

Tabagismo materno na gestação e malformações congênitas em crianças: uma revisão sistemática com meta-análise

Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis

El tabaquismo materno durante el embarazo y las malformaciones congénitas en niños: una revisión sistemática y meta-análisis

Dilvania Nicoletti ¹
Leilane Droppa Appel ¹
Pedro Siedersberger Neto ¹
Gabriel Waihrich Guimarães ¹
Linjie Zhang ¹

Abstract

This systematic review aimed to investigate the association between maternal smoking during pregnancy and birth defects in children. We performed an electronic search of observational studies in the databases ovid MEDLINE (1950 to April 2010), LILACS and SciELO. We included 188 studies with a total of 13,564,914 participants (192,655 cases). Significant positive associations were found between maternal smoking and birth defects in the following body systems: cardiovascular (OR: 1.11; 95%CI: 1.03-1.19), digestive (OR: 1.18; 95%CI: 1.07-1.30), musculoskeletal (OR: 1.27; 95%CI: 1.16-1.39) and face and neck (OR: 1.28; 95%CI: 1.19-1.37). The strength of association between maternal smoking and birth defects measured by the OR (95%CI) is significantly related to the amount of cigarettes smoked daily ($\chi^2 = 12.1$; $df = 2$; $p = 0.002$). In conclusion, maternal smoking during pregnancy is associated with congenital malformations in children and this association is dose-dependent.

Smoking; Pregnancy; Congenital Abnormalities

Resumo

Esta revisão sistemática teve como objetivo investigar a associação entre fumo materno na gestação e as malformações congênitas em crianças. Uma busca eletrônica dos estudos observacionais foi realizada nas bases de dados ovid MEDLINE (1950 até abril de 2010), SciELO e LILACS. Foram incluídos nesta revisão 188 estudos com um total de 13.564.914 participantes (192.655 casos). Foram encontradas associações positivas significativas entre fumo materno e malformações dos sistemas: cardiovascular (OR: 1,11; IC95%: 1,03-1,19), digestivo (OR: 1,18; IC95%: 1,07-1,30), musculoesquelético (OR: 1,27; IC95%: 1,16-1,39) e face e pescoço (OR: 1,28; IC95%: 1,19-1,37). A força de associação entre fumo materno e malformações medida pelo OR (IC95%) está relacionada significativamente com a quantidade diária de cigarros consumidos ($\chi^2 = 12,1$; $df = 2$; $p = 0,002$). Concluímos que fumo materno na gestação está associado com maior risco de malformações congênitas em crianças e essa associação é dose-dependente.

Hábito de Fumar; Gravidez; Anormalidades Congênitas

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, Brasil.

Correspondência
L. Zhang
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande.
Rua Visconde de Paranaguá
102, Rio Grande, RS
96200-190, Brasil.
zhanglinjie63@yahoo.com.br

Introdução

As malformações congênitas apresentam elevada mortalidade e morbidade nas crianças. Estima-se que cerca de 5% dos nascidos vivos apresentem alguma anomalia do desenvolvimento¹. Nas últimas décadas, tem sido observada a crescente contribuição das malformações congênitas na mortalidade infantil^{2,3}. No Brasil, a proporção de óbitos infantis atribuíveis às malformações congênitas subiu de 9,7% em 1996, para 18,2% em 2008, com um aumento médio anual de 0,71%³. Esse aumento pode ser por causa do melhor controle das doenças infectocontagiosas e carenciais e, conseqüentemente, à redução de óbitos infantis por essas doenças^{1,3}.

A maioria das malformações congênitas tem etiologia multifatorial. Além de fator genético, sua ocorrência pode estar relacionada à exposição da criança, ainda antes do nascimento ou mesmo de seus pais, a substâncias tóxicas, entre elas o tabaco⁴. Durante a realização do presente trabalho, uma revisão sistemática com 101 estudos observacionais foi publicada, demonstrando associação entre tabagismo materno na gestação e diversas anomalias congênitas em crianças⁵. Esta revisão, no entanto, não incluiu um número considerável de estudos relevantes^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}. Além disso, os defeitos da parede abdominal tais como hérnia diafragmática e inguinal, gastrosquise e onfalocele que deveriam ser considerados como anomalias do sistema musculoesquelético de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)¹⁵ foram classificados como malformações gastrointestinais.

