



Data de Submissão: 09/12/2017
Data de Aprovação: 20/06/2018

ARTIGO ORIGINAL

Frequência de anomalias congênitas em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no Brasil

Frequency of congenital anomalies in a Neonatal Intensive Care Unit in Brazil

Marcos Antonio da Cristovam¹, Renata Thomazini Dallago², Carmem Maria Mendonça Costa Fiori³, Fabiano Sandrini³, Milene de Moraes Sedrez Rover⁴, Marcos Antonio da Silva Cristovam⁴, Adriana Chassot Bresolin⁴

Palavras-chave:

anormalidades
congênitas,
prevalência,
recém-nascido.

Resumo

Objetivos: Avaliar a taxa de anomalias congênitas em recém-nascidos admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. **Métodos:** Avaliação de prontuários dos pacientes internados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2015 na UTI neonatal do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, em Cascavel-PR. As variáveis avaliadas foram: sexo, idade materna, idade gestacional, peso de nascimento, índice de Apgar, realização de pré-natal adequado, doenças maternas, intercorrências gestacionais, consanguinidade e desfecho. As mães foram agrupadas em três faixas etárias: mães com até 18 anos de idade, mães entre 19 e 34 anos e mães acima de 35 anos. A análise estatística foi realizada pelo *software R Core Team*, utilizando a plataforma *RStudio*, dividindo-se em estatísticas descritivas: frequências absolutas - n, e frequências relativas percentuais - %. Para frequências das categorias das variáveis, foram utilizados o teste do Qui-quadrado de comparação de proporções e o teste do Qui-quadrado de aderência, utilizando nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram internados na UTI Neonatal um total de 888 recém-nascidos, sendo detectado algum tipo de anomalia em 127 (14,3%). As malformações mais encontradas no período de avaliação foram: cardiopatias congênitas (19; 15%), hidrocefalia (16; 12,6%) e gastrosquise (14; 11%). Quanto à evolução dos recém-nascidos durante o internamento, 48,8% receberam alta hospitalar, 39,4% foram a óbito e 11,8% foram transferidos para outros serviços. **Conclusão:** A taxa de anomalias congênitas foi 14,3%, com elevada mortalidade. As malformações mais encontradas foram em sistema cardiovascular, sistema nervoso central e trato gastrointestinal.

¹ Mestre - Professor assistente de Pediatria do curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil.

² Médica Residente de Pediatria do 2o ano do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil.

³ Professor Adjunto de Pediatria do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil.

⁴ Professor Assistente de Pediatria do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:

Marcos Antonio da Silva Cristovam.

Hospital Universitário do Oeste do Paraná/Universidade Estadual do Oeste do Paraná-Cascavel-PR. Rua João de Mattos, nº 1145, Bloco B, Apto. 09, Coqueiral Cascavel-PR. Brasil. CEP: 85807-530. E-mail: ma.cristovam@uol.com.br

Keywords:
congenital
abnormalities,
prevalence,
infant, newborn.

Abstract

Objectives: To evaluate the rate of congenital anomalies in newborns who were admitted in a Neonatal Intensive Care Unit. **Methods:** Evaluation of hospitalized patients' medical records between January/2012 and December/2015 in Neonatal Intensive Care Unit from Western Paraná University Hospital, in Cascavel City - State of Paraná. Evaluated variables were: sex, maternal age, gestational age, birth weight, index of Apgar, a correct prenatal care, maternal diseases, gestational intercurrents, consanguinity and outcome. The mothers were grouped on three age groups: mothers up to 18 years old, mothers between 19 and 34 years old and mothers above 35 years old. The statistical analyze was performed by software R Core Team using the RStudio platform, sharing in descriptive statistics: absolutes frequencies - n, and relatives percent frequencies - %. To frequencies of the variables' categories were used Chi-square test of proportions comparison and Chi-square test of adhesion, using level of significance to $p < 0.05$. **Results:** A total of 888 newborns were hospitalized in the Neonatal ICU, being some type of anomaly was detected in 127 (14.3%). The most common malformations during period of evaluation were: Congenital heart disease (19; 15%), hydrocephalus (16; 12.6%) and gastroschisis (14; 11%). Regarding the newborns' evolution during period that they were hospitalized, 48.8% were discharged from the hospital, 39.4% died and 11.8% were referral to another services. **Conclusion:** The rate of congenital anomalies was 14.3%, with high mortality rate. The most common malformations were in the cardiovascular system, central nervous system and gastrointestinal tract.

