

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Tópicos básicos em
medicina fetal

Conceição Aparecida Dornelas
Paulo Roberto Carvalho de Almeida
Nayanna de Oliveira Ramos Melo
Matheus de Sousa Silva
Francisca Letícia Teixeira da Silva
Weslei Pires Lima



ANOMALIAS CONGÊNITAS

Tópicos básicos em medicina fetal



Presidente da República

Luiz Inácio Lula da Silva

Ministro da Educação

Camilo Sobreira de Santana



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC

Reitor

Prof. Custódio Luís Silva de Almeida

Vice-Reitora

Prof.^a Diana Cristina Silva de Azevedo

Pró-Reitor de Planejamento e Administração

Prof. João Guilherme Nogueira Matias



IMPrensa UNIVERSITÁRIA

Diretor

Francisco Charles Rocha e Silva Ribeiro

CONSELHO EDITORIAL DA UFC

Presidente

Prof. Paulo Elpídio de Menezes Neto

Conselheiros

Joaquim Melo de Albuquerque

José Edmar da Silva Ribeiro

Felipe Ferreira da Silva

Maria Pinheiro Pessoa de Andrade

Prof.^a Ana Fátima Carvalho Fernandes

Prof. Guilherme Diniz Irffi

Prof. Paulo Rogério Faustino Matos

Prof.^a Sueli Maria de Araújo Cavalcante

Conceição Aparecida Dornelas
Paulo Roberto Carvalho de Almeida
Nayanna de Oliveira Ramos Melo
Matheus de Sousa Silva
Francisca Letícia Teixeira da Silva
Weslei Pires Lima

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Tópicos básicos em medicina fetal



Fortaleza
2024

Anomalias Congênicas: tópicos básicos em medicina fetal

Copyright © 2024 by Conceição Aparecida Dornelas, Paulo Roberto Carvalho de Almeida, Nayanna de Oliveira Ramos Melo, Matheus de Sousa Silva, Francisca Letícia Teixeira da Silva, Wesley Pires Lima.

Todos os direitos reservados

PUBLICADO NO BRASIL / PUBLISHED IN BRAZIL

Imprensa Universitária – Universidade Federal do Ceará
Av. da Universidade, 2932, fundos – Benfica – Fortaleza – Ceará

Coordenação editorial

Ivanaldo Maciel de Lima

Revisão de texto

Alana Kercia Barros

Normalização bibliográfica

Marilzete Melo Nascimento

Programação visual

Frank Bezerra

Diagramação

Frank Bezerra

Capa

Heron Cruz



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Imprensa Universitária – Universidade Federal do Ceará

D713a Dornelas, Conceição Aparecida.
Anomalias congênicas [livro eletrônico] : tópicos básicos em medicina fetal /
Conceição Aparecida Dornelas *et al.* - Fortaleza: Imprensa Universitária, 2024.
14.154 Kb. : il. color. ; PDF.

ISBN: 978-85-7485-502-8

1. Anomalias congênicas. 2. Malformações fetais. 3. Diagnóstico pré-natal. I. Dornelas, Conceição Aparecida. II. Almeida, Paulo Roberto Carvalho de. III. Melo, Nayanna de Oliveira Ramos. IV. Silva, Matheus de Sousa, V. Silva, Francisca Letícia Teixeira da. VI. Lima, Wesley Pires. VII. Título.

CDD 616

Elaborada por: Marilzete Melo Nascimento – CRB 3/1135

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
DEFINIÇÕES	9
PATOGENIA	10
CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA DAS ANOMALIAS CONGÊNTAS	12
CAUSAS DE ANOMALIAS	22
IDENTIFICAÇÃO DAS ANOMALIAS CONGÊNTAS	35
Semiologia	35
Anamnese para diagnóstico de anomalias	35
Exame físico para anomalias congêntas	37
RECURSOS CLÍNICOS E INSTRUMENTOS PARA DIAGNÓSTICO DE ANOMALIAS CONGÊNTAS NO RECÉM-NADO	50
ANOMALIAS FETAIS	53
Anencefalia	53
Encefalocele	60
Mielomenigocele	60

Holoprosencefalia	65
Gemeleridade Imperfeita	67
Duplicação Facial	71
Nanismo	80
Narinas Supranumerárias	84
Sirenomelia	87
Síndrome de Prune Belly	91
Gastrosquise	96
Anomalias fetais fatais e complexas	100
REFERÊNCIAS	106
AUTORES	117

APRESENTAÇÃO

Este *e-book* surgiu da necessidade de uma sistematização de conteúdos para instrumentalizar alunos a cursar uma disciplina optativa compacta de 40 horas a ser ministrada em duas semanas em um turno da manhã, destinada a alunos de Medicina que estejam cursando a partir do 5º semestre.

As anomalias congênitas (AC) são um grupo de alterações estruturais ou funcionais que ocorrem durante a vida intrauterina e que podem ser detectadas antes, durante ou após o nascimento. No Brasil estudos mostraram que as AC são responsáveis por 1/3 das mortes infantis; desta forma é preciso preparar futuros médicos não apenas para reconhecê-las e diagnosticá-las como para investigar seus fatores de risco e contribuir na orientação de futuras mães, visando à redução desta morbimortalidade.

Dentre os objetivos propostos para a criação da disciplina e de seu e-book estão os de situar o impacto da anomalia fetal na mortalidade infantil; discriminar a patogenia e as causas genéticas ambientais, econômicas e culturais das anomalias fetais em nosso meio e analisar o papel do médico em cada um desses contextos como agente responsável para modificar essa realidade; conhecer e analisar parâmetros com as principais médias antropométricas semióticas em anomalias fetais no primeiro exame físico; identificar os fatores de risco familiar e gestacional para anomalias fetais; enumerar e praticar manobras de rotina de exames fenotípicos e morfológicos e principais exames complementares nas diferentes semanas gestacionais e período neonatal e conhecer as principais anomalias fetais na ectoscopia.

Para cumprir esses objetivos, propomos protagonismo ativo dos alunos para desenvolvimento de habilidades em prope-dêutica médica para investigação semiótica, aconselhamento materno e identificação de fatores de risco para anomalias fetais.

ANOMALIAS CONGÊNITAS: TÓPICOS BÁSICOS EM MEDICINA FETAL

EMENTA:

ANOMALIAS CONGÊNITAS: verificar o título da disciplina

CONCEITO E DEFINIÇÃO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS

PATOGENIA

CLASSIFICAÇÕES E NOMENCLATURA

Classificação: quanto ao número; quanto à morbidade/repercussão clínica; quanto à fisiopatogenia (malformação, deformidade, disrupção ou ruptura, displasia); quanto à embriogênese (defeito de campo politópico, sequências, síndrome e associação); quanto à possibilidade de associação de anomalia (complexos malformativos ou sequências malformativas, síndromes malformativas); quanto à Classificação Estatística Internacional de Doenças.

CAUSAS DE ANOMALIAS

Causas genéticas; causas ambientais (substâncias teratogênicas); agentes infecciosos; radiação; *diabetes mellitus* gestacional.

IDENTIFICAÇÃO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS

O primeiro exame físico completo (antropometria, semiologia, manobras de rotina específica do período neonatal, outras etapas); abordagem básica relacionada ao recém-nascido com anomalia congênita (história gestacional - história familiar - exame do fenótipo morfológico - exames complementares, recomendações).

APRESENTAÇÃO DE ACERVO - DEPARTAMENTO DE
PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL - FACULDADE DE MEDI-
CINA - UFC

DEFINIÇÕES

Anomalia é algo diferente do que é normal ou esperado sem qualquer conotação etiopatogênica. Congênito é o que está “presente ao nascimento, ainda que não necessariamente diagnosticado”. Anomalias fetais referem-se a condições incomuns ou inesperadas no desenvolvimento de um feto durante a gravidez. Anomalias fetais também podem ser conhecidas como anomalias congênicas (WHO, 2022).

Estima-se que 240 mil recém-nascidos morrem em todo o mundo dentro de 28 dias após o nascimento, a cada ano, devido a anomalias congênicas. Anomalias congênicas causam mais de 170 mil mortes de crianças com idades entre 1 mês e 5 anos e podem contribuir para incapacidades de longo prazo, o que afeta significativamente os indivíduos, as famílias, os sistemas de saúde e as sociedades. Os dados mostram que nove em cada dez crianças nascidas com uma anomalia congênita grave estão em países de baixa e média renda (WHO, 2022).

TIPOS DE ANOMALIAS FETAIS

Existem duas categorias gerais de anomalias fetais, que se manifestam **isoladamente**:

1. ANOMALIAS ESTRUTURAIS afetam partes do corpo do feto em desenvolvimento, tais como coração, pulmões, rins, membros ou características faciais;

2. ANOMALIAS FUNCIONAIS afetam o funcionamento de uma parte do corpo ou sistema, como o cérebro, o sistema nervoso ou a percepção sensorial;

ou de forma associada:

3. ANOMALIAS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS: algumas anomalias fetais podem afetar tanto a estrutura quanto a função do feto.

PATOGENIA

A patogenia das anomalias fetais se apoia em dois princípios (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

I - O momento do insulto teratogênico

II - A interação entre o teratógeno ambiental e os defeitos genéticos intrínsecos

I - O MOMENTO DO INSULTO TERATOGENICO

Dependendo do tempo de ocorrência:

a. Embrionária (até 9 semanas)

b. Fetal (de 9 semanas até o nascimento)

O PERÍODO EMBRIONÁRIO

Inicial: as primeiras 3 semanas após a fertilização. Um estímulo neste período pode levar à morte do embrião, ao aborto ou à sua recuperação com normalidade.

Entre a 3ª e a 9ª semana: extrema suscetibilidade à teratogênese. O pico está entre a 4ª e a 5ª semana, quando os órgãos estão sendo formados a partir de células germinativas (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

PERÍODO FETAL

Após a organogênese. Ocorre pelo crescimento adicional e pela maturação dos órgãos com redução da suscetibilidade aos teratógenos. Entretanto o feto está suscetível ao retardo do crescimento ou lesão dos órgãos formados, ou seja, o mesmo agente pode produzir malformações em um ou outro período gestacional, dependendo do momento em que ocorra a inserção do fator teratogênico (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

II - INTERAÇÃO ENTRE O TERATÓGENO AMBIENTAL E OS DEFEITOS GENÉTICOS INTRÍNSECOS

A interação entre causas genéticas e ambientais de anomalias é demonstrada pelo fato de que os teratógenos geralmente atuam em vias de sinalização nas quais mutações já foram descritas como causas das mesmas anomalias (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

Exemplos:

a. Ciclopamida (inibe a sinalização de genes Hedgehog no embrião) – ovelhas comendo vegetal ciclopamina geram cordeiros com anomalias craniofaciais (holoprosencefalia e ciclopia); fetos com holoprosencefalia tem mutações do gene Hedgehog.

b. Ácido valproico (anticonvulsivante e estabilizador de humor) – pode alterar a expressão de família de fatores de transcrição de proteínas homeobox (HOX) relacionadas ao membros, vértebras e estrutura faciais.

c. Derivados da vitamina A (retinol) (ácido all-trans-retinoico importante para o desenvolvimento e a diferenciação normais) – sua **ausência** na embriogênese origina anomalias nos olhos, sistema geniturinário, cardiovascular, diafragma, coração e pulmões; seu excesso pode levar à embriopatia por ácido valproico (anomalias do SNC, cardíacas, craniais, como fenda palatina ou fissura labial) (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS

CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO NÚMERO

As malformações quanto ao número podem ocorrer isoladas ou associadas. É considerada isolada quando há somente uma anomalia decorrente de um evento desencadeante sem vinculação com outros mecanismos que não seja o responsável pela anomalia (Sadler, 2016).

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À MORBIDADE/REPERCUSSÃO CLÍNICA

A classificação das anomalias congênicas perpassa pela divisão entre anomalias maiores e menores. As maiores são malformações graves dos aspectos anatômicos, funcionais e estéticos que podem trazer repercussões clínicas fatais ao paciente, por exemplo: defeito do tubo neural, cardiopatias congênicas, defeitos de membros que necessitam de assistência médica. É facilmente detectável ao nascimento ou por exame de imagem durante a gestação devido à sua interferência funcional e estética (Mendes *et al.*, 2018).

Já as malformações menores são erros de morfogênese que acarretam modificações fenotípicas recorrentes na população e comumente não ameaçam a expectativa de vida do paciente, a exemplo da microtia, das pequenas fissuras palpebrais e das pigmentações pequenas puntiformes na pele. No entanto, em algumas situações, quando há concomitância de três ou mais malformações menores, estas podem estar associadas a anomalias maiores, sendo a presença de anomalia menor um possível indicativo de anomalia maior (Sadler, 2016).

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À FISIOPATOLOGIA

Tipos de anomalias de acordo com o início da lesão podem ser: malformações, disrupções ou rupturas, deformações ou deformidades, e displasias (Sadler, 2016).

MALFORMAÇÕES:

São defeitos morfológicos de um órgão, uma parte dele, ou uma região anatômica maior do organismo que foram resultado de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal (Moore; Persaud; Torchia, 2016), isto é, são anomalias que ocorrem durante a organogênese (fase embriológica). Podem resultar na ausência completa da estrutura ou em alterações aberrantes de sua constituição. Geralmente, acontecem entre a terceira e a oitava semana de gestação, época mais sensível à indução de defeitos congênitos (Sadler, 2016). Exemplo dessas anomalias são as alterações cromossômicas.

DISRUPÇÕES:

São também defeitos morfológicos que comprometem um órgão, parte dele, ou região anatômica maior, mas se diferenciam das malformações devido a desarranjarem ou interferirem em estruturas já formadas (Sadler, 2016).

Resultam da destruição secundária de um órgão ou região cujo desenvolvimento era normal. Em contraste com as malformações, surgem a partir de um distúrbio extrínseco na morfogênese. É o caso dos defeitos causados por bandas amnióticas, como fendas labiais e amputação de dedos das mãos e dos pés, ou da exposição a fármacos ou vírus teratogênicos. As disrupções não são herdadas, mas fatores genéticos as podem predispor.

DEFORMAÇÕES:

São produto de forças mecânicas que moldam o formato de parte do corpo por tempo prolongado. Trata-se de um distúrbio extrínseco do desenvolvimento. É o caso do pé torto congênito resultante de compressão intrauterina por oligodrâmnio (pouco líquido amniótico). Geralmente envolvem o sistema musculoesquelético e podem ser revertidas após o nascimento (Moore; Persaud; Torchia, 2016).

DISPLASIAS:

São resultado de organizações celulares e tissulares anormais na arquitetura e configuração dos tecidos de parte do embrião. Têm causas inespecíficas e acometem mais de um órgão. Em outras palavras, compreendem todas as anomalias relacionadas à histogênese. Podem ser exemplificadas pela displasia ectodérmica congênita, que comprometem tecidos derivados do ectoderma (Sadler, 2016).

QUANTO À EMBRIOGÊNESE

Quase sempre são defeito de campo.

Campos do desenvolvimento: região do embrião que responde como uma unidade coordenada e resulta em estruturas anatômicas complexas ou múltiplas. Quando associadas e patogenicamente relacionadas temos:

Campo monotópico - estruturas anatômicas contíguas;

Campo politópico - estruturas distantes.

Com relação a fetos com anomalias múltiplas, deve-se designar a causa e a patogênese destas anomalias.

Quando associadas e patogenicamente relacionadas temos:

DEFEITO DO CAMPO POLITÓPICO - é um padrão de anomalias derivado da perturbação de um único campo do

desenvolvimento, estas constituem a maioria das anomalias múltiplas associadas.

→ UMA SEQUÊNCIA é um padrão de múltiplas anomalias derivadas de um único defeito estrutural ou fator mecânico conhecido ou presumido (disrupção, deformidade ou displasia). Exemplo: Sequência de oligodrâmnios ou de Potter - o oligodrâmnio pode ser resultante de várias causas maternas, placentárias ou fetais, não relacionadas (como hipertensão materna, toxemia e agenesia renal do feto). A compressão fetal associada ao oligodrâmnio pode resultar em alterações compressivas no feto (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

→ UMA SÍNDROME é um padrão de múltiplas anomalias tidas como patogeneticamente relacionadas e não reconhecidas como representantes de uma sequência ou de um defeito de campo politópico. Ao contrário da sequência, não pode ser explicada na base de um único defeito desencadeante. Geralmente é desencadeada por uma infecção viral ou anomalias cromossômicas que afetam simultaneamente vários tecidos (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

→ UMA ASSOCIAÇÃO é sinônimo de sintropia; é uma ocorrência não casual de duas ou mais anomalias em dois ou mais indivíduos sem representar um defeito de um campo politópico, sequência ou síndrome.

Algumas considerações...

→ Enquanto SEQUÊNCIA é um conceito patogenético e não causal, uma SÍNDROME implica frequentemente uma causa única, por exemplo, a trissomia do 21 (síndrome de Down). Entretanto, em ambos os casos, o padrão de anomalia é conhecido e considerado como patogeneticamente relacionado.

→ No caso de uma SEQUÊNCIA, o fator iniciador primário e a cascata de complicações secundárias do desenvolvimento são reconhecidos. Como dito anteriormente, SEQUÊNCIA de Potter, atribuída ao oligodrâmnio, resulta de

uma agenesia renal ou perda de líquido amniótico (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

→ Uma ASSOCIAÇÃO, ao contrário, refere-se a defeitos com uma relação estatística, mas não patogênica ou causal, com uma ou mais sequências.

SÍNDROME ou defeitos de campo podem constituir uma ASSOCIAÇÃO.

POSSIBILIDADE DE ASSOCIAÇÃO DE ANOMALIAS (COMPLEXOS MALFORMATIVOS OU SEQUÊNCIAS MALFORMATIVAS, SÍNDROMES MALFORMATIVAS)

Ainda sobre a classificação das anomalias congênitas, quanto à possibilidade de associação das anomalias, pode-se classificar as anomalias congênitas em complexos, sequências e síndromes malformativas.

→ Os complexos ou sequências malformativas dizem respeito às anomalias congênitas devidas a um mesmo defeito na embriogênese. Exemplo disso é o complexo malformativo de Potter, já citado, devido à agenesia renal, displasia renal multicística ou outro acometimento renal que leve à insuficiência renal fetal, com conseqüente depleção do líquido amniótico (oligodrâmio), hipoplasia pulmonar (devido à compressão do diafragma e redução da cavidade pleural) e compressão do feto com alterações faciais e de membros típicas (fácies de Potter). Observe-se a plêiade de marcos sindrômicos derivados de uma mesma malformação. Outro exemplo são as holoprosencefalias, para cuja etiologia cursam causas de natureza ambiental, cromossômica, genética e familiar. Outros exemplos são a extrofia da bexiga, extrofia da cloaca e fechamento do tubo neural (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

→ Já síndromes malformativas, por sua vez, abrangem malformações resultantes de diversos defeitos de embriogênese. Têm pior prognóstico e tratamento mais difícil. Em certos casos, pode ser mesmo difícil avaliar a tomada de medidas

desgastantes com fito de prolongar a vida desses recém-nascidos. É exemplo a síndrome de Edwards (trissomia do 18) (Kummar; Abbas; Aster, 2020).

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS

A Organização Mundial da Saúde publica a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), a qual objetiva padronizar a codificação das doenças e dos problemas relacionados à saúde. Em constante atualização e sendo mundialmente referendado, o CID está na 11ª edição (Brasil, 2022; São Paulo, 2012).