A presente revisão sistemática teve como objetivo investigar a associação entre fumo materno na gestação e as malformações congênitas em crianças, tendo sido estudada também a possível relação dose-resposta nessa associação.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise. A condução da revisão e o relato dos resultados foram baseadas nas recomendações da MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*)¹⁶. O protocolo da revisão foi avaliado e aprovado em 2010 por uma banca de qualificação composta por dois especialistas em Pediatria e um especialista em Epidemiologia.

Foram considerados elegíveis para esta revisão estudos que investigam associação entre tabagismo materno na gestação e malformações congênitas em crianças. Foram excluídos os es-

tudos sobre associação entre fumo materno e malformações cromossômicas.

A busca eletrônica dos estudos foi realizada nas bases de dados Ovid MEDLINE (1950 até abril de 2010), SciELO e LILACS. A estratégia de busca dos estudos potencialmente relevantes para esta revisão nas bases de dados Ovid MEDLINE constituiu-se de duas partes (Figura 1): a primeira (da linha #1 à linha #4) corresponde à estratégia de busca para identificar os estudos sobre tabagismo materno e a segunda parte (da linha #5 à linha #20) corresponde à estratégia para encontrar estudos relacionados com malformações congênitas. As referências bibliográficas dos artigos obtidos com texto íntegro foram revisadas para identificar os estudos adicionais. Foi utilizado Google Tradutor (<https://translate.google.com.br/>) para tradução de dois artigos: um em Lituano e outro em Francês.

A seleção dos estudos foi realizada independentemente por quatro investigadores (duas duplas). O processo de seleção incluiu duas etapas: na primeira, o título e o resumo dos artigos identificados na busca eletrônica foram revisados para selecionar os estudos potenciais para essa revisão. Foram obtidos os artigos com texto íntegro quando os dados contidos no título e no resumo satisfizerem os critérios de inclusão ou quando não houver dados suficientes para tomar decisão sobre sua inclusão. Na segunda etapa, foi realizada uma leitura dos artigos obtidos com texto íntegro para selecionar definitivamente os estudos, verificando-se os critérios de inclusão e exclusão. As desconcordâncias entre os investigadores foram resolvidas pelo consenso. A extração de dados foi realizada por quatro investigadores com uso de formulário-padrão. Os dados extraídos foram verificados entre os investigadores.

A meta-análise foi realizada com o programa Stata, versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Estados Unidos). Foi aplicado o modelo de efeitos aleatórios. A associação entre fumo materno na gestação e a presença de qualquer tipo de malformações congênitas em crianças foi avaliada por *odds ratios* (OR) e intervalos de 95% de confiança (IC95%). Quando os estudos originais apresentaram mais de uma malformação, os resultados de cada malformação foram combinados para obter os dados de qualquer tipo de malformações. Foi utilizado OR ajustado sempre que possível.

As análises de subgrupos pré-definidas foram realizadas para investigar associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças de acordo com sistemas envolvidos. A classificação das malformações congênitas foi baseada na CID-10. As análises de sub-

Figura 1

Estratégia de busca dos estudos nas bases de dados Ovid MEDLINE.

1. Smoking/
2. maternal smoking.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
3. maternal tobacco.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
4. maternal tobacco smoking.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
5. birth defects.mp. or exp Congenital Abnormalities/
6. congenital heart defects.mp. or exp Heart Defects, Congenital/
7. exp Cleft Lip/ or exp Cleft Palate/
8. congenital anomalies.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
9. congenital malformation.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
10. oral cleft.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
11. congenital digital anomalies.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
12. neural tube defect.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
13. esophageal atresia.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
14. agenesis.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
15. hypoplasia.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading wd, unique identifier]
16. congenital cryptorchidism.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
17. birth anomalies.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
18. congenital heart disease.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
19. congenital urogenital anomalies.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
20. congenital gastrointestinal anomalies.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
21. or/1-4
22. or/5-20
23. 21 and 22

