

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS
ENTRE OS ANOS DE 2020 A 2022 NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA**

CAROLINE COELHO NEUBERN DE MELLO

MARINGÁ – PR

2022

CAROLINE COELHO NEUBERN DE MELLO

**FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS
ENTRE OS ANOS DE 2020 A 2022 NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Prof. Dr. Lilian Capelari Soares.

MARINGÁ – PR

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO
CAROLINE COELHO NEUBERN DE MELLO

**FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS
ENTRE OS ANOS DE 2020 A 2022 NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em _____Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Lilian Capelari Soares.

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS ENTRE OS ANOS DE 2020 A 2022 NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Thiago Henrique de Freitas Mamede

Caroline Coelho Neubern de Mello

RESUMO

As anomalias congênitas são condições presentes desde o nascimento que podem afetar diferentes partes do corpo, como o sistema nervoso central, cardíaco, o trato gastrointestinal, entre outros. Elas podem ser causadas por fatores genéticos, ambientais ou uma combinação dos dois. As malformações fetais podem ter diferentes graus de gravidade, desde condições que não apresentam sintomas e não requerem tratamento até aquelas que são fatais. Algumas podem ser diagnosticadas durante a gestação por meio de exames de imagem ou testes genéticos, permitindo intervenções precoces. O tratamento dessas anomalias podem envolver cirurgias, medicamentos ou outras terapias, dependendo da condição e da gravidade. Além disso, é importante que as pessoas com malformação congênita recebam acompanhamento médico regular para garantir que sua condição seja gerenciada adequadamente ao longo da vida. A prevenção de anomalias congênitas pode ser alcançada por meio da adoção de hábitos saudáveis durante a gestação, como evitar o consumo de álcool, tabaco e drogas, além de seguir as recomendações médicas para a suplementação de vitaminas e minerais. A metodologia utilizada será a revisão literária e com este método temos a intenção de revisar a literatura em busca de uma compreensão aprofundada das causas, fatores de risco e impactos das anomalias congênitas no desenvolvimento humano, bem como na identificação das principais anomalias congênitas, incluindo suas características, sintomas e possíveis tratamentos, entre outros fatores nos anos de 2020 a 2022.

Palavras-chave: anormalidades fetais, malformações congênitas, malformações fetais.

FACTORS ASSOCIATED WITH THE OCCURRENCE OF CONGENITAL ANOMALIES BETWEEN TH YEARS 2020 TO 2022 IN BRAZIL: SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Congenital anomalies are conditions present from birth that can affect different parts of the body, such as the central nervous system, heart system, gastrointestinal tract, among others. They can be caused by genetic, environmental factors or a combination of the two. Fetal malformations can have different degrees of severity, from conditions that have no symptoms and require no treatment to those that are fatal. Some can be diagnosed during pregnancy through imaging exams or genetic tests, allowing for early interventions. Treatment of these anomalies may

involve surgery, medication or other therapies, depending on the condition and severity. Additionally, it is important that people with a congenital malformation receive regular medical monitoring to ensure that their condition is managed appropriately throughout their lives. The prevention of congenital anomalies can be achieved through the adoption of healthy habits during pregnancy, such as avoiding the consumption of alcohol, tobacco and drugs, in addition to following medical recommendations for vitamin and mineral supplementation. The methodology used will be a literary review and with this method we intend to review the literature in search of an in-depth understanding of the causes, risk factors and impacts of congenital anomalies on human development, as well as identifying the main congenital anomalies, including their characteristics, symptoms and possible treatments, among other factors in the years 2020 to 2022.

Keywords: fetal abnormalities, congenital malformations, fetal malformations.

