

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JULIO CESAR DA ROCHA

PREVALÊNCIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DETECTADAS
AO NASCER EM PORTO VELHO, RONDÔNIA, NO PERÍODO DE
1997 A 2007

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto B. Tomaz

BRASILIA – DF

2012

Rocha, Julio Cesar da.

Prevalência de malformações congênitas detectadas ao nascer em Porto Velho, Rondônia, no período de 1997 a 2007 / Julio Cesar da Rocha. Brasília (2012).

xiii. 87 f.: il.; 29,7 cm

Orientação: Prof. Dr. Carlos Alberto B. Tomaz.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, 2012.

1. Malformações congênitas. 2. Mercúrio. 3. Amazônia. 4. Ambiental 5. Contaminação. I. Tomaz, Carlos Alberto B. II. Prevalência de malformações congênitas detectadas ao nascer em Porto Velho, Rondônia, no período de 1997 a 2007.

JULIO CESAR DA ROCHA

**PREVALÊNCIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DETECTADAS
AO NASCER EM PORTO VELHO, RONDÔNIA, NO PERÍODO DE
1997 A 2007**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em: 05 de março de 2012.

BANCA EXAMINADORA

**PROF. DR. CARLOS ALBERTO BEZERRA TOMAZ (PRESIDENTE)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**PROF. DR. PEDRO SADI MONTEIRO (EXAMINADOR INTERNO)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**PROF. DR. JOAQUIM PEREIRA BRASIL NETTO (EXAMINADOR INTERNO)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**PROF. DR. NASSER ALLAM (EXAMINADOR EXTERNO)
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL**

**PROF. DR. JOÃO DA COSTA PIMENTEL FILHO (EXAMINADOR EXTERNO)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA/HUB**

**PROF. DR. RICARDO PRATESI (EXAMINADOR INTERNO, SUPLENTE)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

*Dedico à minha esposa Graziela
e às minhas filhas, Maria Fernanda
e Giovana Maria,
pela compreensão e paciência
nas horas ausentes.*

AGRADECIMENTOS

Pela oportunidade:

Fundação Universidade de Brasília – UnB.

Faculdade em Ciências da Saúde

Instituto de Ciências Biológicas

Pelos ensinamentos:

Todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UnB, dos quais tive o privilégio de ser aluno.

Ao Mestre:

Professor Doutor Carlos Alberto B. Tomaz, pelo exemplo, competência, dedicação e incentivo nestes anos de Dissertação e Tese.

*Querem que vos ensine o modo
de chegar à ciência verdadeira?
Aquilo que se sabe saber que se sabe,
aquilo que não se sabe saber que não se sabe;
na verdade é este o saber.
(Confúcio)*

RESUMO

Rocha JC. Prevalência de malformações congênitas detectadas ao nascer em Porto Velho, Rondônia, no período de 1997 a 2007 [tese]. Brasília: Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, 2012.

Objetivo

O estudo buscou avaliar o impacto ambiental do mercúrio existente nas águas do Rio Madeira, bacia hidrográfica que banha a região norte do Estado de Rondônia. O objetivo principal é descrever os defeitos congênitos que atingem a população ribeirinha e compará-los às malformações que ocorrem no interior do Estado, em pessoas que não têm contato com as águas do Rio Madeira e o peixe ali pescado, para verificar possíveis efeitos na saúde reprodutiva daquela população.

Métodos

Em um trabalho de prevalência, do tipo transversal e descritivo, foram revisados 307 prontuários de recém-natos no Hospital Ary Pinheiro, no município de Porto Velho, Rondônia, nos anos de 1997 até 2007, identificando o tipo de malformação congênita atendida e relacionada pelo serviço de neonatologia, descrevendo todas as variáveis encontradas nos prontuários que pudessem receber tratamento epidemiológico. Foram comparados os tipos de malformação congênita com a finalidade de verificar se havia algum fator comum entre si.

Resultados

Há uma prevalência de 5,8% de malformações congênitas de origem neurológica, em ($n=138$) 45% dos casos, em 43% dos casos de origem não neurológica ($n=134$) e 11,4% ($n=35$) não identificamos o tipo de malformação nos prontuários por ausência de descrição das anomalias nos mesmos. Junto com estes dados, temos a presença de mercúrio nas águas do rio Madeira e nos peixes consumidos pela população ribeirinha. Os níveis de mercúrio no recém-nascido e população adulta estão acima do nível de tolerância humana e a ausência de programas perinatais de ácido fólico.

Conclusões

Observou-se um predomínio de malformações congênitas de origem neurológica. As parturientes eram oriundas da Bacia do Rio Madeira onde os níveis de mercúrio estavam acima dos níveis de tolerância biológica. O mercúrio é um agente teratogênico e poderia estar relacionado à alta ocorrência destas malformações. Modificação do ambiente hidrográfico do Rio Madeira através da construção das Usinas Hidrelétricas Santo Antônio e Jirau podem agravar este problema. São necessários estudos longitudinais em seres humanos que residem nesta região para investigar diretamente o binômio mercúrio e malformações congênitas em populações ribeirinhas que estariam mais sujeitas a contaminação devido ao consumo de peixe e ingestão de água do rio.

Palavras-chave: Malformações congênitas; Mercúrio; Amazônia; Ambiental; Contaminação.

ABSTRACT

Rocha JC. Prevalence of congenital malformations detected at birth in Porto Velho, Rondônia, in the period of 1997 to 2007 [thesis]. Brasília: Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, 2012.

Aim

The study sought to evaluate the environmental impact of mercury existing in the waters of the Rio Madeira basin that bathes the northern state of Rondônia. The main objective is to describe the birth defects that affect the local population and compare them to the malformations that occur within the State, in people who have no contact with the waters of the Rio Madeira and the fish caught there, to check for possible effects on reproductive health that population.

Methods

In a study of prevalence, a cross-sectional and descriptive, the authors reviewed 307 medical records of newborns in Ary Pinheiro Hospital in the city of Porto Velho, Rondônia, in the years of 1997 to 2007, identifying the type of congenital malformation and related serviced by neonatology service, of all the variables found in the records they could receive epidemiological treatment. We compared the types of congenital malformation in order to determine whether there was any common factor between them.

Results

There is a prevalence of 5.8% of congenital malformations of neurological origin in ($n = 138$) 45% of cases, in 43% of cases of non-neurological origin ($n = 134$) and 11.4% ($n = 35$) not identify the type of malformation in the absence of records for description of anomalies in them. Along with these data, we have the presence of mercury in the river Madeira and the fish consumed by local population. Mercury levels in newborns and adults are above the level of human tolerance and lack of perinatal programs of folic acid.

Conclusions

There was a predominance of congenital malformations of neurological origin. The mothers were from the Madeira River basin where mercury levels were above the levels of biological tolerance. Mercury is a teratogenic agent and could be related to high occurrence of these malformations. Modification of the Madeira River hydrographic environment through the construction of the Santo Antonio Hydroelectric and Jirau can aggravate this problem. Longitudinal studies are needed in humans residing in this region to investigate directly the binomial mercury and congenital malformations in coastal communities would be more subject to contamination due to consumption of fish and water intake from the river.

Keywords: Congenital malformations, Mercury, Amazon, Environmental; contamination.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa Hidrográfico de Porto Velho. Bacia do Rio Madeira.	13
---	----

Figura 2 – Tomoko Uemura, 17 anos 1972 (Doença de Minamata).....	15
Figura 3 – Ciclo do Mercúrio.	24
Figura 4 – Área de localização das Hidrelétricas de Jirau e Santo Antônio. Rio Madeira – RO.....	27
Figura 5 – Caracterização com relação ao sexo dos bebês, com malformação entre 1997 e 2007, no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Porto Velho/RO, 2010.	49
Figura 6 – Comparação do número de bebês, com malformação entre 1997 e 2007, no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Porto Velho/RO, 2010.	50
Figura 7 – Distribuição dos bebês com malformação congênita entre 2000 e 2007, no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Estado de Rondônia e Região Norte.....	54
Figura 8 – Distribuição em percentual dos bebês com malformação congênita entre 2000 e 2007, nas regiões do Brasil.	55
Figura 9 – Rio Madeira próximo a Porto Velho.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização dos bebês quanto ao tipo da malformação, ao sexo e ao local de nascimento, Porto Velho/RO, 2010.....	51
Tabela 2 – Caracterização dos bebês quanto ao tipo de parto, à prematuridade Porto Velho/RO, 2010.....	52
Tabela 3 – Caracterização dos bebês quanto ao peso ao nascer. Porto Velho/RO, 2010.	53
Tabela 4 – Caracterização dos bebês quanto ao sexo, Porto Velho/RO, 2010.	56
Tabela 5 – Caracterização dos bebês quanto ao tipo de parto. Porto Velho/RO, 2010.	56
Tabela 6 – Caracterização dos bebês quanto ao peso ao nascer. Porto Velho/RO, 2010.	57
Tabela 7 – Caracterização dos bebês quanto à idade gestacional. Porto Velho/RO, 2010.	58
Tabela 8 – Caracterização dos bebês quanto à origem da malformação. Porto Velho/RO, 2010.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de variância

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas

FUNAI – Fundação Nacional do Índio

FUNASA – Fundação Nacional da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

RN – Recém-nascido

RO – Rondônia

SAME – Serviço de Arquivo Médico

SINASC – Sistema de Informações de Nascidos Vivos

µg – Microgramas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	29
2.1 O CÓDIGO GENÉTICO	29
2.2 BASES CROMOSSÔMICAS	29
2.3 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS	30
2.4 DEFEITOS CONGÊNITOS E SEU IMPACTO NA SAÚDE	30
2.5 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO BRASIL	31
2.6 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM UMA VISÃO GLOBAL	32
2.7 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E POLUIÇÃO.....	35
2.8 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E IATROGENIA MEDICAMENTOSA	36
2.9 MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NEURAL E ÁCIDO FÓLICO.....	38
2.10 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E OUTRAS CAUSAS.....	40
3 OBJETIVOS	44
3.1 OBJETIVO GERAL	44
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	45
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	45
4.2 CARACTERÍSTICAS DO LOCAL DE ESTUDO.....	45
4.3 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	45
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	46
4.5 COLETA DE DADOS	46
4.6 PROCEDIMENTOS	46
4.7 ANÁLISES DE DADOS.....	47
4.8 ASPECTOS ÉTICOS	48
5 RESULTADOS	49
6 DISCUSSÃO	59
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
REFERÊNCIAS	70
ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	85
ANEXO B – MEDICAMENTOS RELACIONADOS COM SUA TERATOGENICIDADE	86

1 INTRODUÇÃO

O estudo de malformações congênitas na população de natos do hospital de Base de Porto Velho, Estado de Rondônia, Amazônia Legal, vem ao encontro de uma possível relação com um poluidor ambiental gravíssimo presente nas águas e pescado do Rio Madeira: o mercúrio. A presença deste poluente já foi confirmada por inúmeras pesquisas, na água do rio, nas populações ribeirinhas e nas cidades interdependentes do Rio Madeira. Apesar da comprovação, o fato é que nunca se dirigiu a atenção necessária para dados que possam correlacionar as malformações congênitas fetais, principalmente de origem neurológica, à presença de índices tão elevados de mercúrio nessa região. Praticamente todos os ambientes do planeta encontram-se sob graus variados de contaminação. Mesmo no continente antártico encontramos contaminantes, como o mercúrio e o chumbo, acima dos níveis naturais esperados. A principal pergunta hoje das agências ambientais não é se um ambiente está contaminado, mas em que grau ocorre essa contaminação (1).

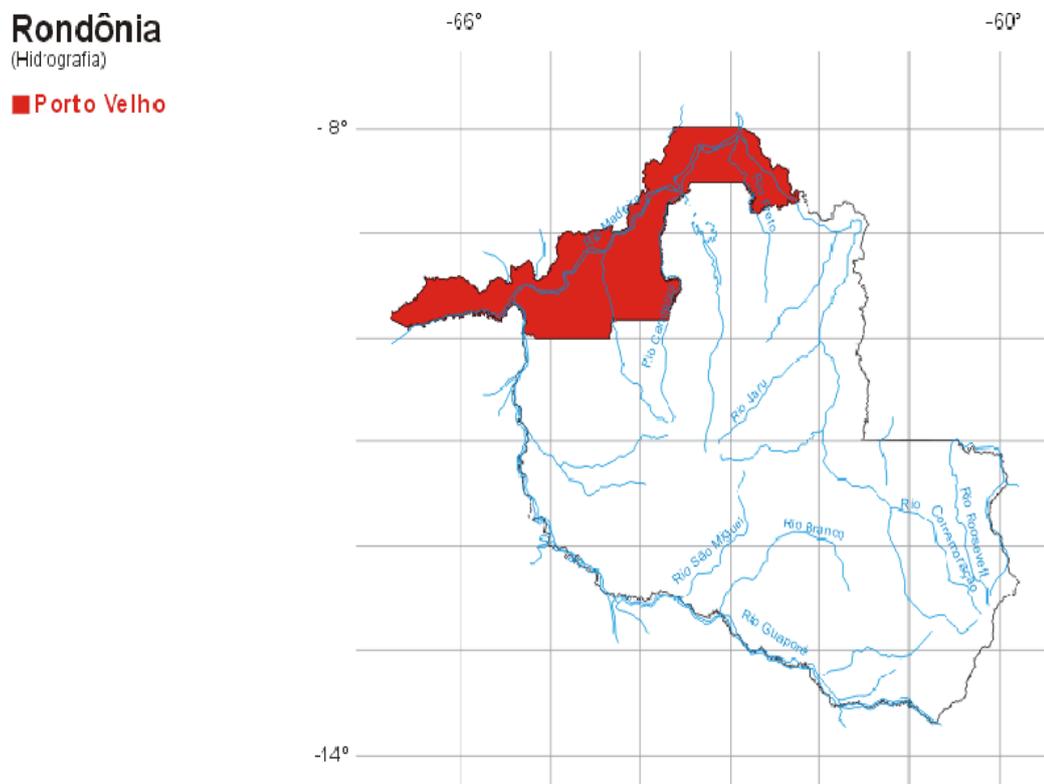


Figura 1 – Mapa Hidrográfico de Porto Velho. Bacia do Rio Madeira.
Fonte: IBGE, 2010.

A dinâmica de metais no ambiente é controlada por fatores naturais, mas atividades humanas têm alterado substancialmente o ciclo desses elementos na natureza. Em decorrência das características de seus ciclos geoquímicos e biogeoquímicos, os metais pesados se tornam biodisponíveis para os organismos e tendem a penetrar na cadeia trófica em processos de bioacumulação e biomagnificação. O resultado desta última é sua absorção pelos organismos situados no topo da cadeia alimentar, os quais apresentam as concentrações mais elevadas em seus tecidos, além de possuírem maiores chances de desenvolver efeitos adversos (2).

O mercúrio tem sido considerado um poluente ambiental do mais alto risco à saúde humana, sendo, por isso, um dos mais bem estudados. Os efeitos biológicos desse metal são extremamente variados, abrangendo desde efeitos citológicos e reprodutivos, principalmente teratogênico, até neurológicos, sendo estes já bem estabelecidos. No entanto, suas possíveis associações no processo carcinogênico, bem como seus efeitos genotóxicos, não estão bem esclarecidas, apesar das inúmeras evidências de seu efeito em relação ao DNA. O painel global dos efeitos biológicos do mercúrio e seus compostos demonstram que, embora haja controvérsias, esses compostos apresentam consequências suficientemente graves, merecem ser cada vez mais estudados. Estudos suplementares imediatos deverão servir como modelos para manter a integridade da saúde das pessoas expostas (3).

Considerando ainda que a Amazônia Legal representa 58% do território nacional, com 4,9 milhões de km² e com população de 19 milhões de habitantes de diversas etnias, totalizando 12% da população brasileira, as generalizações acerca de qualquer fenômeno ambiental devem ser evitadas em virtude de suas características peculiares, devendo ser comprovado e estudado qualquer desequilíbrio que possa atingir determinadas áreas dessa região (4).

Os grandes acidentes de contaminação por mercúrio ocorridos nas décadas de 50 e 60 em Minamata e Iraque geraram grande interesse científico a fim de entender como o mercúrio atingiu o homem de maneira tão severa. Resultados mostraram que o mercúrio despejado no ambiente é um fator irritante para as bactérias que tentam eliminá-lo, transformando-o em metilmercúrio, altamente tóxico. Uma vez no ambiente, este é ingerido pelos peixes e conseqüentemente pelo homem, seja pelo consumo da água como o de peixe (5).

O mercúrio é um metal que, por conta de suas características ímpares, tem fascinado a humanidade por milênios. É interminável a literatura científica a respeito do assunto, tanto do aspecto da saúde humana quanto da saúde ambiental. Porém, tal fascínio implicou um aprendizado, pela prática, bastante cruel quanto à toxicidade. Hoje, depois de toda a evidência científica e dos fatos acontecidos, como bem prova a história desse metal, se aceita como verdade absoluta a gravidade dos riscos toxicológicos e ecotoxicológicos decorrentes de usos do mercúrio. Por tudo isso, a sociedade exige das autoridades medidas seguras e claras de vigilância e prevenção dos riscos (6).

Eventos trágicos associados ao contato com o mercúrio aconteceram em todo o mundo: pessoas morreram por consumir sementes/grãos tratados com fungicidas contendo compostos de mercúrio no Canadá (1942), Iraque (1956; 1971-72), Suécia (1952), Paquistão (1961) e Guatemala (1965); peixe contaminado por mercúrio em Minamata, no Japão, no início dos anos 50, matou mais de 1.400 pessoas; e mais de 20 mil pessoas foram envenenadas por ingestão de peixes e de plâncton. No Brasil, vários artigos confirmam a existência de contaminação da população ribeirinha por mercúrio na Amazônia. O teor médio de mercúrio medido no cabelo da população ribeirinha em vários rios amazônicos foi de 19,1 micrograma/grama, considerado elevado para a população. Esse índice merece atenção imediata dos órgãos competentes (7).



Figura 2 – Tomoko Uemura, 17 anos, no banho. 1972 (Doença de Minamata).
Fonte: Foto de Eugene Smith, retirado de Lombardi, KH (8).

O ano de 1952 foi a primeira vez que um caso de envenenamento por metilmercúrio, em sua forma congênita foi descrita. Uma família sueca tinha usado inadvertidamente farinha feita a partir de um grão de semente tratada com metilmercúrio. Desde o desmame, aos nove meses, a criança comeu o mingau feito com essa farinha, assim como a mãe grávida, que estava assintomática. Nasceu o segundo filho, que a princípio também parecia saudável. Logo depois, as duas crianças foram diagnosticadas com retardado mental e gravemente deficiente no desenvolvimento motor. Além disso, a sua condição era virtualmente inalterada dois anos mais tarde. Embora as doses recebidas pela mãe e seus dois filhos não são conhecidos, este relato de caso sugere que o sistema nervoso pode ser muito mais vulnerável à toxicidade do metilmercúrio durante o desenvolvimento inicial, incluindo a fase fetal. Possivelmente devido ao diagnóstico diferencial incompleto e desconsideração das causas genéticas, este caso tem sido geralmente ignorado, embora mais provavelmente, represente a primeira evidência de neurotoxicidade de desenvolvimento pelo metilmercúrio. As maiorias destas crianças não foram imediatamente diagnosticadas de forma correta, tendo sido confundida com outra doença pediátrica (9).