Na edição atual, o capítulo XX versa sobre anomalias do desenvolvimento dividindo-as em subcategorias que contemplam as anomalias estruturais de desenvolvimento que afetam principalmente um sistema do corpo. Podem ser representadas pela anencefalia e pela cefalocele, que afetam o sistema nervoso, as múltiplas anomalias do desenvolvimento ou síndromes, que tem a síndrome de Joubert como exemplo, as anomalias cromossômicas, excluindo o gene mutado, que podem ser representadas pela trissomia do 21 e do 13, e as condições com distúrbios do desenvolvimento intelectual como uma característica relevante, como a síndrome de Angelman. Além dessa seção, há um agrupamento residual de doenças intitulado “Anomalias do desenvolvimento não identificadas e não especificadas” (Brasil, 2022; São Paulo, 2012).

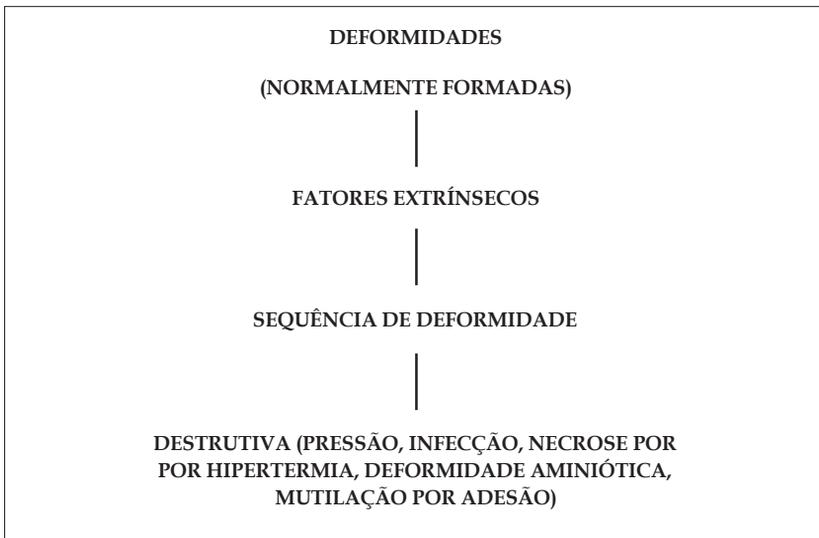
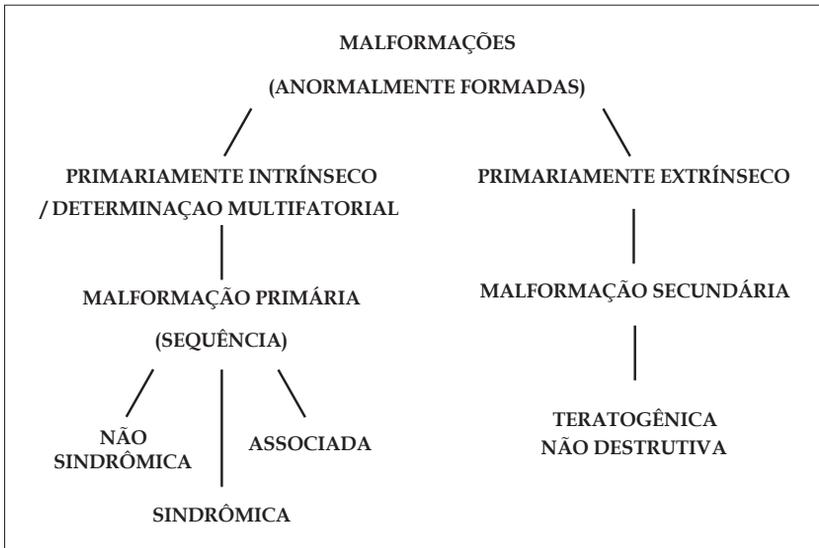
Vale salientar que há presença de outras anomalias congênicas em seções relacionadas a malformações de um determinado sistema, uma vez que estas foram consideradas na época como pertencentes a doenças restritas àquele sistema. Isso ocorre devido à presença de diversos diagnósticos compilados e à frequente atualização do banco de dados do CID. (Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f258484393>. Acesso em: 19 set. 2022.)

	Anomalias congênitas	Código CID-11
1	Anencefalia	LA00
2	Cefalocele	LA01
3	Espinha bífida	LA02
4	Malformação de Arnold-Chiari tipo II	LA03
5	Hidrocefalia congênita	LA04
6	Microcefalia	LA05.0
7	Microftalmia / buftalmia / microftalmia congênita	LA10
8	Esclera azul	LA11.0
9	Aniridia	LA11.3
10	Coloboma de íris	LA11.4
11	Opacidade congênita da córnea	LA11.5
12	Glaucoma congênito	9C61.40
13	Microtia /anotia /aplasia do canal auditivo	LA22.0
14	Fenda palatina	LA42
15	Lábio leporino	LA40

16	Traqueomalacia congênita	LA72
17	Agenesia ou aplasia ou ausência do pulmão	LA75.1
18	Transposição de grandes vasos	LA85.1
19	Tetralogia de Fallot (estenose ou atresia pulmonar + dextroposição da aorta + comunicação IV + hipertrofia do ventrículo D)	LA88.2
20	Defeito do septo ventricular	LA88.4
21	Atresia / estenose congênita da válvula tricúspide	LA89.1
22	Atresia / estenose congênita da válvula mitral	LA89.2
23	Síndrome do coração esquerdo hipoplásico	LA89.3
24	Ducto arterioso patente	LA8B.4
25	Anomalia congênita do septo atrial	LA8E
26	Onfalocele	LB01
27	Gastrosquise	LB02
28	Atresia do esôfago	LB12.1
29	Atresia / estenose do intestino delgado	LB15.1
30	Malformações anorretais	LB17.0

31	Criptorquidia ou testículo equitópico ou não descido	LB52
32	Hipospadia do testículo ou escroto	LB53
33	Extrofia da bexiga urinária	LB31.3
34	Deformidade em varo congênita dos pés	LB98.0
35	Polidatílias	LB78
36	Síndrome de prune belly	LD2F.10
37	Síndrome de Down	LD40.0
38	Síndrome de Patau / Trissomia 13	LD40.1
39	Síndrome de Edwards / Trissomia 18	LD40.2
40	Hérnia diafragmática congênita	LB00.0

ANOMALIAS FETAIS



Fonte: Adaptado de Gilbert-Barness e Debich-Spicer (2005, p. 166).

CAUSAS DE ANOMALIAS

Anomalias fetais podem ocorrer em qualquer estágio durante a gravidez, e acredita-se que sejam o resultado de vários fatores, entretanto podem ser agrupadas em três categorias: genéticas, ambientais e multifatoriais. Embora seja difícil identificar a causa, na maioria dos casos, há fatores que aumentam a chance de sua ocorrência.

A baixa renda pode ser um determinante indireto de anomalias congênitas, com maior frequência entre famílias e países em desenvolvimento. Estima-se que cerca de 94% dos defeitos congênitos graves ocorram por um determinante indireto em países de baixa e média renda. Esse risco mais alto está relacionado a uma possível falta de acesso a alimentos suficientes para mulheres grávidas, uma maior exposição a fatores como infecção e álcool ou dificuldade no acesso a cuidados de saúde (WHO, 2022).

Outros fatores de risco incluem etnia, idade materna aumentada, doenças maternas como diabetes, história familiar de anomalias congênitas, infecções virais e parasitárias durante a gravidez, medicamentos, abuso de álcool ou drogas, tabagismo, radiação e exposição a agentes químicos na gravidez.

CONSANGUINIDADE

Na genética clínica, chama-se a relação por casamento entre primos de primeiro e segundo grau. O casamento consanguíneo é mais comum no Oriente Médio e entre as populações islâmicas. O casamento consanguíneo pode causar a transferência de dois mecanismos defeituosos recessivos, um da mãe e outro do pai, para a prole, o que pode ocasionar o aparecimento de anomalias congênitas (Kamal, 2020).

Em muitas regiões da Ásia e da África, os casamentos consanguíneos representam atualmente cerca de 20 a 50% de todas as uniões, e observações preliminares indicam que os migrantes dessas áreas continuam a contrair casamentos com parentes próximos quando residem na América do Norte e na Europa Ocidental (Bennett *et al.*, 2021).

Em casais sem distúrbios genéticos conhecidos na família, há um risco adicional de 1,7% a 2,8% de defeitos congênitos em filhos de primos de primeiro grau acima do risco geral da população. Ainda assim, o histórico médico familiar de 3 a 4 gerações é uma importante ferramenta de avaliação para casais consanguíneos (Bennett *et al.*, 2021).

Com o crescente reconhecimento de fatores de risco monogênicos para doenças comuns, como câncer e doenças cardiovasculares, o aconselhamento genético para casais consanguíneos e seus filhos deve incluir a avaliação das condições de início na idade adulta, levando em consideração os riscos reprodutivos potenciais da homozigose de variantes patogênicas associadas a câncer e doenças cardiovasculares (Bennett *et al.*, 2021).

Variantes patogênicas homozigóticas em genes tipicamente considerados autossômicos dominantes podem apresentar fenótipos mais graves. Exemplos incluem cardiomiopatia pediátrica com ALPK3, deficiência de reparo com genes da síndrome de Lynch e anemia de Fanconi com BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2 e RAD51C (Bennett *et al.*, 2021).

Avanços na tecnologia podem melhorar a detecção de doenças autossômicas recessivas, como a utilização de painéis de triagem com base em técnicas de sequenciamento que melhoram a detecção de uma condição autossômica recessiva.

O *microarray* cromossômico é usado na avaliação de achados anormais de ultrassom e na avaliação genética de crianças com deficiência intelectual, autismo ou anomalias congênitas múltiplas. As plataformas de *microarray* SNP (*single nucleotide polymorphisms*) podem identificar longos trechos de homozigose indicativos de consanguinidade.

O *microarray* cromossômico SNP é usado rotineiramente na avaliação de achados anormais de ultrassom e na avaliação genética de crianças com deficiência intelectual, autismo ou anomalias congênitas múltiplas (Bennett *et al.*, 2021).

CAUSAS GENÉTICAS

Os distúrbios genéticos ocorrem quando um dano nos genes causa uma anormalidade estrutural ou funcional. Em cada célula, existem 46 cromossomos, encontrados em 23 pares. Metade dos cromossomos são transmitidos pela mãe e metade pelo pai. Esses cromossomos carregam os genes.

Convidamos os leitores para uma visita a: Gene Reviews (Adam *et al.*, 1993-2023). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

Alguns distúrbios genéticos são hereditários, o que significa que a mudança genética é transmitida pelos pais. Outras alterações genéticas podem acontecer pela primeira vez no feto.

Fatores de risco de um feto apresentar distúrbio genético:

- História familiar de uma doença genética
- Filho anterior com doença genética
- Um dos pais tem uma anomalia cromossômica
- Idade materna avançada (35 ou mais)
- Idade paterna avançada (40 ou mais)
- Múltiplos abortos ou natimortos anteriores

As causas genéticas de defeitos congênitos podem ser: anormalidades cromossômicas, defeitos de um único gene e influências multifatoriais.

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS

A composição genética é determinada na concepção. As causas genéticas ocorrem nesse momento. Nos embriões e fetos que são levados a termo, podemos ter como principais anormali-

dades cromossômicas trissomia 21 (Síndrome de Down), trissomia 13 (Síndrome de Patau) e trissomia 18 (Síndrome de Edwards) (Lobo; Zhaurova, 2008).

DEFEITOS DE UM ÚNICO GENE

Ao contrário das anormalidades cromossômicas, os defeitos de um único gene geralmente são herdados. A fenilcetonúria por exemplo, é uma condição hereditária causada pelo mau funcionamento da enzima fenilalanina hidroxilase, que decompõe o aminoácido fenilalanina. Como essa enzima é codificada pelo gene PAH no cromossomo 12, é classificada como defeito de um único gene. Grande parte de defeitos de um único gene são prevalentes e variáveis entre diferentes grupos raciais. Por exemplo, a anemia falciforme é mais comum entre pessoas de ascendência africana, indiana e mediterrânea, enquanto as doenças de Tay-Sachs e Sandhoff ocorrem com mais frequência entre judeus (Lobo; Zhaurova, 2008).

INFLUÊNCIAS MULTIFATORIAIS

Em certos casos, uma combinação de mutações genéticas e teratógenos (ambientais) leva ao desenvolvimento de defeitos congênitos multifatoriais. A deficiência de folato parece desempenhar um papel em várias malformações do tubo neural, mas as causas cumulativas de tais malformações e sua contribuição relativa são bastante complexas. Defeitos do tubo neural também têm sido associados à trissomia 18, numerosas mutações nos genes necessários para o desenvolvimento do sistema nervoso e exposição a certos medicamentos para epilepsia (Lobo; Zhaurova, 2008).

Das diferentes formas de defeitos do tubo neural, a anencefalia é sem dúvida a mais grave. A espinha bífida é menos grave, com o tubo neural caracterizado por uma série de deformidades que estão associadas ao fechamento incompleto da medula espinhal no vigésimo oitavo dia de desenvolvimento.

A medula espinhal exposta e os tecidos circundantes geralmente são selados cirurgicamente logo após o nascimento, mas os efeitos neurológicos, incluindo paralisia parcial e perda do controle da bexiga, geralmente duram a vida toda (Lobo; Zhaurova, 2008).

CAUSAS INFECTOCONTAGIOSAS

A exposição *in utero* a agentes teratogênicos e a infecção são as duas causas mais importantes de anomalias adquiridas não genéticas que se apresentam ao nascimento (WHO, 2020).

Entre as infecciosas, as mais comuns, que devem ser objeto de investigação no pré-natal são toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus, HIV, entre outras (WHO, 2020).

Convidamos os leitores para uma visita ao livro: *Birth defects surveillance: quick reference handbook of selected congenital anomalies and infections*. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338485/9789240015418-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma doença cosmopolita causada por um parasita intracelular, o *Toxoplasma gondii*, que afeta um terço da população mundial. Em gestantes, a infecção costuma ser assintomática, mas pode ser detectada por meio de testes sorológicos.

Embora o diagnóstico pré-natal da TC esteja disponível, e apesar das lesões fetais poderem ser graves, é uma doença negligenciada na maioria dos países. No entanto, lesões oculares podem-se desenvolver mais tarde. A evolução da toxoplasmose congênita deve ser considerada a longo prazo. As manifestações da TC são polimórficas, variando de morte fetal, danos neurológicos e oculares graves até a ausência de quaisquer sinais clínicos (Peyron *et al.*, 2019).

Anomalias de natureza neurológica podem ocorrer frequentemente, tais como hidrocefalia, agenesia do corpo

caloso, calcificação cerebral, microcefalia, retardo do crescimento intrauterino e hidropisia fetal. O quadro histológico é de vasculite, e os trofozoítos tendem a se instalar no cérebro e nos olhos. Eles formam uma lesão infecciosa granulomatosa no cérebro e suas membranas.

Pode ocorrer microcefalia específica da toxoplasmose congênita, calcificações cerebrais, hidrocefalia e coriorretinite. Os olhos são os mais comumente afetados, nos quais podem ser detectadas alterações na distribuição do pigmento de melanina na úvea e retinite edematosa amarelo-esbranquiçada na retina, bem como microftalmia e atrofia do nervo óptico.

A surdez pode acometer o ouvido interno. Músculos esqueléticos e infecções miocárdicas estão frequentemente envolvidos. Pneumonite moderada emulando pneumonia viral pode ser detectada nos pulmões. O fígado geralmente aumenta de tamanho e pode apresentar alterações patológicas como estase biliar, hematopoiese extramedular, calcificação distrófica e fibrose portal. O tecido linfóide com esplenomegalia e adenopatia podem ser observados (Demirtas, 2020).

Rubéola

O vírus da rubéola é um togavírus do gênero *Rubivirus*, transmitido através de gotículas expelidas das secreções respiratórias de infectados. O vírus pode infectar a placenta e o feto, causando malformações como a tríade clássica de deficiência auditiva, cardiopatias congênitas (estenose de ramo da artéria pulmonar e persistência do canal arterial) e anomalias oculares como catarata, retinopatia pigmentar, coriorretinite, entre outras anomalias. Sinais clínicos adicionais incluem púrpura cutânea, esplenomegalia, microcefalia, atraso no desenvolvimento, meningoencefalite, baixo peso ao nascer, doença óssea radiolúcida e icterícia dentro de 24 horas após o nascimento (WHO, 2020).

O risco de malformação congênita é baixo após 17 semanas de vida intrauterina. Pensa-se que os mecanismos de resposta imune (imunoglobulinas como IgM, IgG e IgA, células T, células Natural Killer e interferons) aparecem durante a segunda metade da gravidez (Demirtas, 2020).

Parvovirose

A infecção fetal por parvovírus B19 causa anemia, em razão do tropismo do vírus por células eritroides devido ao seu receptor celular, antígeno P de eritrócito. Ocorre hidropisia e perda gestacional (Schulert; Walsh; Weitkamp, 2011). O feto pode desenvolver anemia aplástica grave com a consequente hidropisia fetal.

Além de anemia, podem ocorrer trombocitopenia, leucopenia, transaminase elevada e bilirrubina aumentada. As infecções intrauterinas por parvovírus também podem causar anomalias no sistema nervoso central. Se o parvovírus B19 for diagnosticado durante a gravidez, é importante a monitorização fetal seriada por ultrassonografia Doppler para medir a velocidade do fluxo da artéria cerebral média fetal, a fim de avaliar a necessidade de transfusão sanguínea fetal intrauterina (Demirtas, 2020).

Citomegalovírus (Cmv)

O citomegalovírus (CMV) é da família *Herpesviridae*. A maioria das pessoas é infectada em algum momento da vida. O CMV é transmitido através do contato próximo de pessoa a pessoa, incluindo urina, saliva, transfusões de sangue, sêmen, secreção cervical e leite materno. A infecção congênita por citomegalovírus (CMV) ocorre quando o vírus atravessa a placenta.

O maior risco de infecção fetal está entre as mães que apresentam uma infecção durante o primeiro e segundo trimestres de gestação. Fetos podem apresentar restrição de crescimento, ascite / hidropisia, hepatoesplenomegalia, icterícia, petéquias,

hepatite, trombocitopenia, anemia, microcefalia, convulsões, coriorretinite e perda auditiva neurossensorial (WHO, 2020). A apoptose ativada durante a organogênese é o importante mecanismo que leva a malformações. O CMV é a causa infecciosa mais comum de perda auditiva neurossensorial. Anomalias de migração neuronal, leucomalácia periventricular cística temporal, septos intraventriculares occipitais, atrofia cerebral, disgenesia do corpo caloso e hipoplasia cerebelar são outros achados, relativamente incomuns. Existe uma predisposição às infecções por CMV pelos neurônios, oligodendróglia, micróglia / macrófagos e células-tronco / progenitoras neurais, especialmente astrócitos (Demirtas, 2020).

Varicela-Zóster

O herpesvírus humano-3 é também conhecido como vírus da varicela-zoster (VVZ). O VVZ pode causar varicela durante a infecção primária, tornando-se uma infecção latente. Em uma situação de queda da imunidade celular, pode ocorrer reativação viral, com possibilidade de manifestação clínica por meio do herpes-zóster. É amplamente aceito que a viremia materna leva à transmissão transplacentária com uma infecção fetal subsequente.

