

MAPEAMENTO E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS TIPOS DE MAL FORMAÇÕES CONGÊNITAS EM HOSPITAL DE ENSINO

AUTORES

Jayne Leal DE PAULA
Ricardo Alexandre NEVES

Discentes do curso de Fisioterapia UNILAGO

Vinícius Henrique Ferreira MONTEIRO
Docente do curso de Fisioterapia UNILAGO

RESUMO

Introdução: A Organização Mundial da Saúde (OMS), define como malformação congênita, todas as anomalias desencadeadas pela alteração do desenvolvimento normal resultando em um formação deficiente a partir estágio inicial do feto ainda em intra-uterino, seja ela estrutural ou funcional, esses distúrbios podem ser visualizados no pré-natal, no parto, ou até mesmo manifestado na infância. Temos como malformações congênitas as do sistema nervoso, cardíaco, osteomuscular, digestivo, anomalias cromossômicas ou genéticas, fenda labial e palatina, do aparelho circulatório, do respiratório, do urinário e geniturinário, hemangiomas e linfangiomas.

Objetivo: Mapear os tipos de malformações congênitas em crianças em um Hospital no Interior do Estado de São Paulo. **Métodos:** Após aprovação ética foram realizadas coletas de dados do sistema informatizado referente à atendimentos de crianças com malformações congênitas em nível ambulatorial ou internação no Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto (SP).

Resultados: Foram identificados 30.309 crianças com Malformações Congênitas atendidos em consulta ou internações dos gêneros masculino e feminino (16.956 masculinos ou 54,75% e 13.713 femininos ou 45,25%) com idade entre 1 dia e 12 anos (19.587 de 0 a 4 anos ou 64,63%; 5.780 de 5 a 8 anos ou 19,07% e 4.942 de 9 a 12 anos ou 16,30%). Os principais tipos de Malformações Congênitas foram encontrados: Cardíacas e circulatórias ou 42,32%; Medula Espinhal ou 12,34%; Pé torto congênito ou 11,07%; Genitais masculino e feminino e Aparelhos Urinários ou 8,97% que somam 74,70% e as demais Malformações Congênitas 25,30%.

Conclusões: Malformações congênitas são anomalias raras, em sua maioria associam-se ao sexo masculino, idade precoce e com predominância de alterações cardíacas e circulatórias. O mapeamento dessas Malformações pode contribuir para melhorias do setor específico hospitalar e investimento de tecnologia em equipamentos e treinamento profissional de procedimentos e técnicas cirúrgicas.

PALAVRAS - CHAVE

Malformações Congênitas, Variações Anatômicas e Anormalidades Congênitas.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), define como malformação congênita, todas as anomalias desencadeadas pela alteração do desenvolvimento normal resultando em uma formação deficiente a partir estágio inicial do feto ainda em intra-uterino, cuja origem ocorre antes do nascimento, possuindo causas genéticas, ambientais ou desconhecidas, seja ela estrutural ou funcional, esses distúrbios podem ser visualizados no pré-natal, no parto, ou até mesmo manifestado na infância. Temos como malformações congênicas as do sistema nervoso, osteomuscular, digestivo, anomalias cromossômicas ou genéticas, fenda labial e palatina, do aparelho circulatório, do respiratório, do urinário e geniturinário, hemangiomas e linfangiomas.¹

As malformações congênicas podem ser classificadas em maiores, que seriam graves alterações anatômicas, estéticas e funcionais podendo levar à morte, ou menores que são mutações leves.² Mendes (2018), cerca de 5% dos nascidos vivos (NV) apresentam alguma anomalia do desenvolvimento, determinada, total ou parcialmente, por fatores genético, podendo perdurar na fase adulta, influenciando dificultosamente a vida do indivíduo, das famílias, dos sistemas de saúde e da sociedade, necessitando de procedimentos cirúrgicos de caráter estético ou funcional.³

Boyle et al. (2018) as anomalias congênicas representaram 510.400 mortes em todo o mundo em 2010. No Brasil, em 2008, corresponderam a aproximadamente 19% da mortalidade em crianças menores de um ano, sendo responsável pela segunda principal causa de óbito nessa faixa etária.⁵ No município de São Paulo no período de 2007 a 2011, a prevalência de anomalia congênita foi de 1,2% dos nascidos vivos.⁶ Na América do Sul Gil e colaboradores avaliaram a taxa de prevalência de nascidos com anomalias congênicas, onde verificaram que os indicadores de baixas condições socioeconômicas, como baixa escolaridade materna, idade, doenças infecciosas e uso de medicamentos durante a gravidez foram detectados como fatores de risco dentro dessas regiões.⁷ Dentro das anomalias a fenda labial com ou sem fenda palatina o defeito do septo ventricular apresentaram risco significativamente maior no nível socioeconômico mais baixo.⁸

