3%) diagnósticos pós natal, e apenas não se confirmou 1 diagnóstico (6,7%). Por sua vez, para a confirmação em estudo anatómopatológico e genético confirmaram-se a totalidade dos casos registados.

3.2.3. Desfecho clínico da gestação e variáveis clínicas do RN

Da interpretação da tabela 5, verifica-se, em relação à variável desfecho clínico da gestação, que o desfecho da maior parte das grávidas da amostra (77,9%) foi a de um parto do qual resultou um nado-vivo. Existem contudo diferenças percentuais assinaláveis entre os tipos de estudo no grupo de grávidas onde o desfecho foi o de um Nado-Vivo (res=5.3) e no grupo em que o desfecho foi a Interrupção Médica da Gravidez (IMG) (res=4.9). Verifica-se ainda, pela aplicação do teste do qui-quadrado, que existem diferenças estatísticas significativas ($\chi^2=27.592$; P=0.000) entre o tipo de estudo e o desfecho clínico da gestação.

Para a variável APGAR obstétrico à nascença para o 1º, o 5º e o 10º minuto de vida, observa-se que o maior percentual (66.7%) recai no grupo dos RN com APGAR de (9,10,10), sendo os RN que pertencem ao estudo de caso os que mais contribuem para este percentual. Contudo, o menor valor percentual (1.6%) recai nos RN que apresentam um APGAR (0,0,0), verificando-se apenas uma vez esta situação, também para o estudo de caso. Pela aplicação do teste do qui-quadrado, apurámos que existem diferenças estatísticas significativas ($\chi^2= 3.430$; $p=0.013$), entre o grupo de estudo e o APGAR obstétrico no RN.

Para melhor percepção do peso do RN à nascença, este foi dividido em classes homogêneas, donde se pôde constatar que o maior valor percentual se situa no grupo dos RN com peso entre os 3121 e os 3430 gramas. No entanto, os valores residuais ($res=2.3$) apenas mostram diferenças percentuais entre o grupo de RN com peso ≤ 2880 gr. Verificam-se diferenças estatísticas significativas entre o tipo de estudo e o peso à nascença do RN ($\chi^2= 6.655$; $p= 0,050$).

Quanto à idade gestacional do RN, observa-se também na tabela 5 que pela aplicação do teste do qui-quadrado não se verificam diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

Tabela 5 - Distribuição do Desfecho Clínico e Variáveis Clínicas do Recém Nascido em função do grupo de estudo.

Variáveis	Grupo		Caso		Controlo		Total		Residuais		Teste qui- quadrado	
	N	%	N	%	N	%	Caso	Controlo	χ^2	P		
Desfecho Clínico												
Nado Vivo	17	50.0	43	100.0	60	77.9	-5.3	5.3	27.592	0.000		
IMG	15	44.1	0	0.0	15	19.5	4.9	-4.9				
Nado morto/aborto	2	5.9	0	0,0	2	2.6	1.6	-1.6				
APGAR Obstétrico do RN à Nascença												
9,10,10	15	75.0	27	62.8	42	66.7	1.0	-1.0	3.430	0.013		
0,0,0	1	5.0	0	0.0	1	1.6	1.5	-1.5				
7,10,10	2	10.0	1	2.3	3	4.8	1.3	-1.3				
10,10,10	0	0.0	7	16.3	7	11.1	-1.9	1.9				
2,7,9	0	0.0	1	2.3	1	1.6	-0.7	0.7				
6,10,10	0	0,0	2	3.2	2	3.2	-1.0	1.0				
Peso do RN à nascença												
≤ 2880 gr	8	44.4	7	16.3	15	24.6	2.3	-2.3	6.655	0.050		
2881 - 3120gr	3	16.7	12	27.9	15	24.6	-0.9	0.9				
3121 - 3430gr	5	27.8	11	25.6	16	26.2	0.2	-0.2				
≥ 3431 gr	2	11.1	13	30.2	15	24.6	-1.6	1.6				
IG do RN à nascença												
≤ 39 semanas	15	75.0	25	58.1	40	63.5	1.3	-1.3	1.674	0.196		
≥ 40 semanas	5	25.0	18	41.9	23	36.5	-1.3	1.3				

3.2.4. Variáveis Clínicas maternas e paternas

Pela descrição da tabela 6, pode-se observar, quanto às patologias prévias da grávida, que o valor mais elevado (58.5%) corresponde ao grupo de grávidas que não tem antecedentes pessoais relevantes. Das grávidas que possuem alguma patologia, a mais frequente (14.6%) é a patologia associada a alterações ginecológicas, sendo as grávidas que pertencem ao grupo de estudo as que mais contribuem para este percentual. O menor valor percentual (1.2%) corresponde ao grupo de grávidas com alterações psiquiátricas. Não se configuram porém diferenças estatísticas significativas entre os grupos de estudo ($\chi^2= 5.835$; $p=0.442$)

No que se refere aos antecedentes cirúrgicos, podemos verificar que o maior valor percentual (61.3%) recai nas grávidas que não apresentam nenhum antecedente pessoal de cirurgia, contribuindo para este valor as grávidas que pertencem ao grupo de controlo. Pela aplicação do teste qui-quadrado, não se apuram diferenças estatísticas significativas ($\chi^2= 0.024$; $p=0.877$).