A necessidade de controlar o ambiente mediado por doenças crônicas é cada vez mais reconhecida. Tendências em doenças da infância é um elemento de um quadro de indicadores de saúde ambiental destas, que também inclui tendências de contaminantes no meio ambiente e da concentração de contaminantes nos corpos das crianças e suas mães, onde distúrbios importantes da infância que parecem ser causados ou exacerbados, pelo menos em parte, pela exposição a agentes ambientais com dados nacionalmente representativos disponíveis. Eles são a asma, câncer na infância e transtornos de neurodesenvolvimento. Os dados foram utilizados a partir de uma pesquisa nacional em saúde para doenças tipo asma e do desenvolvimento neurológico; o Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais da incidência de câncer na infância e do Sistema Nacional de Estatísticas Vitais para a mortalidade por câncer infantil, nos Estados Unidos. Em que a prevalência de crianças com asma duplicou entre 1980 e 1995, de 3,6% em 1980 para 7,5% em 1995. Também a incidência anual de câncer infantil aumentou de 1975 até aproximadamente 1990 e parece ter se tornado razoavelmente estável desde então. A mortalidade por câncer infantil tem diminuído substancialmente nos últimos 25 anos, porém a incidência de certos tipos de câncer tem aumentado

desde 1974, incluindo leucemia linfoblástica aguda, tumores centrais do sistema nervoso e linfoma não-Hodgkin. Aproximadamente 6,7% das crianças de 5 a 17 anos foram descritas com transtorno de déficit de atenção no período 1997-2000 e aproximadamente 6 de cada 1000 crianças foram relatadas por terem obtido um diagnóstico de retardo mental durante o mesmo período (10).

Estima-se que na última corrida do ouro, febre do ouro dos anos 80 e início dos anos 90, a quantidade de mercúrio lançada no ambiente pelos garimpos tenha ultrapassado duas mil toneladas. Some-se a isso quase 200 mil toneladas lançadas pelos espanhóis e portugueses durante o período colonial e pós-colonial na América Latina e Central, chegando então a um passivo considerável de poluição ainda ativa (5).

Trabalhos realizados na recuperação, revisão, de estudos dedicados à presença de mercúrio na Amazônia, principalmente em áreas de garimpo, foram assinados pelo Presidente da República Luís Inácio da Silva em 2008, com o objetivo de estar avaliando o potencial de acúmulo de mercúrio nos peixes do reservatório previsto no Rio Madeira com a construção das Usinas Hidrelétricas de Santo Antônio e Jirau, realizados pela pesquisadora Zuleica Carmen Castilhos e Ana Paula C. Rodrigues. Naquele ano concluem que, trabalhos específicos, com financiamento adequado, devam ser realizados conforme as peculiaridades da região, porém não houve esse planejamento epidemiológico ainda, e apenas trabalhos esparsos realizados nesta região foram resgatados na pesquisa, ainda somente em solos, peixes e cabelos de algumas comunidades. Não seria o momento de novos passos serem realizados? (11).

Outros autores concluem que uma estimativa precisa para a quantidade de mercúrio lançada no meio ambiente pelo garimpo seja de difícil cálculo. A maior parte desses autores considera que a produção anual de ouro nos garimpos variou de 80 a 200 toneladas anuais no final da década de 80, resultando numa emissão total de mercúrio da ordem de 100 a 260 toneladas para o meio ambiente (25).

Hoje em dia se reconhece que o garimpo não é a única fonte de poluição mercurial, pois altos níveis de mercúrio são observados em peixes localizados a centenas de quilômetros de distância dos garimpos. Em 1995, aproximadamente 30.000 km² de florestas foram queimadas na Amazônia, o que permite estipular que 23 a 52 toneladas de mercúrio tenham sido emitidas para a atmosfera. Assim, considerando uma área aproximada de 5 milhões de km², estima-se que entre 50 e

80 toneladas de mercúrio de diferentes procedências são anualmente depositadas na Amazônia brasileira (26).

A Amazônia está localizado na porção norte da América do Sul, e 85% de sua área se encontra em território brasileiro, sendo conhecido como "Amazônia Brasileira", e é responsável por 61% da área do país. Responde por 62% das queimadas que ocorrem no Brasil durante os períodos secos e intermediário, seca e chuva.

A região sul da Amazônia teve o maior número de locais de queima de biomassa no período de 2004 a 2007. Essa queima da biomassa é um processo de combustão da matéria orgânica, caracterizado por liberação de diferentes compostos tóxicos para a atmosfera. Estes incluem o monóxido de carbono, óxidos de nitrogênio, óxidos de enxofre, material particulado e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), bem como a formação de ozônio como um poluente secundário. A presença de um poluente determinado ou de uma mistura complexa pode ter a capacidade, em concentrações elevadas ou após a exposição de comprimento, de induzir efeitos genotóxicos não só em humanos, mas também em animais, plantas e bactérias, e possivelmente comprometer a saúde dos ecossistemas. Entre os testes utilizados para avaliar o potencial mutagênico de poluentes atmosféricos são bioensaios de micronúcleos com plantas. O teste do micronúcleo em *Tradescantia pallida* (Trad-MCN) é considerado uma ferramenta valiosa por muitos pesquisadores, devido à simplicidade da metodologia e da sensibilidade da planta a agentes genotóxicos. Micronúcleos são estruturas resultantes a partir de cromossomas inteiros ou fragmentos cromossômicos que são perdidos durante a divisão celular e, por essa razão, não estão incluídos no núcleo de células filhas, permanecendo no citoplasma das células na interfase, permitindo-nos para detectar a ação de agentes clastogênico e aneugênicos. A relação entre a exposição à poluição do ar e síntese de micronúcleos já foi descrita, porém este trabalho é um estudo pioneiro sobre a avaliação do potencial genotóxico causado pela queima de biomassa na Amazônia Legal. Além disso, mostrou que em biomonitoramento *in situ* utilizando um organismo sensível (*Tradescantia pallida* purpurea) pode ser uma ferramenta importante para a qualidade do ar de monitoramento em regiões que não contêm estações de monitoramento ambiental. Observou-se também que esse aumento na frequência de micronúcleos foi significativamente correlacionado com o aumento da taxa padronizada de doenças respiratórias em crianças, sugerindo que a pesquisa

utilizando *Tradescantia pallida* é um importante indicador biológico a ser incluído na avaliação do risco humano à exposição a tóxicos agentes emitidos pela queima de biomassa (12).

Quanto à concentração de mercúrio total em peixes, é permitido pela legislação brasileira 0,5 mg/kg com consumo semanal de 400 gramas. Porém, trabalhos sobre o assunto constataram que – em diferentes locais do Rio Madeira, Amazônia – peixes piscívoros, onívoros e herbívoros de doze locais variaram a concentração de 0,99 até 1,45 mg/kg. Nas áreas de mineração, região do Rio Beni, afluente do Rio Madeira, variou de 0,33 a 2,30 mg/kg, excedendo o valor limite permitido (27).

Dados da literatura referentes à intoxicação mercurial em Minamata demonstram que a exposição a longo prazo ao metilmercúrio resultou em efeitos tóxicos irreversíveis no sistema nervoso central (SNC). O aparecimento de manifestações clínicas relacionadas à doença de Minamata na Amazônia segue a regra da evolução da contaminação ambiental, a qual consiste em cinco estágios: 1) contaminação ambiental pelo vapor de mercúrio; 2) contaminação do solo e da água sofrendo processo de metilação e originando derivados orgânicos; 3) concentração do mercúrio orgânico na cadeia alimentar aquática; 4) acumulação do metal no homem pela ingestão de peixes; e 5) aparecimento de sinais e sintomas da doença de Minamata (28).

Em estudo realizado no Pará, além da investigação dos danos causados pela prática predatória dos indivíduos em contato direto ou indireto com o garimpo, levantaram-se informações estratégicas sobre eventuais implicações de danos sobre gerações vindouras, pelo mercúrio. Foi realizado, então, um estudo genotóxico abrangendo 122 índios e 108 garimpeiros, procedendo-se à contagem, em percentual, de micronúcleos de células esfoliadas da mucosa oral, bem como da frequência de aberrações cromossômicas numéricas e estruturais em preparação de linfócitos de sangue periférico mantidos em cultura. Os micronúcleos revelaram-se mais frequentes nos índios, e as aberrações cromossômicas numéricas em garimpeiros (29).

Estudos em populações ribeirinhas na década de 90 já indicavam que os níveis mínimos de exposição intrauterina segura ao mercúrio causador de efeitos adversos ainda não eram conclusivos; porém, outros estudos na época demonstravam que a deficiência em testes psicológicos manifestada por crianças

aos seis anos de idade estava associada à exposição em níveis mínimos de 13 a 15 ppm no cabelo materno, durante a gravidez. Resultados assim já eram fortes indicadores de que as populações ribeirinhas expostas a esse contaminante ambiental estavam seriamente ameaçadas, sendo que os fetos, mais sensíveis a menores concentrações de mercúrio, geradas naquelas condições constituíam grupo especial de risco (30).

A exposição crônica via alimentar vem sendo intensamente estudada na Amazônia, visto que muitas populações têm o peixe como principal fonte de proteínas. Nestes casos, baixos níveis de mercúrio no organismo podem, ao longo do tempo, trazer efeitos sutis ao desenvolvimento, incluindo deficiência na linguagem, audição, atenção e diminuição da habilidade motora fina. A exposição ao mercúrio via placenta e leite materno é importante via de contaminação de crianças; nestas, a exposição revela maior preocupação, visto a maior permeabilidade dos sistemas gastrointestinal e tegumentar, tornando os riscos neurotóxicos muito maiores, mesmo com um mínimo de exposição. Além disso, a atividade tóxica pode ser prolongada em função da imaturidade dos sistemas de detoxificação (31).

Os impactos ambientais causados por eventos de degradação e poluição, desmatamento e áreas garimpeiras, agridem cada vez mais os recursos naturais, renováveis ou não, acarretando um montante de eventos que comprometem os padrões de qualidade de vida humana, sendo a água um dos recursos naturais mais ameaçados pela atividade humana, devendo a sociedade e órgãos gerenciadores estar atentos à existência de metais pesados também na água de consumo humano oferecida por órgãos que não realizam a quantificação desses metais nocivos (32).

O mercúrio é reconhecidamente um agente teratogênico, sendo transferido da mãe para a placenta e transportada para o feto, causando sérios riscos de dano a este, principalmente em nível neurológico. A exposição pré-natal a compostos mercuriais, principalmente após desastres industriais, levou a defeitos no desenvolvimento cerebral, os quais eram mais intensos à medida que a exposição aumentava. Resultado: mulheres sem sinais clínicos de contaminação geraram filhos com paralisia cerebral severa e microcefalia (3).

Os níveis mínimos de exposição intrauterina causadores de efeitos adversos em crianças são ainda pouco conclusivos, por isso a preocupação com a população feminina em idade reprodutiva é grande, pois os organomercuriais ultrapassam a barreira placentária e podem gerar danos como: microcefalia, hiper-reflexia,

deficiência visual, auditiva e motora, ocasionando impactos adversos sobre a inteligência e o desempenho na área escolar, além de grande grupo de malformações congênitas de origem neurológica (33).

Para fazer frente aos efeitos específicos do mercúrio sobre o organismo humano, é necessário o planejamento de cursos de capacitação de médicos e demais profissionais de saúde, devendo incluir metodologias e tecnologias para o diagnóstico dos casos, tratamento e recuperação das pessoas expostas, e assim prevenir (ou minimizar) a contaminação. A falta de dados de morbidade e mortalidade, indispensáveis para a implantação de um sistema de monitoramento na Amazônia, faz com que seja necessária a realização de estudos epidemiológicos. Os estudos de prevalência apresentam-se mais factíveis. Quando a vigilância necessitar de informações sobre associações entre risco e efeito, o estudo analítico do tipo seccional ou transversal é altamente indicado (34).

Agentes químicos de interesse, como o mercúrio e pesticidas agrícolas e substâncias de usos doméstico, representam uma preocupação quanto aos possíveis efeitos a longo prazo, principalmente para as crianças – que ingerem mais água e alimentos e respiram maior quantidade de ar por unidade de peso corporal, ficando expostas pela contaminação do solo, água e alimentos – e as mulheres em gestação e fase de lactação, as quais podem mobilizar resíduos de organoclorados presentes em depósitos corporais de gordura e, dependendo de suas concentrações, podem alterar o resultado de uma gestação ou comprometer o aleitamento materno (13).

O mercúrio é um dos principais metais, em termos de interesse toxicológico e ambiental, porque este elemento e seus compostos são usados em muitos tipos de matrizes, principalmente naquelas relacionadas à garimpagem. Este metal pesado é considerado o de maior potencial tóxico no meio ambiente, mesmo em concentrações muito baixas, por isso considerável atenção tem recebido, principalmente após os flagelos de Minamata e Irã, apesar da condução de poucos estudos profundos realizados na região norte, área intensamente poluída por este elemento. (14).

O mercúrio usado extensivamente nas atividades de garimpo de ouro na bacia amazônica ainda está por ser adequadamente avaliado. Estima-se que entre 2.000 (dois mil) a 3.000 (três mil) toneladas de mercúrio tenham sido liberadas no meio ambiente da Amazônia, tendo 60% deste total se perdido na atmosfera e cerca

de 40% ido diretamente para o curso da água. Além disso, queimadas e desmatamentos permitem que o mercúrio da atmosfera depositado no solo esco para os rios, justificando a presença deste em áreas sem histórico de mineração de ouro (15).

Medições de dosagens mínimas de metilmercúrio em seres humanos e animais de laboratório promovem efeitos teratogênicos sutis, designando um novo campo de estudo – teratologia comportamental –, principalmente em populações humanas que se alimentam basicamente de peixes. Mesmo que contenham doses baixas, a continuidade dessa exposição promove um acúmulo suficiente para desencadear sua ação teratogênica (16).

Em um estudo seccional realizado nos municípios de Guajará-Mirim e Nova Mamoré, em Rondônia, na aldeia indígena Pakaá nova, tendo como base alimentar o pescado de peixes carnívoros, com 910 (novecentos e dez) amostras de cabelo da região occipital, os teores médios de mercúrio nas amostras foram de 8,37 $\mu\text{g/g}$, indicando exposição elevada. Crianças de até dois anos e três e cinco anos apresentaram médias de 10,54 $\mu\text{g/g}$ e 9,34 $\mu\text{g/g}$, respectivamente. Ademais, a diferença entre as mulheres, com teores mais elevados, e os homens é estatisticamente significativa, indicando a urgente necessidade de programas de vigilância e estudos para essa população de Rondônia (17).

A concentração de mercúrio total foi determinada em onze espécies de peixes na área de garimpo da Cachoeira do Teotônio e da área considerada controle em Guajará-Mirim, ambas no Estado de Rondônia. Nessas áreas se obteve um nível crítico acima dos valores de tolerância de 0,5 $\mu\text{g/g}$ permitido para o consumo humano pelo Ministério da Saúde do Brasil e Organização Mundial da Saúde, sendo maiores nas espécies predadoras da área de controle, evidenciando a influência do garimpo de ouro na contaminação por mercúrio dos peixes, indicando o efeito de biomagnificação do mercúrio na cadeia alimentar (18).

O Brasil tem um velho e longo histórico de atividade mineral de ouro, que remonta ao período da colonização. Em Rondônia, a atividade de mineração de ouro teve início no século XVIII, precisamente em 1739, após a descoberta de ouro no Rio Corumbiara (afluente do Rio Guaporé) por um grupo de garimpeiros.

Em 1978 iniciou-se o processo de extração de ouro por meio do método manual (mineração artesanal), ou seja, utilizando-se do mercúrio no processo de recuperação de ouro por amalgamação. No ano seguinte, surgiram as primeiras

balsas, e no princípio da década de 1980 foram registradas as primeiras dragas, período no qual se intensificou a exploração aurífera em todo o trecho que compreende o Alto Rio Madeira, em destaque os garimpos dos Periquitos, Santo Antônio e Belmonte. Neste período houve um aumento no quantitativo populacional regional, decorrente da notícia da existência de aluviões mineralizados de ouro, fato que intensificou o fluxo de garimpeiros no Rio Madeira. Após a diminuição significativa do garimpo de ouro no Rio Madeira, a lixiviação do mercúrio em solos marginais desponta como uma das principais fontes do metal para sistemas aquáticos e conseqüentemente para peixes. A geologia e a composição dos solos e seus diferentes usos influenciam a concentração e mobilidade do mercúrio presente nos solos. Assim, identificamos concentrações de mercúrio em solos, sua variação com a granulometria, tipo de solo e a relação com a matéria orgânica ao longo do Rio Madeira entre a cidade de Porto Velho (RO) até sua foz no Rio Amazonas, onde encontramos locais com níveis mínimos de mercúrio, porém em outras áreas caracteriza-se por altos níveis deste metal (19).

Medições de mercúrio no sangue, entre mulheres e recém-nascidos, do município de Itaituba, estado do Pará, apresentaram, em todas as faixas etárias maternas, médias de concentração de mercúrio do sangue colhido do cordão umbilical, mais elevadas nos recém-nascidos do que nas mães (20).

Ressalte-se que o Mercuralismo (Hydrargirismo) decorrente da intoxicação pela contaminação de mercúrio é uma grave síndrome conhecida há séculos como Eretismo, que continua a ser diagnosticado em indivíduos muito tempo depois que se cessou a exposição. Estes apresentam sintomas neuropsíquicos de ansiedade e mudanças de humor, desânimo, perda de autoestima e depressão maior, perda de memória, insônia e distúrbios do sono, cefaleia, dores musculares, tremores e valores baixos de mercúrio urinário, hipertensão arterial, alterações renais e imunológicas (21).

O papel de fatores dietéticos e nutricionais em estudos realizados em neurodesenvolvimento da infância, nas Ilhas Scheychelles, envolvendo a contaminação de gestantes e populações com mercúrio, começa a desenvolver novo dimensionamento. Componentes nutricionais em peixes, como o selênio, começam a fazer parte de estudos que colocam esse elemento como um fator onde ocorre uma associação com mercúrio, impedindo ou diminuindo sua absorção pelo organismo. Outros estudos sugerem a associação de contaminação pelo mercúrio e

eliminação, ou diminuição de sua ação, por frutos amazônicos, que interagem seus efeitos antioxidantes com o mercúrio, porém todos estes estudos devem ainda ser comprovados (22).

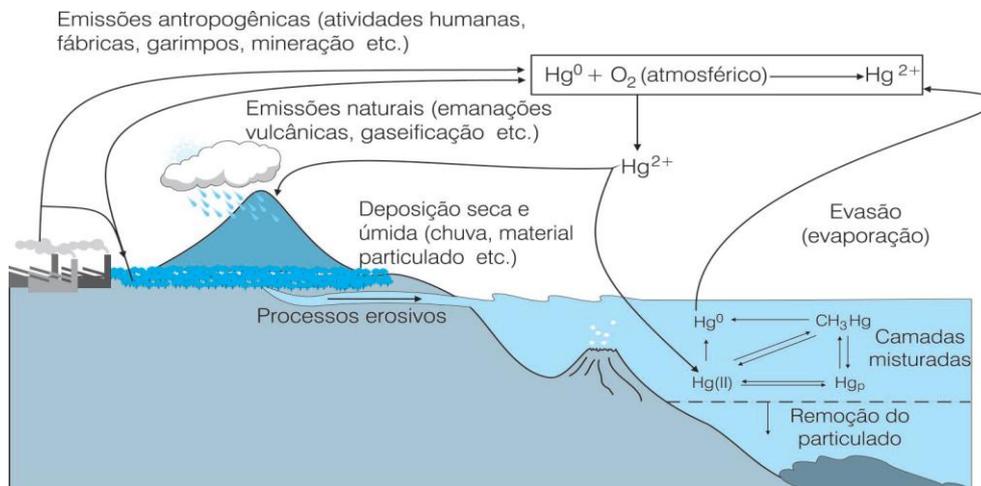


Figura 3 – Ciclo do Mercúrio.
Fonte: Souza JR, Barbosa AC. (7)

No primeiro ano de vida houve a diminuição das taxas de mortalidade infantil baseada no controle das doenças infecto-contagiosas e na melhora da assistência pré-natal, com conseqüente diminuição nos casos de prematuridade e problemas perinatais. Com isso, nos países desenvolvidos, as anomalias congênitas assumiram o primeiro lugar como causa de morte neste período. O mesmo pode ser observado em regiões do Brasil que apresentam taxas de mortalidade no primeiro ano de vida semelhantes aos países desenvolvidos. A abordagem epidemiológica dos defeitos congênitos é a coluna dorsal na pesquisa de sua etiologia (35).