1 INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas podem ser definidas como todas as alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal em que a origem ocorre antes do nascimento. Essas anomalias têm causas que podem ser genéticas, ambientais ou desconhecidas. A maior causa das anormalidades fetais são distúrbios congênitos frequentemente associados a fatores precipitantes, como por exemplo os vírus da rubéola, da imunodeficiência humana (HIV), Zika vírus, citomegalovírus, entre outros. Além disso, o uso de drogas lícitas e ilícitas, de medicações teratogênicas também podem ser citados como causas de anomalias congênitas. É estimado que 15 a 25% das anomalias ocorrem devido a alterações genéticas, 8 a 12% ocorrem por fatores ambientais e de 20 a 25% podem ser causadas tanto por alterações genéticas quanto por fatores ambientais.

As anomalias congênitas podem ser classificadas em malformações maiores e malformações menores. As malformações maiores são graves alterações anatômicas, estéticas ou até funcionais, podendo levar o indivíduo à morte, enquanto as malformações menores levam a fenótipos que acabam se sobrepondo aos normais. Portanto, as anomalias congênitas têm apresentado relevância significativa e crescente na mortalidade da população, onde a maioria das mortes ocorrem durante o primeiro ano de vida, impactando na taxa de mortalidade infantil. As malformações congênitas constituem a segunda causa de mortalidade infantil, ficando atrás apenas para as causas perinatais. O impacto dessa mortalidade depende de diversos fatores, como a prevalência das anomalias, a qualidade e a disponibilidade de tratamento médico e cirúrgico, além da presença e da efetividade de medidas de prevenção primária.

As malformações/anomalias congênitas tem um significado muito importante no âmbito cirúrgico e cosmético justamente por afetar diretamente a vida do paciente seja essa malformação estrutural, disfuncional ou até estética. Segundo a Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde entre os anos de 2010 até 2021 teve uma média de 23.775 nascidos vivos (NV) com apresentação de alguma anomalia congênita tendo uma prevalência de 83 casos para cada 10.000 NV, isto destaca a importância que precisa ser dada para este assunto pois existem métodos e recursos que podem ser utilizados para conter o crescimento destes números como a própria disseminação de conhecimento através de plataformas públicas e nos próprios atendimentos hospitalares seja antes da gestação ou após.

A análise das anomalias congênitas é importante na discussão da qualidade de vida do feto após o nascimento, pois dependendo do ambiente ao qual estamos expostos vários sinais

dessa exposição podem aparecer, desde déficits neurológicos até anomalias anatômicas que 7 podem causar diversas alterações em termos de qualidade e longevidade. No entanto, apesar da nossa crescente compreensão do papel do ambiente e do estilo de vida nas malformações congênitas, ainda existem muitas lacunas no nosso conhecimento destes fatores e do seu impacto no desenvolvimento fetal. O objetivo deste projeto é investigar defeitos congênitos relacionados ao meio ambiente. Isto pode contribuir significativamente para o desenvolvimento do conhecimento nesta área e fornecer informações importantes aos profissionais de saúde, gestores públicos e outras partes interessadas. Além disso, artigos de revisão sobre este tópico podem ter implicações práticas importantes para o desenvolvimento de políticas de saúde pública mais eficazes e para a promoção de mudanças no ambiente que podem ajudar a prevenir ou reduzir o risco de defeitos congênitos.

Portanto, uma revisão sobre defeitos congênitos ambientais é uma escolha razoável e apropriada para estudantes que desejam contribuir para a saúde pública e melhoria da qualidade de vida de seus pacientes, e tem o objetivo de listar os principais fatores que contribuem para o aparecimento de malformações congênitas, priorizando aquelas que podem ser evitadas.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa adotou o modelo metodológico do Cochrane Handbook para revisões sistemáticas (HIGGINS et al. 2022), considerando os principais elementos na apresentação dos resultados conforme o PRISMA (MOHER et al., 2015). A seleção de artigos das bases de dados Pubmed, Scielo, ScienceDirect e UpToDate foi avaliada até 15 de setembro para uma revisão sistemática abrangente e atualizada sobre anomalias congênitas e fetais. O planejamento incluiu palavras-chave como Anomalias Congênitas, Anomalias Fetais, Malformações, congenital abnormalities e fetal anomalies, com foco em termos em inglês e português.