O DNA do VVZ pode ser detectado em vários órgãos fetais; o exame histológico da placenta demonstra granulomas e inflamação aguda. Acredita-se que o feto desenvolva infecção primária no útero, que é seguida de resolução e subsequente infecção dos gânglios da raiz dorsal. Isso resulta na destruição do tecido nervoso, o que pode ser responsável por alterações na desnervação do membro (WHO, 2020). A síndrome geralmente se apresenta com um desenvolvimento anormal do sistema musculoesquelético, padrão dermatomal de lesões cutâneas e disfunção segmentar dos sistemas nervoso somático e autônomo.

Se a infecção pelo vírus varicela-zoster ocorrer no meio do segundo ou terceiro trimestre, o sistema imunológico fetal pode

montar uma resposta ao organismo invasor, resultando tipicamente em uma infecção benigna. A embriopatia ocorre antes das 28 semanas. Na síndrome da varicela congênita, há frequência de ocorrência de diversas anomalias sistêmicas: lesões de pele; hipoplasia do membro; anormalidades do sistema nervoso, como atrofia cortical; microcefalia e retardo mental; anomalias oculares, como microftalmia; catarata ; coriorretinite; hipoplasia muscular, anormalidades gastrointestinais, geniturinárias e do sistema cardiovascular (Demirtas, 2020).

Zika Vírus

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivírus, um vírus RNA transmitido principalmente por mosquitos *Aedes*. A transmissão transplacentária, sexual e pela transfusão sanguínea do vírus foi documentada. Embora o vírus Zika tenha sido detectado no leite humano, a transmissão através da amamentação não foi demonstrada. O vírus prolifera nos tecidos cerebrais fetais e infecta as células neurais progenitoras, levando à falha de crescimento e morte das células neurais. Embora muito poucos casos de embriopatia por Zika sejam relatados, as anormalidades do SNC relacionadas ao vírus Zika são microcefalia, ventriculomegalia, calcificações cerebrais, ausência de corpo caloso e atrofia do cerebelo e do tronco cerebral (Demirtas, 2020).

Existem cinco características quase que exclusivas da infecção congênita por ZIKV: microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado e couro cabeludo redundante com rugas; córtex cerebral com calcificações subcorticais; cicatrizes maculares e manchas pigmentares focais da retina; contraturas congênitas de grandes articulações; hipertonia ou espasticidade acentuada e sintomas extrapiramidais.

Três características adicionais que parecem ser exclusivas da infecção congênita por ZIKV em comparação com outras infecções congênitas estabelecidas incluem paralisia do diafragma, hidrocefalia hipertensiva após microcefalia grave e

bexiga neurogênica. A infecção primária por ZIKV durante o primeiro e o início do segundo trimestre da gravidez é mais comumente relatada em fetos com desfechos adversos graves. A infecção no terceiro trimestre está associada a defeitos menos graves do cérebro e dos olhos (WHO, 2020).

Sífilis

A sífilis congênita, infecção bacteriana sexualmente transmissível causada pelo *Treponema pallidum*, é uma das doenças congênitas mais comuns em todo o mundo. O risco de transmissão transplacentária é alto. Após a infecção inicial, o *Treponema* se dissemina, resultando em invasão de tecidos maternos, incluindo o sistema nervoso central.

A bactéria atravessa a placenta, resultando em risco de transmissão para o feto em todas as fases da sífilis materna. As manifestações clínicas da sífilis congênita precoce podem incluir rinite, hepatoesplenomegalia, pústulas nas palmas das mãos e plantas dos pés, erupção cutânea com descamação, coriorretinite e coriorretinopatia pigmentar, glaucoma, catarata, ceratite intersticial, neurite óptica, periostite e desmineralização cortical das áreas de metáfise e diáfise de ossos longos, anemia e trombocitopenia (David *et al.*, 2022).

Os fetos que permanecem sem diagnóstico e sem tratamento podem progredir para sífilis congênita tardia, resultando em manifestações clínicas, tais como: nariz em sela, bossa frontal devido a periostite, espessamento tibial, inchaço das articulações, perfuração do palato duro, desenvolvimento dentário anormal (dentes de Hutchinson, molares de amora), ceratite intersticial, surdez neurológica e atrofia do nervo óptico (WHO, 2020).

HIV

Um estudo dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) descobriu que o risco de defeitos do tubo neural (defeitos congênitos do cérebro e da coluna vertebral) entre

gestações de mulheres diagnosticadas com HIV é semelhante ao da população geral dos EUA.

Álcool e anomalias fetais

O álcool é extremamente danoso para o feto, a ponto de existir uma classificação de transtorno do espectro alcoólico fetal, que representa uma série de deficiências físicas, mentais e comportamentais causadas pelo uso de álcool durante a gravidez ou exposição pré-natal ao álcool, que pode danificar o cérebro, dependendo da quantidade, tempo e frequência da exposição, bem como das predisposições genéticas do feto e da mãe.

Embora as anormalidades funcionais sejam as expressões comportamentais e cognitivas, os danos no SNC podem ser avaliados em três áreas: deficiências estruturais, neurológicas e funcionais. Na deficiência estrutural observam-se danos físicos. Podem incluir microcefalia de dois ou mais desvios padrão abaixo da média, ou outras anormalidades na estrutura cerebral (PAHO, 2020).

As deficiências neurológicas são causadas pela exposição pré-natal ao álcool, que causa danos neurológicos gerais ao sistema nervoso central, periférico ou autônomo. São expressos como epilepsia ou outros distúrbios convulsivos, ou sinais leves.

Os sinais suaves são deficiências neurológicas mais amplas e inespecíficas ou sintomas como habilidades motoras finas prejudicadas, perda auditiva neurosensorial, dificuldade na marcha, coordenação olho-mão deficiente ou disfunção da integração sensorial. Os prejuízos funcionais são déficits, atrasos ou anormalidades devido a essa exposição pré-natal ao álcool. (PAHO, 2020).

Diabetes gestacional e anomalias fetais

A etiologia do *diabetes mellitus* gestacional é complexa com a interação genético-ambiental. A análise de 183 lactentes de mães diabéticas entre 289.365 nascimentos com malformações confirma

que existe um padrão distinto de malformações no recém-nascido de diabética pré-gestacional: anencefalia, encefalocele, defeitos cardíacos específicos como transposição das grandes artérias, agenésia renal e anomalias vertebrais (Nasri *et al.*, 2018).

A hiperglicemia é um teratogênio importante, bem como seus subprodutos, tais como as cetonas, triglicerídeos e aminoácidos de cadeia ramificada. Lactato, piruvato e glicerol também têm um papel menor na teratogenicidade (Bhandari; Thada; Khattar, 2022).

O estresse oxidativo induzido por hiperglicemia e mecanismos de sinalização alterados de ácidos araquidônicos, prostaglandinas e outras alterações metabólicas resultam em anormalidades placentárias e hipóxia, levando à dismorfogênese. O tecido neural do embrião absorve glicose em concentração igual à do soro da mãe, resultando potencialmente em defeitos neurais observados em fetos nascidos de mães diabéticas mal controladas. Em um ambiente hiperglicêmico, há um aumento adicional na captação de glicose pelo tecido neural.

O NADPH utilizado na via do poliol diminui ainda mais a GSH (glutationa redutase). A GSH é necessária para a síntese de DNA e proteínas. A enzima gamaglutamilmisteína envolvida na produção de GSH é inibida pelo excesso de glicose. Então, a capacidade de reduzir e neutralizar as espécies reativas é diminuída, o que exacerba ainda mais o estresse oxidativo (Bhandari; Thada; Khattar, 2022).

O sistema nervoso central e o sistema cardiovascular são afetados principalmente, mas qualquer órgão pode ser afetado. Entre as anomalias do sistema nervoso central, foram observados defeitos do tubo neural, hidrocefalia, anencefalia, holoprosencefalia, microcefalia, disgenesia caudal, hidranencefalia. A longo prazo foram descritos retardo mental e comprometimento cognitivo. No sistema cardiovascular, as anomalias mais comuns são transposição de grandes vasos com ou sem defeitos do septo ventricular, além de hipoplasia do coração esquerdo, defeitos do septo atrial e ventricular, cardiomiopatia hipertrófica, coarctação da aorta, tetralogia de Fallot.

Entre outras malformações, a anormalidade da estrutura da orelha, juntamente com a perda auditiva, é a manifestação mais comum, seguida pela microssomia hemifacial, anomalias oculares e anomalias da coluna vertebral. Outros achados incluem hipoplasia femoral, agenesia renal, retardo de crescimento e macrosomia ao nascimento. Mais tarde na vida, a policitemia devido à hipóxia fetal estimulou a produção de eritropoietina, e a hiperbilirrubinemia subsequente é evidente (Bhandari; Thada; Khattar, 2022).

Anomalias fetais e medicamentos

Em 2011 um trabalho realizado sobre a evolução do conhecimento da teratogenicidade de medicamentos na gravidez humana concluiu que a falta de informações necessárias para avaliar a segurança dos tratamentos medicamentosos durante a gravidez humana é um grave problema de saúde pública. Alguns instrumentos governamentais públicos para consulta são atualizados e disponibilizados para consulta pública, tais como o órgão federal norte-americano responsável por essa matéria (FDA, 2022).

As categorias de uso na gravidez da FDA para cada medicamento podem ser encontradas (FDA, 2022). Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.

E ainda, para melhor conhecimento sobre instrumentos de consulta, visite o *link* para informações sobre fármacos e teratogênese (FEBRASGO, 2011). Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf.

IDENTIFICAÇÃO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS

SEMIOLOGIA

Na abordagem do recém-nascido, deve-se assinalar a importância da anamnese (informações gestacionais e história familiar) e do exame físico, não esquecendo a coleta de dados morfológicos e antropométricos (São Paulo, 2012).

ANAMNESE PARA DIAGNÓSTICO DE ANOMALIAS

No pré-natal, um protocolo para um diagnóstico precoce deve ser investigado (São Paulo, 2012):

- a) Doenças maternas crônicas, como hipertensão arterial, diabetes (anomalias do tubo neural, renais e cardiopatias congênitas), entre outras.
- b) Uso de fármacos como anti-hipertensivos, inibidores de enzima conversora de angiotensina II, agentes antineoplásicos tipo metotrexate, radioterapia, misoprostol. Investigar a cronologia e o potencial teratogênico dos fármacos durante a embriogênese, da 4^a semana ao fim da 7^a.
- c) Infecções e vacinas.
- d) História social.
- e) Consumo de álcool, tabagismo e cocaína.
- f) Estado nutricional, desnutrição e obesidade.
- g) Histórico de infertilidade e técnicas de reprodução assistida, história de abortamentos múltiplos espontâneos, medicamentos indutores de ovulação, fertilização *in vitro*.
- h) Gestação múltipla.

- i) Exames pré-natais, tais como ultrassonografia fetal, amniocentese e biópsia de vilosidades coriônicas, se necessário.
- j) *Screenings* laboratoriais de 1º e 2º trimestre.

No 1º trimestre, deve-se investigar translucência nucal e dosagens séricas de PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) e HCG, medido em subunidade β livre (β -hCG) ou total.

No 2º trimestre, dosagem sérica de α -fetoproteína, estriol não conjugado, β -hCG, inibina A, na detecção quádrupla. Baixa dosagem sérica de α -fetoproteína é vista nas aneuploidias, como na síndrome de Down, ao passo que altas dosagens podem indicar gestação múltipla, defeito de tubo neural (São Paulo, 2012).

Na trissomia do 21, os valores séricos de β -hCG se elevam, enquanto diminuem nas trissomias do 13 e 18.

- k) Qualidade e frequência de movimentos fetais: se rápidos, podem indicar convulsões, se lentos, sugerem miopatias congênicas (São Paulo, 2012).

Na história familiar deve-se investigar anomalias congênicas, consanguinidade dos pais, antecedentes de abortamentos, mortes neonatais e atraso do desenvolvimento de familiares.

É importante avaliar, na apresentação fetal durante o parto, APGAR, sofrimento fetal, convulsões, duração da cabeça no canal vaginal e anomalias uterinas como leiomioma, todos possíveis causas de compressão fetal, produtor de deformidades, como pé torto congênito e craniossinostose (São Paulo, 2012).

Deve-se informar aos pais desde a detecção da AC a condição do recém-nascido. Deve-se indicar a necessidade contínua do acompanhamento multiprofissional, pois algumas condições não se expressam no RN e evoluem tardiamente, com o comprometimento do desenvolvimento da criança, uma vez

que a estimulação precoce pode minorar sequelas em quadros mais graves. Em casos de óbitos, deve-se realizar a necropsia para tentar detectar o padrão da AC e dar um possível prognóstico familiar (São Paulo, 2012).

EXAME FÍSICO PARA ANOMALIAS CONGÊNITAS

O PRIMEIRO EXAME FÍSICO

O primeiro exame físico deve ser realizado nas primeiras 12 horas de vida do recém-nascido. Seguir a ordem de inspeção, ausculta, palpação e percussão. Dados antropométricos, semiológicos e manobras de rotina neonatal serão mensurados e comparados com parâmetros tabelados para fins de detectar aspectos que comprometam o processo de desenvolvimento do recém-nado (Brasil, 2014; São Paulo, 2012).

ANTROPOMETRIA

Os dados antropométricos são peso, perímetro cefálico, perímetro torácico e comprimento, que serão comparados, para idade de gestação e sexo. É importante realizar a mensuração ao final do exame físico, para não irritar o recém-nado (São Paulo, 2012; Granjeiro, 2021).

A mensuração desses dados é feita de forma sistemática no decorrer do exame físico e muitas vezes utiliza-se um método que aborda cada segmento corporal ou regiões por etapa.

Comumente a primeira aferição consiste na mensuração da distância e da proporcionalidade dos segmentos superiores e inferiores do corpo (São Paulo, 2012).

EXAME DE PELE E ANEXOS

Cor, textura e umidade da pele devem ser atentamente avaliadas.

O aspecto azulado da pele pode indicar cianose, que é um achado relativamente comum em recém-nascidos vivos, principalmente em extremidades. Deve-se de pronto clinicamente

diferenciar cianose central e periférica. A central é causada pela redução da saturação de oxigênio arterial $\leq 85\%$ (SatO2 normal = 95%) e acomete mais os lábios e a mucosa oral. A cianose periférica acomete extremidades e mantém as mucosas rosadas, e a saturação não é alterada. A presença de cianose central vista sugere cardiopatias congênicas, que deverão ser investigadas.

A icterícia neonatal (cor amarelada da pele e esclera do recém-nascido) pode ser fisiológica e se manifesta passadas as primeiras 24-36h de nascimento (SBP, 2022). A icterícia neonatal nas primeiras 24h de vida é sugestiva de processo não fisiológico, como incompatibilidade ABO ou Rh e prematuridade. A presença de icterícia imediatamente posterior ao parto é realmente preocupante. Esta sugere hiperbilirrubinemia por aumento da bilirrubina direta e, nesse caso, deve-se prontamente investigar com ultrassonografia e, se confirmado o diagnóstico, tratar atresia de vias biliares como uma emergência neonatal, pelo risco de cirrose biliar (Parolini *et al.*, 2020).

A presença de hemangiomas pode apontar para anomalias congênicas, especialmente com coloração vinhosa, ou em caso de hemangiomas cavernosos assim como nevos, manchas hipocrômicas ou hiperocrômicas (São Paulo, 2012).

Em alguns recém-nascidos, as cristas lácteas (estruturas precursoras da mama), que se estendem ventro-anteriormente da região axilar à região inguinal bilateralmente, não envolvem adequadamente e isso pode levar à manifestação de politelia ou papilas mamárias supranumerárias, mais comum, ou mesmo polimastia (Moore; Persaud; Torchia, 2016).

Deve-se avaliar presença de implantação baixa de cabelos na nuca ou placas de alopecia em couro cabeludo.

Na região lombar, é importante ainda avaliar a presença de tufo de pelos, que comumente pode estar associada com espinha bífida oculta (Moore; Persaud; Torchia, 2016).

EXAME CRANIOFACIAL

No exame craniofacial, mede-se o perímetro cefálico, passando-se a fita métrica ao redor do crânio do RN e tendo como pontos de fixação a glabella (anterior) e a proeminência occipital externa (posterior). A seguir, mede-se a distância interpupilar, tamanho das orelhas, tamanho das fontanelas, distância intercantal interna e externa (distância entre os “cantos” dos olhos) (São Paulo, 2012; Granjeiro, 2021).

Ao nascimento, o perímetro cefálico normal é de cerca de 35 centímetros. Medidas destoantes apontam para microcefalia e macrocefalia.

É necessário avaliar deformidades de occipício e mandíbula, aumento da fontanela posterior e craniossostenose de sutura metópica. Craniossostenose significa fechamento precoce de uma sutura craniana. Isso resulta em formato aberrante do crânio (Brasil, 2022).

Examinar o pescoço (pescoço curto ou alado - síndrome de Turner) para investigar são outros achados morfológicos importantes.

EXAME DOS OLHOS

Os recém-nascidos permanecem com os olhos fechados e pálpebras edemaciadas pelo nitrato de prata; opta-se por examinar os olhos após abertura espontânea dos olhos. As fendas palpebrais devem ser observadas. Quando normal, a fenda é transversal. Se a fenda é oblíqua para baixo, pode ser a síndrome de Apert, se oblíqua para cima, síndrome de Down. Avalia-se a presença e disposição das sobrancelhas, o espaçamento entre elas e se existe pregas epicânticas.

Quando da abertura espontânea dos olhos, avalia-se ainda na conjuntiva a presença de hiperemia ou hemorragias subconjuntivais. Espera-se encontrar uma esclera branca ou levemente azulada nos RN a pré-termo. Entretanto, quando a esclera se apresenta azulada de forma intensa, deve-se suspeitar de osteogênese imperfeita. É preciso observar se existe exoftalmia,

microftalmia, catarata, lacrimejamento, quando existe obstrução do canal lacrimal (São Paulo, 2012).

Ao fim, realiza-se o teste do olhinho, com pesquisa do reflexo vermelho do fundo do olho, indicativo de uma transparência adequada da córnea e do cristalino. Deve-se investigar a reatividade das pupilas ao estímulo do feixe luminoso, a simetria entre as pupilas, se ocorre miose ou midríase.

EXAME DE ORELHAS

As orelhas são suscetíveis a anomalias por exposição ambiental de drogas como isotretinoína, talidomida e álcool, que têm sido associados ao desenvolvimento de deformidades do ouvido externo. Em alguns casos, as deformidades surgem devido à forma como o feto está posicionado no útero ou durante o parto. Uma redução no suprimento de sangue para o ouvido externo pode levar a um desenvolvimento anormal (Liaw; Patel; Carr, 2017).

No exame da orelha deve-se avaliar sua posição e formato, simetria ou assimetria entre ambas as orelhas, e presença de microtia, fossetas/apêndices pré-auriculares (frequentemente associadas a alterações renais) ou baixa implantação de pavilhão auricular (Brasil, 2022).

Microtia é quando a orelha é pequena ou não está completamente formada. A maioria apresenta apenas perda auditiva parcial porque o ouvido interno geralmente não é afetado. Os fatores de risco identificados para microtia incluem doença materna aguda, idade materna avançada, anemia, diabetes gestacional, maior paridade materna, infecções intrauterinas (rubéola e sífilis), baixo peso ao nascer e desnutrição materna. Há também fortes evidências apoiando uma associação entre microtia e exposição pré-natal ao álcool, etano dimetano sulfonato, isotretinoína, radiação, micofenolato e talidomida (Liaw; Patel; Carr, 2017).

A presença de microtia, com frequência, está associada à atresia de meato acústico externo e deve ser investigada no teste da orelhinha ou Exame de Emissões Otoacústicas Evocadas e teste de resposta auditiva do tronco encefálico. Esse teste consiste na produção de estímulos sonoros externos e na captação destes por uma sonda introduzida na orelha do recém-nascido (São Paulo, 2012).