Em muitos casos as malformações congênicas não são totalmente atribuídas a um fator específico, mas podemos citar alguns fatores que podem estar ligados e justificar determinadas malformações tais como fatores genéticos por meio de genes herdados do cromossomo sexual ou cromossomo normal XY, ambos oferecem mal formação do cromossomo 23 nas crianças quanto os demais cromossomos, desencadeando algum tipo de alteração morfológica, tipo sanguíneo homogêneo dos pais, fatores ambientais como a exposição de produtos tóxicos e/ou químicos, fatores sócio demográfico como foi visto, são atribuídos pela possível falta de acesso a alimentos saudáveis, a baixa acuidade da saúde como o pré-natal e limitações a informação, fatores infecciosos, baixo peso materno e prematuridade.⁹

Dentro dos sistemas o cardiovascular é o mais acometido pelas malformações congênicas, associadas ou não a outras malformações, as cardiopatias congênicas são responsáveis por 40% de todos os defeitos congênitos, consiste em uma alteração estrutural do coração atingindo as câmaras, os septos e/ou os grandes vasos intratorácicos, com repercussões funcionais importantes, necessitando de procedimentos cirúrgicos paliativos ou corretivos.¹⁰

O estudo Epidemiológico destaca as principais Malformações Congênicas como, Cardíacas e Circulatórias, Medula Espinhal, Pé Torto Congênito e Aparelho Urinário e Genitais Masculino e Feminino

Membros Superior e Inferior, Orelha, Fenda Palatina, Encéfalo, Osteogênese imperfeita, Ósseas, Quadril, Neurofibromatose, Hipoplasia Renal, Artrogripose Congênita Múltipla, Síndrome de Ehlers-Danlos, Marfan, Klippel-Feil e Abdome em Ameixa Seca, Gastrosquise, Epidermolise Bolhosa, Acondroplasia.

2. OBJETIVO

O estudo tem como objetivo analisar e levantar dados epidemiológicos das malformações congênitas em crianças em um Serviço Hospitalar no Interior do Estado de São Paulo, com idade entre 1 e 12 anos.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 LOCAL

O presente estudo será realizado no Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto.

3.2 SUJEITO

Participarão do estudo todas as crianças que foram submetidas à avaliações, consultas, internações e procedimentos no Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto, idade entre 1 e 12 anos.

3.3 MÉTODO

Será realizado coleta de dados do sistema informatizado referente à atendimentos de crianças com malformações congênitas em nível ambulatorial ou internação entre os anos de 2010 e 2017, teve abrangência nesse período que iniciado como um trabalho de Iniciação Científica e começou adjunto ao trabalho de Mestrado de um dos nossos Professores da Instituição, no Hospital da Criança e Maternidade com o objetivo de levantar os dados epidemiológicos das malformações congênitas no Hospital da Criança e Maternidade e levantamento bibliográfico nos bancos de dados PUBMED, MEDLINE, BIREME e SCIELO. As buscas dos artigos serão feitas em revistas nacionais e internacionais, da área médica, que abordem a temática em estudo. Variáveis consideradas compreenderão tipos de malformações, idade, sexo.

Nas bases de dados serão utilizados como palavras-chave: **malformações congênitas, variações anatômicas e anormalidades congênitas**, que foram abordadas em combinação na pesquisa. A partir da análise das referências serão selecionadas apenas publicações relevantes para o presente estudo e após consulta nos bancos de dados, os artigos serão catalogados e analisados, levando-se em consideração os dados coletados no Hospital da Criança e Maternidade. Aprovado pelo CEP - Número Parecer: 2.835.860.