Podemos verificar que as grávidas que não possuem nenhum antecedente familiar de malformações congénitas têm maior representatividade (65.4%), sendo as grávidas pertencentes ao grupo de controlo as que mais o evidenciam. Os valores residuais indicam que se verificam diferenças percentuais dentro do grupo ($res= 2.7$). Evidenciam-se diferenças estatísticas significativas entre as variáveis antecedentes familiares e tipo de estudo ($\chi^2= 4,287$; $p= 0,038$).

No que se refere ao grupo sanguíneo, podemos observar que o valor com maior representatividade (69.6%) recai no grupo de grávidas com o tipo de sangue (A/B/AB/0, RH+). As grávidas pertencentes ao grupo de caso são as que mais contribuem para este valor. Não se evidenciaram contudo diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2=0,014$; $p=0,906$).

No que concerne aos hábitos medicamentosos, podemos constatar que a maioria das grávidas (66.2%) não toma medicação habitualmente, condição esta que se verifica com maior representatividade no grupo de controlo. O teste de qui-quadrado ($\chi^2=0,064$; $p=0,801$) não traduz diferenças estatísticas significativas.

Ao estudar a presença de alergias medicamentosas entre as grávidas em estudo constata-se que o maior percentual (78.2%) corresponde às grávidas sem qualquer alergia, situação com maior prevalência entre as grávidas pertencentes ao estudo de controlo. Verifica-se ainda que os valores residuais (2.4; -2.4) mostram essa diferença percentual entre os dois grupos, tendo sido encontradas diferenças estatísticas significativas entre o tipo de estudo e a presença de alergias medicamentosas ($\chi^2= 5.811$; $p= 0,016$).

Finalmente, quanto às patologias prévias do pai, observa-se que o maior percentual (86.3%) recai no grupo sem qualquer antecedente de patologias. As variáveis patologias prévias do pai e grupo de estudo não traduzem diferenças estatísticas significativas ($\chi^2=0,108$; $p=0,743$).

Tabela 6 - Distribuição das Variáveis Clínicas maternas e paternas em função do grupo de estudo.

Variáveis	Grupo		Caso		Controlo		Total		Residuais		Teste qui-quadrado	
	N	%	N	%	N	%	Caso	Controlo	x2	P		
Patologias Prévias da Gestante												
Não tem	21	53.8	27	62.8	48	58.5	- 0.8	0.8	5.835	0.442		
Patologia Endócrina	3	7.7	3	7.0	6	7.3	0.1	-0.1				
Patologia Ortopédica	2	5.1	0	0.0	2	2.4	1.5	-1.5				
Patologia Cardiorrespiratória	3	7.7	7	16.3	10	12.2	-1.2	1.2				
Patologia Psiquiátrica	1	2.6	0	0.0	1	1.2	1.1	-1.1				
Patologia Ginecológica	7	17.9	5	11.6	12	14.6	0.8	-0.8				
Patologia Visual/Auditiva	2	5.1	1	2.3	3	3.7	0.7	-0.7				
Ant. Cirúrgicos da Gestante												
Sim	14	37.8	17	39.5	31	38.8	-0.2	0.2	0.024	0.877		
Não	26	62.2	23	60.5	49	61.3	0.2	-0.2				
Ant. Familiares de Malformações												
Sim	19	50.0	9	20.9	28	34.6	2.7	-2.7	7.537	0.006		
Não	19	50.0	34	79.1	53	65.4	-2,7	2.7				
Grupo Sanguíneo												
A/B/AB/0, RH+	26	70.3	29	69.0	55	69.6	0.1	-0.1	0.014	0.906		
A/AB/0, RH-	11	29.7	13	31.0	24	30.4	-0.1	0.1				
Hábitos Medicamentosos												
Sim	12	35.3	14	32.6	26	33.8	0.3	-0.3	0.064	0.801		
Não	22	64.7	29	67.4	51	66.2	-0.3	0.3				
Alergias Medicamentosas												
Sim	12	34.3	5	11.6	17	21.8	2.4	-2.4	5.811	0.016		
Não	23	65.7	38	88.4	61	78.2	-2.4	2.4				
Patologias Prévias do Pai												
Sim	5	15.2	5	22.5	10	13.7	0.3	-0.3	0.108	0.743		
Não	28	84.8	35	87.5	63	86.3	-0.3	0.3				

3.3. Caracterização das variáveis relacionadas com os fatores de risco

Tabela 7 - Distribuição das variáveis relacionadas a fatores de risco em função do grupo de estudo.

Variáveis	Grupo		Caso		Controlo		Total		Residuais		Teste qui-quadrado	
	N	%	N	%	N	%	Caso	Controlo	x ²	P		
Hábitos Alcoólicos												
Sim	0	0.0	2	4.7	2	2.6	-1.3	1.3	1.624	0.203		
Não	34	100.0	41	95.3	75	97.4	1.3	-1.3				
Défice Nutricional												
Sim	4	10.8	9	20.9	13	16.2	-1.2	1.2	1.496	0.221		
Não	33	89.2	34	79.1	67	83.8	1.2	-1.2				
Seroconversão												
Positiva	3	8.3	0	0.0	3	3.8	2.0	-2.0	3.725	0.050		
Negativa	33	91.7	43	100.0	76	96.2	-2.0	2.0				
Hábitos Tabágicos												
Sim	6	17.1	11	25.6	17	21.8	-0.9	0.9	0.806	0.801		
Não	29	82.9	32	74.4	61	78.2	0.9	-0.9				
História Progressiva de Abortos												
Sem abortos prévios	24	66.7	20	58.8	44	62.9	0.7	-0.7	0.936	0.626		
1 aborto prévio	9	25.0	12	35.3	21	30.0	-0.9	0.9				
2 ou mais abortos	3	8.3	2	5.9	5	7.1	0.4	-0.4				
Consanguinidade												
Sim	3	8.3	1	2.5	4	5.3	1.1	-1.1	1.293	0.255		
Não	33	91.7	39	97.5	72	94.7	-1.1	1.1				