grupos pré-definidas foram utilizadas também para avaliar a potencial influência dos seguintes aspectos metodológicos nos resultados da meta-análise: delineamento da pesquisa (prospectivo *vs.* retrospectivo); tamanho da amostra (casos) (≤ 200 , 200-1.000, 1.000-5.000, > 5.000); ajuste/emparelhamento dos fatores de confusão incluindo idade da mãe (sim *vs.* não). Foram realizadas duas análises de subgrupos *post hoc* para avaliar potencial impacto da definição da exposição (fumo materno) e do período da exposição durante a gestação nos resultados da meta-análise. Para investigar a possível relação dose-resposta entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças, a análise foi estratificada em três categorias conforme a quantidade de cigarros fumados por dia (1-9, 10-19 e > 20).

A heterogeneidade dos resultados entre os estudos foi avaliada pela estatística I^2 ; $I^2 > 75\%$ indica heterogeneidade significativa¹⁷. Possíveis causas da heterogeneidade foram exploradas

mediante análises de subgrupos citadas acima. O viés de publicação foi investigado usando o gráfico de funil e o teste de Egger¹⁷.

Resultados

Das 1.043 citações identificadas pela busca eletrônica, 129 estudos foram selecionados. Cinquenta e nove estudos adicionais foram obtidos pela revisão dos artigos originais e pela revisão sistemática. Portanto, um total de 188 estudos (153 projetos ou bases de dados independentes) 6,7,8,9,10,11,12,13,14,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32, 33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54, 55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76, 77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98, 99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114, 115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130, 131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146, 147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,

163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178, 179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194, 195,196 com um total de 13.564.914 participantes (192.655 casos com malformações congênitas e 13.372.259 controles sem malformações) foram incluídos nesta revisão (Figura 2). Vinte e nove estudos foram prospectivos (estudo de coorte ou caso-controle aninhado) e 159 foram retrospectivos (estudos de caso-controle ou estudos transversais). As características gerais dos 188 estudos incluídos são demonstradas na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra os resultados individuais e combinados dos 188 estudos sobre associação entre fumo materno na gestação e qualquer malformação congênita em crianças. A meta-análise dos 188 estudos demonstrou que os filhos de mães fumantes na gravidez tiveram maior risco de ter algum tipo de malformações congênitas (OR: 1,18; IC95%: 1,14-1,22; $p < 0,001$; I^2 : 77,2%).

Nas análises de subgrupos de acordo com sistemas envolvidos, foram encontradas associações positivas significativas entre fumo materno e malformações dos sistemas cardiovascular (OR: 1,11; IC95%: 1,03-1,19), digestivo (OR: 1,18; IC95%: 1,07-1,30), musculoesquelético (OR: 1,27; IC95%: 1,16-1,39) e face e pescoço (OR: 1,28;

IC95%: 1,19-1,37) (Figura 3). Outras análises de subgrupos mostraram que os estudos retrospectivos e aqueles com menor tamanho da amostra (≤ 1.000 casos) tiveram maiores valores de OR combinado. O uso ou não de ajuste/emparelhamento nos estudos originais para controlar fatores de confusão, especialmente idade da mãe, não afetou significativamente os resultados da meta-análise (Tabela 3). Duas análises de subgrupos *post hoc* foram realizadas para avaliar potencial impacto da definição do fumo materno e do período da gestação no qual a gestante foi exposta ao fumo nos resultados da meta-análise. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estudos nos quais o fumo materno na gestação foi definido explicitamente como consumo diário ($n = 91$; OR: 1,21; IC95%: 1,16-1,26) e aqueles sem definição clara ($n = 97$; OR: 1,17; IC95%: 1,11-1,23) ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,32$). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre estudos nos quais a exposição ao fumo foi no primeiro trimestre da gestação ($n = 80$; OR: 1,22; IC95%: 1,17-1,29) e aqueles sem definição clara ($n = 108$; OR: 1,16; IC95%: 1,10-1,21) ($\chi^2 = 2,1$; $p = 0,15$).

Figura 2

Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.