Critérios de inclusão metodológicos: 1) PARTICIPANTES: estudos relevantes sobre fatores associados a anomalias congênitas; 2) CONDIÇÃO: fatores ambientais agravantes de anomalias fetais; 3) CONTEXTO: sem restrições geográficas, desde que relevantes; 4) TIPOS DE ESTUDOS: abordagem bibliográfica para sistematização de dados primários.

Os dados foram coletados e organizados em uma planilha pelo Microsoft Word versão 10, e a análise estatística descritiva foi aplicada para explorar múltiplas probabilidades em variáveis quantitativas.

3 DESENVOLVIMENTO

As anomalias congênitas, segundo Mendes e Jesuino (2018), são alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal, as quais ocorrem antes do nascimento. De acordo com Wojcik e Agrawal (2020), essas anomalias são comuns, sendo estimado que de 2 a 3% dos recém-nascidos tenham pelo menos uma malformação congênita importante, e inúmeros bebês tenham alterações menores com menor importância médica ou cosmética. Bacino (2021) define 8 que esses defeitos podem ser causados tanto por anormalidades genéticas quanto por exposições ambientais, ou os dois juntos, porém a etiologia normalmente é desconhecida. O risco para as diferentes malformações é variável e pode ser associado a suscetibilidades genéticas, mas também com diferenças culturais e sociais, e um exemplo é o aumento da presença de defeitos do tubo neural em populações de mulheres com deficiência alimentar de ácido fólico. Existem vários outros fatores que estão ligados ao desenvolvimento de anomalias congênitas como hábitos de vida, fatores socioeconômicos e até mesmo a idade paterna.

De acordo com dados do DATASUS, em 2020 tivemos o nascimento de 2.737.151 crianças, onde 30.602 nasceram vivas com anomalias congênitas no Brasil. Destas anomalias, as mais frequentes foram: hidrocefalia congênita não específica, microcefalia, espinha bífida não específica, comunicação interatrial, comunicação interventricular, fenda palatina, anquiloglossia, polidactilia, gastrosquise, entre outras. A raça mais afetada foi a parda, seguida da branca e da preta. Além disso, no Brasil podemos perceber que a anomalia foi detectada mais prevalentemente em gestações únicas quando comparadas à duplas, triplas ou mais.

Segundo Hendrick (2016), a utilização de medicamentos para tratamento de bipolaridade, como o Lítio, aumentou os casos de malformação, pois este componente tem um alto potencial teratogênico. A pesquisa trouxe uma comparação entre bebês expostos e não expostos e comprovou o risco de malformação congênita relatando que o risco é duas vezes maior em bebês expostos de desenvolver alguma malformações principalmente cardiogênicas entre elas: anomalia de Ebstein (uma anormalidade na valva tricúspide e no ventrículo

direito), defeito de obstrução da via de saída do ventrículo direito, coarctação da aorta e atresia mitral. Outros medicamentos estão associados à má formação como alguns antieméticos que estão presentes entre a 12^a e 16^a semana de gestação por conta das náuseas e vômitos da grávidas (NVP), porém nesse mesmo período vários sistemas embriológicos estão se formando e estão vulneráveis e sensíveis aos efeitos teratogênicos desses medicamentos, como a metoclopramida que pode causar uma má formação na genitália e também tem uma associação da ondansetrona com fenda palatina e malformações cardiovasculares, porém Lavecchia (2017) e Sun (2021) trazem que segundo as pesquisas realizadas há uma pequena quantidade de casos de malformações associados ao uso desses medicamentos para serem preocupantes, mas também existe uma grande dificuldade em fazer alguns estudos em cima do tema justamente por conta de vários fatores interferirem no resultado e a sua própria raridade impediria um ensaio aleatório para melhores conclusões.