Analisando a tabela 7, verifica-se que 97.40% das grávidas nega hábitos alcoólicos, sendo que a referência ao consumo apenas se verificou no grupo de controlo. As diferenças estatísticas não são significativas ($\chi^2 = 1.624$; $p = 0.203$). Quanto à deteção de défices nutricionais durante a gravidez, verifica-se, da interpretação da mesma tabela, que o maior valor percentual (83.8%) corresponde ao grupo de grávidas sem défice nutricional. Pela aplicação do teste do qui-quadrado, as diferenças também não são estatisticamente significativas ($\chi^2 = 1.469$; $p = 0.221$). Os dados referentes à seroconversão para os agentes infecciosos pesquisados nos exames de rastreio pré-natal permitem-nos referir que a maioria das grávidas (96.2%) apresentam serologias negativas para seroconversão, sendo que, quando positivas, as grávidas pertencem ao grupo de caso. Os valores residuais ($res = 2.0$) mostram diferenças percentuais entre os grupos, e verificam-se diferenças estatísticas significativas entre o grupo de estudo e as serologias ($\chi^2 = 3.725$; $p = 0,050$). Quanto aos hábitos tabágicos, verifica-se que 78.2% das grávidas refere não fumar, sendo contudo importante referir que 21.8% das grávidas referiu

ter hábitos tabágicos. As variáveis hábitos tabágicos e tipo de estudo não traduzem porém diferenças estatísticas significativas ($X^2= 0.806$; $p= 0.801$). Pode-se ainda verificar na tabela 7, quanto à história pregressa de abortos, que as grávidas pertencentes ao grupo sem abortos prévios têm maior representatividade (62.9%), sendo que são as grávidas do grupo de caso que mais a evidenciam. O segundo maior percentual (30.0%) corresponde ao grupo de grávidas com história de 1 aborto. Por fim, com menor representatividade (7.1%), surge o grupo de grávidas com 2 ou mais abortos prévios. Não se evidenciam diferenças estatísticas significativas entre as variáveis história pregressa de abortos e grupo de estudo ($X^2= 0,936$; $p= 0,626$). Para finalizar, no que diz respeito à presença de relações de consanguinidade, a maioria das grávidas (94.7%) pertencentes ao estudo não apresenta afinidade por laços de sangue com o parceiro, verificando-se mais essa condição nas grávidas do estudo de caso. No entanto, as variáveis consanguinidade e tipo de estudo não demonstraram diferenças estatísticas significativas ($X^2= 1,293$; $p= 0,255$).

3.4. Análise Inferencial

Efetuada a caracterização da amostra, procede-se agora à análise inferencial, com a qual se procurará estabelecer a relação entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes, procurando dar resposta às hipóteses inicialmente definidas.

3.4.1. Hipótese 1: As variáveis sociodemográficas têm influência na incidência de malformações congênitas

Da análise inferencial realizada, para as variáveis sociodemográficas, apenas se realizaram inferências estatísticas para as variáveis sexo do RN, situação profissional do pai, situação profissional da grávida, idade da grávida e idade do pai, sendo que as variáveis idade da grávida e idade do pai, aos quais foi aplicado o teste ANOVA, não obtiveram resultados estatisticamente significativos, sendo legítimo assumir que a idade da mãe e do pai não influenciaram a ocorrência e detecção de malformações na população em estudo.

Para avaliar o sexo do RN, da análise das médias verifica-se que de entre as malformações congênitas detetadas é o sexo masculino que revela mais malformações (média=6.20) comparativamente ao sexo feminino (média= 4.60). Ao verificarem-se diferenças estatísticas significativas ($t=2.147$; $p= 0.046$), pode-se afirmar que o sexo do feto na população estudada influenciou na presença e detecção de malformações.

Tabela 8 - Teste t de Student das malformações congénitas em função do sexo do recém-nascido.

Sexo	Masculino		Feminino		T	P
	\bar{X}	Desvio Padrão	\bar{X}	Desvio Padrão		
Malformações congénitas	6.20	1.14	4.60	2.07	2.147	0.046

Procurou-se identificar também se a situação profissional da grávida influenciava as malformações congénitas, sendo realizado um Teste de U de Mann-Whitney (UMW) entre os grupos da situação profissional da grávida e as malformações congénitas, conforme a tabela 9 apresenta. O valor de ($p=0,023$) apurado para as malformações congénitas indica diferenças estatísticas significativas, sendo legítimo concluir que a situação profissional da grávida influencia as malformações congénitas.