INTRODUÇÃO

Anomalia congênita pode ser definida como defeitos estruturais ou funcionais que estão presentes desde o nascimento¹. Os defeitos estruturais representam um erro inato na morfogênese e podem ser desenvolvidos a partir de quatro categorias da patogênese do desenvolvimento: a malformação, ou seja, formação inadequada do tecido; a deformação decorrente de forças intrínsecas; a desagregação, que resulta do dano de um tecido previamente normal; e a displasia com desorganização das células dentro dos tecidos².

As malformações congênicas são definidas como maiores se trouxerem ao paciente consequência clínica ou estética, podem cursar frequentemente com elevada morbimortalidade e deixar sequelas funcionais importantes; e as malformações congênicas menores são as que não acarretam problemas significativos ao paciente. Quando há concomitância de três ou mais anomalias menores, cerca de 19,6% a 26% dos pacientes podem apresentar malformações maiores e devem ser avaliados².

As cardiopatias são as anomalias mais comuns em recém-nascidos e a causa mais frequente de morte infantil por defeitos congênicos³. O defeito do tubo neural é a malformação congênita mais frequente do sistema nervoso central. Estudo recente de intervenção evidencia que cerca de 90% dos defeitos do tubo neural e 40% das cardiopatias congênicas podem ser evitadas com uso de ácido fólico periconcepcional (pelo menos um mês antes da concepção e pelo menos dois meses após a concepção)⁴.

Para que ocorra redução das taxas de morbimortalidade no período neonatal, torna-se necessário conhecer as particularidades regionais de cada serviço, como a frequência das malformações congênicas, a identificação dos fatores de risco associados, além de valorizar o diagnóstico precoce, prevenções primária e secundária.

O objetivo desta pesquisa foi determinar a taxa detecção de anomalias congênicas em recém-nascidos admitidos em

uma unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e relacioná-las ao perfil epidemiológico perinatal.

MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários dos recém-nascidos admitidos, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2015, na UTI Neonatal do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), na cidade de Cascavel, Paraná. As anomalias congênicas foram identificadas pela descrição do exame físico, resultados laboratoriais e laudos de imagem.

As variáveis analisadas foram: sexo, idade materna, tipo de parto, idade gestacional pelo método de Capurro, peso de nascimento, índice de Apgar, tabagismo, realização de pré-natal adequado (≥ 6 consultas), doenças maternas gestacionais, consanguinidade, desfecho (alta hospitalar, transferência para outro serviço ou óbito). A idade materna foi estratificada em: ≤ 18 anos; entre 19 e 34 anos; ≥ 35 anos.

Utilizou-se o termo múltiplas malformações para pacientes com três ou mais anomalias congênicas menores. As anomalias foram agrupadas por sistemas para analisar a frequência ao longo dos anos. Para análise das variáveis e frequência mais prevalente em todo o período, foram analisadas as anomalias individualmente. Como critério de exclusão foram selecionados os recém-nascidos com até duas malformações congênicas menores.

Para a análise estatística, foi utilizado o *software R (R Core Team, 2016)* utilizando a plataforma *RStudio (RStudio Team, 2015)*. As questões foram sintetizadas por meio de estatísticas descritivas (frequências absolutas: n; e frequências relativas percentuais: %). As frequências das categorias das variáveis foram analisadas com o teste do Qui-quadrado de comparação de proporções e do teste do Qui-quadrado de aderência, para significância estatística foi considerado $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, sob parecer número 1.545.279/2016.

RESULTADOS

No período avaliado, foram admitidos na UTI Neonatal 888 recém-nascidos, sendo que 127 (14,3%) apresentaram anomalias congênitas. A despeito de oito pacientes (6,2%) apresentarem mais de uma malformação, para análise, optou-se em considerar as anomalias individualmente.