Apêndices auriculares acessórios, também chamados de brinco, são compostos de pele, gordura e cartilagem, que ocorrem ao longo da linha migratória como parte da via ascendente da aurícula até a orelha, borda anterior do músculo esternocleidomastóideo. Podem ocorrer esporadicamente ou estar associados a síndromes como Goldenhar, Townes-Brocks, Treacher Collins, Vacterl e Wolf-Hirschhron. Frequentemente diagnosticados ao nascimento, os apêndices auriculares acessórios são avaliados por meio de uma triagem auditiva neonatal, pois estão associados à perda auditiva (Liaw; Patel; Carr, 2017).

As fossetas ou apêndices pré-auriculares, frequentemente estão associados a malformações do trato urinário, e ultrassonografia de vias urinárias deve ser solicitada (SBP, 2022). Seio pré-auricular, também conhecido como cisto, fístula, fossa ou trato, é uma pequena covinha ou reentrância adjacente à aurícula externa. Na maioria dos casos é unilateral e do lado direito; um seio pré-auricular ocorre esporadicamente ou é herdado em um padrão autossômico dominante variável e com penetração reduzida (Liaw; Patel; Carr, 2017).

A síndrome branquio-renal é uma doença autossômica dominante caracterizada por anomalias do arco branquial (86%), perda auditiva (95%) e anomalias renais (60%). Os critérios menores incluem malformações auriculares ou palatinas, apêndices pré-auriculares, estenose do ducto lacrimal, assimetria facial e defeitos do ombro (Liaw; Patel; Carr, 2017).

A orelha contraída dá-se quando a borda da orelha se dobra ou está enrugada. A orelha contraída normalmente não

afeta o equilíbrio, mas dependendo da gravidade, pode afetar a audição (Liaw; Patel; Carr, 2017).

Na implantação normal, a parte superior do pavilhão auricular encontra-se acima da linha horizontal traçada a partir dos cantos externos dos olhos. A implantação baixa do pavilhão auricular, portanto, é definida quando a parte superior do pavilhão está abaixo dessa linha horizontal.

EXAME DO NARIZ

Podem ocorrer malformações intrínsecas do osso do nariz, presentes em cromossomopatias. Anomalias aplásticas e hipoplásticas ocorrem quando há escassez ou subdesenvolvimento de estruturas nasais e variam de aplasia completa – arrinia – a hipoplasia sutil de uma parte do nariz. É uma condição rara e de etiologia desconhecida, embora anomalias associadas dos cromossomos 9, 13 e 21 tenham sido relatadas (Funamura; Tollefson, 2016).

Na síndrome de Fraser, há um dorso nasal subdesenvolvido e narinas hipoplásticas. As síndromes de Apert e Crouzon também apresentam hipoplasia, bem como estenose da cavidade nasal e hipoplasia do seio maxilar. Hipoplasia unilateral da asa nasal pode ser observada com microsomia hemifacial. A síndrome de Bosma com arinia e microftalmia ilustra a origem embriológica comum das estruturas nasais, oculares e hipofisárias, apresentando-se com hipoplasia ou arrinia nasal grave, microftalmia, anosmia e criptorquidia hipogonadotrópica (Funamura; Tollefson, 2016).

A atresia da cavidade nasal pode ser anterior, média ou posterior. A anterior manifesta-se na forma de estenose da estrutura nasal externa. Na obstrução da cavidade nasal posterior ocorre atresia de coanas (Funamura; Tollefson, 2016).

Anomalias hiperplásticas e de duplicação do nariz variam de narinas supranumerárias a columela duplicada e duplicação verdadeira de todo o nariz, ou polirrinia (Funamura; Tollefson, 2016).

Fissuras nasais resultam da falha dos processos frontais em se desenvolver adequadamente e podem se apresentar como fissuras medial ou lateral. As fissuras nasais variam desde a fissura do assoalho nasal associada a deformidades de lábio e palato até o envolvimento lateral do osso frontal ou da órbita (Funamura; Tollefson, 2016).

Massas nasais congênitas são lesões raras que podem se apresentar tanto na cavidade nasal externa quanto na cavidade nasal, seios paranasais, nasofaringe, cavidade oral e órbita. O diagnóstico diferencial de uma massa nasal inclui encefalocele, meningocele, glioma, cisto dermoide, malformações vasculares e, menos comumente, neoplasias malignas e benignas. Cistos dermoides, encefalocelos e gliomas são as três massas nasais congênitas da linha média classicamente descritas. Acredita-se que estas anomalias estejam embriologicamente relacionadas a anomalias de desenvolvimento da região frontonasal (Funamura; Tollefson, 2016).

Cistos e seios nasais dermoides podem se apresentar como massas císticas, tratos sinusais ou uma combinação dos dois. Embora a localização mais comum seja o terço inferior do dorso nasal, os cistos dermoides podem ocorrer desde a glabella até a ponta nasal. Clinicamente, os cistos dermoides nasais apresentam-se como massas firmes e de crescimento lento que não transluminam e frequentemente apresentam uma fosseta dérmica nasal. Se uma conexão intracraniana estiver presente, isso pode levar a vazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR), meningite e trombose do seio cavernoso (Funamura; Tollefson, 2016).

Encefalocelos nasais representam uma hérnia extracraniana de meninges e tecido cerebral. As encefalocelos são massas moles compressíveis que transluminam; intranasalmente, podem ser confundidas com pólipos. Pacientes com encefalocelos apresentam teste de Fürstenberg positivo, no qual a massa aumenta com aumento da pressão intracraniana causada por

choro ou esforço. As encefalocelos carregam o risco de vazamento de LCR, meningite e abscesso intracraniano se não forem tratadas (Funamura; Tollefson, 2016).

Gliomas nasais representam tecido cerebral que persistiu através de um defeito craniano anterior; no entanto, ao contrário das encefalocelos, a conexão meníngea não existe. O termo glioma é de uma neoplasia verdadeira; clinicamente são massas firmes e não compressíveis (Funamura; Tollefson, 2016).

Dentre as anomalias vasculares do nariz, a mais comum é o hemangioma nasal. É designado um tumor vascular benigno de origem endotelial, que aparece durante as primeiras semanas de vida (Funamura; Tollefson, 2016).

Entre as neoplasias congênitas do nariz incluem-se pilomatricoma, lipoma, neurofibroma, neuroblastoma, rabdomiossarcoma e teratoma. Destes, os teratomas são as lesões congênitas mais bem descritas e têm o maior potencial de causar obstrução das vias aéreas ao nascimento (Funamura; Tollefson, 2016).

Crianças com anomalias nasais também podem apresentar anomalias cardíacas ou neurológicas congênitas (Funamura; Tollefson, 2016).

EXAME DE MÃOS E PÉS

Na mensuração das extremidades deve-se aferir tamanho das mãos, dos braços, dos pés e das pernas para detecção de malformações.

No exame físico das mãos, deve-se observar alterações aberrantes ósseas e inadequações de mobilidade do recém-nascido. Em situações de hipotonia muscular, notadamente na síndrome de Down, há a presença de apenas uma única prega transversal palmar (prega simiesca completa).

Deve-se avaliar a fusão de dedos, como por exemplo a sindatilia, que é a junção anormal de dígitos adjacentes. Pode ser uma fusão de tecidos moles ou até mesmo uma fusão

óssea. Apesar de a sindatilia ser tipicamente um achado isolado, muitas vezes pode se apresentar como parte de condições genéticas ou síndromes concomitantes. Em relação às anormalidades cromossômicas, a sindatilia está frequentemente relacionada à triploidia (Katsanevakis *et al.*, 2022).

Na avaliação do número de dedos, a polidatilia pode ser a expressão de alelo autossômico variável, dominante, com expressividade consistindo na alteração quantitativa anormal dos dedos da mão (quirodátilos) ou dos dedos do pé (pododátilos). A maioria dos fetos com polidatilia são normais, no entanto, existe a possibilidade de que a polidatilia se apresente como parte de uma síndrome mais ampla, como anemia de Fanconi, síndromes de Meckel-Gruber, síndromes de Bardet-Biedl e Ellis-van Creveld. Além disso, há evidências de que um traço de polidatilia pode ocorrer dentro das famílias, com uma taxa de recorrência de 50% (traço autossômico dominante) (Katsanevakis *et al.*, 2022).

Outra malformação de mãos que pode ser observada é a ectrodactilia, também conhecida como “mão em garra de lagosta”, que é uma malformação dos membros apresentando sindatilia, fendas medianas das mãos, e pode ocorrer também nos pés, com aplasia ou hipoplasia das falanges, metacarpos e metatarsos (Jindal; Parmar; Gupta, 2009).

No exame dos pés, além de pesquisar as mesmas alterações ósseas, especialmente a presença de sindatilia parcial entre o segundo e o terceiro dedos, deve-se avaliar seu posicionamento em relação ao eixo normal para detecção de pé torto, anomalia congênita mais comum. Essa anomalia se dá principalmente por oligodrâmio na gestação e compressão fetal consequente (Moore; Persaud; Torchia, 2016).

Outras alterações ósseas passíveis de maior investigação para anomalia congênita são proeminência de calcâneo e flexão dorsal do primeiro dedo do pé (São Paulo, 2012). Artrogripose congênita múltipla é outra condição que pode ser encontrada.

Trata-se de múltiplas contraturas articulares que levam à limitação da movimentação articular. Geralmente envolve os membros (São Paulo, 2012).

EXAME DO TÓRAX

Na região torácica faz-se, principalmente, a aferição da distância intermamilar e do tamanho do esterno.

As anomalias congênitas da parede torácica são um conjunto de doenças que abrangem um amplo espectro de distúrbios. Estes podem se manifestar como condições isoladas ou podem se correlacionar com anomalias extratorácicas e síndromes genéticas (Rea; Sezen, 2022).

Classicamente, as deformidades da parede torácica anterior podem ser *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, síndrome da Polônia e outros defeitos do esterno.

Pectus excavatum é caracterizado por uma depressão no esterno, geralmente na metade inferior do esterno. A depressão do esterno causa compressão cardíaca e restrição da capacidade pulmonar. Quando grave, os pacientes podem sentir falta de ar, dor no peito e sintomas semelhantes aos da asma (Biniwale, 2020). A etiologia exata é desconhecida. A hipótese principal é que se relaciona com metabolismo do colágeno; isso causa um supercrescimento da cartilagem esternal, que resulta na deformidade da articulação esternocostal (protrusão do esterno). Geralmente são isoladas. Se associadas, podem ser sindrômicas; autossômica dominante (síndromes de Marfan e Noonan), autossômica recessiva (osteogênese imperfeita tipos I, III, IV) e heranças do cromossomo X com uma forte associação de tecido conjuntivo subjacente (Rea; Sezen, 2022).

Pectus carinatum é caracterizado por uma protrusão do esterno que ocorre como resultado de um crescimento anormal e desigual das cartilagens costais que ligam as costelas ao esterno. Em vez de crescer simetricamente ao longo da parede torácica, as cartilagens costais crescem para fora, empurrando o esterno para

frente (Biniwale, 2020). Tem a mesma hipótese de etiologia do *Pectus excavatum*. Entretanto, uma mutação no gene COL2A1 (deficiência de codificação do colágeno tipo II) está ligada à deformidade do *Pectus carinatum*. A familiar associação do gatilho genético é a mesma do *Pectus excavatum* (Rea; Sezen, 2022).

Síndrome da Polônia consiste em um espectro de anormalidades de um lado do tórax, incluindo a ausência do(s) músculo(s) peitoral(is), subdesenvolvimento do tecido mamário e da aréola, anormalidades das costelas e, em alguns casos, desenvolvimento inadequado do braço, mão e dedos do mesmo lado. O lado direito do corpo é afetado duas vezes mais que o esquerdo (Biniwale, 2020). A etiologia exata permanece indefinida. A hipótese com maior aceitação é a de um transtorno vascular intrauterino que consiste na interrupção do suprimento sanguíneo embrionário nas artérias subclávias ou vertebrais, levando a diferentes malformações (membro e parede torácica). Outra importante hipótese proposta é a interrupção do desenvolvimento do mesoderma da placa lateral. Ultimamente, algumas pesquisas relacionaram a teratogenicidade com drogas como o misoprostol e o uso de tabaco durante a gravidez (Rea; Sezen, 2022).

Fenda esternal é a menos grave das quatro anomalias, porque o coração está coberto e está em uma posição normal. Sobrejacente ao coração está um esterno parcialmente ou completamente fendido, e uma divisão parcial é mais comum do que uma divisão completa. Várias associações são observadas com esterno fendido, mas defeitos cardíacos são raros. Hemangiomas de cabeça e pescoço também podem ser encontrados (Biniwale, 2020). A etiologia da fenda esternal consiste na migração celular ventral e falha na fusão das bandas esternais entre a sexta e a nona semana gestacional. Este distúrbio do desenvolvimento embrionário carrega uma associação com mutações no gene *Hoxb* com possibilidade de dominância (Rea; Sezen, 2022).

A ectopia *cordis* torácica, ou coração nu, é o resultado da falha das estruturas somáticas em se formar sobre o coração, deixando-o

completamente exposto. As anomalias esternais variam de completamente divididas a quase completamente intactas com um defeito central. A taxa de sobrevivência de pacientes com ectopia *cordis* torácica tem sido historicamente baixa (Biniwale, 2020). A etiologia é desconhecida. O núcleo da deformidade é um comprometimento embrionário do VFM (morfogênese do dobramento ventral). A ruptura precoce do saco coriônico ou vitelínico na terceira ou quarta semana de gestação tem sido a hipótese mais aceita para explicar esse evento. Ultimamente, em termos de vias de etiologia genética (mutação gênica), o comprometimento da expressão de BMP2 (bone morphogenetic protein 2) tem sido associado ao comprometimento do VFM (Rea; Sezen, 2022).

EXAME DO ABDOME

No exame físico do abdome, é preciso avaliar a presença de musculatura abdominal, que pode estar ausente em casos de síndrome de prune belly associada a outras anomalias do trato urinário, diástase púbica e criptorquidia. Além disso a bexiga pode estar aberta na parede abdominal, caracterizando a extrofia vesical, que também pode estar associada a outras anomalias urinárias, entre as quais, epispádia. Pode estar presente protrusão de órgãos intra-abdominais, especialmente intestino. Ainda, a elevação de alfa-fetoproteína é observada em ambas as anomalias citadas a seguir (exonfalia e gastrosquise) (Brasil, 2022).

Na onfalocele (exonfalia), o intestino se projeta (ocorre uma herniação) através da abertura e fica recoberto por uma membrana fina. O cordão umbilical está no centro do defeito, na região de inserção do cordão umbilical, sendo esta revestida por um saco membranoso constituído por peritônio e âmnio. Na gastrosquise há herniação de estruturas da cavidade abdominal, especialmente intestino, através de defeito na parede abdominal em região lateral ao umbigo (à direita em 95% dos casos). Assim como na onfalocele, a abertura permite que os intestinos se projetem

através dela, mas diferentemente do que ocorre na onfalocele, não há uma membrana fina recobrendo o intestino (Brasil, 2022).

EXAME DOS ÓRGÃOS GENITAIS

De modo seguinte, faz-se a avaliação da região da genitália por meio da observação e com mensuração. Nos meninos faz-se a medição do tamanho do pênis e dos testículos, além da detecção da presença dos testículos nas bolsas escrotais, e afere-se a posição do meato uretral, com o propósito de detectar a presença de hipospádia, que são malformações genitais na qual o orifício uretral está posicionado em regiões que não seja a glândula do pênis, por exemplo, na parte inferior do pênis. Nas meninas mede-se o tamanho e posicionamento dos grandes e pequenos lábios e do meato uretral. Vale salientar que é de extrema importância verificar a posição e a aparência do ânus em ambos os sexos (Granjeiro, 2021).

No exame da genitália masculina, a hipospádia é a abertura anômala da uretra (meato uretral) na face ventral do pênis. A epispádia, abertura anômala da uretra (meato uretral) na face dorsal do pênis. Testículos podem estar ausentes em bolsa escrotal (criptorquidia) e, por fim, pode haver a ambiguidade genital; ocorre quando não é possível a imediata determinação do sexo fenotípico. Incluem-se ainda o hermafroditismo ou pseudo-hermafroditismo feminino e masculino (Brasil, 2022).

RECURSOS CLÍNICOS E INSTRUMENTAIS PARA DIAGNÓSTICO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS NO RECÉM-NADO

REFLEXO VERMELHO

O reflexo vermelho consiste em iluminar os olhos simultaneamente de forma a produzir o reflexo vermelho retiniano. A ausência do reflexo vermelho pode indicar presença de catarata, opacidade corneal, retinoblastoma, entre outros problemas (São Paulo, 2012).

MANOBRA DE ORTOLANI

É uma manobra realizada para avaliar displasia de quadril. A manobra de Ortolani deverá ser executada com delicadeza e com a criança perfeitamente calma, pois é uma redução do quadril luxado (São Paulo, 2012). É um teste de redução do quadril, ou seja, quando um recém-nascido com a articulação coxofemoral luxada é examinado, a cabeça femoral é reduzida no acetábulo com a manobra, assim sendo demonstrada a luxação.

A manobra é realizada com a criança em decúbito dorsal com os quadris e os joelhos em posição de flexão de 90°, com as coxas em adução e com rotação interna leves. Examinamos um dos quadris de cada vez, com o outro bem estabilizado, em posição de leve abdução. Ao efetuarmos um movimento de abdução dos quadris, podendo ser acompanhado por uma leve rotação externa das coxas, poderemos ter a sensação de um desnível na articulação luxada (uma sensação audível desse desnível) (Wang *et al.*, 2022).

OTOSCOPIA

Deve fazer parte da avaliação do RN, visando afastar anomalias como atresia de meato e canal auditivo. O diagnóstico auxiliado por computador em imagens de otoscopia tem sido sugerido como uma ferramenta potencial para melhorar o cuidado das doenças do ouvido (Wang *et al.*, 2022).

RINOSCOPIA

Por meio do otoscópio, usando-se um espéculo maior, a rinoscopia também é importante para verificar pontos de transluminação através da mucosa palatina, que indicam a presença de palato fendido submucoso. A rinoscopia com fibra óptica (nasofibrosopia) consegue obter não apenas o diagnóstico da anomalia congênita, mas pode acompanhar o progresso do tratamento clínico, bem como o pós-operatório de cirurgias (Wang *et al.*, 2022).

MANOBRAS PROPEDÊUTICAS EM CASOS DUVIDOSOS

Transiluminação na região posterior da bolsa escrotal ao nível do cordão espermático de cada lado, em ambiente pouco iluminado, apoiando-se uma fibra ótica, lanterna ou fonte de luz (São Paulo, 2012).

Transiluminação do segmento cefálico, em 4 pontos diferentes, correspondentes aos ângulos frontoparietal e occipitoparietal direito e esquerdo, em ambiente pouco iluminado; normalmente mostra um halo luminoso menor de 1 centímetro. Se o halo for maior que isso, sugere porencefalia, caracterizada pela formação de cavidades císticas, podendo haver a comunicação entre o espaço subaracnoide e o sistema ventricular. A iluminação completa do crânio indica hidranencefalia, caracterizada pela ausência de hemisférios cerebrais (direito e

esquerdo). No lugar, encontra-se líquido cefalorraquidiano (São Paulo, 2012).