Tabela 9 - Teste UMW das malformações congénitas em função da situação profissional da grávida

Situação profissional da Grávida	Empregada		Desempregada		U	Z	P
	Ordenação média	Soma das Ordenações	Ordenação média	Soma das Ordenações			
Malformações congénitas	20.27	527.00	11.44	103.00	58.000	-2.276	0.023

Por outro lado, procurou-se também testar se a situação profissional do pai influenciava as malformações congénitas, tendo sido aplicado o mesmo teste, verificando-se que os pais em situação de empregado revelam ordenações médias mais altas ($OM=17.94$) comparativamente aos pais desempregados ($OM=2.50$), ou seja, de entre as malformações encontradas, estas verificam-se mais entre os pais na condição de empregado. Verificam-se diferenças estatísticas significativas ($U= 2.000$; $p= 0.025$), o que nos permite inferir que o facto de o pai estar na situação de emprego ou não influencia as malformações congénitas.

Tabela 10 - Teste UMW das malformações congénitas em função da situação profissional do pai.

Situação profissional do Pai	Empregado		Desempregado		U	Z	P
	Ordenação média	Soma das Ordenações	Ordenação média	Soma das Ordenações			
Malformações congénitas	17.94	556.00	2.50	5.00	2.000	-2.236	0.025

Por tudo o referido, aceita-se assim parcialmente a hipótese de investigação levantada, já que pela aplicação dos testes estatísticos anteriormente descritos apenas se verificaram diferenças estatísticas significativas para as variáveis sexo RN, situação profissional da grávida e do pai, pelo que estas variáveis influenciam as malformações congénitas do RN.

3.4.2. Hipótese 2: As variáveis clínicas têm influência na incidência de malformações congénitas

Procedendo na análise inferencial em relação às variáveis clínicas, a fim de identificar a relação entre o APGAR obstétrico à nascença e as malformações congénitas, procedeu-se ao teste de KW. No entanto, não se constata diferenças estatísticas significativas ($p=0,279$), ou seja, as malformações congénitas não se relacionam com o APGAR à nascença para o presente estudo.

O estudo da influência entre patologias prévias da grávida e as malformações congénitas também utilizou o Teste KW, mas novamente não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,528$), pelo que as patologias prévias da grávida não influenciam as malformações do RN.

Quanto ao peso do RN à nascença, verificou-se que as malformações congénitas encontradas, surgem mais no RN com Peso entre (2881-3120gr), já que pela aplicação do teste ANOVA, é o grupo que apresenta a média mais elevada. Por sua vez, não verificámos diferenças estatísticas significativas ($p= 0,196$), o que nos permite inferir que ter malformações congénitas não influencia o facto de ter baixo ou alto peso à nascença.

Para investigar a influência da idade gestacional do RN à nascença, realizou-se um Teste t de Student, dado a normalidade da variável. Verificou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas ($p=0,627$) em nenhuma das dimensões, podendo assim afirmar que as malformações congénitas não se relacionam com a idade gestacional do RN à nascença.

Quanto aos antecedentes cirúrgicos da grávida, foi utilizado o Teste UMW entre as variáveis antecedentes cirúrgicos e deteção de malformações congénitas. O valor de ($p=0,313$) apurado não indica diferenças estatísticas significativas, sendo legítimo concluir que as malformações congénitas não dependem dos antecedentes cirúrgicos da grávida.

É notório, pelos resultados apresentados, que são as grávidas que não apresentam antecedentes familiares de malformações congénitas relevantes que apresentam OM mais elevadas. No entanto, pela aplicação do teste de UMW não se configuram diferenças estatísticas significativas ($p= 0,612$) entre o grupo de AP familiares e malformações congénitas.

Quanto à influência da tipagem sanguínea nas malformações congénitas do RN, foi feito um Teste UMW, de onde se pôde constatar que as malformações congénitas tendem a acompanhar o grupo de grávidas com tipagem (A/B/AB/O, RH+), já que apresentam OM mais elevadas. Não existem, contudo, diferenças estatísticas significativas.

Quanto ao efeito da variável patologias prévias do pai e as malformações congénitas, o Teste de UMW realizado não constatou diferenças estatisticamente significativas ($p= 0,174$), pelo que as variáveis não se correlacionam para a amostra em estudo.

Quanto aos hábitos medicamentosos, também foi utilizado o Teste UMW, que indica que as grávidas que não tomam qualquer medicação, são aquelas onde surgem mais malformações congénitas. Contudo, não se apuram diferenças estatísticas significativas ($p= 0,556$) entre as

variáveis, pelo que o facto de tomar ou não medicação não influencia a presença de malformações congénitas no RN.

Quanto à variável alergias medicamentosas, o teste UMW aplicado revela que as grávidas que não apresentam alergias medicamentosas apresentam OM mais elevadas comparativamente às grávidas com problemas alérgicos. No entanto, não se configuram diferenças estatísticas significativas ($p= 0.094$).

Por tudo o que foi abordado nesta subsecção, rejeita-se a hipótese de investigação levantada, já que pela aplicação dos testes estatísticos descritos não se verificaram diferenças estatísticas significativas para nenhuma das variáveis pertencentes às variáveis clínicas e as malformações congénitas, pelo que estas variáveis não influenciam as malformações congénitas do RN.

3.4.3. Hipótese 3: As variáveis associadas a fatores de risco têm influência na incidência de malformações congénitas

Concluindo a análise inferencial, no sentido de dar resposta à terceira hipótese de estudo, procurou-se identificar se a deteção de défices nutricionais influenciava as malformações congénitas do RN. Para o efeito, foi realizado um Teste UMW, que revelou que as malformações congénitas tendem a aparecer no grupo de grávidas com défice nutricional, já que apresentam OM mais elevadas. Contudo, o valor de ($p=0,135$) apurado para as malformações congénitas não indica diferenças estatísticas significativas, sendo legítimo concluir que o défice nutricional da grávida não influenciou as malformações congénitas.