Weitzman e Rojmahamongkol (2018) afirmam que o alcoolismo tem disparado como um dos principais causadores evitáveis das malformações nos últimos tempos justamente por conta do aumento do consumo do álcool na sociedade ainda mais na gravidez que pode gerar vários efeitos irreversíveis por ser um teratôgeno com efeitos irreversíveis no sistema nervoso central como a Síndrome alcoólica fetal (SAF). O álcool ingerido durante a gravidez pode levar a diminuição do volume cerebral principalmente com uma redução do lobo frontal, corpo estriado e núcleo caudado, tálamo, hipocampo, afinamento do corpo caloso e anomalias na função da amígdala. Toda essa interferência na formação neural pode prejudicar tomadas de decisão, julgamento e aumento de impulsividade, além de prejudicar o aprendizado, memorização e a neurotransmissão entre os hemisférios. Em uma meta-análise de 24 estudos com averiguação ativa de casos, a prevalência global estimada de FASD (Transtorno do espectro alcoólico fetal termo genérico para descrever os efeitos físicos, comportamentais e neurodesenvolvimento que podem ocorrer em indivíduos que foram expostos ao álcool durante a gravidez) na população geral de crianças de 0 a 16,4 anos foi de 0,77 por cento (95% CI 0,5 1,2 por cento).

Outro causador evitável seria o tabagismo que apresenta uma relação com síndromes metabólicas, malformações do sistema respiratório e urogenital segundo Rogers (2019), Nicoletti e Appel (2014). Appel ainda traz sobre a carga tabágica e sua relação a chance de ter malformações congênitas que seriam acima de três doses diárias. A ação vasoconstritora da nicotina causa uma redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário levando uma menor quantidade de nutrientes para o feto e ainda podendo levar a DPP (descolamento prematuro de placenta). Como monóxido de carbono compete com o oxigênio na ligação com a

hemoglobina isso pode gerar uma menor disponibilidade de oxigênio para o feto. O tabaco promove uma injúria endotelial que gera o rompimento de neovasos da placenta levando à diminuição de aporte sanguíneo levando a uma hipóxia tecidual e fetal. Todos esses fatores levam a uma modulação metabólica fetal para que o feto consiga se adaptar ao meio em que está sendo exposto.

Seely e Powe (2022) afirmam que o aumento do risco de uma mulher com diabetes pré gestacional ter filhos com malformação congênita é aumentado, e esse risco é relatado como duas a quatro vezes maior do que em uma paciente sem diabetes. A anomalia mais comum é a cardiopatia congênita (tetralogia de Fallot, transposição de grandes artérias, defeitos septais e retorno venoso pulmonar anômalo), e o segundo grupo de anomalias mais comuns são as do sistema nervoso central (anencefalia, espinha bífida, encefalocele, hidrocefalia), seguidas por anomalias no sistema urogenital. A fisiopatologia não é muito clara. O diabetes pode alterar genes envolvidos na sinalização e vias metabólicas essenciais para o desenvolvimento embrionário normal, e essas vias podem envolver o metabolismo do folato, estresse oxidativo, apoptose e proliferação. Em modelos animais com alta glicemia, a fisiopatologia parece estar relacionada à indução de altos níveis de estresse oxidativo, o que acaba levando a uma desregulação da expressão gênica e uma alta apoptose de órgãos que estão em desenvolvimento, e isso explicaria várias anomalias congênitas. Riskin (2020) traz que o risco geral de mães diabéticas terem malformações graves é de aproximadamente 5 a 6 por cento, e essa taxa fica ainda mais alta quando a mãe precisa fazer terapia com insulina, podendo chegar a até 12%.