4. RESULTADOS

Foram identificados 30.309 crianças com Malformações Congênitas atendidos em consulta ou internações dos gêneros masculino e feminino (16.956 masculinos ou 54,75% e 13.713 femininos ou

45,25%) com idade entre 1 dia e 12 anos (19.587 de 0 a 4 anos ou 64,63%; 5.780 de 5 a 8 anos ou 19,07% e 4.942 de 9 a 12 anos ou 16,30%). Os principais tipos de Malformações Congênitas foram encontrados: Cardíacas e circulatórias ou 42,32%; Medula Espinhal ou 12,34%; Pé torto congênito ou 11,07%; Genitais masculino e feminino e Aparelhos Urinários ou 8,97% que somam 74,70% e as demais Malformações Congênitas 25,30%.

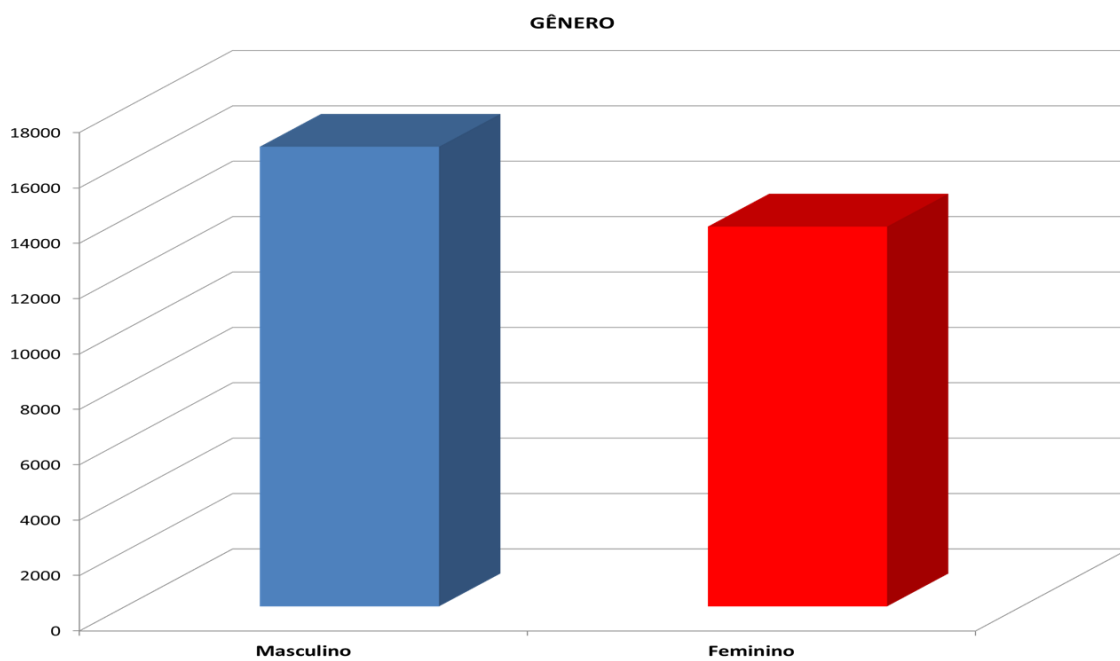


Gráfico 1 – Mostra a porcentagem dos gêneros masculinos e femininos.