Quanto à seroconversão para agentes infecciosos testados em exames de rastreio pré-natal e a sua relação com as malformações congénitas, aplicou-se o Teste de UMW, verificando-se que as grávidas que apresentam serologias negativas revelam ordenações médias mais altas ($OM=18.89$) comparativamente às grávidas com serologias positivas ($OM=14.17$). O valor de ($p=0,448$) apurado para as malformações congénitas não indica porém diferenças estatísticas significativas, sendo legítimo concluir que as serologias da grávida não influenciam as malformações congénitas neste estudo.

No que concerne aos hábitos tabágicos, foi realizado um Teste UMW que é apresentado na Tabela 11, tendo sido verificado que as grávidas com hábitos tabágicos revelam ordenações médias mais altas comparativamente às grávidas com serologias positivas, ou seja, de entre as malformações encontradas estas verificam-se mais entre as grávidas com hábitos tabágicos. O valor de ($p=0,054$) apurado para as malformações congénitas indicam diferenças estatísticas marginais, sendo legítimo concluir que o tabagismo pode influenciar as malformações congénitas do RN.

Tabela 11 - Teste UMW das malformações congénitas em função dos hábitos tabágicos.

Hábitos Tabágicos	Fumadora		Não Fumadora		U	Z	P
	Ordenação média	Soma das Ordenações	Ordenação média	Soma das Ordenações			
Malformações congénitas	19.29	559.50	11.75	70.50	49.500	-1.683	0.054

Para analisar a influência entre a história prévia de abortos e as malformações congénitas, foi realizado um Teste KW. Através desta análise verificou-se que as grávidas pertencentes ao grupo com mais de 2 abortos prévios são as que apresentam OM mais elevadas comparativamente aos grupos com apenas 1 aborto prévio e ao grupo sem abortos prévios, concluindo-se que onde ocorrem mais malformações congénitas é no grupo de grávidas com mais de 2 abortos. Não se constatam, porém, diferenças significativas ($p=0,463$), pelo que a história prévia de abortos não influenciam as malformações congénitas.

Quanto à consanguinidade, as grávidas que apresentam afinidade por laços de sangue, apresentam OM mais elevadas comparativamente às grávidas sem a mesma afinidade. No entanto, pela aplicação do teste de UMW não se configuram diferenças estatísticas significativas ($p= 0.241$) entre consanguinidade e malformações congénitas.

Sintetizando e concluindo assim o que foi referido na presente subsecção, aceita-se parcialmente a hipótese de investigação levantada já que pela aplicação dos testes estatísticos anteriormente descritos apenas se verificaram diferenças estatísticas marginais para a variável hábitos tabágicos, tendo por isso esta variável pertencente às variáveis fatores de risco influência nas malformações congénitas do RN.

4. Discussão

De acordo com a informação do relatório do RENAC de 2011-2013, verifica-se que as cardiopatias congénitas continuam a constituir o grupo de AC com mais casos registados, seguindo-se as AC e deformações osteomusculares.(9) Os resultados da caracterização do tipo de malformações detetadas ecograficamente no CHCB entre 2012 e 2016 parecem não ir de encontro a estas taxas de prevalência, mas é necessário realçar que as AC do Aparelho Cardiocirculatório, onde se incluem as cardiopatias, são mais frequentemente diagnosticadas após o nascimento, sendo apenas 40,8% dos casos detetados em diagnóstico pré-natal.(9) O mesmo se concluiu numa revisão sistemática da eficácia da ecografia entre as 11 e as 14 semanas, que refere que a deteção da AC ocorre, para a média dos estudos, em apenas 45% dos fetos afetados. (13) Tal se deve em grande parte à própria história natural das malformações cardíacas, dado que uma aparência anatómica normal no momento das ecografias de rotina não exclui que defeitos cardíacos se possam desenvolver com o progredir da idade gestacional, estando ainda as malformações detetadas *in utero* associadas a um pior prognóstico, por estarem mais associadas a outras anomalias estruturais e cromossómicas.(2,14) Apesar do ecocardiograma fetal apresentar taxas de deteção superiores à da ecografia, a taxa de deteção após uma ecografia completa interpretada por especialistas como normal é baixa, não sendo por isso custo-eficaz como segundo teste de rastreio.(15)

Abordando concretamente as informações do RENAC sobre as AC detetadas em diagnóstico pré-natal, verifica-se que são as AC dos Aparelhos Geniturinário, as anomalias cromossómicas e as fendas lábio palatinas as que têm taxas de deteção mais elevadas.(9) Para a realidade deste estudo, contudo, a distribuição parece ser ligeiramente diferente, existindo, ao considerar os casos de malformações de uma só entidade nosológica com as associações entre várias entidades nosológicas de AC, maior deteção de AC do SNC, anomalias cromossómicas e AC e deformações osteomusculares.