Sondagem de segmentos específicos: suspeitando-se de atresia de coanas, de esôfago, imperfuração anal, pode-se recorrer à sondagem para avaliar a progressão da sonda, como primeira abordagem, e a *posteriori* um exame contrastado poderá ser realizado para determinar as dimensões e outros detalhes (São Paulo, 2012).

Diante da constatação da presença de anomalias congênitas ou na suspeita delas, é adequado solicitar parecer de outros profissionais médicos, a exemplo dos de genética médica, para assim diagnosticar corretamente quadros isolados ou sindrômicos.

Por fim, exames moleculares de cariótipo, laboratoriais, radiográficos, ultrassonografias, ecocardiografia e tomografia computadorizada específicos poderão complementar e auxiliar no diagnóstico de anomalias congênitas.

ANOMALIAS FETAIS

ACERVO

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

ANENCEFALIA

A anencefalia é a ausência do prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo, bem como do crânio e do couro cabeludo.

A anencefalia é uma anomalia congênita fatal caracterizada pela ausência dos hemisférios cerebrais e arco craniano. Os defeitos do tubo neural (DTN) são considerados as anomalias congênitas mais comuns do sistema nervoso central (SNC), e as segundas mais graves depois dos defeitos cardíacos congênitos. O fechamento não espontâneo do tubo neural entre a 3ª e a 4ª semana de crescimento intrauterino é considerado a principal causa desse defeito (Salari *et al.*, 2022).

É caracterizada por um defeito aberto no crânio, de modo que o tecido neural craniano fica exposto. É um defeito grave e incompatível com a sobrevivência. Os fetos que estão vivos ao nascer geralmente morrem em poucas horas, mas ocasionalmente sobrevivem por alguns dias ou semanas.

A anencefalia é um dos três principais defeitos do tubo neural. Os outros são encefalocele e mielomeningocele, que são discutidos em revisões de tópicos separados:

⇒ A encefalocele é uma herniação do cérebro ou meninges através de um defeito no crânio (*cranium bifidum*), que é “fechado” ou coberto com pele.

⇒ A mielomeningocele é caracterizada por uma fenda na coluna vertebral, com um defeito correspondente na pele, de modo que as meninges e a medula espinhal ficam expostas.

A patogênese e a etiologia da anencefalia permanecem pouco compreendidas, mas acredita-se que tenha uma origem multifatorial composta por fatores de risco nutricionais e ambientais.

Entre os fatores nutricionais, o mais citado, embora não bem explicado, é a deficiência de folato, um importante fator de risco nutricional. Uma deficiência de folato pode resultar de uma variedade de causas: medicamentos que bloqueiam a absorção de folato, má absorção de folato, aumento da demanda corporal de folato, ingestão insuficiente de folato na dieta. O folato está envolvido no processo de metilação da homocisteína e da citosina. Também contribui para a síntese de purinas e pirimidinas. Consequentemente, a falta de folato leva a uma incapacidade de construir adequadamente proteínas e DNA e também altera a expressão de alguns genes (Tafuri; Lui, 2022).

Entre os fatores ambientais, as drogas antiepilépticas são uma causa conhecida de doenças dos tubos neurais. As mais citadas são: valproato, carbamazepina e fenitoína, que alteram a absorção de folato, levando à diminuição dos níveis de folato no sangue. Vale ressaltar que o valproato é considerado o mais teratogênico, especialmente quando combinado com a lamotrigina. Outros antagonistas do ácido fólico incluem trimetoprima, triantereno e aspirina. A hipertermia durante o primeiro trimestre pode alterar o fechamento do tubo neural anterior e se correlaciona com anencefalia. Possíveis causas de hipertermia na mãe incluem o uso de saunas ou banheiras de hidromassagem, exercícios em um ambiente com temperaturas elevadas e doenças febris (Tafuri; Lui, 2022).

A anencefalia pertence a um grupo de anomalias conhecido como defeitos do tubo neural e é resultado da falha do tubo neural em fechar em sua extremidade rostral durante o desenvolvimento fetal. Enquanto o sistema nervoso central está se desenvolvendo em um feto, a placa neural torna-se dobrada e fundida, criando o tubo neural. Qualquer perturbação no processo de fechamento do tubo neural pode resultar em anormalidades estruturais chamadas de defeitos do tubo neural.

Os defeitos do tubo neural surgem quando há um distúrbio durante a neurulação. A neurulação é um processo mecânico que ocorre durante a embriogênese inicial de um feto. O principal objetivo da neurulação é formar o tubo neural, que é uma estrutura oca que fornece a base para o sistema nervoso central (Tafuri; Lui, 2022).

Qualquer perturbação durante a quarta semana de gestação pode resultar em anencefalia no feto em desenvolvimento (Tafuri; Lui, 2022).

SIGNIFICADO CLÍNICO: a anencefalia não é compatível com a vida. Muito embora haja relatos de vida após o nascimento em alguns casos. O aspecto mais importante da gestão desta condição é a prevenção. A maneira mais simples de reduzir a incidência de anencefalia é aconselhar as mulheres em idade fértil a tomar um suplemento de ácido fólico (Tafuri; Lui, 2022). Ver figuras 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A e 4B.

Figuras 1A e 1B – Anencefalia



Dados: Feto 5 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 26 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: prejudicado

Perímetro torácico: 31,0 cm

Perímetro abdominal: 28,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 27,0 cm

Fêmur: 9,5 cm

T/Fíbula: 9 cm

Pé: 7,0 cm

Observação: anencefalia.

Figuras 2A e 2B – Anencefalia



Dados: Feto 43 — Acervo DPML FAMED — UFC

Idade provável (morfometria): 29 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 16,5 cm

Perímetro torácico: 22,0 cm

Perímetro abdominal: 20,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 16,5 cm

Fêmur: 7,0 cm

T/Fíbula: 8,0 cm

Pé: 5,5 cm

Observações: anencefalia.

Figuras 3A e 3B – Anencefalia – Fenda labial



Dados: Feto 2 — Acervo DPML FAMED — UFC

Idade provável (morfometria): 35 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: prejudicado

Perímetro torácico: 23,0 cm

Perímetro abdominal: 18,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 19,0 cm

Fêmur: 7,0 cm

T/Fíbula: 7,0 cm

Pé: 6,5 cm

Observações: anencefalia, lábio leporino.

Figuras 4A e 4B – Anencefalia – Meningocele



Dados: Feto 10 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 30 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: prejudicado

Perímetro torácico: 22,0 cm

Perímetro abdominal: 21,0 cm

Comprimento cabeça-nádega:

Fêmur: 9,0 cm

T/Fíbula: 8,5 cm

Pé: 6,5 cm

Observações: anencefalia, meningocele.

ENCEFALOCELE

A encefalocele (E) é um defeito do tubo neural que se refere a malformações congênitas caracterizadas por defeito de crânio e dura-máter com disseminação extracraniana de estruturas intracranianas (Fenton, 2022).

É classificado em vários tipos com base na localização do defeito: sincipital (frontoetmoidal), basal (transesfenoidal, esfenotmoidal, transetmoidal e esfeno-orbital), occipital e parietal (Shah; Lee; Jeph, 2021).

A encefalocele occipital é a forma mais comum dessa doença congênita e se manifesta como uma protrusão de diferentes tamanhos sobre o osso occipital na linha média. Este termo é sinônimo de encefalocele quando há herniação externa de uma porção do cérebro através do defeito. Isso se distingue da meningocele, que se refere à protrusão das meninges através de um defeito ósseo (crânio ou elementos posteriores da coluna vertebral) que não contém elementos neurais (Fenton, 2022).

MIELOMENINGOCELE

A espinha bífida é a anormalidade congênita mais comum do sistema nervoso central compatível com a vida (Ntimbani; Kelly; Lekgwara, 2020). A mielomeningocele (MMC) é o tipo anatômico mais comum na espinha bífida, corresponde a 85% das lesões. Os grupos de fatores de risco estabelecidos mais fortes para o desenvolvimento de uma mielomeningocele são genéticos e dietéticos (Ntimbani; Kelly; Lekgwara, 2020).

O fator de risco mais fortemente associado é o baixo nível de folato na gravidez. Acredita-se que o mecanismo por trás do desenvolvimento da MMC seja a falha da extremidade caudal do tubo neural em fechar-se durante a neurulação primária (Ntimbani; Kelly; Lekgwara, 2020). A triagem para MMC é realizada usando-se níveis de α -fetoproteína no soro materno ou amniocentese no primeiro e segundo trimestres da gravidez

(Ntimbani; Kelly; Lekgwara, 2020). A maioria das crianças com MMC terá bexiga neurogênica e disfunção intestinal, que afetam a qualidade de vida do paciente e do cuidador.

A manifestação clínica da espinha bífida depende do tipo clínico e da gravidade. Com relação à mielomeningocele, a apresentação é comumente uma anomalia da linha média na região lombossacral (Ntimbani; Kelly; Lekgwara, 2020). Embora comumente lombossacral, a localização anatômica da mielomeningocele varia. Existem anomalias adicionais associadas com mielomeningoceles. Além disso, quase todos os pacientes com mielomeningocele têm a malformação de Arnold Chiari (Ntimbani; Kelly; Lekgwara, 2020).

Na classificação anatômica, a espinha bífida é denominada aberta quando os elementos neurais ou a membrana são expostos por meio de um defeito ósseo junto com a falta de cobertura da pele. Nesta categoria, as formas mais comuns são mielomeningocele e mielocele. A espinha bífida fechada ocorre quando o defeito ósseo vertebral é coberto por pele, e os exemplos mais comuns aqui são a lipomielomeningocele e a meningocele.

Na classificação embriológica, o estágio embriológico em que ocorre uma anormalidade específica é usado para defini-la. Um exemplo é a mielomeningocele que é classificada embriologicamente como resultado de um erro durante a neurulação primária. Erros de neurulação secundária resultam em várias formas de espinha bífida oculta, sendo um exemplo um lipoma caudal. Nos artigos considerados, a classificação anatômica é a mais comumente usada (Ntimbani; Kelly; Lekgwara, 2020). Ver figuras 4A e 4B, 5A e 5B, 6A e 6B, 7A e 7B.

Figuras 5A e 5B – Meningocele



Dados: Feto 3 — Acervo DPML FAMED — UFC

Idade provável (morfometria): 35 semanas

Idade gestacional clínica (informada)

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 31,0 cm

Perímetro torácico: 32,0 cm

Perímetro abdominal:

Comprimento cabeça-nádega: 26,0 cm

Fêmur: 10,0 cm

T/Fíbula: 8,0 cm

Pé: 6,2 cm

Observações: meningocele.

Figuras 6A e 6B – Meningocele cervical



Dados: Feto 42 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 32 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 32,0 cm

Perímetro torácico: 31,0 cm

Perímetro abdominal: 32,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 16,0 cm

Fêmur: 11,0 cm

T/Fíbula: 10,0 cm

Pé: 7 cm

Observações: mielomeningocele cervical.

Figuras 7A e 7B – Meningocele lombar – Pé torto congênito



Dados: Feto 13 – Acervo DPML FAMED – UFC

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 29,0 cm

Perímetro torácico: 15,0 cm

Perímetro abdominal: 14,5 cm

Comprimento cabeça-nádega: 13,0 cm

Fêmur: 7,0 cm

T/Fíbula: 6,5 cm

Pé: 5,0 cm

Observações: meningocele lombar, pé torto congênito.

HOLOPROSENCEFALIA

A falha na clivagem da linha média do prosencéfalo resulta no espectro da holoprosencefalia. *Holo*-significa único e descreve a falha na divisão do prosencéfalo em 2 hemisférios. Uma causa genética é confirmada em aproximadamente 50% dos casos, sendo as mutações no gene Sonic Hedgehog (SHH) as mais prevalentes (Fenton, 2022).

A holoprosencefalia alobar é a forma mais comum e mais grave, com ausência de diferenciação na linha média. Anomalias faciais graves da linha média estão frequentemente presentes, incluindo a presença de uma probóscide na linha média em vez de um nariz, ciclopia (globo único fundido) ou hipotelorismo (Fenton, 2022).

Em aproximadamente 80% dos embriões ou fetos afetados, anormalidades craniofaciais estão presentes. As anormalidades craniofaciais associadas mais graves são ciclopia, sinoftalmia e probóscide. Outras anormalidades menos graves incluem microcefalia, hipotelorismo, ponte nasal deprimida, incisivo central superior único e fenda labial e palatina na linha média (Monteagudo, 2020). A etiologia da HPE é variada e a maioria dos casos é esporádica. No entanto, anormalidades cromossômicas estão presentes em 25% a 50% dos indivíduos com HPE, com a trissomia do cromossomo 13 compreendendo 75%; triploidia, 20%; e trissomia do cromossomo 18, 1% a 2% (Monteagudo, 2020). Distúrbios monogênicos também foram relatados. A holoprosencefalia pode ser o resultado de exposição teratogênica, como níveis de glicose no sangue mal controlados no diabetes materno. A taxa de morte intrauterina é muito alta. Entre os sobreviventes, o resultado a longo prazo é ruim. Problemas neurológicos, como paralisia cerebral e convulsões, são comuns (Monteagudo, 2020). Ver figuras 8A e 8B.

Sugerimos ainda uma visita ao sítio: WHO – Birth Defects Surveillance Toolkit. Congenital Anomalies of the Nervous System. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/quick-reference-handbook/congenital-anomalies-of-nervous-system.html> e <https://radiologykey.com/>.

Figuras 8A e 8B – Holoprosencefalia



Dados: Feto 4 — Acervo DPML FAMED — UFC

Idade provável (morfometria): 32 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 24,5 cm

Perímetro torácico: 25,0 cm

Perímetro abdominal: 21,5 cm

Comprimento cabeça-nádega: 29,0 cm

Fêmur: 9,5 cm

T/Fíbula: 8,5 cm

Pé: 7,0 cm

Observações: ciclopia, polidactilia (6 dedos nas mãos), sindactilia (6 dedos nos pés); tem cordão umbilical.

GEMELARIDADE IMPERFEITA (GÊMEOS SIAMESES)

Gemelaridade imperfeita, por sua vez, é uma anomalia rara, cuja etiologia ainda não foi esclarecida. Alguns autores defendem a teoria de que fatores atuantes entre o 13º e o 15º dia após a fecundação causariam uma divisão anormal do disco embrionário levando a múltiplas formas de fusão (Mian *et al.*, 2017).

Gêmeos siameses são monozigóticos, sempre do mesmo sexo, tendo uma única placenta e podendo ser, mais frequentemente, monoamnióticos e, mais raramente, diamnióticos. Pode-se observar a incidência de anomalias relacionadas aos locais de junção e ocorrência de defeitos maiores como, por exemplo, cardiopatias congênitas, espinha bífida, higroma cístico, alterações de membros, defeitos de parede abdominal e hérnia diafragmática (Mian *et al.*, 2017).

Existem duas teorias que procuram explicar esse fenômeno. A teoria da fissura, mais aceita, afirma que um único óvulo fertilizado se divide em dois embriões entre 13 e 15 dias após a fertilização. Por outro lado, a teoria da fusão defende que há união de dois embriões originalmente separados por volta dos 12 dias após a fertilização (Mian *et al.*, 2017).

Até onde se sabe, os gêmeos siameses resultam de embriogênese aberrante. As duas principais teorias propostas para a patogenia são a fissão e a fusão. A taxa de incidência é de 1 em 50.000 nascimentos; destes, 60% são natimortos. Há uma maior predisposição para o gênero feminino do que para o masculino, com uma proporção de 3:1 (Mian *et al.*, 2017).

Gêmeos siameses são classificados com base em seu local de ligação com um sufixo “*pagus*”, o termo grego para fixo. Os principais tipos são onfalópago (abdômen), toracópago (tórax), cefalópago (ventralmente - da cabeça ao umbigo), isquiópago (pelve), parapago (lateralmente - lado do corpo), craniópago (cabeça), pigópago (sacro) e raquípagos (vertebral) (Mian *et al.*, 2017).

Fusão e fissão tornaram-se as duas principais teorias propostas pelos cientistas para explicar o processo embriológico que leva a gêmeos siameses.

A etiologia embriológica de gêmeos siameses geralmente expressa que eles são uma forma rara e anormal de geminação monozigótica (Mian *et al.*, 2017).

Há, entretanto, descrição na literatura de gêmeos siameses em que um deles era normal e o outro parasita. A análise de DNA dos gêmeos revelou que eles eram gêmeos siameses dizigóticos, em vez de monozigóticos (Mian *et al.*, 2017).

De acordo com a teoria da fissão, há divisão ou clivagem incompleta do embrião no estágio da linha primitiva, levando à união. Uma célula em divisão ou massa celular mantém a imagem espelhada e, portanto, os proponentes da teoria argumentam que apenas a fissão pode explicar essas observações (Mian *et al.*, 2017).

A segunda teoria sugerida, apoiada principalmente por Rowena Spencer, é a teoria da fusão. Essa teoria sugere que o embrião é reunido em locais vulneráveis após a separação completa inicial. É geralmente aceito que a pele intacta nunca pode se fundir com a pele intacta, o que também é verdade para o ectoderma.

Assim, a fusão deve ocorrer em locais onde o ectoderma está comprometido durante o desenvolvimento normal. Spencer argumenta que, se a teoria da fissão estiver correta, deve ser possível que gêmeos siameses sejam fundidos em qualquer local. No entanto, gêmeos siameses são quase sempre fundidos em um dos poucos locais específicos. Para apoiar ainda mais a teoria da fusão, Spencer propõe a “teoria esférica”. Essa teoria propõe que os dois discos embrionários se movem e se aproximam ao redor da superfície da esfera ao longo do eixo dorsal-ventral ou do eixo rostro-caudal. A esfera pode ser o saco amniótico ou saco coriônico (Mian *et al.*, 2017).

CLASSIFICAÇÃO DE GÊMEOS SIAMESES

ONFALÓPAGOS: esses gêmeos são unidos no abdome, começando na parte inferior do tórax e indo até a virilha. O fígado e os órgãos gastrointestinais são compartilhados entre esses gêmeos, com a extensão dependendo do tamanho da fusão (Mian *et al.*, 2017). Ver figuras 12A, 12B, 14A e 14B.

DITORACÓPAGOS: são unidos ventralmente na parte superior do tórax, geralmente envolvendo o esterno, o diafragma e uma porção da parede abdominal: gêmeos toracópagos geralmente compartilham estruturas semelhantes aos gêmeos onfalópagos e podem ser difíceis de diferenciar apenas com a inspeção visual. Esses gêmeos são tipicamente unidos na cabeça, estendendo-se até o umbigo. Eles sempre têm um crânio conjugado. Eles podem ter uma face comum orientada anteriormente ou duas faces separadas que são giradas 90 graus no eixo vertical. Embora os tórax fundidos sejam comuns, eles têm traqueias separadas, com cada gêmeo contribuindo com um pulmão para cada traqueia. Mais comumente, os gêmeos cefalópagos têm dois corações que são compartilhados igualmente entre os dois (Mian *et al.*, 2017). Ver figuras 11A e 11B.

ISQUIÓPAGOS: são unidos principalmente na pelve, mas podem ser extensivamente unidos tanto cranialmente quanto pelo diafragma. Essa fusão pode ser ventral, com os gêmeos orientados face a face, ou dorsal, com os gêmeos orientados costas com costas. Os órgãos pélvicos geralmente exibem configurações anatômicas complexas, principalmente o sistema geniturinário, que é frequentemente duplicado. As porções mais terminais são frequentemente, mas nem sempre, compartilhadas. Os gêmeos geralmente apresentam uma única bexiga ou útero, compartilhados igualmente por cada gêmeo. O número de membros inferiores varia de dois a quatro membros inferiores. Gêmeos que possuem dois membros inferiores são chamados dipus, aqueles com três membros inferiores são chamados tripus e, finalmente, aqueles com quatro membros inferiores são

chamados tetrapus. Gêmeos tripus isquiópagos são os mais comuns, sendo o terceiro membro inferior deformado (Mian *et al.*, 2017).