Malformações congênitas, anomalias congênitas, transtornos congênitos e defeitos de nascimento são sinônimos usados para descrever os transtornos estruturais, comportamentais, funcionais e metabólicos que se encontram ao nascer. Entre 2% e 3% dos nascidos vivos têm anomalias estruturais importantes. Porcentagem similar se encontra em crianças ao chegar aos cinco anos. No Chile é a primeira causa de anos de vida perdidos por essa incapacidade (5,86% do total de anos). No âmbito mundial, esse fenômeno mostra uma tendência única. Ainda que em muitos países tenha se observado uma alta da taxa de mortalidade por essa causa; em outros, como Estados Unidos, País de Gales e Inglaterra, tem havido uma diminuição (36).

As grandes anomalias são definidas como anomalias estruturais que exigem tratamento clínico ou cirúrgico e são cosmeticamente significativas. As pequenas anomalias são alterações estruturais sem ônus significativo de saúde ou social (37).

O diagnóstico pré-natal de defeitos congênitos estruturais tem permitido o melhor manejo da gravidez, possibilitando que muitas dessas patologias, que antigamente desencadeavam a morte fetal ou neonatal precoce, sejam encaminhadas a centros especializados e rapidamente detectadas, o que conseqüentemente aumenta a sobrevivência dos bebês (38).

Um dos problemas mais preocupantes relacionados com as malformações congênitas é que se sabe muito pouco de sua etiologia. Estima-se que 60% de todas as malformações têm uma causa conhecida; dentro deste grupo, 7% correspondem a defeitos em um só gene, enquanto os defeitos de etiologia multifatorial compreendem até 20% (39).

Outro fator que envolve sobremaneira o estudo das malformações são os fatores ambientais. Um agente teratogênico é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou função da descendência (40).

Podem-se separar, em termos estatísticos, malformações menores de maiores, mas é difícil separar o não importante do importante. Um dedo menor curvado pode ser uma variação hereditária sem importância em uma criança, e sinal da síndrome de Down em outra. Um sexto dedo pode ser um desvio insignificante ou um sério prognóstico de um sinal da síndrome de Laurence-Moon-Biedl. Uma mancha café com leite pode ser um defeito menor, mas uma mancha café com leite severa pode ser indicador de neurofibromatosis de Von Recklinghausen e todas as suas implicações. Assim, uma malformação considerada menor por um observador poderia ser sinal de um problema muito maior para outro (41).

As malformações congênitas vêm adquirindo maior importância dentro das patologias do recém-nascido que requer hospitalização em centros de referências. Os controles pré-natais, efetuados de forma normatizada pelo mesmo profissional desde o começo da gestação, e a população consciente dessa importância viabilizam pesquisas a respeito das patologias maternas, agudas ou crônicas, que podem ser tratadas evitando o comprometimento do embrião ou feto.

Nesse sentido, patologias maternas que comprometem a gravidez, como diabetes, hipertensão arterial, epilepsia, infecções e outras, podem ser controladas pelo médico obstetra no pré-natal. Com isso, numerosas patologias do feto e do recém-nascido dependentes de patologias maternas têm sido evitadas, de forma que as malformações congênitas têm emergido como uma das mais importantes e frequentes patologias do período neonatal (38).

Nos países subdesenvolvidos o problema é ainda pior. Mesmo que eles enfrentem as chamadas enfermidades da pobreza, em certas nações as enfermidades crônicas e agudas dos transtornos genéticos começam a ser um problema de saúde pública. Na maioria dos países da América Latina os serviços de genética são escassos, predominam outros aspectos na atenção da saúde pública, como a falta de reconhecimento das prioridades em afecções genéticas, erro em julgar que patologias genéticas custam mais caro, conceitos errôneos que a prevenção de patologias genéticas se faz através da interrupção da gestação e serviço público que carece de conhecimento acerca de riscos genéticos e suas possibilidades de prevenção (42).

As doenças genéticas, embora raras se analisadas individualmente, tornam-se relativamente freqüentes em seu conjunto, ao somarmos a incidência dos quase 8.000 traços gênicos com as anomalias cromossômicas e as doenças multifatoriais. Calcula-se que 5/1000 crianças morrem no primeiro ano de vida por doenças de causa genética, as quais são mais graves e requerem investigação mais elaborada. À medida que diminui a mortalidade infantil por desnutrição ou doenças infecciosas em um país, as doenças genéticas passam a ter participação crescente na morbidade e mortalidade desse grupo. Para ilustrar esse fato, imaginamos um país que tenha o índice de mortalidade infantil de 80/1000 nascidos vivos. Cerca de seis por cento dos óbitos em crianças menores de um ano de idade serão devidos a patologias hereditárias. Se esse índice diminuir para 50/1000 nascidos vivos, a contribuição das doenças genéticas aumentará de seis para dez por cento do total (43).

Na região norte, ao longo dos últimos vinte anos, anualmente, foi despejado na natureza cerca de 100 toneladas de mercúrio utilizadas nos garimpos de ouro da Amazônia. Ademais, outras atividades humanas capazes de liberar o metal foram aumentando, gradualmente, nos últimos anos, como o desmatamento, as queimadas, as barragens e a construção de hidrelétricas. Embora sejam conhecidas

as interações na gênese dos processos patológicos, os dados existentes para as populações ribeirinhas da Amazônia são ainda dispersos e pouco precisos. O problema de exposição ao mercúrio na Amazônia tem de estar baseado em trabalhos que examinem com detalhes estudos realizados em humanos (4).

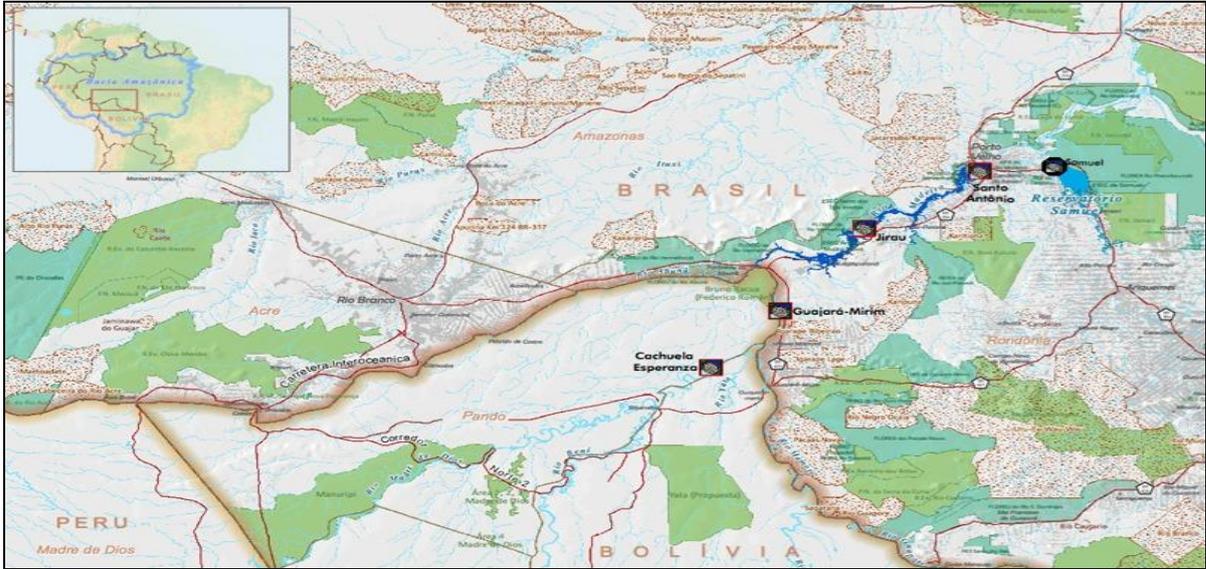


Figura 4 – Área de localização das Hidrelétricas de Jirau e Santo Antônio. Rio Madeira – RO.
Fonte: IBGE, 2010.

O rio Madeira tem aproximadamente 1.450 Km de extensão, todo dentro de território brasileiro, percorrendo os estados de Rondônia e Amazonas desde sua formação na confluência dos rios Mamoré e Beni até sua foz no rio Amazonas, com vazão média de $23.000\text{m}^3/\text{s}$. O rio Madeira é classificado como um rio de águas brancas amareladas e rico em sólidos em suspensão. Esses sólidos em suspensão constituem o material dissolvido e particulado que é transportado pelo rio Madeira ao longo de toda sua extensão, fato que o classifica como um veículo de transporte e dispersão de poluentes orgânicos e inorgânicos. A presença do mercúrio (Hg) em vários compartimentos dos ecossistemas aquáticos constitui um problema cada vez mais preocupante na bacia amazônica. Os primeiros estudos sobre essa problemática datam de mais ou menos duas décadas. Duas principais fontes são reconhecidas como responsáveis por essa contaminação: os garimpos de ouro e a agricultura do tipo corte e queima. São conhecidas, na literatura, como fontes de contaminação. Entretanto, as relações do mercúrio, bem como a variabilidade

espacial de suas concentrações e seus efeitos nas populações, na Amazônia não está concluídas (23).

A presença de mercúrio na região Amazônica lembra as palavras de Lacerda em 1998 quando relaciona as diferenças entre a Doença de Minamata e a Amazônia:

Se surgirem casos de doenças na Amazônia, pouco poderá ser feito a não ser o tratamento das vítimas. Enquanto o desastre de Minamata pode ser considerado acidental, dado ao pouco conhecimento na época sobre a química ambiental do mercúrio e seus efeitos, na Amazônia, um incidente deste tipo, seria, no mínimo, crime. (24)

2 REVISÃO DA LITERATURA

Efetuamos uma estruturação na revisão literária em doenças genéticas e malformações, trazendo desde os primeiros momentos da descoberta do código genético, o seu desenvolvimento no meio científico e médico, e as descrições de patologias associadas; procurando mostrar como estão se desenvolvendo as pesquisas relacionadas à poluição ambiental ou associadas ao ambiente que o ser humano vive, incluindo medicamentos e substâncias de uso comum, e a influência de contaminantes ambientais no desenvolvimento da gestação ou desenvolvimento do homem, em uma realidade nacional e global.

2.1 O CÓDIGO GENÉTICO

O código genético foi decifrado em 1953 por Watson e Crick. Eles demonstraram que o código consiste em códons, e cada composto por uma trinca de bases nitrogenadas, denominadas tripletes. Como existem quatro tipos de bases combinando-se três a três, são geradas sessenta e quatro possibilidades de tripletes. Porém, só existem vinte aminoácidos essenciais, por isso mais de um triplete é codificado para o mesmo aminoácido. Por exemplo, TTT e TTC, bases nitrogenadas, codificam o mesmo aminoácido fenilalanina. Essa descoberta é fundamental para compreender que nem toda alteração no código genético leva a uma doença. Apesar dessa redundância, o código genético é extremamente conservador e seguro nas suas replicações (44).

2.2 BASES CROMOSSÔMICAS

A estrutura anatômica do DNA, em sua forma de dupla hélice, tem centenas de milhões de nucleotídeos de tamanho longo, variando de cinquenta milhões de pares de bases para o menor cromossomo, o 21 (vinte e um), até duzentos e

cinquenta milhões de pares de bases para o maior cromossomo, o 1 (um). Essa estrutura anatômica leva a informação química que permite a transmissão exata da informação genética de uma célula para suas células filhas e de uma geração para a seguinte. Absolutamente qualquer doença é o resultado da ação combinada dos genes e do ambiente, mas o papel relativo do componente genético pode ser grande ou pequeno (45).

2.3 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Malformações congênitas constituem alterações de estrutura, função ou metabolismo que resultam em anomalias físicas ou mentais, podendo ou não ser simples ou múltiplas e de maior importância clínica (46).

Além disso, a natureza das malformações pode fornecer informações adicionais sobre padrões hereditários, assim como o provável curso clínico e prognóstico, melhorando o aconselhamento genético de modo geral. Em segundo lugar, o conhecimento da mutação genética específica na família torna possível fazer diagnósticos pré-natais baseados no DNA em gestações de risco subsequente (47).

2.4 DEFEITOS CONGÊNITOS E SEU IMPACTO NA SAÚDE

A mortalidade infantil é um importante indicador de saúde de um país ou comunidade, por estar associada a fatores como saúde materna, qualidade e acesso a serviços de saúde, condições socioeconômicas e práticas de saúde pública. Quando estratificadas as causas de mortalidade infantil, observa-se, em várias regiões do mundo, uma diminuição na taxa total de óbitos no grupo, em especial, nas causas infecciosas; como resultante, a proporção de mortes atribuíveis às malformações congênitas vem aumentando. Outro dado relacionado às anomalias congênitas, além da mortalidade, é a maior morbidade, definida como risco para o desenvolvimento de complicações clínicas, incluindo número de intercorrências. A

maioria das doenças não infecciosas, maior causa dos óbitos em nações desenvolvidas, provavelmente tem um componente genético (48).

2.5 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO BRASIL

No Brasil, as malformações congênitas vêm se tornando importante causa de morte neonatal devido ao crescente controle e melhoria da atenção às doenças infectocontagiosas e à criança prematura. Além disso, a incapacidade física e mental provocada por essas patologias, assim como o grande sofrimento para o paciente e para a família, e os custos para a atenção destas crianças justificam a necessidade de mais investigações sobre o tema (49)

Ao analisar o sistema político de saúde no país, é notada a insuficiência da resposta governamental à problemática dos defeitos congênitos no Brasil. Embora os índices nacionais estejam facilmente disponíveis nas bases de dados da saúde, é possível que ainda não tenham vindo à tona devido a não sensibilização do corpo técnico do Ministério da Saúde (50).

Diagnósticos de malformações congênitas realizados durante o pré-natal fazem toda a diferença na recuperação, ou menores complicações, de inúmeras patologias que possam receber um tratamento imediato ao nascer, podendo a gestante e seus familiares estarem preparados para a sequência do tratamento em centros adequados onde técnicas corretivas modernas e precoces serão utilizadas, influenciando todo o futuro desse recém-nato (51).

Algumas patologias genéticas podem ser evidenciadas ao nascer de forma muito segura, rápida e economicamente viável se nossos serviços de recebimento de recém-nascidos forem adequadamente treinados para estar atentos às alterações genéticas, como a anormalidade do cordão umbilical, no qual existe a presença de uma única artéria, anormalidade esta frequentemente associada à elevada incidência de atresia de órgãos viscerais; anormalidades gastrointestinais e urogenitais; malformações musculoesqueléticas, do sistema nervoso e cardiovascular, que podem ser facilmente diagnosticadas no exame físico do recém-nascido (52).

A inclusão de novos métodos diagnósticos economicamente viáveis no pré-natal deve ser imediatamente definida. Muitos tipos de malformações podem apresentar manifestações clínicas tardias, como exemplo as patologias congênitas de coração, resultando em morte na infância, quando esta poderia ter sido evitada com um acréscimo de avaliação ecocardiográfica no pré-natal da gestação (53).

Mulheres em idade fértil de países em desenvolvimento como o Brasil estão expostas a potenciais riscos teratogênicos como agentes infecciosos, compostos químicos ambientais, radiação, uso de medicação e doenças metabólicas maternas. Esses fatores de riscos são altamente relevantes quando interagem com baixa escolaridade, baixa condição socioeconômica da população, raros recursos na política de tratamento e prevenção de anomalias congênitas. Estudos correm para estimar a prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos e a associação com a escolaridade materna e outras características maternas, adicionando e quantificando a magnitude de malformações em relação à mortalidade neonatal (54).

Verifica-se nos países em desenvolvimento a diminuição substancial da taxa de mortalidade infantil em decorrência da melhoria do saneamento básico, do controle das doenças infectocontagiosas, assim como do maior acesso da população geral e das gestantes aos serviços de saúde. Todavia, no tocante aos defeitos congênitos, tais taxas não têm variado muito e permanecem altas. No Rio Grande do Sul, esse grupo de patologias responde por quase 30% dos óbitos em menores de um ano, sendo a segunda causa de morte nessa faixa etária (55).

2.6 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM UMA VISÃO GLOBAL

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Fundação March of Dimes, entre 1950 e 1960, reconheceram que a transição da saúde em nações industrializadas levaria à necessidade de desenvolvimento de serviços médicos em genética. Como consequência, o desenvolvimento científico e tecnológico e a prática médica genética, individual ou familiar, evoluíram primariamente em centros médicos terciários e acadêmicos (56).

O *Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas* (ECLAMC), que começou em 1967 na Argentina e se expandiu gradualmente até abranger todos os países da América do Sul, é um programa para a investigação epidemiológica e clínica de fatores de risco na etiologia de anomalias congênitas nos hospitais latino-americanos. Atua como um sistema de vigilância epidemiológica, ou seja, observa sistematicamente as flutuações nas frequências das diferentes malformações e, em caso de alarme para uma provável epidemia em dada malformação num determinado momento e local, atua para identificar a causa e indicar medidas de erradicação desta causa ou atenuando a mesma (57).

Em Cuba se verifica que os defeitos congênitos constituem a segunda causa de morte em crianças menores de um ano, com uma prevalência ao nascimento de 1,7/10.000 nascidos vivos, conferindo lugar prioritário nos programas médicos do país (58).

Preocupação em nível global atualmente envolve a exposição do embrião/feto, particularmente vulnerável, a um ambiente intrauterino adverso. Exposição a drogas e irradiação nessa fase de desenvolvimento pode causar malformações congênitas e vários tipos de câncer posteriormente (59).

Estudos mostram uma incidência de defeitos congênitos da parede abdominal maior nas regiões no norte que no leste da Inglaterra. O sistema de notificação de malformações congênitas nacional, na Inglaterra e País de Gales, mostrou uma tendência crescente de fetos com gastrosquise e uma incidência progressiva decrescente de onfalocele, entre 1987 e 1993. Embora provável que as razões para isso sejam multifatoriais, um verdadeiro diferencial de mudança parece detectável. Diferenças regionais podem estar relacionadas e influenciadas por fator genético ou ambiental, o que necessita estudo adicional (60).

Na China, em relação às malformações congênitas do palato, observam-se diferenças quanto ao sexo, com predomínio para o sexo feminino (36,4%) em comparação ao masculino (26,6%). Nesse contexto, investigações futuras dependentes de sexo serão cruciais, porque a confirmação de tal padrão de sexo específico poderia ajudar a explicar melhor a influência deste em todas as populações (61).

Outros estudos mostram que gestações produzidas por fertilizações in-vitro em pares estéreis nos últimos vinte anos levou à preocupação sobre a saúde de crianças que se originavam destes tratamentos. A fertilização in-vitro é responsável

por número crescente de gravidezes multifetais, nas quais a multiplicidade é fator de risco importante para resultados neonatais adversos, inclusive malformações congênitas. Apesar de este estudo mostrar que gestações multifetais aumentam o risco de prematuridade e baixo peso ao nascer, as malformações congênitas não estão diferentes em comparação às gestações sem indução (62).