Com o avançar da idade materna, o envelhecimento dos oócitos leva a uma coesão cromossómica enfraquecida, sendo os erros de segregação cromossómica daí resultantes tidos como um presumível mecanismo para o desenvolvimento das aneuploidias. Daqui resulta uma maior probabilidade de infertilidade, abortos e malformações congénitas, destacando-se, entre estas, as trissomias 21, 18 e 13 e as anomalias cromossómicas sexuais.(16) Existe ainda uma associação estabelecida entre a idade materna avançada e malformações não cromossómicas. (8) Apesar disso, o presente estudo não encontrou nem diferenças significativas entre os grupos de estudo, nem concluiu da análise inferencial que a idade possa influenciar as malformações. Tal poderá dever-se em parte ao reduzido tamanho da amostra e ainda ao facto da idade média da amostra da população (média=31,02) ser

ligeiramente inferior à idade média nacional do nascimento de um filho entre os anos de 2012 e 2016 (média=31,5).(17)

É relevante referir que se obteve, da análise dos casos registados, uma alta taxa de confirmação das anomalias detetadas ecograficamente, quer na população de RN em diagnósticos pós-natal, quer no seguimento da gestação com os estudos realizados aos fetos. Tal demonstra a qualidade do trabalho levado a cabo pelos médicos do CHCB durante a ecografia de rastreio, já que se sabe que as taxas de deteção utilizando a ecografia de rastreio podem variar de 8,7% a 85%, sendo a experiência do operador um importante fator diferenciador.(18) Resta, porém, saber qual a porção exata de casos de malformação congénita que só são diagnosticados após o nascimento, informação essa a que o presente estudo está limitado pela própria natureza metodológica do mesmo não abordar a totalidade dos RN com malformações congénitas, mas apenas a subpopulação diagnosticada *in útero* e em que se detetaram alterações ecográficas iniciais.

É sabido que as anomalias congénitas estão associadas a baixo peso ao nascer, sendo inclusivamente uma das principais causas de mortalidade infantil nos Estados Unidos da América.(1) No que diz respeito ao APGAR obstétrico, este é também uma importante ferramenta preditora de mortalidade neonatal e infantil.(19) Os resultados estatisticamente significativos obtidos para as variáveis desfecho clínico, peso à nascença, idade gestacional média e APGAR obstétrico à nascença do RN por tipo de estudo vão de encontro com a literatura, prevendo-se assim um pior prognóstico para os RN da população do grupo de estudo. Contudo, é importante lembrar que a maior parte da literatura sobre o prognóstico das malformações aborda séries de casos diagnosticados após o nascimento, quando as informações que a equipa profissional deve dar aos pais deveriam ser retiradas de estudos feitos especificamente para os casos diagnosticados *in utero*.(20) Para que melhor se possa compreender o prognóstico destas situações para o CHCB, será útil que se estude a morbilidade e diferenças de desenvolvimento associado aos casos abordados neste estudo com o de outras crianças nas quais a deteção só ocorreu após o nascimento.

Uma história familiar de malformações congénitas pode potenciar um aumento no risco da grávida em ter uma criança afetada, dependendo do grau de parentesco com o familiar e o padrão de heritabilidade. Sobre este aspecto, a avaliação da consanguinidade é também um passo fulcral, dado que a sua presença aumenta o risco de anomalias provocadas por mutações recessivas raras nas famílias envolvidas.(8) Perante uma história familiar positiva para anomalias congénitas ou síndromes genéticas, o casal deve ser referenciado para aconselhamento genético, de forma a estratificar o risco e ser proporcionada uma revisão das opções de testes diagnósticos.(21) No que diz respeito aos antecedentes familiares de malformações congénitas e de consanguinidade, constataram-se diferenças significativas entre os estudos apenas para a história familiar prévia. Não obstante, é necessário garantir

que estas situações são corretamente abordadas, para que se possam tomar decisões importantes quanto ao aconselhamento dos casais. No nosso estudo não foi explorada, por falta de dados, a etnia cigana, mas sabe-se que a endogamia que está associada a esta minoria étnica pode traduzir-se num aumento de determinadas mutações e síndromes genéticas,(22) pelo que recolher esta informação poderá revelar-se importante, no sentido de melhor proteger esta subpopulação que apresenta alguma representatividade no CHCB.

Numa meta-análise que comparou as diferenças entre sexos na prevalência das AC major num estudo populacional do Reino Unido, concluiu-se que parece existir um maior risco para os RN do sexo masculino nascerem com malformações.(23) Os resultados da análise inferencial do presente estudo parecem ir de encontro com estes dados, já que se comprovou que o sexo do RN influenciou a deteção de malformações congénitas, sendo as médias superiores no sexo masculino.

Quanto à situação profissional da grávida e do pai, verificou-se, da análise inferencial realizada para o estudo de caso, que estas variáveis sociodemográficas se correlacionam com a presença de malformações congénitas. Em relação ao pai, um estudo de caso que procurou avaliar a associação entre a ocorrência de AC musculoesqueléticas nos RN e a exposição ocupacional parental demonstrou que o contacto no ambiente de trabalho com pesticidas, solventes e fumos de soldagem pode resultar num risco aumentado de malformações congénitas na descendência.(24) Já no que diz respeito à situação profissional da mãe, a associação entre a exposição a solventes também está comprovada na população geral, sendo que profissões como cabeleireira, enfermeira, assistente hospitalar ou investigadora em áreas relacionadas com Biologia ou Química estão descritas como sendo tipicamente sujeitas a maior exposição regular.(25) Convém, por isso, que os resultados deste estudo possam no futuro vir a ser complementados com informação mais detalhada no que diz respeito à exposição a estes agentes, sendo útil que se passe a incluir e registar nos processos clínicos se a profissão da grávida ou do pai obriga ao contacto regular com agentes com potencial teratogénico estabelecido.