Não houve diferença de frequência de detecção durante o período de estudo. A maioria dos partos foi do tipo cesáreo (70,1%) e o pré-natal realizado de forma adequada (76,4%). Apresentaram doenças específicas do período gestacional (doença hipertensiva específica da gestação, diabetes mellitus, descolamento prematuro de placenta, toxoplasmose) e doença materna (psiquiátrica) 14 genitoras (12%), 104 não eram tabagistas (81,9%) e uma das gestantes apresentou consanguinidade (0,8%). Quanto à evolução dos recém-nascidos durante o internamento, 62 (48,8%) tiveram alta hospitalar, 50 (39,4%) foram a óbito e 15 (11,8%) foram transferidos para serviços de referência (Tabela 1).

Caracterização de anomalias congênitas

As anomalias mais prevalentes do período de avaliação (2012 a 2015) foram cardiopatias congênitas (19; 15%), hidrocefalia (16; 12,6%), gastrosquise (14; 11%), múltiplas malformações (14; 11%), atresia de esôfago (12; 9,4%), mielomeningocele (11; 8,6%) e imperfuração anal (9; 7%). As 32 restantes (25,2%), menos prevalentes, são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 1. Frequências absolutas (n) e relativas-percentuais (%) das variáveis relativas à caracterização geral da amostra.

Variável	Categorias	n	%	Valor do p
Ano de Nascimento	2012	36	28.3	0.839
	2013	31	24.4	
	2014	29	22.8	
	2015	31	24.4	
Sexo	Feminino	58	45.7	0.421
	Masculino	67	52.8	
	NCP*	2	1.6	
Parto	Vaginal	29	22.8	< 0.001
	Cesáreo	89	70.1	
	NCP*	9	7.1	
Realização de pré-natal adequado	Sim	97	76.4	< 0.001
	Não	17	13.4	
	NCP*	13	10.2	
Tabagismo	Sim	11	8.7	<0.001
	Não	104	81.9	
	NCP*	12	9.4	
Desfecho	Alta hospitalar	62	48.8	<0.001
	Óbito	50	39.4	
	Transferência para outro serviço	15	11.8	

*NCP = não consta no prontuário.

Tabela 2. Frequências relativas (percentuais) de anomalias de acordo com a estratificação da idade materna.

Malformação	< 18	19-34	> 35	Valor do p
Agenesia de corpo caloso	0	1.4	0	0.7
Agenesia genital e anal	0	1.4	0	0.7
Alterações do cariótipo	0	1.4	0	0.7
Anencefalia	12.5	1.4	0	0.02*
Artrogripose múltipla congênita	4.1	0	0	0.14
Atresia de esôfago	12.5	5.7	13	0.4
Atresia duodenal	4.1	4.2	8.6	0.68
Cardiopatias complexas	0	1.4	0	0.7
Cardiopatias congênitas	0	15.7	21.7	0.07
Encefalomalácia cística de lobo frontal	0	1.4	0	0.71
Estenose da junção ureteropélvica	0	1.4	0	0.71
Facies síndrômica	0	1.4	0	0.71
Fenda labiopalatal	0	1.4	4.3	0.5
Fissura tranforame completa bilateral	4.1	0	0	0.14
Fístula retovesical	4.1	0	0	0.14
Fístula retovesical	0	1.4	0	0.7
Gastrosquise	0	2.8	0	0.5
Hérnia diaphragmática	33	7.1	0	< 0.001*
Hidrocefalia	0	2.8	4.3	0.62
Hidronefrose	12.5	17.1	0	0.1
Hidropsia fetal	0	1.4	0	0.7
Hipoplasia pulmonar	4.1	1.4	0	0.52
Holoprosencefalia	0	1.4	0	0.7
Imperfuração anal	4.1	5.7	4.3	0.94
Macrocefalia	0	0	4.3	0.12
Malformações anorretais	0	1.4	0	0.7
Malformação adenomatoide pulmonar cística	0	1.4	0	0.7
Megacolon congênito	8.3	1.4	8.7	0.17
Membro inferior único	0	1.4	0	0.7
Mielomeningocele	4.1	12.8	0	0.11
Múltiplas malformações	4.1	14.3	13	0.4
Onfalocele	4.1	2.8	4.3	0.91
Rim policístico	0	1.4	0	0.7
Síndrome de Aicardi	0	0	4.3	0.12
Síndrome de Down	4.1	0	17.4	0.001*
Síndrome de Edwards	0	1.4	8.7	0.10
Tumor de saco vitelino	0	1.4	0	0.7
Volvo Congênito	0	1.4	0	0.7

*Valores com significância estatística.