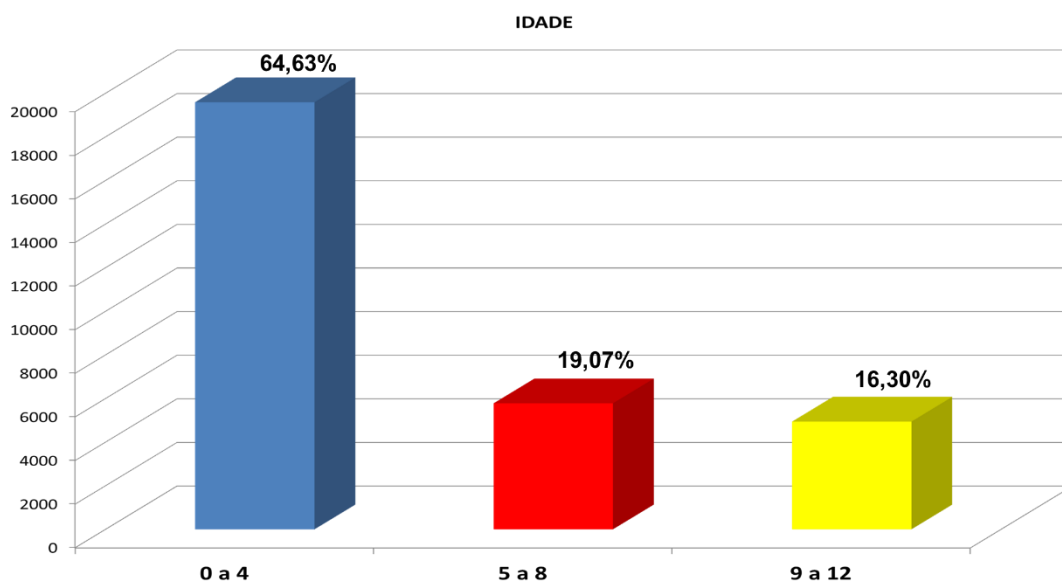


Gráfico 2 – Mostra a porcentagem das idades por grupos.

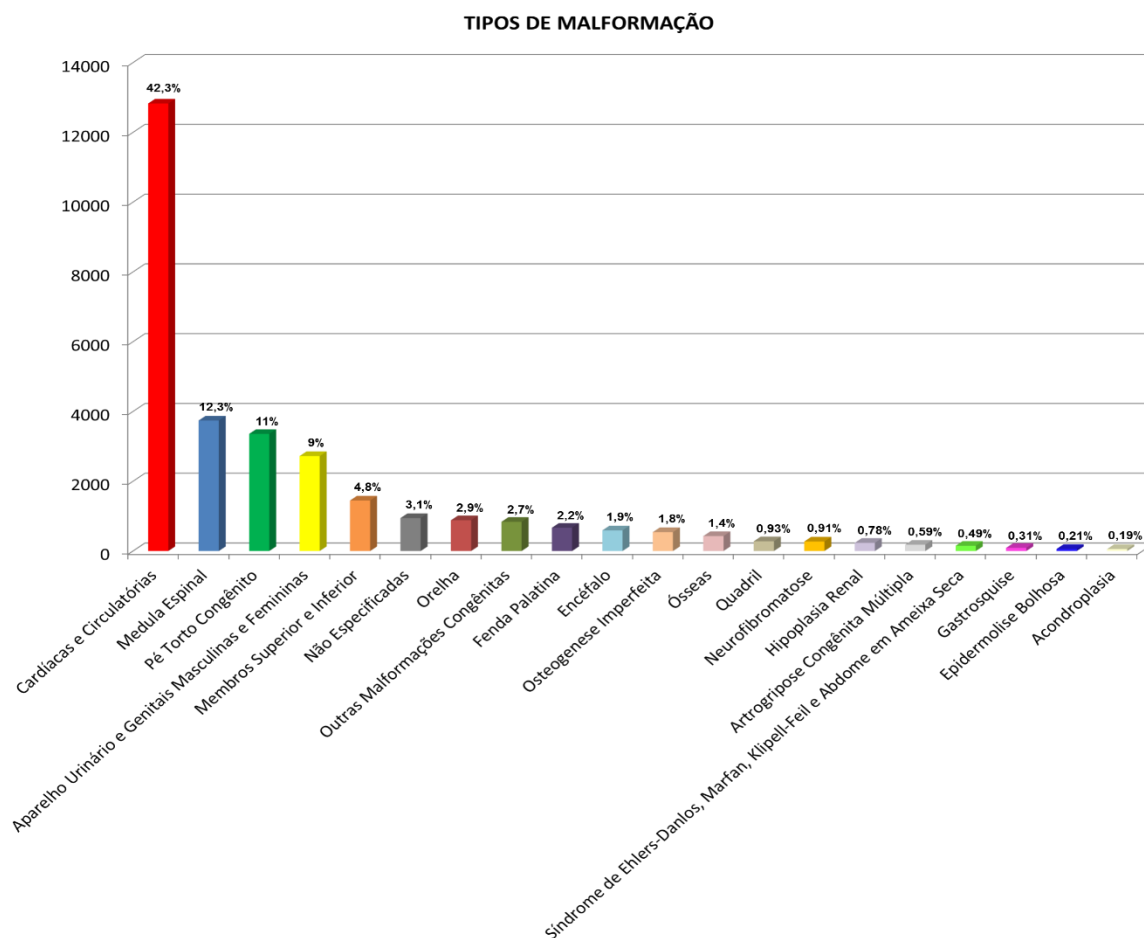


Gráfico 3 – Mostra os Tipos de Malformações Congênicas.