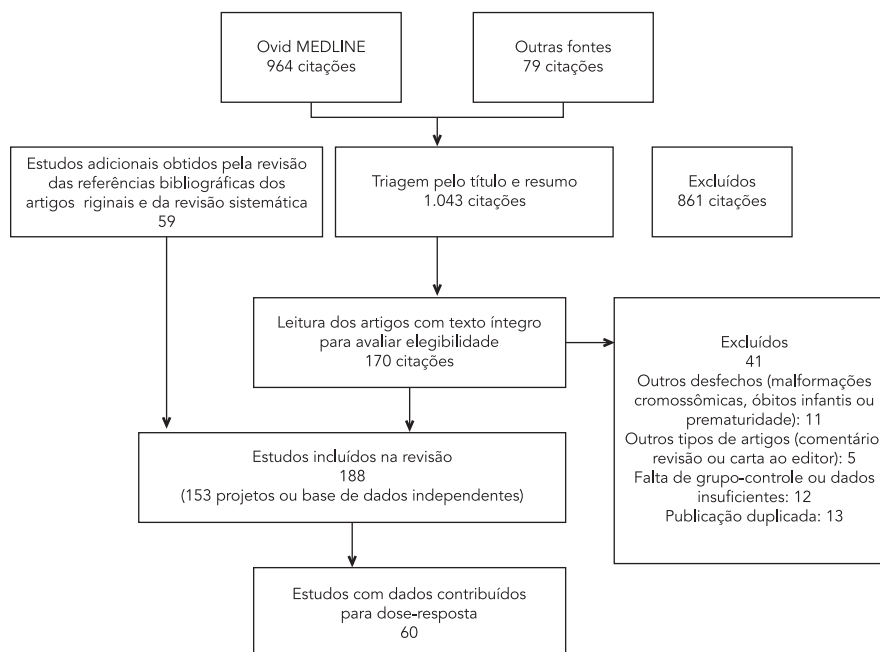


Tabela 1

Características gerais dos estudos incluídos.

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Adams et al. ¹⁸ (1989)	Caso- controle	Cinco áreas da região metropolitana de Atlanta (Estados Unidos)	Defeito cardíaco conotruncal	Entrevista	Primeiros 3 meses	83	1.303	Emparelhados: raça, mês de nascimento, local de nascimento
Akre et al. ¹⁹ (1999)	Caso- controle aninhado	Registro médico de nascimento e registro de internação (Suécia)	Criptorquidismo; hipospádia	Entrevista	Não especificou	2.576 (criptor- quidismo); 1.137 (hipospádia)	12.910 (criptor- quidismo); 5.687 (hipospádia)	Ajustados: fatores maternos (idade, altura, paridade, pré-eclâmpsia) e fatores perinatais (pluralidade, Apgar, outras malformações); Emparelhados: sexo, mês e local de nascimento
Alderman et al. ²⁰ (1991)	Caso- controle	Registro de defeitos congênitos do Estado de Washington (Estados Unidos)	Pé torto congenito	Dados da certidão de nascimento	Não especificou	124	1.438	Ajustados ou estratificados: sexo da criança, natimorto, pluralidade, estado civil
Alderman et al. ²¹ (1994)	Caso- controle	Registro de craniossinostose do Colorado (Estados Unidos)	Craniossinostose	Entrevista por telefone	Qualquer período	212	291	Ajustados ou estratificado: idade materna, raça, multiparidade, sexo da criança, tipo de craniossinostose período de exposição
Ananijevic- Pandey et al. ²² (1992)	Caso- controle	Estudo Belgrade (Sérvia)	Malformações gerais	Entrevista	Não especificou	113	195	Emparelhados: sexo, idade gestacional, idade materna, local de nascimento
Aro et al. ²³ (1983)	Caso- controle	Registro de malformações congênitas da Finlândia	Redução de membros	Questio- nário estruturado	Não especificou	453	453	Ajustados: idade materna, uso de álcool; Emparelhados: mês/ano e local de nascimento
Bailey et al. ²⁴ (1970)	Coorte	Hospital de mulheres de Christchurch (Nova Zelândia)	Malformações congênitas	Entrevista	Não especificou	58	1.116	-
Batra et al. ²⁵ (2007)	Caso- controle	Sistema de relato resumido de internação do Estado de Washington (Estados Unidos)	Defeitos do septo ventricular	Dados da certidão de nascimento	Não especificou	2.898	11.186	Emparelhados: ano de nascimento