Relação de anomalias com ano de nascimento

Na Tabela 3 são apresentadas as categorias de anomalias nos anos de 2012 a 2015. Notou-se que em 2012, 2013 e 2014 as malformações gastrointestinais foram mais frequentes (47,05%, 53,33% e 44,44%, respectivamente) e no ano de 2015 prevaleceu o sistema cardiovascular (36,66%).

Relação de anomalias com idade materna

A Tabela 4 apresenta as categorias de anomalias para mães com diferentes faixas etárias. Verificou-se que as malformações gastrointestinais foram as mais frequentes para todas, sendo de 56,25% para mães com até 18 anos de idade, de 39,47% para as mães com idade entre 19 e 34 anos e de 42,85% para as mães com idade acima de 35 anos.

Quando comparada a frequência de anomalias com idade materna, observou-se diferença significativa para: anencefalia ($p = 0,02$) e gastrosquise ($p > 0,001$) em mães com até 18 anos de idade; e síndrome de Down ($p = 0,001$) para mães acima de 35 anos de idade (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A prevalência encontrada de recém-nascidos com anomalias congênicas na UTI neonatal (14,3%) foi semelhante

Tabela 3. Frequências absolutas (n) e relativas-percentuais (%) das categorias de anomalias estratificadas por sistemas com maior frequência durante os anos do estudo.

Ano	Malformações	n	%	Valor do p
2012 (n = 35)	Cardiovascular	9	26.47	< 0.0001
	Gastrointestinais	16	47.05	
	Geniturinárias	1	2.94	
	Neurológicas	7	20.58	
	Torácicas	1	2.94	
2013 (n = 30)	Cardiovascular	3	10	< 0.0001
	Gastrointestinais	16	53.33	
	Neurológicas	6	20	
	Torácicas	1	3.33	
	Esqueléticas	4	13.33	
2014 (n = 27)	Cardiovascular	1	3.7	< 0.0001
	Gastrointestinais	12	44.44	
	Geniturinárias	1	3.70	
	Neurológicas	9	33.33	
	Torácicas	1	3.70	
2015 (n = 30)	Cardiovascular	11	36.66	0.003
	Gastrointestinais	9	30	
	Neurológicas	9	30	
	Torácicas	2	6.66	
	Esqueléticas	3	10	

Tabela 4. Frequências absolutas (n) e relativas-percentuais (%) das categorias de anomalias estratificadas por sistemas com maior frequência considerando as faixas etárias maternas.

Idade	Malformações	n	%	Valor do p
≤ 18 anos (n = 16)	Cardiovascular	1	6.25	< 0.0001
	Gastrointestinais	9	56.25	
	Neurológicas	7	43.75	
	Esqueléticas	2	12.5	
Entre 19 e 34 anos (n = 76)	Cardiovascular	15	19.73	< 0.0001
	Gastrointestinais	30	39.47	
	Geniturinárias	1	1.31	
	Neurológicas	22	28.94	
	Torácicas	4	5.26	
	Esqueléticas	10	13.15	
Acima de 35 anos (n = 21)	Cardiovascular	5	23.81	0.011
	Gastrointestinais	9	42.85	
	Geniturinárias	1	4.76	
	Neurológicas	2	9.52	
	Torácicas	1	4.76	
	Esqueléticas	2	9.52	

ao resultado encontrado em estudo realizado na Turquia, onde a prevalência foi de 13,7%⁵. Em comparação, a Vigilância Europeia de Anomalias Congênicas (EUROCAT) registrou uma prevalência total de anomalias congênicas de 2% entre 2003 e 2012^{6,7}, e em estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) de 2011 a 2013 a prevalência encontrada foi de 3%⁸. Entretanto, ambos estudos são populacionais, o que justifica a maior frequência encontrada nesse trabalho com neonatos internados em UTI de hospital que é referência em gestação de alto risco.