5. DISCUSSÃO

Malformações congênicas são anomalias raras, em sua maioria associam-se ao sexo masculino, idade precoce e com predominância de alterações cardíacas e circulatórias. O mapeamento dessas Malformações pode contribuir para melhorias do setor específico hospitalar e investimento de tecnologia em equipamentos e treinamento profissional de procedimentos e técnicas cirúrgicas.

Mendes et al. (2015) descreveu que um estudo identificou 1,2% dos nascidos vivos no município de São Paulo com malformação congênita, sendo o sexo masculino com maior incidência (50,9%). Assim Catarino et al (2017) identificaram 1.086.139 nascidos vivos com malformação congênita; entre estes, 345 (4,3%) tinham cardiopatia congênita, representando uma frequência de 3,18/10 mil nascidos vivos, sendo 42,3% eram meninas, 56,4% meninos e 1,3% tinham registro ignorado em relação ao sexo.

As malformações mais encontradas foram: 3,2% Polidactilia não especificada, 2,9% Síndrome de Down, 2,8% Comunicação Interatrial, 2,7% Dedo(s) da Mão Supranumerário(s) e 2,4% Má Formação Não Especificada do Coração.

Cosme et al. (2017), notificaram 14.657 anomalias congênicas de 819.018 nascidos vivos, sendo as mais frequentes malformações do aparelho osteoarticular, principalmente polidactilia e

deformidades nos pés, seguidas pelas malformações do sistema cardiovascular e da cabeça e pescoço, associam-se a maiores achados em malformações osteoarticular pela maior facilidade de identificação na hora do nascimento. No entanto Hurtado et al (2016) no seu estudo em Risaralda Colombia, as doenças cardíacas ocuparam o primeiro lugar, seguido pelo lábio e palato, defeitos da parede abdominal, displasia esquelética, hidrocefalia, síndrome Polidáctilos e Síndrome de Down.

A frequência de malformações congênitas da Medula Espinhal entre todos os casos avaliados de malformações foi de 12,34%, essas malformações congênitas foram identificadas em 3741 pacientes, as mais frequentes, juntamente com as malformações cardíacas/circulatórias (42,32%), seguidas pelas malformações pé torto congênito (11,07) e do Aparelho Urinário e Genitais Masculino e Feminino (8,97%). O estudo relata as malformações mais frequentemente encontradas.

Anomalias congênitas dos membros superiores e inferiores acometem 4,8% dos nascidos vivos. Destes que possuem deformidades dos membros superiores ocorrem isoladamente; entretanto, são classificadas embriologicamente: I). Falha nas formações das partes; II). Falha na diferenciação das partes; III) Duplicação; IV) Hipercrecimento; V) Hipocrecimento;

As malformações congênitas de orelha, acometem 2,9% e são decorrentes de alterações no desenvolvimento do primeiro arco braquial. Sobreira et al (2015), as deformidades de orelha causam uma deficiência auditiva condutiva moderada, interferindo no desenvolvimento das habilidades de fala e linguagem e, conseqüentemente afetando o desenvolvimento social, emocional, cognitivo da criança.

Schibukawa et al. (2019), a fissura labial e/ou fenda palatina são malformações congênitas faciais mais comuns, se encaixando nos 2,7% de acometimento. É decorrente de problemas no processo de desenvolvimento durante o período fetal, provocando a deficiência ou falta de fusão entre os tecidos que compõem estas estruturas. A etiologia ainda não foi descoberta, porém alguns casos possuem etiologia multifatorial, envolvendo entre outros aspectos, hábitos de vida maternos durante a gestação (dieta, álcool, fumo e drogas).

Murray JC, et al. (2002), as fendas orais são anomalias craniofaciais que requerem reabilitação que vai desde intervenção cirúrgica até orientação nutricional, odontológica, fonoaudiológica, médica e psicológica. Sua ocorrência é de aproximadamente 1 em 700 recém-nascidos em todo o mundo, podendo variar de acordo com a área geográfica e a situação socioeconômica³. A maioria das fendas labiais e palatinas resultam de fatores múltiplos, genéticos e não genéticos, cada um deles causando uma pequena perturbação do desenvolvimento.