Discussões na Finlândia sobre malformações criam novas abordagens em pesquisas científicas: o hábito de fumar de gestantes não ter caracterizado aumento de malformações, se comparado a gestantes não fumantes ou gestantes que usavam substitutos para a nicotina, evidencia a necessidade de novos estudos para um melhor entendimento de alterações genéticas (63).

Alguns agrotóxicos fazem parte de um conjunto de poluidores ambientais definidos como desreguladores hormonais, capazes de mimetização de hormônios verdadeiros, devido à semelhança entre suas estruturas moleculares. Isso contribui para o declínio de nascimentos de homens em determinada região do estado do Paraná, Brasil, devido ao uso indiscriminado desse produto (64).

Há ainda associação entre defeitos congênitos e os filhos homens de aplicadores de fungicidas masculinos nos Estados Unidos, em referência à influência ambiental em determinada região. Nesta é importante o uso de pesticidas na agricultura, provando o efeito teratogênico de produtos sobre os trabalhadores e suas consequências na geração de malformações fetais em seus filhos (65).

Demonstra-se, então, um envolvimento significativo entre as malformações e fatores externos, como a alimentação. Sendo assim, há associação entre alimentação inadequada e alteração genética, comprovando estar relacionada ao binômio desnutrição-malformação (66).

Trabalhos destacam a influência do fator alimentar. O acréscimo de ácido fólico na farinha de trigo, com o objetivo de diminuir a frequência de defeitos congênitos que atingem o tubo neural, concluem, juntamente com outros centros de pesquisa em nível mundial, com trabalhos produzidos em outros tipos de malformações; comprovam a probabilidade de diminuir agravos genéticos através de uma intervenção nutricional (67).

Patologias prévias gestacionais ou durante a gestação, diabetes mellitus preexistente ou diabetes gestacional, desenvolvidas por causa da gravidez, apresentam índices de malformações congênitas nos filhos significativamente maiores do que em filhos de mães não diabéticas. É evidente, mais uma vez, a

necessidade de ampla atenção no pré-natal destas gestantes portadoras de distúrbio de glicemia referente a patologias de origem genética, e não apenas ater-se ao monitoramento glicêmico destas mães (68).

2.7 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E POLUIÇÃO

Em alguns países, medidas complementares de trabalhos de investigação em toxicologia ambiental avaliam os riscos por exposição a diversas substâncias químicas em estudos desse impacto ambiental, avaliando projetos que emitem contaminantes químicos no meio ambiente e prevendo possíveis exposições de populações a esses produtos ou resíduos e suas consequências para a saúde. Principalmente dedicam severa atenção aos elementos cádmio, cromo, chumbo, mercúrio, lindano, clordano e aldicarb (69).

O cádmio existente na atmosfera é precipitado e depositado no solo agrícola na relação aproximada de 3 g/hectares/ano. Rejeitos não ferrosos e artigos que contenham cádmio contribuem significativamente para a poluição ambiental. Outras formas de contaminação do solo são por meio dos resíduos da fabricação de cimento, da queima de combustíveis fósseis e lixo urbano. O efeito tóxico sobre os fetos de mães expostas ao cloreto de cádmio causou uma redução significativa nos tamanhos, tanto do feto como da placenta, comprometendo seu pleno desenvolvimento (70).

Estudos em rede de abastecimento público de água potável em Massachusetts (EUA) e exposição humana a estes componentes do material que estrutura esta rede, solventes à base de tetracloroetileno, na fase pré-natal, têm mostrado um aumento no risco de certas anomalias congênitas entre os filhos expostos, principalmente defeitos do tubo neural e fissuras orais (71).

A queima do amálgama contendo mercúrio em garimpos de ouro na região norte mostra risco acentuado para a contaminação de pessoas e peixes na região norte do país. As coletas realizadas para análise da presença do mercúrio podem ser feitas pelos cabelos das populações garimpeiras e ribeirinhas, com um diagnóstico rápido e simples (72).

Desta forma, a exposição contínua ao mercúrio em determinadas populações pela via alimentar permite a hipótese de que no decorrer do tempo essa situação se agrave, principalmente em comunidades onde o pescado é a base dietética, devendo ser intensificados os trabalhos na região amazônica, mediante coletas sistemáticas e de maior abrangência, em comunidades ribeirinhas expostas ao risco da garimpagem (73).

Verificam-se evidências científicas de que diversas anomalias congênitas, tanto em animais como em seres humanos, ocorrem devido à exposição a algumas classes de poluentes presentes no ambiente, como inseticidas – dieldrin, querosene, endosulfan, metoxiclor, toxafeno e diazinon; herbicidas – linuron, alaclor e atrazina; fungicidas – vinclozolin, procymidona e procloraz; metais pesados – mercúrio, cádmio, cobre, chumbo, entre outros; solventes orgânicos; substâncias químicas semelhantes a dioxinas, incluindo bifenilas policloradas; componentes de filtros solares – 4-metil benzilideno cânfora; componentes de plásticos e outros materiais de amplo emprego, como bisfenol, ftalatosalquilfenóis, dietilestilbestol e o acetato de trembolona, produtos de uso diário considerados inofensivos e pouca salvaguarda dos órgãos de saúde (74).

Algumas dessas evidências mostram que residências maternas próximas a lixões podem ser potencialmente perigosas para a saúde e o ambiente, pois se constatou um desfecho gestacional com aumento significativo de muito baixo peso ao nascer, comparativamente a mães que não estavam expostas a situações semelhantes. Vários contaminantes identificados no lixo individual e próximo a este, como arsênico, chumbo, metilo, mercúrio e vários hidrocarbonetos, ganham valores significativamente altos em aterros sanitários e lixões que não são adequadamente tratados (75).

2.8 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E IATROGENIA MEDICAMENTOSA

Primum non nocere, primeiro, não causar danos é o princípio ético mais importante da profissão médica; porém, medicamentos que têm salvado vidas e prevenido doenças podem trazer efeitos teratogênicos devido ao seu uso durante a gravidez, convertendo-se em um problema de saúde pública. Isso porque, por mais

seguro que tais medicamentos possam ser considerados, a individualidade de cada gestação não permite a assertiva de medicamento sem risco ou de baixo risco teratogênico como absoluta. Sendo assim, somente o ideal de não se usar nenhum tipo de fármaco nessas situações seria seguro (76).

Medicamentos é o recurso mais utilizado na história da medicina. Segundo estudos, as mulheres consomem entre 4 a 10 diferentes tipos de drogas durante a gravidez, tendo como resultados malformações congênitas produzidas por fármacos utilizados em um risco bem intencionado. Os mecanismos de lesão fetal são numerosos, desde dose consumida, período gestacional, interação com fatores ambientais, e até mesmo suscetibilidade materna e fetal (77).

No ANEXO B, lista-se uma série de medicamentos relacionados com sua teratogenicidade (78).

A utilização de medicamentos na gestação e seus efeitos sobre o feto passaram a ser objeto de grande preocupação após a tragédia da talidomida ocorrida entre 1950 e 1960. Naquele período, cerca de 10 mil crianças nascidas apresentaram focomelia, bem como outras alterações congênitas, associadas à utilização deste medicamento, talidomida, durante a gravidez. Essas substâncias são responsáveis por 2% de todos os defeitos congênitos (79).

O manejo de complicações médicas na gravidez é um desafio para os clínicos. Artigos mostram que a média do número de prescrições foi muito superior ao padrão da Organização Mundial da Saúde, indicando uso de polifármacos por gestantes, acentuando o risco teratogênico, principalmente em casos que os benefícios superam os riscos, como a malária (80).

Potenciais riscos teratogênicos e fetotóxicos não são bem conhecidos pelos médicos em geral. Os profissionais de saúde superestimam os riscos, e estes equívocos podem levar a decisões inadequadas durante a gravidez, o que pode comprometer a saúde da mãe e do bebê. Nessa perspectiva, tornam-se necessários mais esforços para sensibilizar médicos no seu treinamento inicial e depois, de forma contínua, para melhor se aperfeiçoar sobre o risco teratogênico medicamentoso (81).

Como a maioria dos teratógenos humanos é identificada apenas após sua comercialização, mesmo com testes exaustivos de risco fetal, deveria se esperar que abordagens reguladoras mais rigorosas devessem ser realizadas. Porém, isso não acontece, ficando a atenção da vigilância pública direcionada apenas para

medicamentos de alto risco. Por sua vez, os de riscos teratogênicos moderados e até mesmo aqueles classificados como sem risco para a gestação, em virtude de sua ampla utilização, embora apresente resultado desfavorável em muitas situações, acabam passando despercebido pelo profissional responsável pelo atendimento ou acompanhamento da gestação (82).

Numa revisão sobre plantas, as consideradas inofensivas, por serem produtos ditos naturais, como a *aloe barbadensis* – que é uma planta perene da família liliácea e apresenta sua popularidade como planta medicinal há muito tempo, em forma de anti-inflamatórios, antiulcerosos, antineoplásicos, na cura de feridas e para a hepatite – demonstram sérios riscos para patologias fetais e placentárias (83).

2.9 MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NEURAL E ÁCIDO FÓLICO

Nem todas as malformações são facilmente diagnosticadas, sendo obrigatório um bom equipamento de ultrassonografia como o *doppler* para que elas possam ser minimamente detectadas. Realizado em fase gestacional, o exame é adequado para cada tipo de anomalia. A experiência do médico e de toda a sua equipe, aliados também a outras ferramentas diagnósticas – como a medição da enzima alfa-feto-proteína para malformações do sistema nervoso central, especificamente os defeitos de fechamento do tubo neural – são importantes chaves diagnósticas na fase pré-natal e decisivas durante toda a gestação (84).

Países que adotaram medidas específicas de prevenção primária de malformações congênitas, especificamente defeitos do tubo neural, com o acréscimo obrigatório de ácido fólico na farinha de trigo, já colhem resultados promissores. Um exemplo disso é o Chile, que reduziu a prevalência dessa patologia em até 40%. Conclui-se, pois, que a influência de uma dieta eficiente é fator de grande destaque nesta região, diferente de nossos resultados: mesmo com a implantação do acréscimo obrigatório de ácido fólico nas farinhas do Brasil, temos um número alto de defeitos congênitos de origem neurológica (85).

A interação complexa e inter-regulada entre os componentes do metabolismo do ácido fólico pode provocar acontecimentos que incidem sobre o fechamento do tubo neural, não estando bem claro como o ácido fólico trabalha para reduzir o risco

de não fechamento, provavelmente mediada por efeitos genéticos. No entanto, curiosamente, algumas mães com gravidez complicada por defeito do tubo neural produziram anticorpos que se ligam ao folato, receptor na membrana placentária, bloqueando a recepção do ácido fólico. Isso pó gerar conflito quanto indicar o ácido fólico periconcepcional (86).

Entretanto, após a fortificação de cereais, nos anos seguintes se observou que, em 45 estados dos Estados Unidos, onze apresentaram redução de 19% na ocorrência de defeitos do tubo neural; e na ilha de Newfoundland, Canadá, uma redução de 78% em relação às mesmas anomalias do tubo neural. No Brasil, a obrigatoriedade de incluir 150mcg a cada 100 gramas de farinhas de trigo e milho, após 2004, tal como recomendado pela Organização Pan Americana de Saúde ainda não produziu estudos que avaliam a eficácia de tal medida na prevalência de defeitos do tubo neural no país (87).

Alguns efeitos da suplementação do ácido fólico ainda necessitam de estudos mais atentos, pois resultados encontrados em regiões da China após fortificação com ácido fólico em gestantes, periconcepcional e até três meses de gravidez, mostram áreas com significativas diminuições desse tipo de malformação congênita relacionada ao tubo neural. Porém, essa suplementação em regiões que apresentaram outros fatores de riscos ambientais manteve os resultados inalterados, podendo correlacionar esses índices altos de defeitos do tubo neural com áreas próximas a minas de carvão, altas altitudes, distâncias significativas de rios, áreas economicamente desfavorecidas, áreas agrícolas sem a presença de pesticidas ou fertilizantes que não sofreram influência estatística com a adição do ácido fólico (88).

Após a intensificação das campanhas iniciadas nas últimas décadas para conscientizar a população da importância do uso periconcepcional do ácido fólico sintético em comprimidos, além da suplementação em alimentos, principalmente nos Estados Unidos, Canadá e Chile, foram relatadas redução significativa nas taxas de natalidade decorrentes de defeitos do tubo neural, fendas orofaciais congênitas, defeitos do coração e hérnia diafragmática. Sendo assim, em controvérsia, o uso periconcepcional de ácido fólico também tem sido associado para efeitos adversos, incluindo um elevado risco de estenose pilórica, defeitos obstrutivos do trato urinário, obesidade, resistência à insulina e câncer de cólon (89).

A prevalência de anencefalia diminuiu nos Estados Unidos de maneira importante, em comparação com a espinha bífida, após obrigatória fortificação com

ácido fólico. Isso apóia o conceito de que anencefalia e espinha bífida podem ser etiologicamente heterogêneas, pois haveria dois possíveis mecanismos pelos quais a deficiência de ácido fólico pode aumentar o risco de defeitos do tubo neural: indução de desequilíbrio na síntese do DNA ou provocação de uma reparação e ainda alterando a metilação do DNA normal (90).

O ácido fólico é o mais importante fator identificado até hoje na prevenção de malformações neurais, pois a prevalência relatada coloca o Brasil no patamar com as taxas mais altas do mundo. Inquéritos sobre o consumo de folato entre gestantes brasileiras mostram ingestão altamente deficiente, menos de 0,6 mg/dia. Apesar de mais de quarenta países adotarem a fortificação obrigatória, apenas quatro avaliaram essa estratégia. No entanto, verifica-se ante os dados que defeitos do tubo neural é uma epidemia passível de prevenção (91).

É importante conhecer as taxas antes e depois das medidas de implementação. Para as hidrocefalias congênitas não associadas aos defeitos do tubo neural, secundárias a uma diversidade de doenças, a prevenção depende da etiologia de cada uma delas. Já os defeitos do tubo neural apresentam drástica redução se gestantes sem histórico de malformações congênitas consumirem ácido fólico periconcepcional em torno de 4 mg/dia, dose não alcançada pela adição de farinha, sendo necessária a suplementação em forma de comprimidos (92).

2.10 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E OUTRAS CAUSAS

Outros resultados de estudos envolvendo poluição atmosférica proveniente do tráfego sugerem a relação desta com defeitos cardíacos congênitos, principalmente patologia do septo ventricular. Essas condições ambientais ainda não se identificam na região amazônica, porém é fator que deve ser monitorado em grandes centros de nosso país de forma continuada (93).

Alguns resultados sugerem outras etiologias diferentes daquelas comumente apresentadas, por exemplo, defeitos do tubo neural originados de infecções materna por vírus de herpes labial, como estudos vistos na Hungria, pelo seu registro de anomalias congênitas. Apesar disso, não se conclui que herpes labial durante a

gravidez esteja associado a um aumento substancial no risco de defeitos do tubo neural, uma vez que se têm poucos dados sobre o assunto (94).

Outros tipos de pesquisa sobre malformações inclui o estudo de crianças que nasceram com uma deleção genética do cromossoma 22q11.2, associando um fenótipo de malformação congênita cardíaca, mas também ressaltando que essa deleção esteja envolvida em uma grande variabilidade de malformações que vão de grandes anomalias a sutis comprometimentos, inclusive psiquiátricos, começando a responder algumas questões fundamentais sobre a frequência relativa, variabilidade e a gravidade da anomalia estrutural associadas com a supressão, a especificidade e valor preditivo dos resultados cardíacos, inclusive a prevalência da deleção na população (95).

Em diversos estudos verifica-se a relação entre prematuridade e defeitos de nascimentos. Isso comprova o significativo aumento do risco de defeitos congênitos em bebês prematuros. Há várias explicações para o fato, dependendo do defeito congênito. Num parto prematuro desencadeado por polidrâmio, por exemplo, permite que tecidos imaturos continuem seu desenvolvimento de forma desestruturada, gerando uma má formação. A prematuridade e os defeitos do nascimento podem compartilhar outros fatores de risco, como tabagismo, ácido fólico materno (autoanticorpos ao folato), diabetes e outros, porém ainda não se consegue explicar um risco cada vez maior de defeitos na idade gestacional de 29-36 semanas, com os tecidos já organizados e fase gestacional maior (96).

Alguns países também estudam outros fatores predominantes que são sua realidade local e que possam aumentar os índices de incidência e prevalência de malformações na região. Em estudos da Irlanda do Norte as preocupações estão voltadas para diabetes na gravidez, absorção do ácido fólico, hipertensão arterial gestacional, uso de medicamentos com potencial teratogênico, resultando em altos índices de malformações e insuficiência de absorção do ácido fólico em gestantes diabéticas, deixando claro a necessidade de protocolos específicos para a prevenção de malformações congênitas conforme patologias de base apresentadas pela gestante (97).

Outras discussões surgem quando se verifica que os defeitos cardíacos congênitos são o grupo mais comum e grave de defeitos de nascimento. Embora muito frequente, relativamente pouco se sabe sobre as causas dessas condições, não havendo estratégias estabelecidas de prevenção. Há evidências sugerindo que

o risco de doenças cardiovasculares em geral, do tronco cardíaco e defeitos do septo ventricular em particular pode estar relacionado ao *status* do folato materno e às variações genéticas relacionando genes e folato. Contudo, os esforços para estabelecer as relações entre estes fatores de risco e a doença arterial coronariana têm sido dificultado por uma série de fatores que necessitam de uma atenção mais específica e profunda (98).

Origem multifatorial também está agregada aos defeitos congênitos e à associação de diferentes doenças, como é o caso da hiper-homocisteinemia, que é observado em 5% da população em geral e participa de um aumento grave do risco de várias patologias cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes, doenças renais, osteoporose, desordens neuropsiquiátricas, desordens autoimunes, câncer e defeitos do nascimento, por estar relacionada ao metabolismo de aminoácidos essenciais, em sua conformação genética (99).

Um exemplo paralelo a isso são estudos envolvendo o tratamento de cárie em portadores de mielomeningocele. Esta malformação específica se refere ao não fechamento caudal do tubo neural com conseqüente exposição do tecido nervoso da coluna vertebral, proporcionando extrema dificuldade em atenção oral pelos movimentos desordenados involuntários, dificuldade de abertura da boca e déficit intelectual. Por conta de sua extrema gravidade, o atendimento nestes casos devem ser realizados por equipes multiprofissionais em ambientes e condições específicas, o que resulta em alto custo (100).

A significativa redução de incidência de anencefalia, espinha bífida e encefalocele na República Tcheca, em estudo conduzido entre 1961 e 1999, concluiu-se com um declínio acentuado destas devido a maior possibilidade de avanços em prevenção primária e secundária quando se conhecem os riscos maternos, desde a idade da mãe aos fatores ambientais e teratogênicos que a cercam, para malformações congênitas do tubo neural, permitindo intervir nestes dois níveis de forma segura, rápida e efetiva (101).

Métodos que diagnosticam precocemente necessitam ser reavaliados, pois revisões de literatura demonstram que meningomielocelos não foram identificadas na ultrassonografia de primeiro trimestre de gravidez. Pesquisas também revelam que o tempo mais comum para identificação de defeitos do tubo neural ocorre durante o segundo e o terceiro trimestre. A ultrassonografia tridimensional, com alto custo e pouco disponível nos serviços públicos, poderia identificar esses defeitos do

tubo neural até a nona semana, conduzindo a uma reavaliação da orientação gestacional para defeitos congênitos. Portanto, a detecção precoce oferece uma opção a mais na condução da gravidez (102).