Sabe-se que as cardiopatias congênicas são as malformações mais comuns presentes ao nascimento em recém-nascidos e uma causa importante de óbito infantil^{5,9,10}. Assim como evidenciado neste estudo, no qual as malformações mais prevalentes ao longo do período avaliado (2012 a 2015) foram cardiopatias congênicas. Diferentemente do que foi mostrado em um estudo realizado em Taiwan, onde anomalias congênicas do rim e trato urinário foram identificados em 0,42 por 1.000 nascimentos dentro da população em geral¹¹. Neste estudo, realizado em UTI, foi demonstrado prevalência de 3%; pode-se justificar a diferença pelas avaliações serem realizadas em grupos de riscos distintos. Na Alemanha as anomalias congênicas do rim e trato urinário representam 1,6% e no Brasil correspondem a 2,9% dos casos¹².

No Kuwait, uma pesquisa encontrou malformação do sistema nervoso central como mais prevalente, seguida por sistema cardiovascular, esquelético e gastrointestinal¹³, enquanto neste estudo foi maior a prevalência de malformações cardiovasculares, seguida pelo sistema nervoso central e sistema gastrointestinal.

A idade materna é um fator de risco para o desenvolvimento fetal intrauterino anormal; pode-se associar a idade materna avançada (≥ 35 anos) com aumento do risco para a síndrome de Down¹⁴⁻¹⁶ e anomalias cromossômicas¹⁰, assim como neste trabalho esta associação também se mostrou verdadeira.

As anomalias congênitas têm etiologia multifatorial, além do fator genético pode-se associar o fator ambiental relacionado à exposição ao tabagismo¹⁷. Os riscos de anomalias aumentam com a exposição, quanto maior o número de cigarros fumados por dia, maior o risco^{17,18}. No presente estudo houve uma prevalência de 8,7% (11) de parturientes tabagistas; o dado de quantas gestantes foram expostas passivamente ao tabaco no decorrer da gestação não foi levantado.

Quanto à evolução dos recém-nascidos durante o internamento, 39,4% foram a óbito, resultado este superior ao que foi estimado pela OMS em 2004, em que cerca de 7% das mortes neonatais no mundo foram causadas por anomalias congênitas¹; também comparou-se esta pesquisa ao estudo realizado nos EUA (2011-2013) em que a mortalidade infantil foi atribuída por causa subjacente às anomalias congênitas em 20%⁸.

Resultados mais semelhantes foram encontrados no Japão (2007 a 2011) e no Chile (1997 a 2011), com mortes neonatais atribuídas a malformações congênitas de 29,4% e 35,8%, respectivamente^{19,20}. No Brasil, conforme dados de 2014, as malformações congênitas representaram 22,8% das causas de morte neonatal, sendo apenas a prematuridade mais frequente (33,3%)²¹. Esta taxa de mortalidade considerada elevada no presente estudo pode estar relacionada a causas não estudadas, como prematuridade e infecção.

Estudo realizado no Japão descreveu que mais da metade das anomalias congênitas (59%) foram diagnosticadas no pré-natal²⁰. A realização do pré-natal adequado é importante e essencial, o método de triagem com realização de ultrassonografia no primeiro trimestre é eficiente para detectar anormalidades estruturais fetais importantes em gestações de baixo risco, sendo indicada durante a 12ª até a 13ª semanas e seis dias de gestação, podendo assim diagnosticar cerca de 40,6% dos casos²²; outros autores já defendem que o momento ideal para a investigação é da 18ª a 20ª semanas, para melhor visibilidade da anatomia fetal²³.

Os cuidados obstétricos são de grande relevância durante o pré-natal. Dietas, particularmente deficiências vitamínicas estão associadas a anomalias congênitas. Nesse estudo observou-se diferença significativa de anencefalia e gastrosquise em mães jovens (≤ 18 anos) quando comparada a outras anomalias. Pode-se associar tal relação com estudos que demonstram que mães adolescentes geralmente pertencem a grupos socioeconômicos baixos, têm menor grau de escolaridade, são solteiras e menos propensas a realizar um pré-natal adequado¹⁰. O uso de ácido fólico, durante o pré-natal, é recomendado para evitar anencefalia (malformação do tubo neural)⁴. Portanto, a taxa de morbimortalidade dos

recém-nascidos com defeitos congênitos graves poderia ser reduzida com medidas que promovam um pré-natal adequado e valorizam o diagnóstico precoce.