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Beard et al. ²⁶ (1984)	Caso- controle	Estudo de Rochester, Minnesota (Estados Unidos)	Criptorquidismo	-	Não especificou	113	226	Ajustados: idade materna, peso ao nascer, paridade, ano de nascimento
Beaty et al. ²⁷ (2008)	Caso- controle	Sistema de informação e registro de defeitos de nascimento de Maryland (Estados Unidos)	Fissuras orais	Entrevista	Não especificou	121	86	-
Beaty et al. ²⁸ (2001)	Caso- controle	Sistema de informação e registro de defeitos de nascimento de Maryland (Estados Unidos)	Fissuras orais	Entrevista	Concepção e primeiro trimestre	135	152	Ajustados: idade materna, educação materna/paterna
Bell & Lumley ²⁹ (1989)	Transversal	Estatística de morbidade perinatal. Victoria (Austrália)	Malformações congenitas	Entrevista ou registro médico	Segunda metade da gestação	7	5.550	-
Berkowitz & Lapinski ³⁰ (1996)	Caso- controle	Estudo da cidade de Nova York (Estados Unidos)	Criptorquidismo	-	Não especificou	63	219	Emparelhados: mês/ano de nascimento, sexo, local de nascimento
Biggs et al. ³¹ (2002)	Caso- controle	Dados da certidão de nascimento do Estado de Washington (Estados Unidos)	Criptorquidismo	Dados da certidão de nascimento	Não especificou	2.395	9.580	Emparelhados: mês/ano de nascimento, sexo
Bille et al. ³² (2007)	Caso- controle aninhado	Dados de coorte nacional de nascimentos da Dinamarca	Fissuras orais	Questio- nário e entrevista por telefone	Primeiro trimestre	189	836	Ajustados: idade materna, classe social
Bird et al. ⁶ (2009)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos de nascimento (Estados Unidos)	Musculo- esquelética	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	653	4.967	Ajustados: local de nascimento, suplementação de ácido fólico, IMC, diabetes materno
Bitsko et al. ³³ (2007)	Caso- controle	Vigilância de fatores de risco de defeitos de nascimento de Iowa (Estados Unidos)	Malformações congenitas	-	Não especificou	142	243	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Blatter et al. ³⁴ (1996)	Caso- controle	Hospitais da Holanda	Defeito no SNC	Questio- nário e en- trevista por telefone	Não especificou	274	314	Emparelhados: local de nascimento

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Botto et al. 35 (2001)	Caso- controle	Programa de defeitos congênitos de Atlanta (Estados Unidos)	Malformações cardíacas	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	905	3.029	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, raça
Bracken et al. 7 (1978)	Caso- controle	Hospitais de Connecticut (Estados Unidos)	Malformações congênitas	Entrevista	Primeiro 3 meses	1.369	2.967	-
Brouwers et al. 36 (2007)	Caso- controle	Centro de urologia pediátrica (Holanda)	Hipospádia	Questio- nário	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	583	251	Ajustados: educação materna/paterna, local de nascimento, hipospádia paterna, tratamento infertilidade, exposição à DES, multiparidade, suplemento vitamínico periconcepcional, exposição pesticida, uso de medicamentos paterno; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Brouwers et al. 37 (2010)	Caso- controle	Hospital universitário da Holanda	Hipospádia	Questio- nário	Não especificou	305	629	Ajustados: ano de nascimento
Browne et al. 38 (2007)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos de nascimento (Estados Unidos)	Malformações cardíacas	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	403	131	Ajustados: raça, local de nascimento
Carbone et al. 39 (2007)	Caso- controle	Estudo Ragusa (Itália)	Criptorquidismo; hipospádia	-	Não especificou	91	203	Emparelhados: mês/ local de nascimento, local de nascimento, sexo
Cardy et al. 40 (2007)	Caso- controle	Estudo Talipes (Reino Unido)	Equinovarus congenito	Entrevista	Não especificou	194	60	Ajustados: ano de nascimento, sexo
Carmi- chael & Shaw 41 (2000)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congênitos da Califórnia (Estados Unidos)	Anencefalia	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	122	464	-
Carmi- chael et al. 42 (2003)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congênitos da Califórnia (Estados Unidos)	Malformações (cardiovasculares e fenda facial)	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	696	734	-