Outra verificação de poluidores ambientais, principalmente associados ao meio ambiente da Amazônia, com altas concentrações, é o cabelo de populações ribeirinhas. Concentrações medidas em coletas de cabelo de índios na Amazônia venezuelana sugerem alta poluição ambiental. Essa contaminação é causada pela atividade de refino de ouro em garimpos, queimadas e uso de agrotóxicos, atividades ativamente desenvolvidas nesta região. Ademais, altas taxas de mercúrio foram encontradas em peixes, que constitui a base dietética dessas populações. Apesar disso, os estudos, em geral, só se direcionam nas medições do mercúrio e os impactos ambientais, dando pouca relevância aos efeitos causados nas gestantes (103).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a prevalência de malformações congênitas em nascidos vivos, durante o decênio de 1997 a 2007, no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, no município de Porto Velho – Rondônia, Amazônia Ocidental, com possíveis relações às variáveis socioambientais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os tipos de malformações congênitas no período de 1997 até 2007, pelo serviço de neonatologia do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro;
- Verificar se os tipos de malformações encontradas apresentam os mesmos parâmetros diagnosticados em outros centros médicos de diferentes regiões do país;
- Observar se algum tipo de malformação é consequência da influência socioambiental, detectável na pesquisa, característica da região.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

A investigação caracteriza-se como um estudo epidemiológico do tipo transversal e descritivo, considerando-se que – de acordo com os objetivos estabelecidos – a análise dos dados e o tratamento do problema de pesquisa buscam verificar possíveis diferenças nas variáveis deste estudo, procurando descrevê-las, classificá-las e interpretá-las, conforme desenho epidemiológico descrito por Pereira (2010).

4.2 CARACTERÍSTICAS DO LOCAL DE ESTUDO

O estudo ocorreu no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, localizado na Avenida Governador Jorge Teixeira, 3766, bairro Industrial, no município de Porto Velho, Estado de Rondônia. Fundado em janeiro de 1983, pelo então Governador Jorge Teixeira de Oliveira, é um hospital público – de responsabilidade do Poder Executivo do Estado de Rondônia – com atenção ambulatorial de média e alta complexidade, além de internações.

O hospital é referência no Estado de Rondônia e centro de excelência para o município de Porto Velho na assistência terciária. Além disso, tem capacidade instalada de 311 leitos, distribuídos nas clínicas: médica, ortopédica, cirúrgica, UTI, maternidade, berçário, pediatria e psiquiatria.

4.3 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Fizeram parte da amostra todas as 307 crianças atendidas no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro após constatação de doença genética, malformações

congênitas, no período de 1997 até 2007, que apresentem alguma malformação relatada no prontuário da criança pelo médico ou equipe que atendeu o parto, sendo este cirúrgico (cesariana) ou não cirúrgico (natural).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os prontuários dos atendidos entre 1997 até 2007 em que houvesse relatos de malformação congênita.

4.5 COLETA DE DADOS

Os dados – obtidos nos prontuários que estão arquivados no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do hospital em questão – foram coletados entre agosto de 2008 e abril de 2009. Na ocasião foram relatados todos os nativos que apresentaram malformações congênitas. Levaram-se em consideração todos os dados do prontuário: data de nascimento, admissão no berçário, tipo de malformação, se realizou o pré-natal, idade gestacional, sexo, peso ao nascer, dados da alta e local de origem da gestante.

Utilizaram-se também dados geridos pelo Departamento de Análise de Situação da Saúde, da Secretaria de Vigilância em Saúde no período de 2000 até 2007 (banco de dados do SINASC) (87).

4.6 PROCEDIMENTOS

Na segunda quinzena de agosto de 2008, após a autorização do início da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa, fomos atendidos pela Direção Geral do Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro para iniciarmos a coleta de dados, onde, semanalmente, às quartas-feiras, foi realizada a busca manual dos prontuários que

eram relacionados no serviço de neonatologia, durante a semana anterior. Todos os dados passíveis de sofrerem análise estatística que estiveram contidos no prontuário foram obtidos, catalogados e devolvidos ao serviço de arquivamento.

Também foram coletados os dados do SINASC referentes a todos os casos registrados de algum tipo de malformação em todas as regiões brasileiras, no período de 2000 a 2007, uma vez que o referido sistema possui dados somente a partir de 2000. Por meio do DATASUS os dados são disponibilizados para todos os interessados de forma livre e gratuita.

Os dados foram extraídos de acordo com o estudo proposto, e consideraram-se em variáveis de estudo as seguintes características dos recém-nascidos: sexo; tipo de parto (natural e cesariana); peso ao nascer (classificado como recém-nascido (RN) de baixo peso quando o peso ao nascer era menor que 2.500 gramas; RN de peso normal quando o peso ao nascer era acima de 2.500 gramas), quanto a idade gestacional seria prematuro com menos de 37 semanas e a termo com 37 a 41 semanas e seis dias de gestação e a classificação do tipo de malformação que acomete o sistema fisiológico do recém-nascido.

4.7 ANÁLISES DE DADOS

Após a coleta, os dados foram organizados em planilhas do Programa MS Excel[®], para proceder-se à análise descritiva dos dados, apresentando-os em forma de tabelas e figuras. Posteriormente foram transcritos e preparados por meio dos programas BioStat[®] 3.5.5.0 e EPI-INFO[®] 6.04 para a realização da análise estatística, com softwares provenientes dos Estados Unidos da América. As associações de interesse foram verificadas pelo cálculo do Coeficiente de Correlação C, teste G e análise de variância (ANOVA) com intervalo de confiança de 95% e valor de $p \leq 0,050$.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Para elaboração deste estudo, inicialmente encaminhou-se o projeto de pesquisa à apreciação do Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Luterana do Brasil, Campus Ji-Paraná, Estado de Rondônia, o qual aos 14 dias do mês de maio de 2008 obteve parecer favorável (anexo A).

5 RESULTADOS

Neste estudo foram analisados os prontuários de 307 crianças atendidas no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro de Porto Velho/RO. O principal aspecto para a seleção dos prontuários era o diagnóstico de algum tipo de malformação. Destas crianças, separadas por gênero, verificou-se que 125 (40,7%) eram do sexo feminino; 134 (43,6%), do sexo masculino; e os demais, 48 (15,6%), não foram identificados por não estarem descritos nos prontuários.

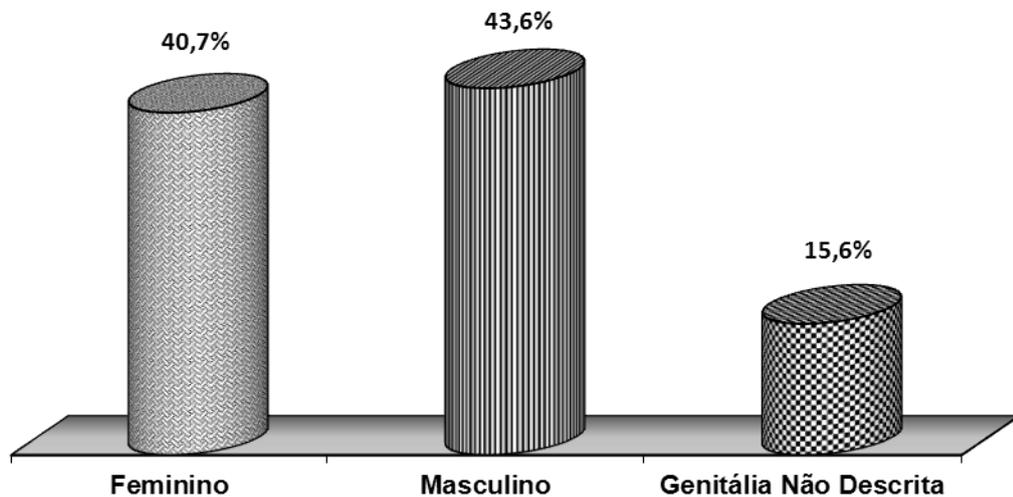


Figura 5 – Caracterização com relação ao sexo dos bebês, com malformação entre 1997 e 2007, no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Porto Velho/RO, 2010.

O Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro de Porto Velho é referência na cidade e no Estado, recebendo pacientes de todos os bairros, dos mais variados municípios, de outros Estados devido a sua proximidade com o Estado do Amazonas e Acre e algumas vezes até de outro País, sendo essa uma região de fronteira com a Bolívia, que ocasionalmente encaminha pacientes para este Hospital.

O objetivo do estudo restringe-se aos atendidos no hospital de Base de Porto Velho que eram portadores de algum tipo de malformação. Dessa maneira verificou-se que o número de casos de crianças atendidas no Hospital de Base Dr. Ary

Pinheiro no período considerado foi de 307 casos (n) (100%), todas apresentando algum tipo de malformação.

Pela análise, a distribuição de atendimentos por ano das crianças apresentou superioridade em 1997, com 18% dos casos.

Analisando-se essa variação nos diferentes anos estudados, verificam-se diferenças estatisticamente significantes entre o número de crianças atendidas no Hospital de Base, entre 1997 até 2007, em Porto Velho. ($t = -9,3596$ e $p < 0,0001$).

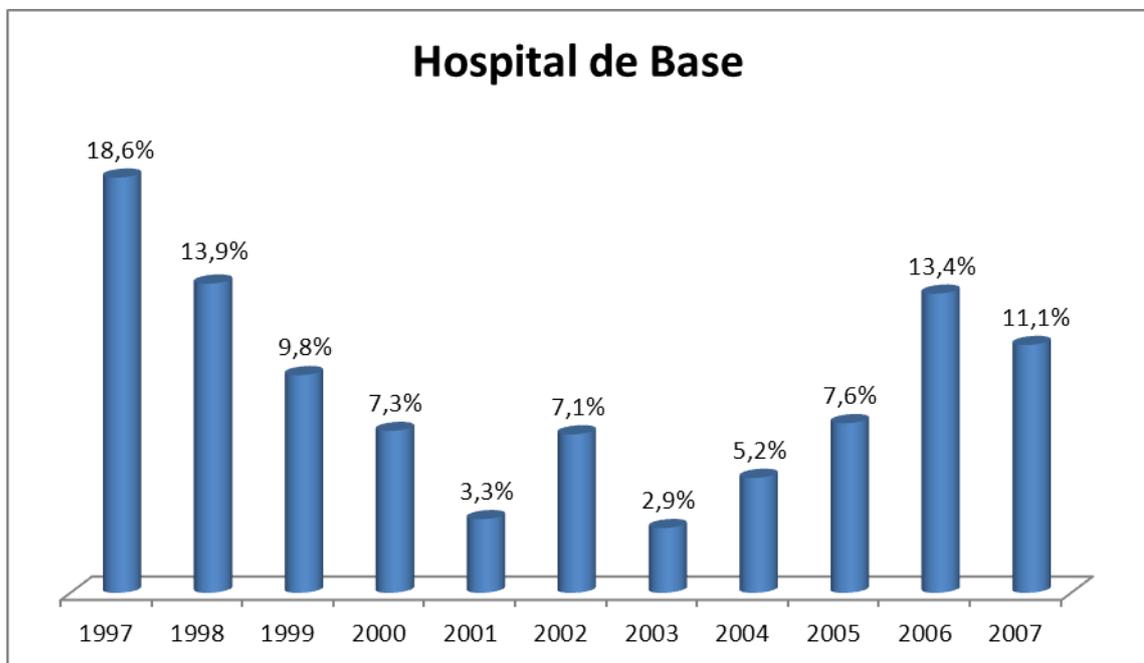


Figura 6 – Comparação do número de bebês, com malformação entre 1997 e 2007, no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Porto Velho/RO, 2010.

Conforme dados colhidos nos prontuários destes recém-nascidos, constatou-se que de modo geral, entre todos os casos de malformações analisados, o predomínio daquelas de origem neurológica foi de 138 (45,0%) casos; aqueles de origem não neurológicas somaram 134 (43,6%) casos, enquanto os demais, 35 (11,4%) dos casos, não foram descritos o tipo da anomalia (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização dos bebês quanto ao tipo da malformação, ao sexo e ao local de nascimento, Porto Velho/RO, 2010.

	HOSPITAL DE BASE
Variáveis	n / %
Tipo da malformação	
Neurológica	138 (45,5%)
Não Neurológica	134 (43,4%)
Não Identificado	35 (11%)
Total	307 (100,0%)
Sexo	
Feminino	125 (40,55%)
Masculino	134 (43,1%)
Não identificado	48 (16,3)
Total	307 (100,0%)

Com relação ao tipo de parto realizado, verificou-se que 90 (35.45%) crianças com malformação nasceram por parto cirúrgico; e 57 (20.05%) dos casos foram de parto natural. Embora os prontuários de 1151 (44.5%) casos, não informassem o tipo de parto realizado, constata-se que entre os que estão identificados também houve alto índice de partos cirúrgicos, mostrando uma associação positiva ($p < 0,00001$) entre as variáveis consideradas.

No que se refere à idade gestacional foram observadas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,0001$) com relação ao recém-nascido, verificando-se que a maioria, 80 (29,7%) dos bebês eram crianças de pré-termo, com menos de 37 semanas de gestação; 59 (18.1%) casos eram crianças a termo; em 168 casos (52,1%), não estava identificada a idade gestacional nos prontuários desses recém-nascidos.

Tabela 2 – Caracterização dos bebês quanto ao tipo de parto, à prematuridade Porto Velho/RO, 2010.

	HOSPITAL DE BASE
Variáveis	n (%)
Tipo de Parto	
Cirúrgico	99 (35,45)
Não cirúrgico/normal	57 (20,05)
Não identificado	151 (44,5)
Total	307 (100,0%)
Prematuridade	
Pré-termo	80 (29,7%)
Termo	59 (18.1)
Não Identificado	168 (52.1%)
Total	307(100,0%)

Dos 307 prontuários analisados, 154 (50,2%) indicavam a respeito da alta desses bebês. Destes, 57 casos (37%) nasceram e vieram a óbito; os demais, 97 casos (63%), obtiveram alta.

Com relação ao peso ao nascer, 65 (21,15%) dessas crianças nasceram com baixo peso, ou seja, nasceram com menos de 2.500 gramas. A maioria, 178 (67,65%) crianças, nasceu com peso considerado normal (acima de 2.500 gramas); e nos demais, 64 (21.2%), não foi informado o peso dos recém nascidos, nos prontuários.

Entre as crianças verificou-se uma média de peso de 2863,6 g (\pm 783,4 g). Quanto à variável 'peso' ($p = 0,6231$), não se mostrou associada positivamente comparando-se os bebês com malformação.

Tabela 3 – Caracterização dos bebês quanto ao peso ao nascer. Porto Velho/RO, 2010.

	Porto Velho
Peso ao Nascer	n (%)
Menos que 2500 g	65 (21,15%)
Mais que 2500 g	178 (57,65%)
Não informado	64 (21,2%)
Média (DP)	2863,6,75 (\pm 783,4)
Total	307 (100,0%)

Dados relevantes e estatisticamente significantes ($p < 0,0001$), coletados nos prontuários das gestantes, discorrem sobre gestantes que tiveram bebês com malformação, mesmo tendo acompanhamento pré-natal; 155 (50,5%) casos realizaram pré-natal, 16 (5,2%) não realizaram esse acompanhamento, enquanto 136 (44,3%) dos prontuários não informavam este dado.

Comparando os dados registrados pelo DATASUS/SINASC de 2000 a 2007 para o Estado de Rondônia, para a região norte e os verificados neste estudo, verifica-se uma variação considerável no número médio de casos de crianças nascidas com malformação.

Para as proporções do número de crianças nascidas com malformação em Rondônia e na Região Norte, verificou-se um crescimento contínuo, variando de 7,9% a 15,8% e de 9,1% a 14,3%, respectivamente.

O mesmo não se verifica nos casos analisados neste estudo, que apresenta uma oscilação frequente na proporção do número de casos, tendo percentuais mínimos de 4,8% e máximos de 24,0%.

Pela ANOVA, análise de variância, é possível ver uma associação positiva na variação do número de casos no período considerado ($F=243, 2971, p < 0,0001$).

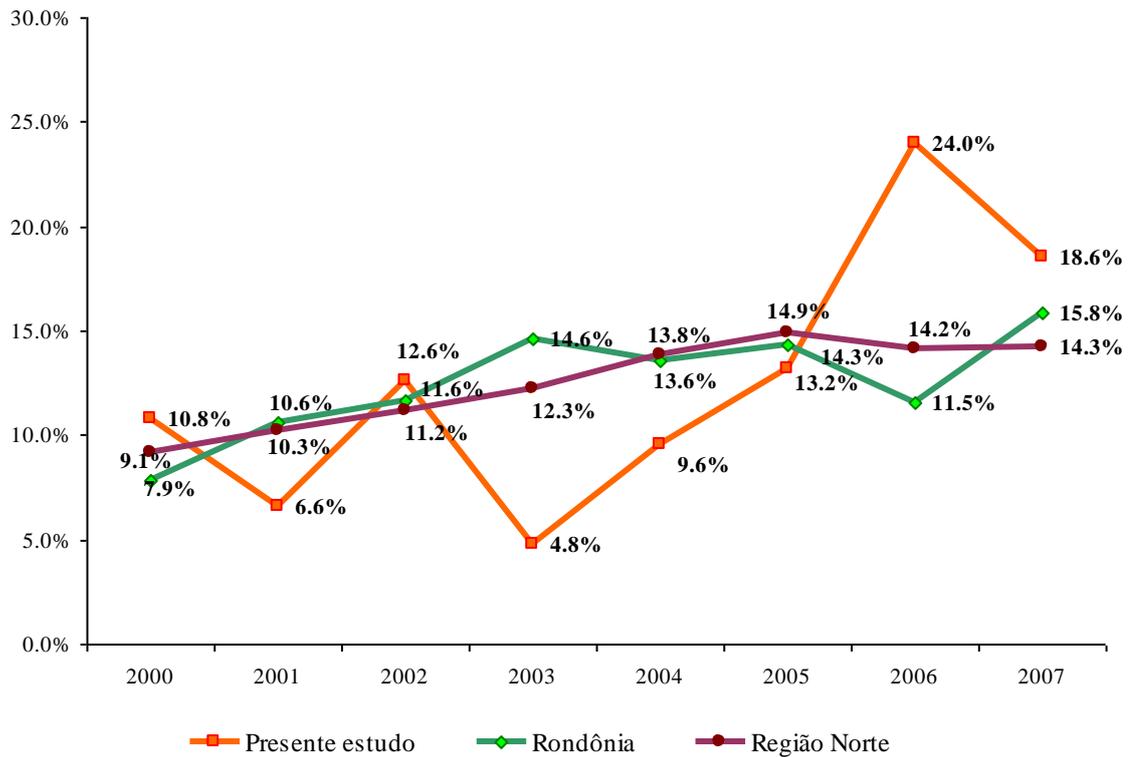


Figura 7 – Distribuição dos bebês com malformação congênita entre 2000 e 2007, no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Estado de Rondônia e Região Norte.

Comparando ainda os dados do sistema DATASUS/SINASC e fazendo uma comparação por região do País no período de 2000 a 2007, foi possível verificar um maior percentual de nascimentos com malformação na região sul. Entre 0,61% a 0,76% de todas as crianças nascidas naquela região possuíam alguma anomalia congênita. Em seguida a região sudeste obteve uma variação do índice de 0,53% a 0,73% de malformação em todos os nascimentos. Vale ressaltar que essa relação é feita entre o número de nascidos com alguma anomalia congênita em função do número de nascidos vivos, segundo registros do DATASUS/SINASC.

A região norte foi a que registrou o menor percentual em todos os anos analisados, seguido da região nordeste.