O perfil medicamentoso das grávidas, subdividido em hábitos medicamentosos e presença de alergias medicamentosas, foi explorado neste trabalho pois sabe-se que certos fármacos, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os ácidos retinóicos, os antagonistas do ácido fólico ou os anti convulsivantes têm associações com várias anomalias congénitas.(8) Contudo, não se apuraram diferenças significativas no que diz respeito aos hábitos medicamentosos. Já no que diz respeito às alergias, obteve-se uma diferença estatística significativa entre os tipos de estudo. Apesar de se saber que existe um maior risco de malformações em grávidas que sofram de agudizações de asma ou episódios de anafilaxia durante a gestação, existe muito pouca informação disponível em relação às alergias medicamentosas durante a gravidez,(26) pelo que a significância estatística dos resultados

deste estudo deverá ser tida em conta com precaução, já que a pequena amostra da população pode ter sido um contributo para um eventual viés de resultados, e o facto de a grávida ter alergias medicamentosas documentadas também não nos permite inferir que foi exposta aos fármacos durante a gravidez.

Quanto às variáveis associadas a fatores de risco, sabe-se que a exposição pré-natal ao álcool continua a ser o principal fator de risco modificável para os defeitos à nascença, estimando-se que até 10% das gravidezes a nível mundial possam estar em risco devido ao seu consumo. As células do sistema nervoso são particularmente sensíveis ao efeito do álcool, pelo que o Síndrome Fetal Alcoólico se manifesta muitas vezes não só com malformações estruturais (lábio superior fino, microcefalia ou filtro nasal hipoplásico) como também com sérias perturbações na atenção, comportamento e capacidade intelectual da criança.(8) Apesar da sua importância na gravidez, e da existência de um protocolo T-ACE criado especificamente para abordar a mulher grávida, o rastreio detalhado do consumo de álcool continua a ser muito negligenciado na prática clínica.(27) Tal pode justificar que, no presente estudo, não se tenha conseguido encontrar significância estatística para esta variável, pelo que importa reforçar a abordagem deste fator de risco modificável nas consultas através do questionário de rastreio protocolado, que melhor permitirá a identificação de indivíduos de risco.(27)

Já no que concerne aos hábitos tabágicos, a análise inferencial ao estudo de caso mostra que estes se correlacionam com as malformações congénitas. A literatura parece ir de encontro com estes resultados, já que fumar está associado a vários resultados maternos, fetais e neonatais adversos, dentro dos quais se inclui, entre outras, um ligeiro aumento para a ocorrência nos RN de fendas lábio palatinas, defeitos cardíacos e hipoplasia ou agenesia renal bilateral.(8) Parece assim importante que se continue a abordar este fator de risco, já que permite identificar atempadamente grávidas fumadoras e incentivar à cessação tabágica.

Quanto à seroconversão para agentes infecciosos pesquisados no rastreio pré-natal, sabe-se que a infeção pelos organismos TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples) é um contribuinte para a morbilidade e mortalidade pré-natal, perinatal e pós-natal, estando já estabelecidas associações entre a infeção por estes agentes e malformações congénitas específicas. (11,28) Apesar de existirem diferenças estatísticas significativas entre o tipo de estudo e a seroconversão para estes agentes, não se apurou uma relação estatisticamente significativa na análise inferencial entre a variável e as malformações congénitas detetadas.

Apesar da amostra reduzida e das lacunas existentes em diversos processos clínicos poderem ter afetado a confiabilidade dos resultados deste trabalho, convém salientar que o mesmo foi pioneiro ao procurar uma melhor caracterização desta subpopulação do Serviço de Obstetrícia que tanta importância tem em termos de desfecho clínico da gravidez e prognóstico dos fetos

afetados. Demonstra-se também o forte impacto que o rastreio pré-natal tem nestas situações, por providenciar aos profissionais de saúde e aos progenitores uma maior janela temporal para poderem ser tomadas decisões com grande impacto, nomeadamente a decisão de realizar testes invasivos para confirmação das anomalias, ou mesmo decidir terminar a gravidez dentro do prazo legal.

5. Conclusão

Durante os anos de 2012 a 2016, foram diagnosticadas no CHCB 40 malformações congénitas em que se detetaram anomalias ecográficas, sendo que em 27,5% dos RN estudados se verificaram associações de AC pertencentes a vários grupos nosológicos distintos.

Para a análise feita às variáveis sociodemográficas, verifica-se que as grávidas que pertencem ao estudo de caso são em média mais velhas comparativamente às grávidas que pertencem ao estudo de controlo, embora não se encontrem diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos, nem se conclua pela análise inferencial que existe correlação entre a idade da grávida e as malformações congénitas. Concluiu-se, no entanto, pela análise inferencial realizada, que as variáveis sexo do RN, situação profissional da grávida e situação profissional do pai se correlacionam com a presença de malformações congénitas.

Para as variáveis clínicas, demonstraram-se diferenças estatísticas significativas por grupo de estudo para as variáveis clínicas associadas ao peso do RN, à idade gestacional do RN, ao desfecho clínico da gestação, ao APGAR obstétrico do RN, à presença de antecedentes familiares de malformações congénitas e à presença de alergias medicamentosas. Contudo, da análise inferencial realizada às mesmas variáveis, não se estabeleceu relação entre nenhuma com a deteção de malformações congénitas.