Os estudos epidemiológicos sobre anomalias congênitas são limitados porque requerem a análise de grandes populações com diagnósticos bem organizados e comparáveis. A veracidade dos registros e codificações variam conforme o local e o tempo²⁴. Dessa forma, o registro em prontuários se apresentou como uma limitação para a realização desse trabalho por apresentar informações incompletas a respeito de muitos pacientes.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a taxa de detecção de anomalias congênitas neste estudo foi de 14,3%. As alterações em trato gastrointestinal, cardiovascular e sistema nervoso central foram as mais encontradas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Birth defects: Report by the Secretariat. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Jones KL. Smith Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas. 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
3. Zhao JP, Sheehy O, Bérard A. Regional Variations in the Prevalence of Major Congenital Malformations in Quebec: The Importance of Fetal Growth Environment. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2015;22(3):e198-210.
4. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-75.
5. Dursun A, Zenciroglu A, Hakan N, Karadag N, Karagol BS, Aydin B, et al. Distribution of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(10):1069-74.
6. Almeida LF, Araujo Júnior E, Crott GC, Okido MM, Berezowski AT, Duarte G, et al. Epidemiological Risk Factors and Perinatal Outcomes of Congenital Anomalies. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(7):348-55.
7. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Statistical Monitoring Report. Newtownabbey: EUROCAT; 2012. p. 1-223.
8. Almlil LM, Alter CC, Russell RB, Tinker SC, Howards PP, Cragan J, et al. Association Between Infant Mortality Attributable to Birth Defects and Payment Source for Delivery - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(3):84-7.
9. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA, Gallo V. Congenital cardiac anomalies and white matter injury. *Trends Neurosci*. 2015;38(6):353-63.
10. Zile I, Villeruša A. Maternal age-associated congenital anomalies among newborns: a retrospective study in Latvia. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(1):29-35.
11. Tain YL, Luh H, Lin CY, Hsu CN. Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2659.
12. Nogueira PC, Paz IP. Signs and symptoms of developmental abnormalities of the genitourinary tract. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3 Suppl 1):S57-63.
13. Madi SA, Al-Naggar RL, Al-Awadi SA, Bastaki LA. Profile of major congenital malformations in neonates in Al-Jahra region of Kuwait. *East Mediterr Health J*. 2005;11(4):700-6.
14. World Health Organization (WHO). Congenital anomalies; 2016 [Internet] [cited 2016 Dec 7]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>

15. Sotonica M, Mackic-Djurovic M, Hasic S, Kiseljakovic E, Jadric R, Ibrulj S. Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. *Med Arch*. 2016;70(2):88-91.
16. Glivetic T, Rodin U, Milosevic M, Mayer D, Filipovic-Grcic B, Seferovic Saric M. Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: a registry-based national study. *Ital J Pediatr*. 2015;41:81.
17. Nicoletti D, Appel LD, Siedersberger Neto P, Guimarães GW, Zhang L. Tabagismo materno na gestação e malformações congênitas em crianças: uma revisão sistemática com meta-análise. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(12):2491-529.
18. Dhalwani NN, Szatkowski L, Coleman T, Fiaschi L, Tata LJ. Nicotine replacement therapy in pregnancy and major congenital anomalies in offspring. *Pediatrics*. 2015;135(5):859-67.
19. Koshida S, Yanagi T, Ono T, Tsuji S, Takahashi K. Possible prevention of neonatal death: A regional population-based study in Japan. *Yonsei Med J*. 2016;57(2):426-9.
20. Dipierri JE, Acevedo NE, Bronberg RA. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Chile: análisis temporal y espacial, 1997-2011. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(5):380-7.
21. Lansky S, Friche AAL, Silva AAM, Campos D, Bittencourt SDA, Carvalho ML, et al. Pesquisa nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(Suppl 1):S192-207.
22. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, Antsaklis P, Cotarcea S, Novac L, et al. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):300-9.
23. Rayburn WF, Jolley JA, Simpson LL. Advances in ultrasound imaging for congenital malformations during early gestation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(4):260-8.
24. Iriša Zilīe, Villeruša A, Gissler M. Monitoring of congenital anomalies in Latvia. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(3):147-52.