As malformações congênitas representam aproximadamente 50 por cento das mortes perinatais em bebês de mães diabéticas, mas esse risco pode ser reduzido caso a mãe faça um controle glicêmico rigoroso durante o período pré-concepcional e também durante as primeiras oito semanas de gravidez. Além disso, diabetes pré-gestacional e obesidade geralmente ocorrem juntos, e a obesidade por si só já é um fator de risco para o desenvolvimento de anomalias congênitas. Ramsey e Schenken (2017) confirmam esse risco elevado de anomalias com a mãe obesa, e esse risco aumenta conforme aumenta o grau de obesidade. O mecanismo para essa associação ainda não está muito bem definido, mas provavelmente está relacionado a um meio nutricional alterado durante o desenvolvimento fetal. Essas anomalias congênitas relacionadas com a obesidade podem incluir defeitos do tubo neural, defeitos orofaciais, anormalidades congênitas de membros e malformações cardíacas.

De acordo com Harris (2021), a idade avançada do pai na concepção influencia em alterações no bebe, embora a idade materna seja muito mais discutida. De acordo com ele, apesar da idade paterna levar riscos pequenos aos futuros filhos, esse risco não é zero, e por isso o homem deve se preocupar. O aumento da idade paterna está associado com alterações na integridade do DNA do esperma, em mutações pontuais, no comprimento dos telômeros que com o avançar da idade vai diminuindo. Além disso, as células germinativas de um homem adulto passam por mais replicações mitóticas do que as células germinativas de uma mulher adulta e por isso tem uma maior chance de ocorrer erros, como mutações autossômicas dominantes, que podem ocasionar em anomalias congênitas. Harris trás um estudo de coorte retrospectivo de base populacional, que incluiu mais de cinco milhões de nascimentos, e nesse estudo pode observar que 1,5% dos bebês tinham uma anomalia congênita. Ao comparar as razões de chances para qualquer anomalia congênita entre bebês nascidos com pais de idade acima de 50 anos com pais com idades entre 25 e 29 anos, foi observado uma razão de chance de 1,15 - esse dado, portanto, confirma que a idade paterna eleva ligeiramente os riscos de anomalias congênitas.

Além da idade paterna avançada, a idade materna avançada também tem influência sobre as anomalias congênitas. Goetzinger e Shanks (2017) trazem que nos últimos 20 anos vem tendo uma forte tendência de mulheres engravidarem cada vez mais tarde, e, por isso, essas mulheres correm um risco muito maior de complicações. Segundo Anele, Goldani e Schüller Faccini (2022). estudos feitos na Etiópia identificaram que mulheres com idade avançada apresentam cinco vezes mais chances de ter um filho com anomalias congênitas em comparação com mulheres na faixa etária de 20 a 35 anos. Ahn e Kim (2021) trazem que mecanismos biológicos, como erros na segregação das cromátides irmãs e redução da coesão cromossômica, têm sido sugeridos como fatores que levam a anormalidades cromossômicas nos oócitos. Além disso, sugeriu também que o encurtamento dos telômeros, que também tinha relação na idade paterna, e o aumento de EROS também podem reduzir a diferenciação cromossômica normal levando a anomalias congênitas. Diante do exposto, esse projeto pretende reunir os principais fatores que levam ao desenvolvimento de anomalias congênitas.

5 CONCLUSÃO

As anomalias congênitas (ACs) representam a segunda maior causa de mortalidade infantil no mundo, evidenciando a relevância do estudo de suas causas, principalmente as evitáveis. A prevenção, através de campanhas educativas e do acesso ampliado ao

aconselhamento genético, assume um papel fundamental. O ambiente também exerce influência na ocorrência de ACs.

É crucial investir cada vez mais em estratégias de apoio e acompanhamento de crianças portadoras de ACs. A realização de novos estudos é essencial para aprofundar o conhecimento sobre suas causas e fatores associados, com o objetivo de minimizar os riscos, reduzir a incidência e contribuir para a melhora da qualidade de vida dos indivíduos já afetados.

REFERÊNCIAS

AHN D, KIM J, KANG J, KIM YH, KIM K. **Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies.** Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 May;101(5):484-498. doi: 10.1111/aogs.14339. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288928; PMCID: PMC9564554.