Finalmente, quanto às variáveis associadas a fatores de risco, demonstrou-se existir diferenças estatisticamente significativas por tipo de estudo para a variável da seroconversão para os agentes infecciosos pesquisados nos exames de rastreio pré-natal, embora não se tenha concluído, da análise inferencial realizada, que esta variável influencie as malformações congénitas. Verificou-se, porém, que a variável hábitos tabágicos assume relevância estatística na análise inferencial, podendo-se concluir que esta variável influencia as malformações congénitas da população em estudo.

O presente estudo não poderá deixar descansadas as equipas de profissionais de saúde, já que se constata uma morbilidade e mortalidade associadas às malformações congénitas detetadas na população do CHCB consideráveis. Estas constituem um problema que, embora raro, pode ter um impacto tremendo na vida do casal e do feto, pelo que a abordagem destes casos deve ser feita com o máximo de escrutínio e detalhe, no sentido de que factores de risco modificáveis possam ser prevenidos, e factores de risco não modificáveis possam ser alvo de um aconselhamento atempado e apropriado por parte dos profissionais.

É assim do maior interesse que esta investigação possa servir como pedra basilar para que estudos posteriores possam ser iniciados, sendo ainda de particular interesse um aumento da proximidade e da articulação com o Serviço de Pediatria de forma a obter um panorama ainda mais completo da nossa realidade.

6. Bibliografia

1. dos Reis LV, Araujo Júnior E, Guazzelli CAF, Cernach MCSP, Torloni MR, Moron AF. Anomalias congénitas identificadas ao nascimento em recém-nascidos de mulheres adolescentes. *Acta Med Port.* 2015;28(6):708-14.
2. Todros T, Capuzzo E, Gaglioti P. Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies. *Images Paediatr Cardiol* [Internet]. 2001;3(2):3-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368596>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3232499>
3. Steele M. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* [Internet]. 1974 Nov;304(7890):1210. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673674908502>
4. Dubinsky TJ, Dighe M. Preface: Advances in Obstetric Ultrasound. *Ultrasound Clin* [Internet]. 2011;6(1):xi-xii. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556858X11000223>
5. Benson CB, Doubilet PM. The history of imaging in obstetrics. *Radiology* [Internet]. 2014;273(2 Suppl):S92-110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340440>
6. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Semin Perinatol.* 2016;40(1):67-78.
7. Long G, Sprigg A. A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *J Med Screen.* 1998;5:6-10.
8. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, Walker JS, Rhee E, Kuller JA. Risk Factors for Birth Defects. 2017;72(2):123-35.
9. Braz P, Machado A, Dias CM. Registo Nacional de Anomalias Congénitas. 2015.
10. George F, Moura H. Exames Ecográficos na Gravidez de baixo risco [Internet]. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde.* 2013. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
11. George FHM. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco. Vol. 37, *Norma da Direção-Geral da Saúde.* 2013.
12. Pestana MH, Gageiro JN. *Descobrimo a regressão: com a complementaridade do SPSS.* 1ª edição. Lisboa: Sílabo; 2005. 357 p.
13. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of Ultrasonography at 11-14 Weeks of Gestation for Detection of Fetal Structural Anomalies A Systematic Review. *Obs Gynecol.* 2013;122(6):1160-7.
14. Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Axt-Flidner R, Diedrich K, et al. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2006;25(2):187-96. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439781>

15. Froehlich R, Maggio L, Has P, Werner E, Rouse D. Evaluating the Performance of Ultrasound Screening for Congenital Heart Disease: A Descriptive Cohort Study. *Am J Perinatol* [Internet]. 2017;1(212). Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1601309>
16. Duncan FE, Hornick JE, Lampson M a, Schultz RM, Shea LD, Woodruff TK. Chromosome cohesion decreases in human eggs with advanced maternal age. 2013;11(6):1121-4.
17. INE-PORDATA. Idade média da mãe ao nascimento de um filho. [Internet]. [cited 2017 May 10]. Available from: <http://www.pordata.pt/Portugal/Idade+média+da+mãe+ao+nascimento+de+um+filho-417>
18. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies. 2001.
19. Cnattingius S, Norman M, Granath F, Petersson G, Stephansson O, Frisell T. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2017; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ppe.12360>
20. Kern JH, Hayes CJ, Michler RE, Gersony WM, Quaegebeur JM. Survival and risk factor analysis for the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):170-4.
21. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2012. 1084-1097 p.
22. Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guergueltcheva V, et al. Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004;75(4):596-609. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1182047&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Sokal R, Tata LJ, Fleming KM. Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: A national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2014;100(2):79-91.
24. Ali AM, Abdelaziz M, El-Alfy B. Musculoskeletal congenital malformations: Do paternal occupational exposures play a role? *J Child Orthop*. 2014;8(4):313-8.
25. Garlantezec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med* [Internet]. 2009;66(7):456-63. Available from: <http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.2008.041772>
26. Pali-Schöll I, Motala C, Jensen-Jarolim E. Asthma and allergic diseases in pregnancy a review. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2009;2(3):26-36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2999828&tool=pmcentrez>

&rendertype=abstract

27. Jones TB, Bailey B a, Sokol RJ. Alcohol use in pregnancy: insights in screening and intervention for the clinician. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;56(1):114-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314712>
28. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015;42(1):77-103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2014.11.001>