PARAPAGOS: são caracterizados por fusão lateral que se estende do diafragma à pelve, com vários graus de envolvimento do tórax e crânio. Praticamente todos os gêmeos parapagos têm fígado e diafragma comuns (Mian *et al.*, 2017).

- *Diprosopus parapagus*: são os mais amplamente unidos. Com exceção de duas faces separadas, giradas em direções opostas, eles compartilham um crânio e um tronco comuns. Várias anormalidades cardíacas e defeitos do tubo neural são observados.
- *Dicephalus parapagus*: geralmente eles têm cabeças e faces separadas e a fusão começa ao nível do tórax. Apesar de compartilharem um coração comum, esses gêmeos têm dois conjuntos de grandes vasos. No entanto, devido à extensa fusão do coração e um sistema geniturinário complexo, o prognóstico para *Dicephalus parapagus* é tão ruim quanto para *Diprosopus parapagus*. Ver figuras 9A e 9B.
- *Dithoracis parapagus*: em geral, são principalmente fundidos distalmente e possuem cabeças e tórax separados. Os gêmeos têm corações separados, no entanto, anomalias cardíacas são comuns. O sistema gastrointestinal superior geralmente é separado, culminando em um jejuno distal unido. Ver figuras 13A e 13B.

CRANIÓPAGOS: são frequentemente unidos no crânio. No entanto, essa união não envolve o forame magno, a base do crânio ou a face. Eles podem ser classificados como temporais, parietais ou occipitais, correspondendo ao local de fixação. O suprimento arterial cerebral geralmente é separado, exceto para as leptomeninges. A drenagem venosa craniana é

frequentemente compartilhada, assim como a dura-máter e as meninges (Mian *et al.*, 2017).

PIGÓPAGOS: são unidos dorsalmente e apenas no sacro e cóccix. A maioria deles também tem medula espinhal unida. Estudos eletromiográficos (EMG) são recomendados para determinar o grau de inervação compartilhada. Esses gêmeos quase sempre compartilham um ânus comum com retos compartilhados ou separados. Uma única bexiga e uretra compartilhadas também foram relatadas em 15% dos gêmeos pigópagos (Mian *et al.*, 2017).

RAQUÍPAGO: estes são os mais raros de todos os tipos de gêmeos siameses. Gêmeos raquípagos típicos exibem fusão dorsal na coluna vertebral. Há um compartilhamento significativo da medula espinhal, impossibilitando a separação. Os gêmeos geralmente têm conjuntos individuais de membros, bem como rostos, tórax e órgãos gastrointestinais separados (Mian *et al.*, 2017).

DUPLICAÇÃO FACIAL (UM DIPROSOPO RARO)

“*Diprosopus*” (do grego: di - dois; prosopon - face) é a duplicação de estruturas faciais em uma única cabeça. *Diprosopus* é considerado um subtipo de gêmeos siameses: simétricos, monocefálicos, com tronco único (Bidondo *et al.*, 2016; Costa *et al.*, 2014).

Enquanto o *diprosopus* verdadeiro refere-se à duplicação completa de estruturas faciais com duas faces em uma única cabeça, a duplicação craniofacial parcial descreve um amplo espectro de deformidades e malformações. *Diprosopus* parece ter sido retratado pela primeira vez entre 1200 e 700 a.C. Entre as antigas esculturas de terracota “*Pretty Ladies of Tlatilco*”, originárias da região onde hoje é a Cidade do México, estão algumas dezenas de figuras bifaciais e bicéfalas com vários graus de duplicação (Bidondo *et al.*, 2016; Costa *et al.*, 2014).

Diprosopus, ou duplicação facial parcial, é uma anomalia congênita muito rara. É uma forma rara de gêmeos siameses. A duplicação facial parcial pode ser simétrica ou não e pode envolver nariz, maxila, mandíbula, palato, língua e boca.

Este tipo de duplicação craniofacial é uma entidade rara com cerca de 35 casos relatados na literatura. Nosso paciente foi semelhante a um caso raro de *diprosopus* vivo relatado por Stiehm em 1972 (Ver figuras 10A, 10B, 10C e 10D). O *diprosopus* é frequentemente associado a anormalidades do trato gastrointestinal, do sistema nervoso central, dos sistemas cardiovascular e respiratório, com alta incidência de fissura labiopalatal (ES-SE-DDIKI *et al.*, 2015).

Bidondo *et al.* (2016), em revisão sistemática, identificaram 31 casos de *diprosopus*. As estruturas faciais mais frequentemente duplicadas foram nariz e olhos. As anomalias associadas mais frequentes foram: anencefalia, duplicação dos hemisférios cerebrais, craniorraquisquise, fissuras orais, anormalidades da coluna vertebral, cardiopatias congênitas, hérnia diafragmática, anomalias da lateralidade visceral torácica ou abdominal (Bidondo *et al.*, 2016).

A etiologia ainda é desconhecida. A presença de anomalias de lateralidade visceral pode indicar a ligação entre o *diprosopus* e a alteração ou duplicação do nódulo primitivo no período de perigastrulação (12-15 dias pós-fertilização). Gravidezes de mais de dois embriões podem ser um fator de risco para *diprosopus* (Bidondo *et al.*, 2016).

Diprosopus inclui um evento de geminação monozigótica; um terceiro gêmeo sem *diprosopus* pode ser um fator de risco. É importante considerar que há 48% de gêmeos monozigóticos em trigêmeos, e maior frequência de gêmeos siameses em trigêmeos (Bidondo *et al.*, 2016).

A duplicação pode envolver a face, componentes do crânio ou uma combinação de ambos. A forma mais branda de envolvimento cerebral é a duplicação da glândula pituitária enquanto a

duplicação nasal representa a forma mais branda de envolvimento facial. A maioria dos casos ocorre isoladamente, embora haja quatro relatos entre gêmeos. Nesses casos, um gêmeo é normal e o outro manifesta o estado duplicado.

A duplicação craniofacial continua sendo uma entidade rara com aproximadamente 27 casos relatados (Bidondo *et al.*, 2016).

Barr (1982) classificou *Diprosopus* segundo a duplicação (Costa *et al.*, 2014).

- I. Duplicação dos olhos e nariz com ou sem duplicação maxilar, isoladamente ou com duplicação mandibular.
- II. Duplicação do nariz com ou sem duplicação maxilar.
- III. Duplicação da maxila com ou sem mandíbula ou duplicação da hipófise. Ele ainda descreveu a duplicação hipofisária isoladamente, mas não tinha certeza sobre a existência de duplicação mandibular isolada.

O diagnóstico diferencial de duplicação craniofacial inclui narinas supranumerárias, síndrome da face mediana fissurada, síndrome da banda amniótica e fissura facial lateral com duplicação maxilar. As narinas supranumerárias não são consideradas uma duplicação, pois estão localizadas acima e não entre as narinas normais, não formam septos e parecem ser secundárias às fossas nasais (Bidondo *et al.*, 2016; Costa *et al.*, 2014). Ver figuras 10A, 10B, 10C e 10D.

Figuras 9A e 9B – Dicephalus parapagus



Dados: Feto 44 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 30 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 36,0 cm / 36,0 cm

Perímetro torácico: 42,0 cm

Perímetro abdominal: 33,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 29,0 cm / 22,0 cm

Fêmur: 8,0 cm

T/Fíbula: 9,0 cm

Pé: 6,5 cm

Observações: siameses abdominal; 3 braços (1 braço – 6 dedos);
2 membros inferiores; polidatilia.

Figuras 10A, 10B, 10C e 10D – *Diprosopus parapagus* duplicação facial



Dados: Feto 38 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 31 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 41,0 cm

Perímetro torácico: 31,0 cm

Perímetro abdominal: 30,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 41,0 cm

Fêmur: 9,5 cm

T/Fíbula: 8,5 cm

Pé: 7,0 cm

Observações: siameses; duplicação facial.

Figuras 11A e 11B – Ditoracópago



Dados: Feto 37 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 32 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado: 32,0 cm / 31,0 cm

Perímetro abdominal: 21,0 cm / 19,5 cm

Comprimento cabeça-nádega: 21,0 cm / 18 cm

Fêmur: 9,0 cm / 9,0 cm

T/Fíbula: 8,0 cm / 8,0 cm

Pé: 7,0 cm / 7,0 cm

Observações: siameses torácicos; 2 cabeças; apenas 1 tórax e 2 braços.

Figuras 12A e 12B – Onfalópago



Dados: Feto 36 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 26 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 27,0 cm / 27,0 cm

Perímetro torácico: 20,5 cm

Comprimento cabeça-nádega: 20,0 cm / 20,0 cm

Fêmur: 7,5 cm / 7,5 cm

T/Fíbula: 6,5 cm / 6,5 cm

Pé: 5,5 cm / 5,5 cm

Observações: siameses ligados pelo tórax e abdome; foram seccionados ambos os membros inferiores de um dos fetos.

Figuras 13A e 13B – Dithoracis parapagus



Dados: Feto 21 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 23 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado: 22,0 cm / 21,0 cm

Perímetro cefálico: 22,0 cm / 21,0 cm

Perímetro torácico: 22,5 cm

Perímetro abdominal: 19,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 14,0 cm / 14,0 cm

Fêmur: 5,0 cm

T/Fíbula: 5,0 cm

Pé: 4,5 cm

Observações: siameses cefálicos; 2 corações; 1 fígado, 1 tórax; 2 pulmões.

Figura 14A e 14B – Onfalópago



Dados: Feto 14 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 25 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 24,0 cm / 25,0 cm

Perímetro torácico: 18,5 cm / 20,0 cm

Perímetro abdominal: 17,0 cm / 18,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 14,0 cm / 16,5 cm

Fêmur: 7,0 cm / 8,0 cm

T/Fíbula: 6,0 cm / 7,0 cm

Pé: 5,5 cm / 5,0 cm

Observações: siameses unidas pelo abdome; um dos siameses apresenta meningocele.

NANISMO

O nanismo designa um defeito considerável no crescimento (altura). Como em qualquer anormalidade baseada na quantidade e não na qualidade, um delineamento exato não é possível e limites arbitrários devem ser estabelecidos. Um adulto é denominado anão se sua altura for inferior a 120 cm ou se a altura de uma pessoa for 30% menor que o valor médio da população. Definir o nanismo com referência às tendências de crescimento de uma população leva em consideração a variação desta última e poderia, pelo menos teoricamente, ser aplicado a qualquer faixa etária, e não apenas aos adultos. Existem mais de 200 tipos diferentes de nanismo.

Oitenta por cento das pessoas com nanismo têm pais e irmãos de altura média. Alguns tipos de nanismo são simplesmente uma mudança genética na concepção, que tem resultados muito visíveis. Alguns podem ser herdados geneticamente de um ou ambos os pais.

A causa mais frequentemente diagnosticada de baixa estatura é a acondroplasia, uma condição genética que resulta em braços e pernas desproporcionalmente curtos. Outras condições genéticas relativamente comuns que resultam em baixa estatura desproporcional incluem displasia espondiloepifisária congênita (SEDC), displasia diastrófica, pseudoacondroplasia, hipocondroplasia e osteogênese imperfeita (Bodensteiner, 2019).

Os fatores que determinam o crescimento são a genética (hereditária), o aspecto nutricional e o hormonal.

Todos os casos de acondroplasia surgem de mutações autossômicas dominantes. Essas mutações são totalmente penetrantes e mostram apenas uma modesta variabilidade de expressão. Por causa de seu padrão de herança dominante, um indivíduo afetado com acondroplasia (e cujo parceiro é de estatura média) tem um risco de 50% de cada um de seus filhos ser afetado de forma semelhante. No entanto, a maioria dos casos de

acndroplasia – talvez 80% – surgem de novas mutações espontâneas. Por sua vez, cerca de 80% dos bebês afetados nascem de pais não afetados de estatura média (Pauli, 2019).

O defeito genético é um ganho de variação da sequência de funções no receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3). Este gene normalmente regula (inibe) o crescimento ósseo, portanto, o ganho de função resulta em inibição anormal ou excessiva do crescimento. O osso resultante está sujeito a distorção e o resultado é que o osso colide com o tecido nervoso, mais comumente no forame magno, no canal espinhal e no forame de saída da raiz nervosa (Bodensteiner, 2019).

Características clínicas:

Pequena estatura. O tamanho pequeno não é uma característica constante em fetos. Podem ter comprimentos dentro da faixa normal.

Membros curtos e desproporção rizomélica. Encurtamento rizomélico (proximal) está uniformemente presente, pelo menos nos braços, embora variável em gravidade. Frequentemente, há dobras cutâneas redundantes na parte superior dos braços e nas coxas (Pauli, 2019).

Macrocefalia. O tamanho da cabeça geralmente é grande no nascimento e assim permanece ao longo da vida. A protuberância frontal e parietal variável geralmente está presente. A fontanela anterior costuma ser grande na infância e pode persistir até os 5 ou 6 anos de idade. A maioria dos indivíduos com acndroplasia são macrocefálicos. O tamanho grande da cabeça parece ter vários fatores contribuintes. Megalencefalia de grau leve é típica, talvez por causa dos efeitos diretos do FGFR3 na morfogênese cerebral; normalmente há ventriculomegalia e excesso de fluido extra-axial, presumivelmente como resultado de um mecanismo compartilhado com o processo que às vezes resulta em hidrocefalia (Pauli, 2019).

Disfunção do ouvido médio. Ocorre devido ao mau funcionamento das trompas de Eustáquio anormalmente orientadas, cuja anormalidade surge devido ao crescimento aberrante do condrocrânio (Pauli, 2019).

Subdesenvolvimento dos ossos cartilagosos da face. Resulta em achatamento de todo o terço médio da face e ponte nasal plana, espinha nasal curta e anteversão do nariz (Pauli, 2019).

Tórax pequeno. Além de o tórax ser frequentemente menor que a média, as costelas são excessivamente complacentes. Há aumento da complacência da caixa torácica, às vezes de forma dramática. Esse excesso de complacência se manifesta como movimento paradoxal com inspiração na maioria dos bebês com acondroplasia – afundando principalmente na parte inferolateral do tórax, mas também frequentemente abaixo do esterno. Deformidade leve do tórax também pode estar presente, incluindo reentrâncias laterais e *pectus excavatum* (Pauli, 2019).

Cifose toracolombar. Praticamente todos os fetos desenvolvem uma cifose toracolombar dinâmica na infância, mas isso não está presente no nascimento.

Hiperlordose lombar. A lordose exagerada surge quando a caminhada começa.

Extensão limitada do cotovelo. Ao contrário da maioria das outras articulações, os cotovelos são rígidos e podem, com a idade, tornar-se progressivamente mais rígidos.

Dedos curtos e configuração tridente das mãos. A maioria dos indivíduos desenvolve limitação da extensão do cotovelo desde a infância (Pauli, 2019). Ver figuras 15A e 15B.

Figuras 15A e 15B – Nanismo



Dados: Feto 34 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 26 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 36,0 cm

Perímetro torácico: 33,5 cm

Perímetro abdominal: 30,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 21,5 cm

Fêmur: 5,0 cm

T/Fíbula: 4,0 cm

Pé: 5,5 cm

Observações: nanismo.

NARINA SUPRANUMERÁRIA

Uma narina supranumerária é definida como uma narina extra quando um par normal já está presente. Narinas supranumerárias são incomuns. Resultam de desenvolvimento embriológico aberrante (Rout; Lath, 2013). Ver figuras 16A e 16B.

Sintomas de obstrução grave das vias aéreas e cianose cíclica são os sinais clássicos de atresia bilateral neonatal. Quando o choro alivia o desconforto respiratório em um respirador nasal obrigatório, o neonatologista deve ser alertado para a probabilidade de atresia coanal bilateral. Atresia unilateral pode não ser detectada por anos, e os pacientes podem apresentar rinorreia unilateral ou congestão (Tewfik, 2021).

Muitos pacientes têm uma nasofaringe estreitada associada, vômer alargado, parede nasal lateral medializada ou palato duro arqueado.

Os principais processos embriológicos são as fossas nasais, que se desenvolvem a partir dos placódios, e os processos nasais laterais. A falha na fusão desses processos entre si pode resultar em uma variedade de deformidades. A classificação das deformidades do nariz tem sido extensa e muitas vezes enganosa. Vários termos têm sido usados para a mesma deformidade. Com base na revisão da literatura disponível, é possível categorizar essas deformidades em duplicações e displasias.

A duplicação nasal proposta por Erich de 1962 é essencialmente uma formação completa de dois conjuntos de narinas (dois septos, quatro narinas e quatro cavidades nasais). Ele propôs a teoria da dicotomia por atavismo para explicar a formação de um nariz duplo. As displasias, por outro lado, cobrem uma ampla gama de deformidades. A classificação de van der Meulen citada por de Blécourt *et al.* é extensa e cobre a maioria das deformidades. Esta classificação distingue quatro tipos de displasias nasais, que são as seguintes (Jagannathan *et al.*, 2003):

- Tipo I – uma metade nasal está ausente. Frequentemente está associada a outras malformações como fissura labio-palatal, microftalmia e colobomas da íris e das pálpebras.
- Tipo II – é caracterizada por aplasia com probóscide.
- Tipo III – é também conhecida como fenda de Tessier número 1 ou fendas nasais laterais.
- Tipo IV – abrange toda a gama de duplicações. Varia de uma narina supranumerária a uma duplicação completa do nariz e da parte superior da face, que é chamada de diprosopia.

As malformações associadas citadas ocorrem em 47% das crianças sem anomalias cromossômicas. A associação não aleatória de malformações pode ser demonstrada usando a associação CHARGE, que se apresentam com: coloboma da íris, coróide ou microftalmia, defeito cardíaco, como defeito do septo atrial ou lesão conotruncal, atresia de coanas, crescimento e desenvolvimento retardados, anormalidades geniturinárias, (criptorquidia, microfalo ou hidronefrose), defeitos da orelha com surdez associada (Tewfik, 2021).

Figuras 16A e 16B – Narinas supranumerárias hidrocefalia



Dados: Feto 7 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 34 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 39,5 cm

Perímetro torácico: 31,0 cm

Perímetro abdominal: 26,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 33,5 cm

Fêmur: 9,5 cm

T/Fíbula: 9,0 cm

Pé: 7,5 cm

Observações: hidrocefalia, narinas supranumerárias

SIRENOMELIA

A característica fenotípica mais evidente na sirenomelia é o único membro inferior posicionado axialmente. A presença de uma única artéria umbilical derivada da artéria vitelina é a principal característica anatômica que distingue a sirenomelia da síndrome de regressão caudal (Shojaee *et al.*, 2021).

Devido à semelhança comum desse defeito com disgenesia caudal (DC) e VACTERL (defeitos vertebrais, atresia anal, anormalidades cardíacas, fístula traqueoesofágica com atresia esofágica, anormalidades renais e de membros), a distinção entre sirenomelia e defeitos semelhantes é desafiadora (Shojaee *et al.*, 2021).

A maioria dos casos de sirenomelia é esporádica. No entanto, a sirenomelia pode ser vista como uma condição multissistêmica baseada em um defeito de campo politópico com uma ampla variabilidade fenotípica associada com anomalias musculoesqueléticas, do sistema nervoso central, cardiopulmonares e outras anomalias viscerais, além de que quase sempre observam-se anomalias gastrointestinais e geniturinárias (Boer *et al.*, 2017).