ANELE, C. R., GOLDANI, M. Z., SCHULER-FACCINI, L., & DA SILVA, C. H. (2022). **Prevalence of congenital anomaly and its relationship with maternal education and age according to local development in the extreme south of Brazil.** International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(13), 8079.

BACINO, Carlos A.; WILKINS-HAUG, Louise. **Birth defects: Epidemiology, types, and patterns.** UpToDate Obtenido em, v. 30, p. 3-22, 2021.

Brasil, Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS.** Disponível em <http://www.datasus.gov.br>

FELDKAMP, M. L. et al. **Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study.** BMJ (Clinical research ed.), v. 357, p. j2249, 2017.

GOETZINGER, K. R., SHANKS, A. L., ODIPO, A. O., MACONES, G. A., & CAHILL, A. G. (2017). **Advanced maternal age and the risk of major congenital anomalies.** American journal of perinatology, 7(03), 217-222.

HARRIS, I. S., and MEACHAM, R. B. **"Effect of advanced paternal age on fertility and pregnancy."** UpToDate, Waltham, MA (2021).

HENDRICK, Victoria. **Teratogenicity, pregnancy complications, and postnatal risks of antipsychotics, benzodiazepines, lithium, and electroconvulsive therapy.** 2016.

HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 24 de maio de 2022.

LAVECCHIA M, CHARI R, CAMPBELL S, ROSS S. **Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review.** J Obstet Gynaecol Can. 2018 Jul;40(7):910-918. doi: 10.1016/j.jogc.2017.10.024. Epub 2018 May 10. PMID: 29754832.

LIMA ID, ARAÚJO AA, MEDEIROS WMC. **Perfil dos óbitos por anomalias congênitas no Estado do Rio Grande do Norte no período de 2006 a 2013.** Rev. Ciênc. Méd. Biol. 2017; 16 (1): 52 – 58.

MAI, C. T. et al. **National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014.** Birth defects research, v. 111, n. 18, p. 1420–1435, 2019.

MENDES, I. C., JESUINO, R. S. A., PINHEIRO, D. D. S., & REBELO, A. C. S. (2018). **Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão.** Revista Médica de Minas Gerais, 28(1), 1-6.

MOHER D, TETZLAFF J, TRICCO AC, SAMPSON M, ALTMAN DG: **Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews.** PLoS Med,4(3):e78. 10.1371/journal.pmed.0040078, 2007.

NICOLETTI, D., APPEL, L. D., SIEDERSBERGER NETO, P., GUIMARÃES, G. W., & ZHANG, L. (2014). **Tabagismo materno na gestação e malformações congênitas em crianças: uma revisão sistemática com meta-análise.** Cadernos de Saúde Pública, 30, 2491-2529.

RAMSEY, P. S., SCHENKEN, R. S., and PI-SUNYER, F. X.. **"Obesity in pregnancy: Complications and maternal management."** UpToDate®[CJ Lockwood, F Pi-Sunyer and V Barss, editors]. <https://www.uptodate.com/contents/obesity-inpregnancy-complications-and-maternal-management> (2017): 3-150.

RISKIN, A., and GARCIA-PRATS, J. A. **"Infants of women with diabetes."** Weisman Le, Wolfsdorf JI (2020).

ROGERS, John M. **Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome.** Birth defects research, v. 111, n. 17, p. 1259-1269, 2019.

SEELY, E. W., POWE, C. E., and WERNER, E. F. **"Pregestational (preexisting) diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management."** (2022).

SUN, L., XI, Y., WEN, X., & ZOU, W. (2021). **Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis.** PloS one, 16(9), e0257584.

WEITZMAN, Carol, and ROJMAHAMONGKOL, Pat. **"Fetal alcohol spectrum disorder: Clinical features and diagnosis."** (2018).

WOJCIK MH, AGRAWAL PB. **Deciphering congenital anomalies for the next generation.** Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2020 Oct 7;6(5):a005504. doi: 10.1101/mcs.a005504. PMID: 32826208; PMCID: PMC7552931.