As malformações congênitas do encéfalo acometem cerca de 1,94%. Segundo Alberto et al (2010), o encéfalo é parte do sistema nervoso central, contida na cavidade do crânio, e que abrange o cérebro, o cerebelo, a ponte e o bulbo. Devido à complexidade do seu desenvolvimento embriológico, não é incomum seu desenvolvimento anormal na espécie humana. As malformações do sistema nervoso, centro propulsor e coordenador de todas as manifestações vitais, quais sejam, as intelectivas, as sensitivas e as vegetativas, eram inúmeras doenças.

Horovitz et al. (2005), a osteogênese imperfeita (OI) é uma doença rara, que acomete 1,8% dos casos, é caracterizada por fragilidade óssea, fraturas recorrentes com deformidades secundárias, surdez precoce, escleras azuladas e dentinogênese imperfeita.

Albright et al. (1971), a fragilidade óssea é um sinal indicativo da (OI), sendo que as fraturas muitas vezes podem ser reconhecidas antes mesmo do nascimento^{8,15,16}. As fraturas intra-

uterinas podem ser detectadas por meio de ultrassonografia fetal, já no primeiro trimestre da gestação. A alteração da fibra do colágeno é o ponto central de sua fisiopatologia.

Pires et al. A malformações congênita do quadril é um termo utilizado que engloba um espectro de anormalidades anatômicas do quadril em crianças, onde 0,93% foram acometidas.

Brandt et al. (1986), o exame clínico do recém-nascido é importante e se constitui no principal meio para diagnóstico, exceto em relação à displasia do desenvolvimento do quadril. Os achados clínicos muitas vezes não permitem diagnosticá-la de forma correta e definitiva, de modo que os quadris suspeitos devem ser bem avaliados, através de exame ultrassonográfico.

A neurofibromatose acomete, 0,91% dos casos, é numa doença autossômica dominante. Lucchese et al. (2018), trata-se de uma afecção multissistêmica com possibilidade de acometimento oftalmológico, osteomuscular, cardiovascular, endócrino, do sistema nervoso central e periférico. Segundo Friedman JM. Et al (1999), a neurofibromatose é herdada de um dos pais em cerca de 50% dos casos.

Maranhão et al. (2013), as anomalias congênicas do trato urinário superior, incluindo-se as formas mais brandas, não são raras. Em 0,98% recém-nascidos ocorre alguma anormalidade dos rins e dos ureteres, sendo as anomalias da forma e posição dos rins as mais comuns. As anomalias congênicas do trato urinário superior implicam modificações morfofuncionais com espectro clínico variável, desde manifestações assintomáticas até falência renal e incompatibilidade com a vida.

As artrogripose múltipla congênita, 0,59% fazem parte dos casos. Saccani et al. (2008), foi descrita pela primeira vez por Otto, em 1841, acreditava que o processo patológico era devido a uma miodistrofia congênita, porém Stern em 1923, denominou de "artrogripose múltipla congênita". É uma síndrome rara que constitui um grupo heterogêneo de malformações congênicas de etiologia desconhecida, multifatorial, caracterizada principalmente por severas contraturas articulares. A artrogripose pode ser parte de um complexo de anomalias congênicas multissistêmicas. Anomalias músculo-esqueléticas, genitourinárias, cardiovasculares, gastrointestinais, otorrinolaringológicas e oftalmológicas têm sido associadas com artrogripose múltipla congênita.

A Síndrome de Ehlers-Danlos, Marfan, Klippel-Feil e Abdome em Ameixa Seca fazem parte de 0,49% dos casos. Espósito et al, Ehlers-Danlos é o termo utilizado para um grupo de patologias relativamente raras do tecido conjuntivo. Tem por base alterações hereditárias em genes que afetam a síntese de diferentes formas do colágeno, sem predomínio racial ou de sexos. O diagnóstico diferencial inclui a síndrome de hiper mobilidade articular, síndrome de Marfan, osteogênese imperfeita entre outros. Araújo et al, a síndrome de Marfan é também uma doença do tecido conjuntivo, que envolve principalmente os sistemas cardiovascular, musculoesquelético e visual. Os problemas mais graves incluem dilatação da raiz da aorta e dissecação.

Segundo Teixeira et al., a síndrome de Klippel-Feil, foi descrita por Maurice Klippel e Andre Feil, em 1912. É uma doença rara, congênita, do grupo das chamadas malformações da articulação crânio-cervical.

A Síndrome de Prune-Belly (abdome em ameixa seca) é uma forma de uropatia fetal, sem etiologia definida, sendo caracterizada por uma tríade clássica: ausência, deficiência ou hipoplasia congênita da musculatura da parede abdominal, criptorquidia bilateral e anormalidades do trato urinário.