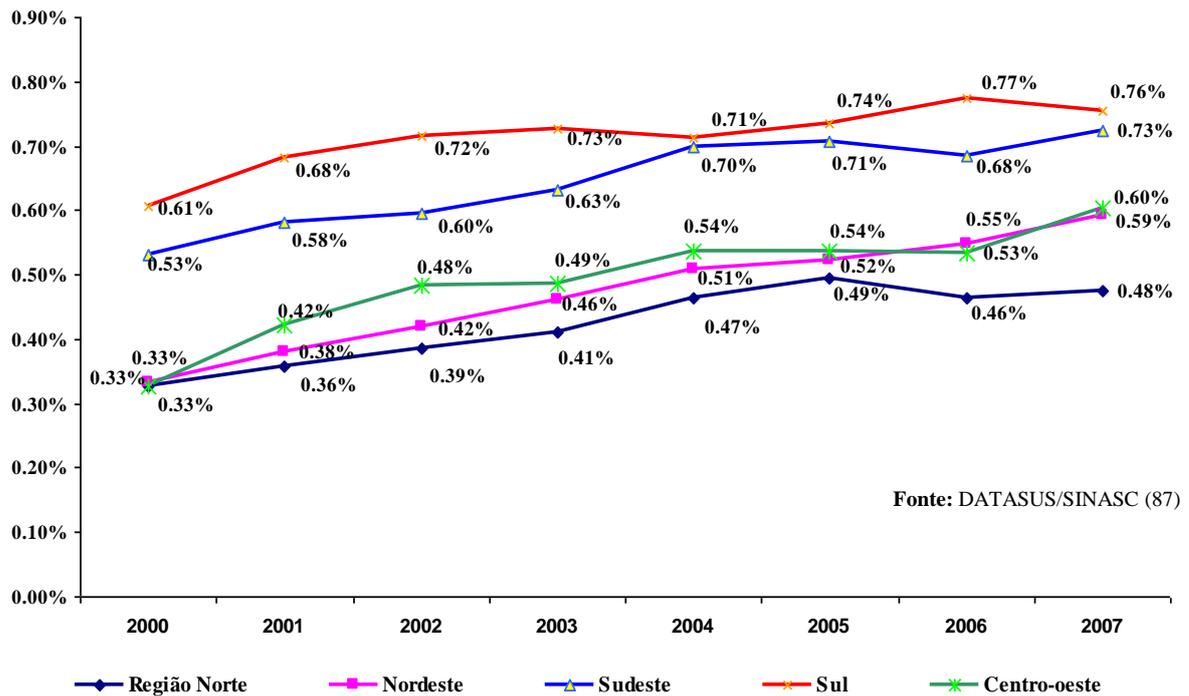


Figura 8 – Distribuição em **percentual** dos bebês com malformação congênita entre 2000 e 2007, nas regiões do Brasil.

No intuito de analisar os casos de malformação estudados no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro com relação aos casos ocorridos em outras regiões do Brasil, foi realizado um levantamento no sistema DATASUS/SINASC, buscando relacionar as principais variáveis com as diferentes localidades.

Neste levantamento verificou-se que consta o registro de 137.853 crianças nascidas com algum tipo de malformação no período que engloba os anos de 2000 e 2007, subdividido em categorias como regiões, estados, tipo de parto, sexo, peso ao nascer, idade ou tempo gestacional, entre outras.

Na Tabela 4, observa-se um domínio de crianças do sexo masculino nascidas com malformação. Isso acontece não só nas nossas observações no Hospital de Base, mas também em todas as regiões brasileiras. Embora existam diferenças nas proporções, esses dados não revelam associações positivas entre as diferentes regiões com relação ao sexo ($p= 0,3198$).

Tabela 4 – Caracterização dos bebês quanto ao sexo, Porto Velho/RO, 2010.

	Feminino		Masculino		Não descrito	
	n	%	n	%	n	%
H. Base	125	0,2	134	0,2	48	2,8
Norte	4428	7,5	5854	7,6	170	10,1
Nordeste	14591	24,8	19360	25,0	505	30,0
Sudeste	26227	44,5	34207	44,3	654	38,8
Sul	9676	16,4	12822	16,6	204	12,1
Centro-Oeste	3827	6,5	4916	6,4	105	6,2
Total	58874	100,0	77293	100,0	1686	100,0

Avaliando o tipo de parto realizado quando descrito no prontuário, apenas nas regiões Norte e Nordeste foi possível verificar um número maior de partos naturais. Nas demais regiões e em nossas observações no Hospital de Base, houve predominância de partos cirúrgicos do que naturais, indicando inclusive associações positivas ($p < 0,0001$) entre essas duas variáveis.

A região com maior índice de partos cirúrgicos é a região Sudeste. Entre todos os 73.027 partos cirúrgicos realizados, 48,6% deles foram realizados nesta região.

Tabela 5 – Caracterização dos bebês quanto ao tipo de parto. Porto Velho/RO, 2010.

	Cirúrgico		Natural		Não descrito	
	n	%	n	%	n	%
H. Base	99	0,1	57	0,1	151	37
Norte	4800	6,6	5642	8,8	10	2,5
Nordeste	15339	21,0	19074	29,6	43	10,5
Sudeste	35458	48,6	25437	39,5	193	47,3
Sul	12394	17,0	10303	16,0	5	1,2
Centro-Oeste	4937	6,8	3905	6,1	6	1,5
Total	73027	100,0	64418	100,0	408	100,0

Considerando o peso ao nascer de acordo com o local de nascimento, foi realizado o teste de correlação, por meio do coeficiente de contingência, em que

estes estão associados positivamente, ou seja, as proporções das crianças nascidas com baixo peso e aquelas consideradas normais possuem diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,0001$).

Conforme se verifica na Tabela 6, a maioria das crianças que nasceram com malformação no período estudado obteve peso considerado normal.

Tabela 6 – Caracterização dos bebês quanto ao peso ao nascer. Porto Velho/RO, 2010.

	Menos de 2.500g		Mais de 2.500g		Não descrito	
	n	%	n	%	n	%
H. Base	65	0,2	178	0,2	64	6,2
Norte	2496	7,3	7861	7,7	95	9,2
Nordeste	7994	23,2	26239	25,6	223	21,6
Sudeste	15902	46,2	44617	43,6	569	55,0
Sul	5869	17,1	16789	16,4	44	4,3
Centro-Oeste	2073	6,0	6736	6,6	39	3,8
Total	34399	100,0	102420	100,0	1034	100,0

Para confirmar uma relação entre a idade gestacional com o local de nascimento, foi realizado o teste G. Os resultados do teste apontaram que existe uma associação significativa entre as duas variáveis ($G=307,7985$; g.l.=5; $p < 0,0001$).

Na Tabela 7, observa-se que em todas as regiões a maioria foi de crianças nascidas a termo, ou seja, a maior frequência de idade gestacional foi obtida entre 37 a 41 semanas, com 82,95%. Apenas no Hospital de Base é que ocorreu uma frequência maior de crianças pré-termo, ou seja, crianças nascidas com menos de 37 semanas.

Tabela 7 – Caracterização dos bebês quanto à idade gestacional. Porto Velho/RO, 2010.

	Pré-termo		Termo		Não descrito	
	n	%	n	%	n	%
H. Base	80	0,3	59	0,1	168	9,2
Norte	1855	6,7	8514	7,9	83	4,5
Nordeste	6222	22,6	27907	25,7	327	17,9
Sudeste	13016	47,2	46948	43,3	1124	61,6
Sul	4731	17,2	17921	16,5	50	2,7
Centro-Oeste	1679	6,1	7095	6,5	74	4,1
Total	27583	100,0	108444	100,0	1826	100,0

Analisando-se o sistema fisiológico acometido, resultou neste estudo um predomínio de malformações de origem neurológicas, apresentando uma proporção superior àquelas de origem não neurológicas.

Entre os casos ligados as malformações neurológicas, a meningocele, a hidrocefalia e a anencefalia foram as mais encontradas. Com relação às de origem não neurológicas, os problemas estavam relacionados ao sistema osteomuscular e digestivo e cardíaco.

Tabela 8 – Caracterização dos bebês quanto à origem da malformação. Porto Velho/RO, 2010.

	Neurológicas		Não neurológicas		Não descrito	
	n	%	n	%	n	%
HB	138	0.6	134	0.1	35	0.2
Norte	1977	8.3	7224	7.6	1251	6.7
Nordeste	5997	25.2	23033	24.2	5426	28.9
Sudeste	9812	41.2	42663	44.8	8613	45.9
Sul	4386	18.4	15804	16.6	2512	13.4
Centro-Oeste	1534	6.4	6379	6.7	935	5.0
Total	23844	100.0	95237	100.0	18772	100.0

6 DISCUSSÃO

Este estudo investigou a prevalência de malformações congênitas no Estado de Rondônia no decênio 1997-2007, em centro médico de referência na região, onde buscou-se evidenciar o tipo de malformação, ou malformações congênitas que ali predominam e se estas poderiam estar relacionadas a algum fator socioambiental regional.

A taxa de prevalência para este período é de 58 casos de malformações congênitas por 1000 habitantes. Tal valor sugere, como número absoluto, um valor alto, porém, como o Hospital de Base Ary Pinheiro, onde foi realizado o estudo, é referência em toda região norte para todas as patologias complexas, estes resultados somente podem ser comparados por aqueles centros de referência de atendimento as complexidades com as mesmas características de atendimento.

Como resultado no nosso estudo, obtivemos como taxa de prevalência o valor de 5,8% dos casos de malformações no decênio em todo o universo de nascidos vivos no Estado.

Esse índice se mostra, em muitos casos, superior aos resultados encontrados em outros estudos em nível nacional e internacional. Porém, porquanto os prontuários estivessem na maioria incompletos, as malformações ditas indeterminadas ou indefinidas nesta pesquisa, poderiam ser malformações incluídas como neurológicas (pelo menos alguns casos), se tivessem recebido atenção adequada, e os registros tivessem sido realizados da forma correta. E se assim fosse, esses dados seriam ainda mais alarmantes.

Monteiro e Costa (105), por exemplo, apontaram em seu estudo uma variação entre 2,7% a 4,3% corroborando estudo realizado pelo ECLAMC (106).

O estudo de Ramos (107) descreve um total de malformados encontrados em um período de 1,67% dos nascidos vivos.

Em estudo realizado em sete maternidades do Estado de São Paulo, uma no Rio de Janeiro e uma em Florianópolis, verifica-se que de 12.782 recém-nascidos vivos, 286 (2,24%) apresentavam algum tipo de anomalia congênita, em nosso estudo foram 5.270 nascidos vivos com 307 casos atendidos no Hospital de Base apresentando algum tipo, maior ou menor, de malformações congênitas (108).

Apenas no Espírito Santo (49) relata-se a ocorrência de 0,40% de incidência entre 17.432 nascimentos no Município de Vitória, entre 2001 a 2004.

Vale ressaltar que este foi um estudo retrospectivo, portanto, passível de limitações a esta condição. Muitos prontuários analisados estavam com o campo destinado ao registro de malformação congênita e outros campos importantes sem qualquer preenchimento ou muitas vezes preenchido de forma incorreta, o que dificulta uma análise mais precisa. Isto não é uma exclusividade local, pois em outros estudos desenvolvidos na Bahia e no Rio Grande do Sul (88, 110) observou-se o mesmo tipo de falha nos prontuários.

Das gestantes que informam o endereço de origem, temos do total de atendimentos, 41,7% oriundas de Porto Velho, em sua maioria de bairros periféricos; 58,3% de cidades do interior do Estado de Rondônia e Estados vizinhos como Acre e Amazonas. Também estão incluídos alguns casos da Bolívia, que foram atendidos e transferidos de Guajará-Mirim para a capital.

Identificou-se um predomínio de malformações congênitas de origem neurológica na região conjuntamente com a presença de um contaminante ambiental, em níveis acima do tolerado, o mercúrio.

Este trabalho levanta a possibilidade de que o mercúrio poderia ser fator causador de malformações congênitas, principalmente anormalidades do tubo neural, de origem neurológica.

Esses resultados se identificam com resultados de outros estudos, tais como o de Ramos, Oliveira e Cardoso (109), que relatam 42,9% de casos de um hospital na Bahia com malformações ligadas ao sistema nervoso, bem como estudos em Pernambuco (111), Tocantins (112), Mato Grosso do Sul (113), São Paulo (114) e Rio de Janeiro (55).

Quanto ao gênero, confirmou-se uma pequena diferença em favor do sexo masculino, 43,6%, em relação ao feminino, 40,7%; e gênero não descritos, 15,6%. O mesmo foi encontrado por Duarte (113), que descreveu 61,8% do sexo masculino e 37,3% para o sexo feminino. Houve semelhança também no resultado encontrado no estudo de Silva (115): 51,98% para o sexo masculino e 44,64% para o sexo feminino.

Observou-se apenas uma vantagem para o sexo feminino no estudo realizado por Amorim, Vilela e Santos (111) em percentuais de 46,9% para o sexo masculino e 53,1% para o feminino.

No que se refere ao tipo de parto, obtivemos um número bastante elevado de crianças nascidas com malformação em partos cirúrgicos (cesariana). Relatos obtidos no Chile afirmam que 66,2% das crianças nascidas com malformação foram de parto cesariano, índices muito maiores do que preconiza a OMS, que indicam índices entre 10 e 15% de partos cirúrgicos, porém, em casos de gestações sem anormalidade, o que não seria o caso em gestações complicadas por malformações, onde se altera o desenvolvimento gestacional pela própria malformação (38).

Em relação à idade gestacional, os prontuários que apresentavam este campo preenchido, a maior parte (29,7%) das crianças com malformações nasceram com menos de 37 semanas, crianças pré-termo; enquanto 18,1% eram crianças nascidas a termo. No estudo de Duarte (113) foram encontradas 70% de crianças a termo e 30% de crianças pré-termo. Ramos et al. (109) também relataram um índice maior de crianças pré-termo, 56,7%; enquanto apenas 20% de crianças nascidas com malformação eram a termo.

Quanto ao peso de 2.500g como divisor entre maior ou menor, temos uma elevação significativa de 57,65% para acima de 2.500g contra 21,15% para menos deste valor, ainda que 21,2% não foi possível catalogar, por falta de preenchimento adequado nos prontuários. Ramos et al. (109), corroboram com esses resultados, pois entre as crianças com malformação observadas por eles, 70% estavam com peso considerado normal. Já no estudo realizado em Recife por Amorim, Vilela e Santos (111), há uma relação entre malformação congênita e baixo peso, 50,4% das crianças nascidas com malformação pesavam menos que 2.500g.

Nesta pesquisa ainda existem outros dados relevantes em que as gestantes cujo conceito apresentou alguma forma de malformação totalizam um percentual de 50,5% que realizaram pré-natal, acompanhamento primordial e indispensável para o bom progresso da gestação. Por meio dele é possível identificar todos e quaisquer fatores que de alguma forma representem perigo ao feto, inclusive o risco de ocorrência de malformação. Quanto maior o número de consultas de pré-natal, maiores são as chances de corrigir alguma anomalia no feto: mães que realizaram menos de 6 (seis) consultas de pré-natal apresentaram proporções maiores de filhos com defeitos congênitos (55).

Em nossos dados sobre alta hospitalar, foi possível obter o registro de 154 dos casos (50,2%), destes, 37% ($n=57$) faleceram e 63% ($n=97$), obtiveram alta; dos 57 que faleceram, 22 casos (39%) foram de malformações neurológicas e 35 casos

(61%) eram de malformações não neurológicas, malformações múltiplas ou ainda, malformações não identificadas nos prontuários.

Com a finalidade de analisar diferenças entre os casos de malformação atendidos no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro em Porto Velho com relação a outras regiões do Brasil, realizou-se um levantamento no sistema DATASUS/SINASC com intuito de variáveis ambientais comuns em nosso meio.

O uso indiscriminado de mercúrio na nossa região durante anos está muito bem documentado, e os efeitos neurotóxicos causados por ele e seus componentes estão fartamente comprovados desde os desastres acontecidos na baía de Minamata, no Japão, e no Iraque, sendo verificado seu fator causador de deformidades congênitas em mulheres grávidas e seus conceptos. Sendo assim, não há dúvida de que a existência comprovada deste agente no ambiente poderá ser incluída como uma causa a ser intensamente estudada (116).

Outros fatos registram a preocupação existente no mundo pela utilização de amálgamas de mercúrio em tratamentos odontológicos, porém efeitos adversos à gestação não foram conclusivamente ligados à exposição em consultórios odontológicos, após tratamentos utilizando-se baixas dosagens em terapias com amálgama durante a gravidez (117).

As malformações de origem neurológica, neste estudo, obtiveram uma grande superioridade (45,0%), o que não se verificou em outras regiões brasileiras segundo os dados do DATASUS/SINASC. Conforme esses dados, as demais regiões tiveram uma média de 17,3%. O índice elevado pode estar associado às variáveis ambientais abordadas anteriormente, principalmente à questão do mercúrio, usado amplamente no garimpo de ouro no Rio Madeira e sendo este a principal fonte de captação de água para o abastecimento da cidade de Porto Velho. Entre as malformações de origem neurológica, as do sistema nervoso têm alta prevalência, atingindo de 5 a 10% de 1.000 nascidos vivos, ficando o encéfalo afetado com maior frequência que os outros órgãos durante a vida intrauterina devido a sua formação complexa e prolongada, tornando suscetíveis as anomalias de desenvolvimentos por um longo período, que vai da terceira à décima sexta semana (118).

No estudo realizado por Amorim, Vilela e Santos (111), foi encontrada uma prevalência de malformações do sistema nervoso central em 27,4% dos casos. Por sua vez, Ramos et al. (109), Duarte (113), Guerra (55), e Maciel et al. (49) encontram um predomínio de malformações de origem não neurológicas, entre eles

as mais predominantes são as do sistema osteomuscular e do sistema cardiovascular.

Também diferente de nossos resultados, estudo das anomalias congênitas realizado em nove maternidades, sete no estado de São Paulo, uma no Rio de Janeiro e uma em Florianópolis, em Santa Catarina, mostra um predomínio das enfermidades osteomusculares congênitas como mais frequentes (19%), seguidas de anomalias cardíacas (14,1%). O restante, outras anomalias menores, não foram descritas como anomalias congênitas do sistema nervoso central (119).

Devido à incidência de defeitos do tubo neural, anomalias congênitas graves da coluna vertebral e cérebro foram estudadas também do ponto de vista racial, sugerindo que poderia haver em diferentes etnias uma diferença de defeitos, como visto em Cingapura. Ali se verifica maior incidência de anencefalia do que na população chinesa, por exemplo. Em Gorgan, norte do Irã, houve uma prevalência de anencefalia maior que na população europeia, verificado em um período de 1998 até 2005. Contudo, ainda não há conclusões científicas que justifiquem tais evidências (120).

Em humanos, os defeitos do tubo neural têm como apresentações mais comuns a espinha bífida e anencefalia, com etiologia complexa, tendo fatores genéticos e ambientais envolvidos, somando a segunda causa mais comum de malformações congênitas com uma incidência de 1/1000 em caucasianos americanos; após as cardiopatias congênitas, apresentando estas malformações do tubo neural frequências diferentes no mundo, variando de 0,9 a 7,7 no Canadá e Emirados Árabes Unidos, 0,7 no centro da França a 7,7 na América do Sul por 10.000 nascimentos vivos (121).

Na Índia, verifica-se que defeitos do tubo neural estão no topo da lista de malformações congênitas, com uma incidência que varia de 0,5 a 11/1000 nascimentos, enquanto na Europa e Estados Unidos a incidência é declaradamente abaixo de 1/1000, com progressivo declínio das malformações congênitas neurais após a fortificação com ácido fólico periconcepcional. Observa-se, então, a influência da deficiência nutricional e genética nas malformações (122).