A etiologia da sirenomelia é desconhecida. A teoria do roubo vascular e a blastogênese defeituosa são as duas hipóteses mais aceitas. Na teoria do roubo vascular, ela seria o resultado de roubo vascular das estruturas caudais por artéria anormal, ramo da aorta abdominal sem ramos da artéria renal ou da artéria ilíaca. A má perfusão caudal levará ao desenvolvimento anormal da parte inferior do corpo. Entretanto, a teoria do roubo vascular falha em explicar as anomalias frequentemente associadas, não relacionadas à área caudal, que são observadas em muitos fetos sirenomélicos (Boer *et al.*, 2017).

Na teoria da blastogênese defeituosa, a blastogênese defeituosa do mesoderma caudal entre o 13º e o 22º dia pode levar à fusão dos membros inferiores, má rotação ou disgenesia (Xu *et al.*, 2018).

Apenas dois casos publicados de sirenomelia fetal estavam com o resultado cromossômico anormal (uma translocação balanceada de novo e um mosaico triploidia, respectivamente); outros estavam com o cromossomo normal. A base genética de camundongos com sirenomelia demonstrou que *Cyp26a1*, uma enzima chave na degradação do ácido retinóico, pode reduzir a sinalização da proteína morfogenética óssea-7 (*Bmp-7*) na região embrionária caudal (Xu *et al.*, 2018).

Vários autores relataram a ocorrência de sirenomelia e holoprosencefalia no mesmo indivíduo (Boer *et al.*, 2017).

A seguir apresentam-se as classificações já publicadas; Saint-Hilaire (1837) e Forst (1865), Stocker e Heifetz (1987) e Kjaer *et al.* (2003) (Boer *et al.*, 2017).

Stocker e Heifetz (1987) – segundo presença de estruturas ossificadas (Boer <i>et al.</i> , 2017)	
Tipo I	Presença de dois fêmures separados, duas tíbias e duas fíbulas
Tipo II	Presença de dois fêmures separados, duas tíbias e uma fíbula fundida medialmente
Tipo III	Presença de dois fêmures separados, duas tíbias e nenhuma fíbula
Tipo IV	Presença de um fêmur parcialmente fundido, duas tíbias e uma fíbula medialmente fundida
Tipo V	Presença de um fêmur parcialmente fundido, duas tíbias e nenhuma fíbula
Tipo VI	Presença de um fêmur completo fundido e uma única tíbia fundida
Tipo VII	Presença de fêmur fusionado completo

Kjaer <i>et al.</i> (2003) – segundo distância iliossacral (DIS) (Boer <i>et al.</i> , 2017)	
DIS normal	Ílio e fêmur separados
DIS levemente aumentado	Ílios ou fêmures fundidos
DIS muito aumentado	Ossos ilíacos e fêmures únicos

Classificação de Saint-Hilaire (1837) e Forster (1865) – segundo presença dos pés (Boer <i>et al.</i> , 2017)	
Tipo I	Presença de dois pés
Tipo II	Presença de um pé
Tipo III	Sem pé discernível

Devido à ausência de genitália externa na sirenomelia e à falta frequente de informações sobre o sexo gonadal ou cromossômico, os dados relativos à relação homem-mulher são limitados. Um grande estudo epidemiológico observou que existe um risco aumentado de sirenomelia com idades maternas inferiores a 20 anos (Orioli *et al.*, 2011). Acredita-se que uma em cada cinco crianças sirenomélicas nasça de mães diabéticas (Boer *et al.*, 2017).

O prognóstico geral da sirenomelia em termos de sobrevivência é muito ruim e depende principalmente da gravidade das anormalidades urogenitais e do conseqüente oligodrânio e hipoplasia pulmonar. Apenas alguns casos excepcionais de recém-nascidos sobreviventes foram relatados (Boer *et al.*, 2017). Ver figuras 17A, 17B e 17C.

Figuras 17A, 17B e 17C– Sirenomelia



Dados: Feto 35 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 34 semanas

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 33,5 cm

Perímetro torácico: 26,0 cm

Perímetro abdominal: 21,0 cm

Comprimento cabeça-nádega:

Fêmur: 7,5 cm

T/Fíbula: 7,5 cm

Pé: 3,5 cm

Observações: sirenomelia, joelhos e pés fundidos.

SÍNDROME DE PRUNE BELLY

A síndrome de prune belly (SPB), também conhecida como síndrome de Eagle-Barrett ou síndrome da tríade, é caracterizada pela tríade de parede abdominal flácida secundária a uma musculatura esquelética deficiente da parede abdominal, distensão do trato urinário por músculo liso disfuncional e testículos intra-abdominais. As anomalias associadas incluem os sistemas ortopédico, pulmonar e gastrointestinal, afetando mais de 60% dos casos (Lopes; Baker; Dénes, 2021). Ver figuras 18A e 18B.

A incidência SPB é 3,6 a 3,8 por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino. Predominantemente observada em homens (95%), tem menor ocorrência em mulheres (5%). Pacientes do sexo feminino terão os achados típicos do trato urinário e a aparência abdominal característica da síndrome de prune belly (Pomajzl; Sankararaman, 2022).

São duas as teorias para a SPB. A primeira propõe uma obstrução uretral precoce, resultando em dilatação grave do trato urinário e possível ascite fetal e oligodrâmio. No entanto, essa teoria não explica todas as manifestações extragenitúrias da SPB (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

Em uma segunda teoria, uma parada mesodérmica embrionária primária ocorre devido à regulação genética alterada da miogênese. O mau desenvolvimento do mesoderma somático e esplâncnico resulta em musculatura displásica ou ausente da parede abdominal, trato urinário e gubernáculo. A dilatação do trato urinário ocorre sem obstrução anatômica, mas hidronefrose maciça ou torção ureteral podem prejudicar ainda mais a drenagem urinária. O problema com essa hipótese é que os principais condutores reguladores da miogênese e os detalhes da desregulação genética eram desconhecidos anteriormente (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

A maioria dos casos de SPB é esporádica e apresenta cariótipo normal. Aproximadamente 95% dos casos de SPB são do

sexo masculino. A evidência mais forte é encontrada em numerosas publicações que relataram famílias com dois ou mais indivíduos afetados com SPB (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

Já foram identificados 14 genes importantes para o desenvolvimento embrionário normal da bexiga que causam megabexiga quando mutados. Esses genes codificam fatores de transcrição de células musculares lisas, proteínas ou enzimas de filamentos contráteis, proteínas reguladoras do citoesqueleto e enzimas ou receptores neurais (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

No entanto, a grande maioria dos casos de SPB permanece geneticamente inexplicável. Atualmente já se sabe que alguns casos de SPB são causados por mutações humanas em genes conhecidos que regulam a miogênese geniturinária embrionária (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

Podem ocorrer anormalidades renais que variam desde parênquima renal normal até hidronefrose e displasia renal. O sistema coletor renal pode estar dilatado. Os ureteres são tipicamente dilatados, tortuosos, com os segmentos distais mais afetados do que os segmentos proximais. A avaliação histológica ureteral demonstra diminuição e displasia de células musculares lisas e aumento de tecido conjuntivo fibroso, ambos levando à deficiência da peristalse. Refluxo vesicoureteral está presente em 75% dos casos (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

A megabexiga geralmente está aumentada em 2 a 8 vezes a capacidade normal sem ser obstruída, geralmente apresentando um pseudodivertículo no úraco que está patente ao nascimento em 25% a 30% dos casos. A parede da bexiga é espessa. Enquanto o detrusor normal da bexiga consiste em fascículos de músculos lisos com faixas intermediárias de tecido conjuntivo, o detrusor SPB perdeu toda a organização dos fascículos e, na microscopia eletrônica, as células musculares lisas estão separadas por colágeno espesso. O colo da bexiga se abre amplamente em uma uretra prostática dilatada. A avaliação urodinâmica geralmente mostra grande capacidade e complacência

normal a aumentada, com uma primeira sensação de micção atrasada. A capacidade de esvaziar a bexiga é variável, cerca de 50% dos pacientes urinam espontaneamente com pressões e fluxos normais, apresentando baixos resíduos pós-miccionais, enquanto outros apresentam resíduos significativos (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

A dilatação da uretra posterior se deve à hipoplasia prostática, relacionada ao desenvolvimento epitelial mesenquimal anormal. A uretra anterior geralmente é normal, mas atresia, hipoplasia e megalouretra foram relatadas (Lopes; Baker; Dénes, 2021). Testículos intra-abdominais bilaterais com gubernáculo fino ou ausente podem ser identificados sobre os vasos ilíacos e adjacentes aos ureteres dilatados. Microscopicamente, não diferem dos testículos intra-abdominais não sindrômicos. A associação de malformações anatômicas, como próstata hipoplásica e anormalidades da vesícula seminal, também impede a produção normal de espermatozoides (Lopes; Baker; Dénes, 2021).

Woodard em 1990 propôs uma classificação: **Categoria I** – recém-nascidos apresentaram oligodrômio secundário a displasia renal grave ou obstrução funcional da bexiga, com hipoplasia pulmonar resultante e características de Potter; **Categoria II** – apresentam o espectro completo da tríade com displasia unilateral ou bilateral variável e hidroureteronefrose, com eventual comprometimento da função renal. A hipoplasia pulmonar pode ocorrer; **Categoria III** – os pacientes apresentam formas leves ou incompletas de SPB com graus menores ou mesmo ausência de displasia renal significativa, hidroureteronefrose e RVU, além de função pulmonar normal (Lopes; Baker; Dénes, 2021). Wong *et al.* (2019) criaram o RUBACE, que consiste, em primeiro lugar, num sistema de pontuação novo, numericamente contínuo, projetado para graduar quantitativamente a gravidade fenotípica de um paciente com SPB. Em segundo lugar, tomaram emprestada da literatura genética uma metodologia em que os

pacientes com uma característica complexa são divididos em subcategorias fenotípicas. A SPB ISOLADA é composta pela tríade clássica de abdome em ameixa (deficiência da musculatura abdominal da linha média, distensão do trato urinário e criptorquidia). A SPB SINDRÔMICA e SPB PLUS têm malformações extragenitúrinárias fora do fenótipo típico de SPB. Na SPB sindrômica, as características extragenitúrinárias atendem aos critérios para uma síndrome, associação ou condição definida geneticamente. Na SPB PLUS, existem malformações extragenitúrinárias fora do fenótipo isolado de SPB que ficam aquém de uma doença, síndrome ou associação definida e geneticamente distinta (Wong *et al.* 2019).

Figuras 18A e 18B – Síndrome de Prune Belly



Dados: Feto 1 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 23 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 22,0 cm

Perímetro torácico: 30,0 cm

Perímetro abdominal: 36,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 26,0 cm

Fêmur: 7,0 cm

T/Fíbula: 5,0 cm

Pé: 4,5 cm

Observações: síndrome de prune belly, abdome em ameixa

GASTROSQUISE

O termo “gastrosquise” (do grego antigo “gastro”: estômago e “schisi”: divisão), cunhado pela primeira vez por Taruffi, em 1894, é na verdade um equívoco, pois é a parede abdominal anterior, e não o estômago, que é dividida (Bhat; Moront; Bhandari, 2020). Ver figuras 21A e 21B.

O desenvolvimento da gastrosquise permaneceu por muito tempo uma área de interesse e controvérsia. Duas suposições históricas, a de que a onfalocele resulta de uma hérnia umbilical persistente e a de que a gastrosquise não envolve o cordão umbilical, são descartadas. Portanto, pode-se imaginar a gastrosquise pelo que ela é, ou seja, uma hérnia fisiológica rompida (Beaudoin, 2018).

A gastrosquise geralmente é encontrada na localização paraumbilical direita, através da qual herniam vísceras não recobertas por nenhuma membrana. As vísceras herniadas são alças intestinais, e o fígado herniado pode estar presente. Mais raramente o defeito pode ser visto na localização paraumbilical esquerda (Revels *et al.*, 2020).

A gastrosquise, o tipo mais comum de defeito da parede abdominal, teve um aumento constante em sua prevalência nas últimas décadas. É identificado, tanto no período pré-natal quanto no pós-natal, pela localização do defeito mais frequentemente à direita de um cordão umbilical normalmente inserido (Bhat; Moront; Bhandari, 2020). Apesar das explicações epidemiológicas para o desenvolvimento da gastrosquise, os fatores etiológicos que levam a esses eventos embriológicos permanecem desconhecidos. Vários fatores exógenos e genéticos têm sido postulados.

Várias hipóteses embriológicas têm sido propostas para elucidar a patogênese da gastrosquise, incluindo falha na diferenciação do mesênquima embrionário devido a uma exposição teratogênica, ruptura da membrana amniótica na base do cordão umbilical, involução anormal da veia umbilical direita, levando a uma viabilidade prejudicada do mesênquima circundante,

interrupção da artéria onfalomesentérica, levando à necrose localizada da parede abdominal na base do cordão, dobramento anormal do embrião, levando a um defeito na parede corporal ventral, falha do saco vitelino e estruturas vitelinas relacionadas a serem incorporadas ao pedúnculo umbilical, levando a uma perfuração na parede abdominal separada do umbigo, e ruptura amniótica na parte flácida do cordão umbilical induzida por predisposição genética ou fatores exógenos, tais como: toxinas, drogas, vírus ou radiação (Bhat; Moront; Bhandari, 2020). O tabaco parece ser o único agente que aumenta consistentemente as chances de surgimento de gastrosquise (Zamakhshary; Yanchar, 2007).

Mais recentemente, Lubinsky propôs um modelo vascular-trombótico binário para gastrosquise, no qual a involução normal da veia umbilical cria um local potencial para trombose adjacente ao anel umbilical. A trombose subsequente, associada a fatores que aumentam os níveis de estrogênio materno, enfraquece o anel umbilical, criando um local para potencial herniação. Esse modelo pode explicar os achados morfológicos (localização no anel umbilical, lado direito típico), bem como os fatores de risco epidemiológicos (aumento da incidência devido ao aumento da contaminação ambiental com disruptores de estrogênio) (Bhat; Moront; Bhandari, 2020).

Evidências recentes apoiam a teoria de que a gastrosquise não é um defeito da parede abdominal, mas uma anormalidade do anel umbilical rudimentar, resultando na separação do ectoderma fetal do epitélio do âmnio no lado direito. A gastrosquise afeta desproporcionalmente mães jovens (Egger *et al.*, 2022; Bhat; Moront; Bhandari, 2020). Aproximadamente 70% das crianças com gastrosquise nascem de mulheres com menos de 25 anos de idade, e a incidência entre mães adolescentes é mais de sete vezes maior do que entre mães com idade ≥ 25 anos. As taxas de prevalência são maiores entre mães brancas e hispânicas do que entre mães negras (Bhat; Moront; Bhandari, 2020).

A gastrosquise é classificada em tipos simples e complexos com base na condição do intestino. Na gastrosquise simples, o intestino não tem complicações intestinais. A gastrosquise complexa é a gastrosquise associada a atresia intestinal, perfuração, isquemia, com necrose ou vólvulo. A gastrosquise fechada faz parte da gastrosquise complexa, na qual o defeito da parede abdominal se fecha ao redor do intestino prolapsado, resultando em estenose intestinal, atresia, isquemia ou necrose. Essas complicações intestinais resultam de uma combinação de exposição a compostos digestivos no líquido amniótico e isquemia devido à constrição mesentérica ao nível do defeito (Bhat; Moront; Bhandari, 2020; Beaudoin, 2018).

Figuras 19A e 19B – Gastrosquise



Arquivos de Fotografia de Autopsia 30/2012 –
Acervo DPML FAMED – UFC
Realizada Med. Res. DPML – UFC:
Glauber / prof.: Conceição Dornelas
Primípara – 32 semanas de gestação – Parto vaginal –
morte intrauterina
Sexo feminino – maceração grau II
Peso fetal: 1.915 gramas, altura: 42 cm, pé: 6 cm
Perímetro cefálico 34 cm
Perímetro torácico: 26 cm
Perímetro abdominal: 28 cm
Gastrosquise: coto umbilical lateral a evisceração de
delgado e bexiga – 10 cm

ANOMALIAS FETAIS FATAIS E COMPLEXAS

O termo anomalia fetal fatal descreve uma condição que pode levar à morte do feto no útero ou dentro de 28 dias após o nascimento. Isoladamente, a anomalia congênita pode não ser fatal, mas combinada, como anomalias multiorgânicas, pode ser (Halder, 2014). Ver figuras 20A, 20B, 20C, 20D e 21A, 21B, 21C e 21D.

Apesar do avanço da ciência na identificação do genoma humano, ainda pouco se sabe sobre a fisiopatologia dos defeitos e anomalias letais. O entendimento da complexidade de fenótipos e genótipos ligados às anomalias ainda é um desafio. O entendimento desses processos poderia avançar no diagnóstico precoce e preventivo para aconselhamento preciso e previsão com prevenção precoce (Halder, 2014).

Na maioria dos casos não se conhece a causa dos defeitos de desenvolvimento.

A possível associação entre contaminantes ambientais e defeitos de desenvolvimento é uma preocupação importante, além de distúrbios cromossômicos, distúrbios genômicos, distúrbios monogênicos, distúrbios epigenômicos e distúrbios multifatoriais. Sem diagnóstico etiológico, não há como fornecer aconselhamento preciso e estratégia de gerenciamento, principalmente abordagem de medicina preditiva e preventiva (Halder, 2014).

Entre as anomalias, muitas são letais. Entre as mais letais estão as anomalias de tubo neural, hidropisia fetal não imunológica, displasia tanatofórica, sirenomielia e artrogripose múltipla congênita (Halder, 2014).

Os defeitos do tubo neural são os defeitos de desenvolvimento letal mais comuns. São um grupo de malformações do cérebro e da medula espinhal que se originam no período embrionário inicial. A prevalência mundial é de um por mil nascidos vivos. As anomalias do tubo neural podem ser isoladas, tais como anencefalia, espinha bífida, encefalocele, iniencefalia,

craniorraquisquise, ou sindrômicas, como trissomia 18 ou 13, monossomia X, sirenomelia com síndrome de Meckel ou com síndrome da banda amniótica (Halder, 2014).

Outra condição letal é a hidropisia fetal não imunológica, à qual cuidadosamente o médico deverá sempre procurar malformações congênicas associadas (Halder, 2014).

A displasia tanatofórica é a displasia esquelética letal mais comum, seguida por osteogênese imperfeita (Halder, 2014).

A sirenomelia, outra anomalia fetal, além de um único membro inferior fundido e múltiplos outros defeitos que incluem defeitos de órgãos contíguos, como sistema urogenital, reto e vértebras inferiores, é conhecida por estar associada a anomalias não contíguas, como defeito do SNC e displasia radial, que não se encontram no mesmo campo (Halder, 2014).

A artrogrípse múltipla congênita também é associada a letalidade. Trata-se de uma malformação com várias etiologias e características clínicas complexas, incluindo múltiplas contrações congênicas em diferentes áreas do corpo (Halder, 2014).