Santos et al. (2003), a Gastrosquise, acomete 0,31%, é uma malformação caracterizada por um defeito de fechamento de parede abdominal associado com exteriorização de estruturas intra-abdominais, principalmente o intestino fetal.

Segundo Martillotti (2016), a Gastrosquise é observada com falha de continuidade da parede abdominal, geralmente à direita do cordão umbilical, pela qual se exteriorizam na cavidade amniótica as alças intestinais, às vezes acompanhadas de outros órgãos. Pela ausência de membrana recobrindo o conteúdo herniado, este se encontra livre e em contato direto com o líquido amniótico.

A epidermólise bolhosa acomete 0,21% dos casos e Segundo Angêlo et al, (2002), é uma dermatose hereditária rara, caracterizada pelo desenvolvimento de bolhas na região cutaneomucosa de todo o corpo, em resposta ao trauma mínimo, ao calor ou a nenhuma causa aparente, podendo manifestar-se ao nascimento ou durante os primeiros anos de vida.

Lindemeyer et al. (2009), há perspectivas de desenvolvimento de terapias gênicas no futuro, os cuidados devem ter início desde o nascimento. O suporte clínico objetiva a prevenção e o tratamento das bolhas, infecções, retrações e sinéquias. Nos casos de adesão dos tecidos causada por excessivas bolhas, como na sindactilia das mãos, pés e estenose esofágica, são realizadas correções cirúrgicas.

A acondroplasia, a malformação congênita menos acometida das crianças entre 0 a 12 anos, sendo 0,19%. Uemura et al (2002), ela é conhecida como doença de Parrot, é a principal causa do nanismo genético, sendo uma enfermidade dominante clássica e de pouca incidência. Além da baixa estatura, o paciente apresenta como sinais clínicos: deformidades da coluna vertebral, macrocefalia, hidrocefalia e mãos com dedos curtos e grossos em tridente e como manifestações bucais: atresia ou hipoplasia maxilar, mordida aberta, fenda palatal mole e alterações dentárias de número e forma.

A análise desse trabalho referente a Anomalia dos tipos de Malformações Congênitas vem acrescentar para a Fisioterapia caracterizando o perfil de atendimento, para as crianças com algum tipo de disfunção.

As anomalias congênitas estão muito relacionadas com a Neuropediatria, demonstrando a Incidência e Prevalência dessas doenças dentro da reabilitação da Neurologia.

6. CONCLUSÃO

Malformações congênitas são anomalias raras, em sua maioria associam-se ao sexo masculino, idade precoce e com predominância de alterações cardíacas e circulatórias. O mapeamento dessas Malformações pode contribuir para melhorias do setor específico hospitalar e investimento de tecnologia em equipamentos e treinamento profissional de procedimentos e técnicas cirúrgicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Organização Mundial da Saúde. **Anomalias Congênitas 2016.**
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/> (acessado 11 de março de 2018).

2 – Rodrigues LS, Lima RHS, Costa LC, Batista RF. **Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011.** Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 23(2):295-304, abr-jun 2014

3 – Leite DL, Miziara H, Veloso M. **Malformações Cardíacas Congênitas em Necropsias Pediátricas: Características, Associações e Prevalência.** Arq Bras Cardiol 2010; 94(3) : 294-299

4 - Boyle B, Addor MC, Larraitz Arriola L, et al. **Estimating the global burden of diseases due to congenital anomaly: an analysis of European data.** Arch Dis Children Fetal Neonatal Ed. 2018 janeiro; 103 (1): F22-F28

5 – Cardoso MR, Rosa RF, Zen PRG, Paskulin GA. **Cardiopatias congênitas e malformações extracardíacas.** Rev Paul Pediatr 2013;31(2):243-51

6 – Mendes CQS, Avena MJ, Mandetta MA, Balieiro MMF. **Prevalência de nascidos vivos com anomalias congênitas no município de São Paulo.** Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped. | v.15, n.1, p 7-12 |Junho 2015

7 - Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. **Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014.** Rev Paul Pediatr. 2017 jan-mar;35(1):33-8.