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Carmi- chael et al. 43 (2005)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Hipospádia	Entrevista	Qualquer período	437	1.225	Ajustados: idade materna, raça, educação materna, paridade, história de subfertilidade
Carmi- chael et al. 44 (2008)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Craniossinostose	Entrevista	Qualquer período	531	5.008	Ajustados: idade materna, raça, educação materna/paterna, paridade, história de subfertilidade, ingestão de ácido fólico, IMC materno, local do estudo
Caton et al. 45 (2008)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Hipospádia	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	755	2.044	-
Cedergren et al. 8 (2002)	Caso- controle	Região sudeste da Suécia	Defeitos cardíacos	Registros médicos	Início da gestação	264	515	-
Chambers et al. 46 (2007)	Caso- controle	Região sul da Califórnia (Estados Unidos)	Gastrosquise	Registros médicos	Primeiro trimestre	102	117	-
Chevrier et al. 47 (2008)	Caso- controle	Hospitais da França	Fissuras orais	Questio- nário	Primeiro trimestre	240	236	Ajustados: local de nascimento, sexo, raça
Chew et al. 48 (1994)	Coorte	Projeto colaborativo perinatal (Estados Unidos)	Malformação de olhos	Entrevista	Não especificou	1.658	37.133	Ajustados: idade materna, raça, peso ao nascer, local de nascimento
Chris- tensen et al. 9 (1999)	Caso- controle	Estudo nacional da Dinamarca	Fissuras orais	Entrevista	Primeiro trimestre	296	551	Ajustados: uso de álcool materno, suplementação vitamínica periconcepcional, local de nascimento, mês/ano de nascimento
Chris- tianson 49 (1980)	Coorte	Fundação plano de saúde Kaiser (Estados Unidos)	Anomalias em todos os sistemas	Entrevista	Primeiro trimestre	2.547	12.138	-
Chung & Myriantho- poulos 50 (1975)	Coorte	Projeto colaborativo perinatal (Estados Unidos)	Hérnia inguinal	-	Não especificou	713	51.482	-
Chung et al. 51 (2000)	Caso- controle	Banco de dados de natalidade (Estados Unidos)	Lábio leporino; fenda palatina	Entrevista e banco de dados	Toda gestação	2.207	4.414	Ajustados: idade materna, raça, educação materna/paterna, hipertensão materna, peso ao nascer, diabetes materno, sexo