Evidências na literatura suportam a redução de incidências das malformações do tubo neural por meio de suplementação periconcepcional com ácido fólico entre um a três meses antes da concepção até o final do primeiro trimestre de gestação. Nestes estudos, observou-se que doses diárias superiores a 5 mg reduzem entre

75% a 91% a incidência de defeitos do tubo neural, em comparação com uma redução de 23% e 66% quando usados 0,4 mg a 0,8 mg diários em fortificação alimentar. Nessa perspectiva, há uma evidente relação direta entre dose e efeito protetor, o que fomenta a discussão de que o efeito de suplementação alimentar é muito mais baixo que o medicamentoso, no nosso estudo, a dieta base de populações ribeirinhas é o pescado e farinha d'água (farinha de mandioca), produzida de maneira artesanal, evidentemente não recebe acréscimo de ácido fólico (123).

O Estudo Colaborativo de Malformações Congênitas na América Latina (ECLAMC) no início de 1990, por meio de trabalhos randomizados, mostrou que o ácido fólico poderia reduzir significativamente o risco de filhos com defeitos do tubo neural. No Chile tais medidas foram implementadas em 1969; ali se verifica uma frequência menor que no restante dos centros participantes do ECLAMC só entre 1967-1973; de 1974 até 1999, esta frequência é maior no ECLAMC Chile, provavelmente por implementação de medidas de registros melhores. Conclui-se que nestes trinta anos de registro o Chile tem mais defeitos do tubo neural em natimortos e bebês com baixo peso ao nascer, em mães com menos de 19 anos e multiparidade. Porém, um fato chama a atenção: a frequência do sexo. Diferente do masculino cujas taxas são iguais para todos ECLAMC, no Chile as taxas são maiores, 23,89 para feminino e 18,53/10.000 para masculino (124).

A prevalência de anencefalia diminuiu nos Estados Unidos de maneira significativa, em comparação com a espinha bífida, após obrigatória fortificação com ácido fólico. Isso apoia o conceito de que anencefalia e espinha bífida podem ser etiologicamente heterogêneas, sendo possível haver diferentes mecanismos pelos quais a deficiência de ácido fólico pode aumentar o risco de defeitos do tubo neural, por induzir um desequilíbrio na síntese do DNA ou provocar uma reparação e ainda alteração da metilação do DNA normal (125).

No caso das malformações de origem não neurológicas, as malformações congênitas mais frequentes nos Estados Unidos da América (EUA) são hipospádias (28%), pé torto congênito (25%), defeito do septo ventricular (15%), lábio leporino (9%), luxação congênita do quadril (9%), ducto arterial patente (7,5%), espinha bífida (5%), anencefalia (3%), CIA (2%) e doença cística renal (1%). Outro trabalho no Rio de Janeiro mostra malformações congênitas cardíacas e renais, respectivamente 50%

e 10%, muito mais frequentes, seguidas de onfalocele (2,5%) e lábio leporino (2,2%) (126).

Centros médicos da região nordeste brasileiro investigam patologias envolvendo malformações congênitas com um predomínio de outros tipos de malformações que não cardíacas ou neurológicas, acrescentando dados identificando o predomínio de condições sociais, geográficas, raciais, econômicas e até sazonais, além de genéticas, em relação a outras regiões no país, atribuindo esses números à carência de recursos relativos à assistência médico-hospitalar da população, assim como o acesso às informações que necessitam de investigações mais detalhadas e melhor direcionadas (115).

As malformações congênitas ocupam lugar de destaque entre as causas de morte de crianças em menos de 1 ano de idade em países com taxas de mortalidade infantil de 10/1000 nascidos vivos. A anencefalia e espinha bífida são os defeitos do tubo neural mais frequentes, ocupando o segundo lugar das malformações congênitas. Estima-se que nos Estados Unidos a reabilitação de portadores com defeitos do tubo neural, desde o nascimento até a morte, custe em torno de 950.000 dólares, valores em 2001 (127).

A Organização Mundial da Saúde calcula que em 2004 aproximadamente 260.000 falecimentos no mundo (ao redor de 7% de todas as mortes de recém-nascidos) foram causados por anomalias congênitas. Destas causas, a primeira são as patologias graves de defeitos congênitos cardíacos; em segundo lugar, os defeitos do tubo neural; e em seguida síndrome de Down, seguidas por outras em menor percentual (128).

A irreversibilidade dos danos ocasionados pela intoxicação por metais pesados alerta para a necessidade do segmento continuado e permanente dessas populações. O desenvolvimento de novas metodologias que permitam estabelecer uma relação causal entre a intoxicação por metais pesados e o quadro epidemiológico presente na população exposta deve ser implementado, estabelecendo as bases para avaliar a capacidade de resolução das medidas preventivas, corretivas e/ou mitigadoras (33).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS



Figura 9 – Rio Madeira próximo a Porto Velho.

Fonte: Lourenço, APG. Fiocruz, 2010.

A presença de mercúrio acima dos níveis de tolerância biológicos na região da bacia hidrográfica do Rio Madeira em consequência de dezenas de anos de garimpo, áreas de queimadas, desmatamentos, barragens e hidrelétricas foram confirmados em vários estudos revisados nesta Tese..

Os parâmetros medidos em outros trabalhos na população ribeirinha daquela região confirmam que em todos os locais corporais onde foi dosado o mercúrio, particularmente no cabelo, assim como no sangue e urina destas populações, estão em concentrações acima dos níveis de segurança, indicados pela Organização Mundial da saúde, sendo estes níveis de 2 $\mu\text{g}/\text{grama}$ (micrograma por grama) para populações expostas e 6 $\mu\text{g}/\text{grama}$ para populações não expostas (129).

Acentua-se a gravidade da situação quando fica demonstrado em outras pesquisas realizadas que gestantes continuam sendo contaminadas na fase gestacional e populações de crianças, mais sensíveis, nos primeiros anos de desenvolvimento neuropsicomotor e crescimento, resultando em comprometimento na saúde destas pessoas.

Nas populações indígenas ribeirinhas em que o pescado é sua base alimentar, níveis tóxicos de mercúrio, maiores em gestantes e recém-nascidos, foram medidos nestas comunidades através de cortes de cabelo da região occipital, e relacionados ao tipo de pescado e sua quantidade consumida, confirmando o comprometimento alimentar básico nas comunidades.

O mercúrio em ecossistemas aquáticos apresenta uma parte que se volatiliza e retorna aos leitos aquáticos com as chuvas, porém a maior parte é absorvida direta ou indiretamente pelas plantas e animais aquáticos. Além disso, a atividade microbiana deste ecossistema transforma o mercúrio metálico em orgânico, sua forma mais tóxica.

Diante do exposto, é plausível hipotetizar que a presença de mercúrio no meio ambiente da região norte de Rondônia, ecossistema da bacia do Rio Madeira, possa ser um fator indicativo etiológico de malformações congênitas de origem neurológicas decorrente da exposição a este contaminante em populações que residem naqueles locais.

De acordo com os resultados e conclusão obtidos é possível propor ações para que o número de malformações e o comprometimento do crescimento e desenvolvimento das populações expostas possam ser reduzidos.

- Pelo fato de que nem todas as malformações são facilmente diagnosticadas, sendo indispensáveis exames de ultrassom com *doppler*, realizados em fase gestacional adequada para cada tipo de anomalia, a experiência do médico que realiza o exame, aliados a outras ferramentas diagnósticas, torna essencial um acompanhamento pré-natal para possibilitar diagnósticos mais precisos. No entanto, a educação da importância de realizar o pré-natal ainda é pouco difundida naquela região, necessitando assim campanhas que abordem a importância desse atendimento e facilitem o acesso destas comunidades ao mesmo.
- Conforme informações encontradas na literatura, é fundamental desenvolver ações voltadas aos cuidados específicos para a prevenção de malformações congênitas com imediata adoção pelo sistema de saúde, a implementação do uso periconcepcional do ácido fólico de forma obrigatória, contínua e gratuita.
- Incluir na atenção básica das gestantes, pelos profissionais de saúde da família, controle rigoroso da diabetes gestacional, hipertensão arterial

gestacional, uso de medicamentos com potencial teratogênico; buscando assim diminuir os riscos de malformações.

- Estudos são necessários para que se verifiquem poluidores ambientais, principalmente associados ao meio ambiente da Amazônia, como o mercúrio utilizado no refino de ouro em garimpos, atividade desenvolvida ativamente nesta região, bem como pesquisas com peixes para se verificar as taxas de mercúrio, uma vez que eles compõem a base dietética das populações ribeirinhas.
- Complementação de estudos que possam medir a concentração de mercúrio, ou metais pesados, nos ambientes aquáticos expostos a agressões pelo garimpo, desmatamentos, queimadas, barragens e hidrelétricas.
- Amplos e profundos estudos devem ser imediatamente iniciados para que possamos diagnosticar a origem da disparidade entre as malformações, analisando também qual impacto ambiental a construção de usinas no rio madeira possa causar ao ecossistema, em que peixes, agricultura, extrativismo e conseqüentemente à população são influenciados, pois se vive das fontes de alimento extraídos deste meio, seus locais de residência estão próximas a áreas que sofreram esta influência ambiental e nunca houve monitoramento. Junto a isso é importante somar políticas fortes no esclarecimento das malformações e o acesso a centros de referência.
- Controle rigoroso de venda e forma de aplicação dos defensivos agrícolas na região, principalmente próximo a matas ciliares, igarapés e rios, onde o uso ficaria restrito aos servidores de unidades especializadas de agronomia do governo de cada estado, que fariam a aplicação do mesmo.
- Prioridade no controle do desmatamento e queimadas na região, pelo monitoramento via satélite e equipes de pronta resposta, pelo risco de destruição da biomassa impregnada de mercúrio e mobilização novamente para ecossistemas aquáticos.
- Início imediato da obrigatoriedade de mensuração do mercúrio em cordão umbilical de recém-nascidos em todos os hospitais públicos e privados que se originem de região que componha a bacia hidrográfica do Rio Madeira e áreas de construção das usinas hidrelétricas, avaliação do crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor somado a dosagem bioquímica, se

necessário, de crianças que se localizem neste georreferenciamento, por equipes de saúde da família.

- Levantamento, ou censo, imediato das populações ribeirinhas nas áreas de garimpo do Rio Madeira, áreas de construção das usinas hidrelétricas e controle de metais pesados nas águas desta região, com mensuração semestral dos índices de mercúrio no cabelo ou urina das populações e de níveis mercuriais no pescado de consumo populacional.
- Revisão dos níveis biológicos de segurança humana e animal do metal pesado mercúrio, para um embasamento seguro da sua utilização.
- Todos os itens mencionados, somando-se coletas de sangue, coletas de cabelo e urina, registros das populações em risco, acesso a estas comunidades e laboratórios, devem estar sob controle da vigilância sanitária em níveis municipal, estadual e federal, com emissão de relatórios regulares entre agências, instituições de saúde e ensino, além da disponibilização pública.

REFERÊNCIAS

1. Lacerda LD, Malm O. Contaminação por mercúrio em ecossistemas aquáticos: uma análise de áreas críticas. *Estudos Avançados*. 2008; 22(63).
2. Moura JF. O boto-cinza (*sotalia Guianensis*) como sentinela da saúde dos ambientes costeiros: estudo das concentrações de mercúrio no estuário Amazônico e costa norte do Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2009.
3. Cardoso PCS, Lima PL, Bahia MO, et al. Efeitos biológicos do mercúrio e seus derivados em seres humanos: uma revisão bibliográfica. *Rev. Para. Med.* 2001; 4 (15): 51-8.
4. Sá AL, Herculano AM, Pinheiro MC, et al. Exposição humana ao mercúrio na região oeste do Estado do Pará. *Rev. Para. Med.* 2006; 20(1): 19-25.
5. Wasserman JC, Hacon SS, Wasserman MA. O ciclo do mercúrio no ambiente Amazônico. *Mundo & Vida*. 2001; 2(1/2).
6. Organização do Tratado para Cooperação Amazônica (OTCA); Ministério do Meio Ambiente do Brasil. Plano de ação regional para prevenção e controle da contaminação por mercúrio nos ecossistemas amazônicos. 2006: 1-95.
7. Souza JR, Barbosa AC. Contaminação por mercúrio e o caso da Amazônia. *Química e Sociedade*. 2000; 12: 3-7.
8. Lombardi KH. Documentário imaginário: novas potencialidades na fotografia documental contemporânea [dissertação]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais; 2007.
9. Grandjean P, Herz KT. Brain development and methylmercury: underestimation of neurotoxicity. *Mt Sinai J Med*. 2011. 78 (1); 107-118.

10. Woodruff TJ, Axelrad DA, Kyle AD, et al. *Pediatrics*, apr. 2004. 113(S4): 1133-1140.
11. Castilho ZC, Rodrigues APC. Avaliação da potencial acumulação de mercúrio em peixes dos reservatórios (previstos) de Jirau e de Santo Antônio, Rio Madeira. CETEM/MCT, Rio de Janeiro. 2008. 103 p.
12. Sinsenando HA, Medeiros SRB, Saldiva PHN, et al. Potencial genotóxico gerado pela queima de biomassa na Amazônia Legal brasileira por *Tradescantia* bioensaio de micronúcleos: um estudo de avaliação de toxicidade. *Meio Ambiente*. 2011. 10; 41.
13. Mello-da-Silva CA, Fruchtengarten L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. *J Pediat*. 2005; 81 Suppl 5: S207-S211.
14. Martiniano LC, Bezerra CWB, Marques EP, et al. Novo método espectrofotométrico para determinação de Hg(II) em amostra de peixe. *Ciênc e Tecnol Aliment*. 2008; 28(2): 373-79.
15. Bastos WR, Rebelo MF, Fonseca MF, et al. A description of mercury in fishes from the Madeira River Basin, Amazon, Brazil. 2008; 38(3): 431-38.
16. Satoh H. Behavioral teratology of mercury and its compounds. *Tohoku J Exp Med*. 2003; 201: 1-9.
17. Santos EO, Câmara VM, Brabo ES, et al. Avaliação dos níveis de exposição ao mercúrio entre índios Pakaa nóva, Amazônia, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(1): 199-206.
18. Padovani CR, Forsberg BR, Pimentel TP. Contaminação mercurial em peixes do Rio Madeira: resultados e recomendações para o consumo futuro. *Acta Amazônica*, 1995. 25(1/2): 127-136.

19. Linhares DP, Silva JM, Lima TR, et al. Mercúrio em diferentes tipos de solos marginais do Baixo Rio Madeira – Amazônia Ocidental. *Geoquímica Brasiliensis*. 2009. 23(1) 117-130.
20. Santos EO, Câmara VM, Brabo ES, et al. Correlação de teores de mercúrio no sangue entre mulheres e recém-nascidos do Município de Itaituba, Pará, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23 Suppl 4: 622-29.
21. Faria MAM. Mercurialismo metálico crônico ocupacional. *Rev Saúde Pública*. 2003; 37(1): 116-27.
22. Passos CJS, Mergler D. Exposição Humana ao mercúrio e efeitos adversos à saúde na Amazônia: uma revisão. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2008. 24. S503-S520.
23. Galvão RC, Bernardi JV, Almeida R, et al. Laboratório de Biogeoquímica Ambiental. Universidade Federal de Rondônia – UNIR. IBAMA. Seminário de Recursos Hídricos da Bacia Hidrográfica do Paraíba do Sul: o eucalipto e o ciclo hidrológico, Taubaté, Brasil. 2007. p 51-57.
24. Silveira EG, Gali PAS, Barbosa RV, et al. O mercúrio nos garimpos de ouro nos Rio Madeira/RO. *Revista de Educação, Cultura e Meio ambiente*, dez. 1998. 2. 10; 1-8.
25. Lacerda LD. Contaminação por mercúrio no Brasil: fontes industriais vs garimpo de ouro. *Química Nova*. 1997; 20(2): 196-99.
26. Veiga MM, Silva ARB, Hinton JJ. O Garimpo de Ouro na Amazônia: aspectos tecnológicos, ambientais e sociais. In: Trindade RBE, Barbosa FO. *Extração de ouro: princípios, tecnologia e meio ambiente*. Rio de Janeiro: CETEM. 2002. Capítulo 11. p. 268-295.
27. Bisinoti MC, Jardim WF. O comportamento do metilmercúrio (MetilHg) no ambiente. *Química Nova*. 2004; 27(4): 593-600.

28. Pinheiro MCM, Guimarães GA, Nakanishi J, et al. Avaliação da contaminação mercurial mediante análise do teor de Hg total em amostras de cabelo em comunidades ribeirinhas do Tapajós, Pará, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical*. Mar-abr, 2000. 33(2):181-84.
29. Gonçalves A, Gonçalves NN da S. Exposição Humana na Amazônia brasileira: uma perspectiva histórica. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2004; 16(6): 415-9.
30. Boischio AAP, Barbosa A. Exposição ao mercúrio orgânico em populações ribeirinhas do Alto Madeira, Rondônia, 1991: resultados preliminares. *Cad. Saúde Públ. Rio de Janeiro*. 1993. 9(2): 155-60.
31. Brandão KG, Freitas VT, Marque RC. Contaminação mercurial em crianças de três anos em Porto Velho (RO), Brasil. In: XIV Seminário de Iniciação Científica: Anais; 2003; Campus da Universidade Federal de Rondônia. 2003. n. 4.
32. Souza LCD, Carvalho MAC, Corrêa BS, et al. Conseqüências da atividade garimpeira nas margens do Rio Peixoto de Azevedo no perímetro urbano do município de Peixoto de Azevedo – MT. *Rev Biol Ciências da Terra*. 2008; 8(2): 220-331.
33. Tutunji VL, Lamas-Corrêa R, de-Paula VG. Garimpo e mercúrio: impactos ambientais e saúde humana. *Universitas: Ciências da Saúde*. 2006; 4(1/2): 101-10.
34. Câmara VM, Silva AP, Cancio J. Subsídios para um programa de vigilância à saúde das populações expostas ao mercúrio metálico em áreas de garimpo. In: Organização Pan-Americana de Saúde. Contaminação ambiental por mercúrio metálico na região amazônica: subsídios para um programa de vigilância das populações expostas. Centro Pan-Americano de Engenharia Sanitária e Ciências do Ambiente; 2000. Capítulo 4.
35. Leite JCL, Schüller-Faccini L. Defeitos congênitos em uma região de mineração de carvão. *Rev Saú Pub*. 2001; 35(2): 136-42.

36. Bedregal P, Orfali C, Norero E, et al. Mortalidad por anomalías congénitas em Chile (1969-1997). Rev Méd de Chile, Santiago. 2000 Apr; 128(4): 392-98.
37. Motta PA. Anomalias Genéticas. Porto CC. Semiologia Médica. 4^o Edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2001. p. 201-207.
38. Catalan J, Nazer J, Cifuentes L. Importance of congenital diseases in a neonatal special care. Unit Rev chil Pediatr. 2005 Dec; 76(6): 567-72.
39. Borja-Aburto VH, Bermúdez-Castro O, Lasacaña-Navarro M, et al. Dificuldades em los métodos de estudio de exposiciones ambientales y defectos del tubo neural. Salud Publica Mex. 1999. 41 Suppl. 2: S124-S131.
40. Schüller-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV, et al. Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira. Ciência & Saúde Coletiva. 2002; 7(1): 65-71.
41. Wilson GN. Mental retardations and congenital malformations of the central nervous system. Teratology, Chicago. 1983. 28(307).
42. Liascovich R, Rozental S, Barbero P, et al. Censo de servicios de genética médica en Argentina. Rev Panam Salud Publica. 2006; 19(2): 104-11.
43. Malformações congênitas. Diagnóstico clínico - laboratorial de doenças genéticas [acesso em 01 ago. 2007]. Disponível em: <http://www.sarah.br/páginas/doenças/pol/index.htm>.
44. McAninch JW. Smith - Urologia Geral. Tanagho EA, McAninch JW. Capítulo II. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1994. p- 13-22
45. Nussbaum L, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson: Genética Médica. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2002. p. 283-287.