Anomalias do sistema urinário, tais como agenesia renal bilateral e rim multicístico bilateral, são dois exemplos de anomalias que levam à morte do feto. A urina produzida pelos rins fetais constitui 90% do líquido amniótico na 16ª semana de idade gestacional, de modo que a produção de urina é necessária para manter o volume do líquido amniótico (Irfan; O'hare; Jelin, 2021). O impedimento de formação de urina, que compõe grande parte do líquido amniótico, levando ao oligodrâmnio e até mesmo à adramnia, pode gerar outras anomalias (Irfan; O'hare; Jelin, 2021). A ausência de líquido amniótico inviabiliza por completo a vida por estar associada à hipoplasia pulmonar. O desenvolvimento pulmonar depende do líquido amniótico, uma vez que o líquido amniótico mantém a dinâmica da pressão traqueobrônquica essencial das vias aéreas no pulmão fetal. Quando o líquido amniótico está baixo, o líquido pulmonar não penetra adequadamente nas vias aéreas e o

desenvolvimento pulmonar diminui ou pode cessar completamente (Irfan; O'hare; Jelin, 2021).

Outro ponto a se destacar são as complicações maternas advindas de fetos com anomalias fetais fatais. Entre as complicações estão a variação no volume de líquido amniótico, aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, gravidez prolongada, morte fetal intrauterina, descolamento prematuro da placenta e histerectomia. Isto aumenta o risco materno em gestações com fetos com anomalias graves (Sala; Abrahão, 2010).

Figuras 20A, 20B, 20C e 20D – Anomalias complexas e RX



Dados: Feto 16 – Acervo DPML FAMED – UFC

Idade provável (morfometria): 21 semanas

Sexo: feminino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 19,0 cm

Perímetro torácico: 22,0 cm

Perímetro abdominal: 20,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 15,0 cm

Fêmur: 7,5 cm

T/Fíbula: 6,0 cm

Pé: 4,0 cm

Observações: apenas 1 braço (braço direito); pés malformados (3 dedos no esquerdo e 4 no direito).

Figuras 21A, 21B e 21C – Anomalias complexas e RX



Dados: Feto 12 — Acervo DPML FAMED — UFC

Idade provável (morfometria): 25 semanas

Sexo: masculino

Comprimento do feto fixado:

Perímetro cefálico: 28,0 cm

Perímetro torácico: 25,5 cm

Perímetro abdominal: 22,0 cm

Comprimento cabeça-nádega: 22,5 cm

Fêmur: 7,0 cm

T/Fíbula: 6,0 cm

Pé: 5,0 cm

Observações: lábio leporino, em fenda; presente a fenda palpebral e orelhas; siameses; duplicação facial; pescoço alado; má formação das mãos (3 dedos na mão direita, 2 dedos na esquerda) e dos pés (2 dedos em cada pé).

Embora seja difícil prevenir mais da metade das malformações, as malformações comuns, como aneuploidias comuns e defeitos fetais abertos, por exemplo, defeito do tubo neural, defeitos da parede abdominal, podem ser evitadas por triagem e teste triplo do soro (pai, mãe e feto), além de exames de ultrassom materno (Halder, 2014).

Pesquisas com famílias impactadas por anomalias em várias gestações são essenciais, pois podem fornecer pistas de associações. Dessa forma a pesquisa é fundamental para identificar a etiologia com vistas a uma previsão ou prevenção mais precisa de outro caso.

Investir em estudos na morfologia genômica e epigenômica de embriões no período em que surgem as anomalias pode esclarecer essas dificuldades. Esse é um caminho. O outro é aprender o que já se sabe!

Então: *Voilà!*

REFERÊNCIAS

ADAM, M. P. *et al.* *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BARR, M. J. Facial duplication: case, review, and embryogenesis. *Teratology*, v. 25, n. 2, p. 153-159, Apr. 1982. DOI: 10.1002/tera.1420250205. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6808690/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BEAUDOIN, S. Insights into the etiology and embryology of gastroschisis. *Semin. Pediatr. Surg.*, v. 27, n. 5, p. 283-288, Oct. 2018. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.08.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413258/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BENNETT, R. L. *et al.* Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring practice resource: focused revision. *J. Genet. Couns.*, v. 30, n. 5, p. 1354-1357, Oct. 2021. DOI: 10.1002/jgc4.1477. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jgc4.1477>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BHANDARI, J.; THADA, P. K.; KHATTAR, D. Diabetic embryopathy. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558974/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BHAT, V.; MORONT, M.; BHANDARI, V. Gastroschisis: a state-of-the-art review. *Children* (Basel), v. 7, n. 12, p. 302, Dec. 2020. DOI: 10.3390/children7120302. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348575/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BIDONDO, M. P. *et al.* Diprosopus: systematic review and report of two cases. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, v. 106, n. 12,

p. 993-1007, Dec. 2016. DOI: 10.1002/bdra.23549. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704687/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BINIWALE, R. M. Chest wall deformities. *Pediatrics: cardiac disease and critical care medicine*. 2020. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/906078-overview#a7https://reference.medscape.com/guide/pediatrics-cardiac>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BODENSTEINER, J. B. Neurological manifestations of achondroplasia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, v. 19, n. 12, p. 105, Nov. 2019. DOI: 10.1007/s11910-019-1008-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782047/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BOER, L. L. *et al.* Sirenomelia: a multi-systemic polytopic field defect with ongoing controversies. *Birth Defects Res.*, v. 109, n. 10, p. 791-804, June 2017. DOI: 10.1002/bdr2.1049. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1049>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Guia prático: diagnóstico de anomalias congênitas no pré-natal e ao nascimento*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/guia-pratico-anomalias-congenitas.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais*. 2. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. v. 1. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v1.pdf. Acesso em: 10 dez. 2022.

COSTA, M. A. *et al.* Partial craniofacial duplication: a review of the literature and case report. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, v. 42, n. 4, p. 290-296, June 2014. DOI:10.1016/j.jcms.2013.05.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23969147/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

DAVID, M. *et al.* Fetal and neonatal abnormalities due to congenital syphilis: a literature review. *Prenat. Diagn.*, v. 42, n. 5, p. 643-655, May. 2022. DOI: 10.1002/pd.6135. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pd.6135>. Acesso em: 10 dez. 2022.

DEMIRTAS, M. S. The pathogenesis of congenital anomalies: roles of teratogens and infections. In: *Congenital anomalies in newborn infants: clinical and Etiopathological perspectives*. 2021. DOI:10.5772/intechopen.92580. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/72507>. Acesso em: 10 dez. 2022.

EGGER, P. A. *et al.* Gastroschisis annual incidence, mortality, and trends in extreme Southern Brazil. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 98, n. 1, p. 69-75, jan./feb. 2022. DOI: 10.1016/j.jpmed.2021.04.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755721000796?via%3DIhub>. Acesso em: 10 dez. 2022.

ES-SEDDIKI, A. *et al.* Partial facial duplication (a rare diprosopus): case report and review of the literature]. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Chir. Orale*, v. 116, n. 6, p. 376-379, Dec. 2015. DOI: 10.1016/j.revsto.2015.09.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26586597/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

FDA. Food and Drug Administration. *CFR - Code of Federal Regulations Title 21*. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>. Acesso em: 10 dez. 2022.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. *Manual de Teratogênese em Humanos*.

Febrasgo, 2011. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf. Acesso em: 10 dez. 2022.

FENTON, L. Z. Imaging of congenital malformations of the brain. *Clinics in Perinatology*, v. 49, n. 3, p. 587-601, Sept. 2022. DOI:1 0.1016/j.clp.2022.05.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510822000495>. Acesso em: 10 dez. 2022.

FUNAMURA, J. L.; TOLLEFSON, T.T. Congenital anomalies of the nose. *Facial Plast. Surg.*, v. 32, n. 2, p. 133-41, Apr. 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1582231. Disponível em: https://escholarship.org/content/qt1211t6s4/qt1211t6s4_noSplash_4e2e4b7100df720edd904470ebefc62b.pdf?t=o68z11. Acesso em: 10 dez. 2022.

GRANJEIRO, C. H. P. *Abordagem do recém-nascido com anomalia congênitas*. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acao-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/neonatologia/pro-med-neo-063-v1-abordagem-do-recem-nascido-com-anomalia-congenitas.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2022.

HALDER, A. Lethal developmental defects: an overview. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, n. 4, p. 1006-1036, 2014. DOI: 10.4236/ojog.2014.416141. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=52138>. Acesso em: 25 jan. 2023.

IRFAN, A.; O'HARE, E.; JELIN, E. Fetal interventions for congenital renal anomalies. *Transl. Pediatr.*, v. 10, n. 5, p. 1506-517, May 2021. DOI: 10.21037/tp-2020-fs-05. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192995/>. Acesso em: 25 jan. 2023.

JAGANNATHAN, M. *et al.* Supernumerary nostril with a contralateral naso-ocular cleft. *Eur. J. Plast. Surg.*, n. 26, p. 44-46, 2003. DOI: 10.1007/s00238-003-0464-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00238-003-0464-2>. Acesso em: 10 dez. 2022.

JINDAL, G.; PARMAR, V. R.; GUPTA, V. K. Ectrodactyly/split hand feet malformation. *Indian J. Hum. Genet.*, v. 15, n. 3, p. 140-2, Sept. 2009. DOI: 10.4103/0971-6866.60191. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922631/>. Acesso em: 13 jan. 2023.

KAMAL, N. M. Consanguinity marriage increases risk of newborn's congenital anomalies in Sulaimani city. In: JOVANDARIC, M. Z.; MILENKOVIC, S. J.; (ed.). *Childbirth*. London, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.89257. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/70961>. Acesso em: 10 dez. 2022.

KATSANEVAKIS, E. *et al.* Fetal hand abnormalities in the first-trimester scan: a report of two cases. *Cureus*, v. 14, n. 3, p. e23189, Mar. 2022. DOI: 10.7759/cureus.23189. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/89818-fetal-hand-abnormalities-in-the-first-trimester-scan-a-report-of-two-cases>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KUMMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.

LIAW, J.; PATEL, V. A.; CARR, M. M. Congenital anomalies of the external ear. *Oper. Tech. Otolaryngol.*, v. 28, n. 2, p. 72-76, June 2017. Disponível em: <https://www.optecoto.com/action/showPdf?pii=S1043-1810%2817%2930040-4>. Acesso em: 10 dez. 2022.

LOBO, I.; ZHAUROVA, K. Birth defects: causes and statistics. *Nature Education*, v. 1, n. 1, p. 18, 2008.

LOPES, R. I.; BAKER, L. A.; DÉNES, F. T. Modern management of and update on prune belly syndrome. *J. Pediatr. Urol.*, v. 17, n. 4, p. 548-554, Aug. 2021. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.04.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016542/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MENDES, I. *et al.* Congenital anomalies and its main avoidable causes: a review. *Rev Med.*, Minas Gerais, v. 28, p. e-1977, 2018. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2329>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MIAN, A. *et al.* Conjoined twins: from conception to separation, a review. *Clin. Anat.*, v. 30, n. 3, p. 385-396, Apr. 2017. DOI: 10.1002/ca.22839. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195364/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MONTEAGUDO, A. Holoprosencephaly. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 223, n. 6, p. b13-b16, 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.178. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937820311078>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. *Embriologia clínica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

NASRI, H. Z. *et al.* Malformations among infants of mothers with insulin-dependent diabetes: is there a recognizable pattern of abnormalities? *Birth Defects Res.*, v. 110, n. 2, p. 108-113, Jan. 2018. DOI: 10.1002/bdr2.1155. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdr2.1155>. Acesso em: 10 dez. 2022.

NTIMBANI, J.; KELLY, A.; LEKGWARA, P. Myelomeningocele: a literature review. *Interdisciplinary Neurosurgery*, v. 19, mar. 2020. DOI: 10.1016/j.inat.2019.100502. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2019.100502>. Acesso em: 10 dez. 2022.

ORIOLI, I. M. *et al.* Sirenomelia: an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, v. 157c, n. 4, p. 358-73, Nov. 2011. DOI: 10.1002/ajmg.c.30324. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22002878/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

PAHO. Pan American Health Organization. *Assessment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders*. Washington, D.C: PAHO, 2020. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52216/9789275122242_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 10 dez. 2022.

PAROLINI, F. *et al.* Antenatal diagnosis of biliary atresia: a narrative review. *Pediatr. Med.*, v. 3, Aug. 2020. DOI:10.21037/pm-20-60. Disponível em: <https://pm.amegroups.com/article/view/5564/html>. Acesso em: 12 jan. 2023.

PAULI, R. M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J. Rare Dis.*, v. 14, n. 1, p. 1, 2019. DOI: 10.1186/s13023-018-0972-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606190/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

PEYRON, F. *et al.* Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a french multidisciplinary working group. *Pathogens*, v. 8, n. 1, p. 24, Feb. 2019. DOI: 10.3390/pathogens8010024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/8/1/24>. Acesso em: 10 dez. 2022.

POMAJZL, A. J.; SANKARARAMAN, S. *Prune belly syndrome*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544248/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

REA, G.; SEZEN, C. B. *Chest wall deformities*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553073/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

REVELS, J. W. *et al.* An algorithmic approach to complex fetal abdominal wall defects. *AJR Am. J. Roentgenol*, v. 214, n. 1, p. 218-231, Jan. 2020. DOI: 10.2214/AJR.19.21627. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.19.21627>. Acesso em: 12 jan. 2023.

ROUT, S. K.; LATH, M. K. Supernumerary nostril. *J. Craniofac. Surg.*, v. 24, n. 1, p. e13-5, Jan. 2013. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182668b14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348320/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

SADLER, T. W. *Langman embriologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SALA, D. C. P.; ABRAHÃO, A. R. Obstetric complications in pregnancies with fetal anomalies incompatible with neonatal survival. *Acta Paul. Enferm.*, v. 23, n. 5, oct. 2010. DOI:10.1590/S0103-21002010000500005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/hhwvGByhDJ8rzQHbncXppK/?lang=en#>. Acesso em: 12 jan. 2023.

SALARI, N. *et al.* Global prevalence of congenital anencephaly: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Reprod. Health*, v. 19, n. 1, p. 201, Oct. 2022. DOI: 10.1186/s12978-022-01509-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01509-4>. Acesso em: 10 dez. 2022.

SÃO PAULO. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação. Declaração de Nascido Vivo. *Manual de anomalias congênitas*. 2. ed. São Paulo: SMS, 2012. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/>

s a u d e / a r q u i v o s / s i n a s c / S I N A S C _
ManualAnomaliasCongenitas_2012.pdf. Acesso em: 10 dez. 2022.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria*. 5. ed. Barueri: SPB, 2022.

SCHULERT, G. S.; WALSH, W. F.; WEITKAMP, J. H. Polymicrogyria and congenital parvovirus b19 infection. *AJP Rep.*, v.1, n. 2, p. 105-10, Dec. 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1285984. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653533/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

SHAH, C. K.; LEE, R. Y.; JEPH, S. In-utero diagnosis of double encephalocele - imaging features and review of literature. *J. Radiol. Case Rep.*, v. 15, n. 12, p. 1-9, Dec. 2021. DOI: 10.3941/jrcr.v15i12.4230. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9063825/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

SHOJAEI, A. *et al.* Sirenomelia: two case reports. *J. Med. Case Rep.*, v. 15, n. 1, p. 217, Apr. 2021. DOI: 10.1186/s13256-021-02699-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33902682/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

TAFURI, S. M.; LUI, F. *Embryology, Anencephaly*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545244/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

TEWFIK, T. L. Congenital malformations of the nose updated. *Otolaryngology and Facial Plastic Surgery*. Mar. 2021. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/837236-overview>. Acesso em: 10 dez. 2022.

WANG, W. *et al.* pediatric otoscopy video screening with shift contrastive anomaly detection. *Front Digit Health*, v. 3, p. 810427,

Feb. 2022. DOI: 10.3389/fdgth.2021.810427. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fdgth.2021.810427/full>. Acesso em: 10 dez. 2022.

WHO. World Health Organization. *Birth defects*. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>. Acesso em: 10 dez. 2022.

WHO. World Health Organization. *Birth defects surveillance: quick reference handbook of selected congenital anomalies and infections*. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338485>. Acesso em: 10 dez. 2022.

WHO. World Health Organization. *Congenital anomalies*. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/congenital-anomalies#tab=tab_1. Acesso em: 10 dez. 2022.

WHO. World Health Organization. *Birth defects surveillance: a manual for programme managers*. second edition. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/resource-library/manual.html>. Acesso em: 10 dez. 2022.

WONG, D. G. *et al.* Phenotypic severity scoring system and categorisation for prune belly syndrome: application to a pilot cohort of 50 living patients. *BJU Int.*, v. 123, n. 1, p. 130-139, Jan. 2019. DOI: 10.1111/bju.14524. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8502198/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

XU, T. *et al.* Sirenomelia in twin pregnancy: a case report and literature review. *Medicine*, Baltimore, v. 97, n. 51, p. e13672, Dec. 2018. DOI: 10.1097/MD.0000000000013672. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572488/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ZAMAKHSHARY, M.; YANCHAR, N. L. Complicated gastrochisis and maternal smoking: a causal association? *Pediatr. Surg. Int.*, v. 23, n. 9, p. 841-844, Sep. 2007. DOI: 10.1007/s00383-007-1926-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00383-007-1926-6>. Acesso em: 10 dez. 2022.

AUTORES

CONCEIÇÃO APARECIDA DORNELAS

Médica pela Universidade Federal de Juiz de Fora. Residência Médica e Mestrado em Urologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutorado em Cirurgia pela Universidade Federal do Ceará. Residência Médica em Cirurgia Geral (RJ). Residência médica em Patologia (UFJF-MG). Bacharel em Direito pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Professora Associada III do Curso de Medicina da UFC. Pesquisadora e docente permanente do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Patologia e do Programa de Pós Graduação *stricto sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

PAULO ROBERTO CARVALHO DE ALMEIDA

Médico pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Residência Médica em Patologia pela UFC. Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense e doutor em Farmacologia pela UFC. Licenciado em Música pela Universidade Estadual do Ceará. Professor Associado IV do Curso de Medicina da UFC. Pesquisador e docente permanente do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Patologia da Universidade Federal do Ceará.

NAYANNA DE OLIVEIRA RAMOS MELO

Aluna de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas da UFC. Doutoranda em Ciências Médico-Cirúrgicas pela Universidade Federal do Ceará. Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas pela Universidade Federal do Ceará. Biomédica.

MATHEUS DE SOUSA SILVA

Aluno interno do Curso de Medicina da UFC – anos 2022 e 2023.

FRANCISCA LETÍCIA TEIXEIRA DA SILVA

Aluna do Curso de Medicina da UFC – Monitora da disciplina
Anatomofisiopatologia – ano 2022.

WESLEI PIRES LIMA

Aluno do Curso de Medicina da UFC – Monitor da disciplina
Anatomofisiopatologia – ano 2022.

AGRADECIMENTOS AOS TÉCNICOS:

FRANCISCO DE ASSIS DUARTE FERREIRA

ERIVALDO ALVES CABRAL

Técnicos de Necropsia do Departamento de Patologia e Medicina
Legal da FAMED – UFC

EDVAN LOPES DE ALCANTARA

Técnico de Radiologia

Departamento de Radiologia da FAMED – UFC

Visite nosso site:
www.imprensa.ufc.br



Av. da Universidade, 2932 – Benfica, CEP: 60020-181
Fortaleza – Ceará – Brasil
Fone: (85) 3366.7485 / 7486
imprensa@proplad.ufc.br

No Brasil estudos mostraram que as anomalias congênitas são responsáveis por 1/3 das mortes infantis; desta forma é preciso preparar futuros médicos não apenas para reconhecê-las e diagnosticá-las como para investigar seus fatores de risco e contribuir na orientação de futuras mães, visando à redução desta morbimortalidade.

ISBN 978-85-7485-502-8



9 788574 855028