8 – Gili JA, Poletta FA, Giménez LG, Pawluk MS, Campaña H, Castilla EE, Camelo JS. **Análise descritiva da taxa de prevalência de nascimento alto clusters geográficos de anomalias congênitas na América do Sul.** BIRTH DEFECTS RESEARCH (PART A) 106:257–266 (2016)

9 – Pawluk MS, Campaña H, Gili JA, Comas B, Giménez LG, Villalba MI, Scala SC, Poletta FA, Camelo JS. **Determinantes sociais adversos e risco de anomalias congênitas.** Arch Argent Pediatr. 2014 Jun; 112 (3): 215-23.

10 – Belo WA, Oselame GB, Neves EB. **Perfil clínico-hospitalar de crianças com cardiopatia congênita.** Cad. Saúde Colet., 2016, Rio de Janeiro, 24 (2): 216-220.

11 – Pinto Junior VC, Castello Branco KM, Cavalcante RC, Carvalho Jr W, Lima JRC, et al. **Epidemiology of congenital heart disease in Brazil.** Braz J Cardiovasc Surg 2015;30(2):219-24.

12 – HURTADO GLP *et al.* **Prevalência de defeitos congênitos em Risaralda, 2010-2013.** Biomedical, 2016; 36: 556-563.

13 – CATARINO FC *et al.* **Registros de cardiopatia congênita em crianças menores de um ano nos sistemas de informações sobre nascimento, internação e óbito no estado do Rio de Janeiro, 2006-2010.** Epidemiol. Serv. Saúde, 2017; 26(3): 535-543.

14 - Herring JB. Congenital Talipes Equinovarus. In: Tachdjian MO. Tachdjian: **Pediatric orthopaedics**. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 922-59.

15 - Cummings RJ, Davidson RS, Armstrong PF, Lehman WB. **Congenital clubfoot.** J Bone Joint Surg Am. 2002;84(2):290-308. Review.

16 - Fonseca Filho FF, Ferreira RC, Martins GM. **Estado Atual do Tratamento do pé torto congênito.** In: Pardini Jr., Souza JMG, editores. Clínica ortopédica. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p. 283-307.

17 - Teixeira LR, Petreca A, Garcia AP. Pryne Belly Syndrome. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Vol. 31, nº 6 – Rio de Janeiro- RJ, Nov / Dec, 2004.

18 – Saccani et al. **Artrogripose Múltipla Congênita: relato de caso.** Revista Digital, Buenos Aires nº116, 2008

19 – Maranhão et al. **Anomalias do Trato Urinário superior. Artigo de Revisão na Clínica de Medicina Nuclear e Radiologia**, Maceió- AL, 2013.

20 - UEMURA, S.T.; GONDO, S.; HAIK, L.; WANDERLEY, M.T.; BUSSADORI, S.K. **Acondroplasia – Relato de caso clínico.** J Bras Odontopediatr Odontol Bebê, Curitiba, v.5, n.27, p.410-414, set./out. 2002.

21 - Horovitz DG, Llerena Jr. JC, Mattos RA. **Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual.** Cad. Saúde Pública 2005; 21(4):1055-64.

22 - Brandt C. **Malformações Congênitas. Papel na morbimortalidade infantil.** JBM. 1986; 50: 101-114.

23 - UEMURA, S.T.; GONDO, S.; HAIK, L.; WANDERLEY, M.T.; BUSSADORI, S.K. **Acondroplasia – Relato de caso clínico.** J Bras Odontopediatr Odontol Bebê, Curitiba, v.5, n.27, p.410-414, set./out. 2002.

24 - Albright JA, Grunt JA. **Studies of patients with osteogenesis imperfecta.** J Bone Joint Surg Am 1971;53:1415-25

25 – Santos MM, Tannuri U, Maksoud JG. **Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: is there a delay in the maturation.** J Pediatr Surg 2003;38(10): 1506-511.

26 – Martillotti G, Boucoiran I, Damphousse A, Grignon A, Dubé E, Moussa A, Bouchard S, Morin L. **Predicting Perinatal Outcome from Prenatal Ultrasound Characteristics in Pregnancies Complicated by Gastroschisis.** Fetal Diagn Ther. 2016; 39(4): 279-86. doi: 10.1159/000440699.

27 - Friedman JM. **Epidemiology of neurofibromatosis type 1.** Am J Med Genet. 1999;89(1):1-6. PMID: 10469430 DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990326\)89:1<1::AID-AJMG3>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990326)89:1<1::AID-AJMG3>3.0.CO;2-8)