46. Castro MLS, Cunha CJ, Moreira PB, et al. Freqüência das malformações múltiplas em recém-nascidos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sócio-demográficos associados. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006; 22(5): 1009-1015.
47. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Avanços no entendimento da base genética de doenças hereditárias monogênicas da barreira epidérmica: novas pistas para os principais genes que podem estar envolvidos na patogênese da dermatite atópica. *Anais Bras Dermatol*. 2006; 81(6): 567-571.
48. Horovitz DDG, Lerena Jr JC, Mattos RA. *Cadernos de Saúde Pública*. 2005 jul-ago; 21(4): 1055-64.
49. Maciel ELN, Gonçalves EP, Alvarenga VA, et al. Perfil das malformações congênitas no município de Vitória-ES. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 2006 jul-set; 14(3): 507-518.
50. Horovitz DDG, Cardoso MHCA, Lerena Jr JC, et al. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006 dez; 22(12): 2599-2609.
51. Weber TR, Kountzman B, Dillon PA, et al. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutics strategies. *American Medical Association. Arch Surg*. 1998 may. 133: 498-502.
52. Sur M, Nayler SJ, Muc RS. Association of single umbilical artery with common and rare congenital malformations. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 2004; 4(1).
53. Viñals F, Giuliano A. Cardiopatías congênicas, incidencia antenatal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002; 67(3): 203-6.
54. Costa CMS, Gama SGN, Leal MC. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006 nov; 22(11): 2423-31.

55. Guerra FAR, Llerena Jr JC, Gama SGN, et al. Defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro, Brasil: uma avaliação através do SINASC (2000-2004). *Cadernos de Saúde Pública*. 2008 jan; 24(1): 140-149.
56. Taucher SC. Services for the care and prevention of birth defects. Reduced report of a World Health Organization and March of Dimes Foundation meeting. *Rev Méd Chile*. 2007 June; 135(6): 806-813.
57. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC – The Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004; 7(2-3): 76-94.
58. Ferrero Oteiza ME, Perez Mateo MT, Alvares Fumero R, et al. Comportamento clínico-epidemiológico de los defectos congênitos em La Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Pediatr.*, Ciudad de la Habana, ene.-mar. 2005 ; 77(1).
59. Petry CJ, Hales CN. Long-term effects on offspring of intrauterine exposure to deficits in nutrition. *Human Reproduction Update*. 2000; 6(6): 578-86.
60. Tan KH, Kilby MD, Whittle MJ, et al. Congenital anterior abdominal wall defects in England and Wales 1987-1993: retrospective analysis of OPCS data. *BMJ*. 1996; 313: 903-906.
61. Cooper ME, Stone RA, Liu Y, et al. Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2002 march; 39: 149-56.
62. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2002; 17(5): 1391-98.
63. Morales-Suárez-Varela MM, Bille C, Christensem K, et al. Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. June 2006. 107(1): 51-57.

64. Gibson G, Koifman S. Consumo de agrotóxicos e distribuição temporal da proporção de nascimentos masculinos no Estado do Paraná, Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(4): 240-7.
65. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, et al. Birth defects, season of conception and sexo of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environmental Health Perspectives*. June 2002. 110 Suppl 3: 441-449.
66. Cortés F, Alliende A. Impacto de lãs afecciones genéticas em lactantes desnutridos secundários. *Rev Chil Pediatr*. 1993; 64(2): 119-22.
67. Nazer J, Cifuentes L, Aguila A, et al. Efects of folic acid fortification in the rates of malformations ar birth in Chile. *Rev Méd Chile*. Fev. , 2007. 135(2): 198-204.
68. Nazer J, Garcia M, Cifuentes L. Congenital malformations among off spring of diabetic women. *Rev Méd Chile*. 2005 mar; 133: 547-54.
69. Rodriguez MTT, Melián MG, Hernández MT, et al. Perfíles toxicológicos de contaminantes químicos peligrosos. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2002 mayo-ago; 40(2): 132-135.
70. Roman TRN, De Lima EG, Azoubel R, et al. Renal morphometry os fetuses teated with cadmium. *Int J Morphol*. 2004; 22(3): 231-236.
71. Aschengrau A, Weinberg JM, Janulewicz PA, et al. Prenatal exposure to tetracholoethylene-contaminated drinkink water and the risk of congenital anomalies: a retrospective cohort study. *Environmental Health*. 2009; 8: 44.
72. Nogueira F, Nascimento OC, Silva EC, et al. Mercúrio total em cabelos: uma contribuição para se avaliar o nível de exposição em Poconé, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saúde Públ*. 1997 out-dez; 13(4): 601-609.

73. Brabo ES, Santos EO, Jesus IM, et al. Níveis de mercúrio em peixes consumidos pela comunidade indígena de Sai Cinza na Reserva Munduruku, Município de Jacareacanga, Estado do Pará, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1999; 15(2): 325-31.
74. Hess SC, Trevisan OP. Distribuição espaço-temporal da mortalidade por malformações congênitas e causas mal definidas, em estados da região centro-sul do Brasil. *Eng Sanit Ambient*. 2008; 13(4): 361-64.
75. Gilbreth S, Kass PH. Adverse birth outcomes associated with open dumpsites in Alaska native villages. From the Department of Population Health and Reproduction, University of California, Davis, CA. *Am J Epidemiol*. 2006; 164: 518-28.
76. Lugo NT, Ferrer RL, Escobar KQ, et al. Propuesta de una metodología de asesoramiento genético prenatal para la prevención de defectos congénitos inducidos por medicamentos. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2004; 20: 5/6.
77. Lugo NT, Ferrer RL, Escobar KQ, et al. Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2004; 30(1).
78. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Políticas de Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME-2000*. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
79. Carmo TA, Nitrini SMOO. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(4): 1004-13.
80. Eze UI, Eferakeya AE, Oparah AC, et al. Assessment of prescription profile of pregnant women visiting antenatal clinics. *Pharmacy Practice*. 2007; 5(3): 135-39.
81. Damase-Michel C, Pichereau J, Pathak A, et al. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. *Pharmacy Practice*. 2008; 6(1): 15-19.
82. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects: a new opportunity. *N Engl J Med*. 2003; 349(26): 2556-9.

83. Kosif R, Akta G, Öztekin A. Microscopic examination of placenta of rats prenatally exposed to *Aloe barbadensis*: a preliminary study. *Int J Morphol*. 2008; 26(2): 275-81.
84. Gordon ED, Ferrá MC. Registro, incidencia y diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas mayores más severas. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 1999; 15(4): 403-8.
85. Herrera JN. Prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev Med Chile*. 2004; 132: 501-508.
86. Greene DEN, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Institute of Child Health*. 2009. 18; 113-129.
87. Pacheco SS, Braga C, Souza AI, et al. Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43(4): 565-571.
88. Liao Y, Wang, Li X, et al. Identifying environmental risk factors for human neural tube defects before and after folic acid supplementation. *BMC Public Health*. 2009; 9: 391.
89. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 ug per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *National Institutes of Health, U S A*. 2009; 4(11): 7845.
90. Wang L, Wang F, Guam J, et al. Relation between hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and risk of neural tube defects. *Am J Clin Nut*. 2009; 17: 1359-1357.
91. Santos LMP, Pereira MZ. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(1): 17-24.

92. Grillo E, Silva RJM. Defeitos do tubo neural e hidrocefalia congênita. Por que conhecer suas prevalências? *Jornal de Pediatria*. 2003; 79(2): 105-106.
93. Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, et al. Ambiente air pollution and birth defects in Brisbane, Austrália. *J PloS ONE*, 2009. 4(4): e5408.
94. Norgard B, Norgaard M, Czeizel AE, et al. Maternal herpes labialis in pregnancy and neural tube defects. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2006; 48: 674-76.
95. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence and contribution to major birth defects in the population. *J Pediatrics*. 2003; 112(1); 101-107.página inicial-final.
96. Rasmunssen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, et al. Risk for birth defects among premature infants: a population-based study. *J Pediatrics*. 2001; 138(5): 668-673.
97. Dunn FP, Avalos G, Durkan M, et al. Atlantic dip: pregnancy outcome for women with pregestational diabetes along the Irish atlantic seabord. Article of National University of Ireland, Galway. *American Diabetes Association*. July 2009; 32(7); 1205-1206.
98. Goldmuntz E, Woyciechowski S, Renstrom D, et al. Variant of folate metabolism genes and the risk of conotruncal cardiac defects. *Circ Cardiovasc Genet*. 2008; 1: 126-32.
99. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genética do metabolismo da homocisteína e doenças associadas. *Braz J Med Bio. Res*. 2010; 43(1): 1-7.
100. Queiroz AM, Saiani RAS, Rossi CRB, et al. Oral findings and dental care in a patient with myelomeningocele: case report of a 3-year-old child. *Braz Dent J*. 2009; 20(5): 434-438.

101. Sipek A, Horacék J, Gregor V, et al. Occurrence of cleft defects of the central nervous system in de Czech Republic 1961-1999. Incidence, prenatal diagnosis and prevalence based on maternal age. *Ceska Ginekol.* 2000; 65 Suppl 1: 7-13.
102. Forest CP, Goodman D, Hahn RG. Meningomyelocele: early detection using 3-dimensional ultrasound imaging in the family medicine center. *JABFM.* 2010; 23(2): 270-272.
103. Marcano E, Labady M, Gomes C, et al. High levels of mercury and lead detected by hair analysis in two Venezuelan environments. *Acta Amazônica.* 2009; 39(2): 315-318.
104. Ministério da Saúde/SVS/DASIS – Sistema de Informação de Nascidos Vivos – SINASC. 2000-2007.
105. Monteiro CA, Costa LFC. Epidemiologia de Malformações congênitas em recém-nascidos nativos do Hospital Universitário – Unidade Materno Infantil de São Luiz – Maranhão, Brasil. *Revista do Hospital Universitário do Maranhão.* 2003; 1(1/2): 34-8.
106. 89 ECLAMC. Estudo Colaborativo de Malformações Congênitas na América Latina. 2010. Ciências Biológicas; genética. Fundação Osvaldo Cruz. Laboratório de Epidemiologia de Malformações Congênitas.
107. Ramos JLAM, Carvalho MH, Zugaib M. Caracterização sócio-demográfica e resultados perinatais das gestações com diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2009; 5(4): 447-51.
108. Souza JMP, Buchalla CM, Laurenti R. Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. III – Anomalias congênitas em nascidos vivos. *Rev. Saúde Pública.* 1987; 21(1): 5-12.

109. Ramos AP, Oliveira MND, Cardoso JP. Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. *Revista de Saúde.com*. 2008; 4(1): 27-42.
110. Vardanega K, De Lorenzi DRS, Spiandorello WP, et al. Fatores de risco para natimortalidade em um hospital universitário da região sul do Brasil. *RBGO*. 2002; 24(9): 617-22.
111. Amorin MMR, Vilela PC, Santos ARVD, et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola de Recife. *Rev Bras Saúde Mater Infan*. 2006 maio; 6 Suppl 1: 519-25.
112. Nunes MD, Tavares MCH, Tomaz CA. Perfil epidemiológico das malformações congênitas nos recém-nascidos no estado do Tocantins no período de 2004 a 2008. [dissertação]. Brasília. Universidade de Brasília; 2010.
113. Duarte LC. Incidência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital geral, Dourados-MS no período de 2003 a 2007 [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2009.
114. Pinto CO, Nascimento LFC. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. *Rev Paul Pediat*. 2007; 25(3): 233-39.
115. Silva M, Felismino DC, Dantas IC. Malformações fetais: estudo retrospectivo na maternidade da fundação assistencial da Paraíba no município de Campina Grande. *Revista de Biologia e Ciências da Terra*. 2008; 8(1): 232-239.
116. Satoh H. My experience in mercury toxicology: behavioral teratology study of the effects of prenatal exposure to environmental pollutants. *Jpn J Hyg*. 2007; 62: 881-87.
117. Larsson KS. Teratological aspects of dental amalgam. Department of Odontological Toxicology Karolinska Institute, Box 4064 S-141 04 Huddinge, Sweden. *Adv Dent Res*. 1992; 6: 114-19.

118. Noronha L, Medeiros F, Martins VDM, et al. Malformações do Sistema Nervoso Central: análise de 157 necrópsias pediátricas. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2000; 58(3B).
119. Souza JMP, Buchalla CM, Laurenti R. Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. III – Anomalias congênitas em nascidos vivos. *Rev. Saúde públ., São Paulo.* 1987; 21(1): 5-12.
120. Golalipour JM, Najafi L, Keshtkar AA. Prevalence of Anencephaly in Gorgan, Northern Iran. *Arch Iran Med.* 2010; 13(1): 34-37.
121. Detrait ER, Geoge TM, Etchevers HC, et al. Human neural tube defects: developmental Biology, Epidemiology and Genetics. *Neurotoxicology and teratology.* 2005; 27: 515-24.
122. Godbole K, Deshmukh U, Yajnik C. Nutri-genetic determinants of neural tube Defects in India. *Indian Pediatrics.* 2009; 46: 467-475.
123. Mezzomo CLS, Garcias GL, Scowitz ML, et al. Prevenção de defeitos do tubo neural: prevalência do uso de suplementação de ácido fólico e fatores associados em gestantes na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2007; 23(11): 2716-26.
124. Nazer J, López-Camelo J, Castilla EE. Results of thirty years of epidemiological surveillance of neural tube defects. *Rev Méd Chile.* 2001. 129(5): 531-539.
125. Ionescu-Iltu R, Marelli A, Mackie AS, et al. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortifications of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *Research BMJ.* 2009; 338: 1-8.
126. Dias EP, Castro LS, Boa Hora SN. Incidência de malformações congênitas em necrópsias infantis realizadas no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP). *Pediatria, São Paulo.* Jul.-set. 1997. 9(3): 177-182.

127. Borelli M, Mendes ETR, Randi Junior R, et al. Prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural pela administração de ácido fólico – desafio da saúde pública. Arq Med ABC. Jun.-jul., 2005; 30(1): 44-47.

128. Organización Mundial de la Salud. Defectos congénitos consejo ejecutivo. 126º reunión. 3 de diciembre de 2009. Punto 4.7 del orden del día provisional. EB126/10.

129. WHO (World Health Organization). Methylmercury. Environmental Health Criteria 101. Geneva, 1990. United Nations Environmental Program, International Program on chemicals Safety, WHO.

ANEXO A – Aprovação do Projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa**CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE JI-PARANÁ**COMUNIDADE EVANGÉLICA LUTERANA "SÃO PAULO"
Credenciado pela Portaria Ministerial n.º 3.950 de 30/12/02 - DOU de 31/12/02

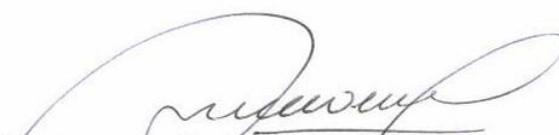
Ji-Paraná, 14 de maio de 2008.

PARECER DE APROVAÇÃO

Informo que em reunião realizada em 10/05/2008, o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEP-CEULJI/ULBRA), aprovou o projeto de pesquisa intitulado "*Malformações Congênitas de Recém Nascidos no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro em Porto Velho, Estado de Rondônia, no Período de 1997 até 2007*", sob sua responsabilidade, protocolo 079/08.

Sendo o que se apresenta para o momento, reitero meus protestos de consideração e coloco-me à disposição para eventuais esclarecimentos.

Atenciosamente,


Prof^a. Ms. **Susana Maria Mana de Araújo**

Coordenadora do Comitê

Ilmo(a). Sr(a).

Prof. Ms. Julio Cesar da Rocha

ANEXO B – Medicamentos relacionados com sua teratogenicidade

FÁRMACO DE RISCO TERATOGENICO	EFEITOS
Vitamina A e congêneres (ácido retinoico, estretinato e isotretinol)	Microcefalia, microftalmia, hidrocefalia. Defeitos do tubo neural, agenesia do vermis cerebelar, cardiopatia congênita
Aminopterina e metrotexate	Defeitos esqueléticos e de extremidades, hipoplasia de ossos craniais, dismorfia facial característica, micrognatia
Hidantoína ou fenitoína	Hipoplasia facial, cardiopatia congênita, anomalias urogenitais, retardo mental, lábio leporino
Trimetadiona e parametadiona	Hipoplasia facial, lábio leporino, cardiopatia congênita, malformações urogenitais, retardo mental
Dietilelbestrol	Malignização testicular, virilização em fetos femininos, cistos testiculares e hipospádia
Warfarina	Microcefalia, hipoplasia facial, alteração epifisiária, hipoplasia de unhas e falanges
Aminoglicosídeos	Surdez
Andrógenos e progesterona	Virilização do feto feminino, cistos testiculares, hipospádia
Lítio	Cardiopatia congênita (ebstein)
Tetraciclina	Hipoplasia de esmalte dental, diminuição de índice de crescimento ósseo linear
Antitireoideos	Defeitos esqueléticos e de extremidades, hipotireoidismo, retardo mental
Antidepressivos tricíclicos	Encurtamento de membros
Ansiolíticos	Lábio leporino com fenda palatina, hipotonia muscular, síndrome de abstinência neonatal
Danazol	Efeito androgênico sobre o feto feminino
Barbitúrico	Cardiopatia congênita, fissura palatina, extremidades encurtadas
Corticosteroide	Fenda palatina, insuficiência adreno cortical
Clomifeno	Distúrbios do tubo neural, gemelaridade múltipla

Indometacina	Fechamento precoce do ducto arterial, hipertensão pulmonar
Amiodarona	Bradycardia fetal, disfunção tireoidiana
Sulfonamidas	Kernicteros
Codeína	Síndrome de abstinência neonatal, depressão respiratória
Cloranfenicol	Alteração da sucção e respiração, vômitos, distensão abdominal
Diuréticos tiazídicos	Trombocitopenia
Dipirona	Agranulocitose (evitar no 1º e 3º trimestre)
Ácido acetil salicílico	Fechamento precoce do ducto arterial, hemorragia pré-natal (evitar no 3º trimestre)
Cloroquina	Corioretinite, surdez
Nifedipina	Alterações esqueléticas e de extremidades
Altas doses de vitamina E	Hidrocefalia, fenda palatina
Opiáceos (elixir paregórico)	Depressão respiratória
Fenotiazida	Hipertonicidade, agitação
Nitrofurantoína	Predisposição à anemia hemolítica no 3º trimestre
Reserpina	Depressão respiratória
Metronidazol	Mutagênico em bactérias e carcinogênico
Metildopa	Microcefalia
Clorpromazina	Alterações dos reflexos, efeitos extrapiramidais
Captopril	Microcefalia, hipoplasia dos ossos do crânio
Carbamazepina	Cardiopatía congênita, alterações musculoesqueléticas
Aminofilina	Taquicardia, agitação, irritabilidade
Tiabendazol	Hepatotoxicidade neonatal (evitar no 3º trimestre)
Antilipemiantes do grupo das estatinas	Tanto o colesterol como seus produtos são essenciais no desenvolvimento embriofetal; portanto, inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, são contraindicados na gravidez

FONTE: Ministério da Saúde, 2000 (78)