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Cordier et al. ⁵² (1992)	Caso- controle	Estudo em hospitais de Marselha e Paris (França)	Malformações maiores	Entrevista	Não especificou	325	325	Ajustados: local de nascimento
Correy et al. ⁵³ (1991)	Coorte	Pesquisa sobre uso de álcool e tabaco da Tasmânia (Austrália)	Malformações gerais	Entrevista	Primeiro trimestre	1.095	54.942	-
Croen et al. ⁵⁴ (2000)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congenitos da Califórnia (Estados Unidos)	Holoprosencefalia	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	48	106	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Czeizel & Vitez ⁵⁵ (1981)	Caso- controle	Registro de malformações congenitas da Hungria	Onfalocele	Entrevista	Não especificou	134	134	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo, desfecho da gestação
Czeizel & Nagy ⁵⁶ (1986)	Caso- controle	Registro de malformações congenitas da Hungria	Fenda labial; fenda palatina	Entrevista	Toda gestação	1.088	752	Ajustados: educação materna/ paterna, paridade; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Czeizel et al. ⁵⁷ (1994)	Caso- controle	Registro de anormalidade congenitas da Hungria	Redução de membros	Questio- nário	Exposição pré- concepcional e toda gestação	537	537	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Czeizel et al. ⁵⁸ (2004)	Caso- controle	Registro de anormalidade congenitas da Hungria	Fenda orofacial; malformações de membros	Entrevista	Toda gestação	1.346	1.346	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Costa et al. ⁵⁹ (2006)	Caso- controle	Estudo do hospital do Rio de Janeiro (Brasil)	Malformações congenitas	Questio- nários	Não especificou	149	9.223	-
Damgaard et al. ⁶⁰ (2008)	Coorte	Hospitais universitárias da Dinamarca e da Finlândia	Criptorquidismo	Questio- nário e entrevista	Toda gestação	127	2.368	Ajustados: local de nascimento, classe social; Emparelhados: sexo
Davies et al. ⁶¹ (1986)	Caso- controle	Estudo no Hospital Addenbrookes (Reino Unido)	Criptorquidismo	Registro médico	Não especificou	83	129	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
De Roo et al. ¹⁰ (2003)	Coorte	Registro de defeitos congenitos do Estado de Washington (Estados Unidos)	Fissuras orais	Dados da certidão de nascimento	Toda gestação	608	297.530	Ajustados: raça, idade materna, estado civil, sexo

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Dickinson et al. ¹¹ (2008)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congenitos da Carolina do Norte (Estados Unidos)	Pé torto congenito	Dados da certidão de nascimento	Toda gestação	443	4.492	Ajustados: idade materna, raça, sexo, tempo de início do pré- natal
Draper et al. ⁶² (2008)	Caso- controle	Registro de anormalidades congenitas de três regiões do Reino Unido	Gastrosquise	Entrevista	Primeiro trimestre	144	432	Ajustados: uso de drogas ilícitas materna, uso de drogas vasoconstritoras, IMC materno, estado civil, uso de aspirina materna, casa própria, doenças maternas; Emparelhados: idade materna, local de nascimento
Erickson ⁶³ (1991)	Caso- controle	Vigilância de fatores de risco de defeitos de nascimento de Atlanta (Estados Unidos)	Malformações gerais	Entrevista	Não especificou	4.908	3.024	Ajustados: raça, local de nascimento, mês/ano de nascimento
Ericson et al. ⁶⁴ (1979)	Caso- controle	Conselho nacional de saúde da Suécia	Malformação do SNC; fendas orofaciais	Registros hospitalares	Primeiro trimestre	132	261	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, idade materna, parição
Evans et al. ⁶⁵ (1979)	Coorte retros- pectiva	Inquérito sobre nascimentos em Cardiff (Reino Unido)	Todas as malformações congenitas	Registro de nascimento	Qualquer período	2.266	653.443	-
Fredrick et al. ⁶⁶ (1971)	Caso- controle	Levantamento de mortalidade perinatal (Reino Unido)	Doenças cardíacas congenitas	Questio- nário	Segundo e terceiro trimestre	290	15.719	-
Feldkamp et al. ¹² (2008)	Caso- controle	Rede de malformações congenitas do Estado de Utah (Estados Unidos)	Gastrosquise	Certidão do nascimento	Primeiro trimestre	189	423.588	-
Felix et al. ⁶⁷ (2008)	Caso- controle	Centro de referência em cirurgia pediátrica na Holanda	Atresia de esôfago; hérnia diafragmática	Questio- nário	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	105	192	Ajustados: idade materna; Emparelhados: mês/ano de nascimento, sexo
Ferencz et al. ⁶⁸ (2008)	Caso- controle	Estudo infantil de Baltimore- Washington (Estados Unidos)	Malformações cardiovasculares	Questio- nário	Não especificou	1.541	3.572	-

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Garcia et al. ⁶⁹ (1999)	Caso- controle	Dados de 8 hospitais públicos de uma comunidade de Valencia (Espanha)	Malformações congênitas	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	261	161	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Goldbaum et al. ⁷⁰ (1990)	Caso- controle	Registro de nascimento do Estado de Washington (Estados Unidos)	Gastrosquise	Registro de nascimento	Não especificou	62	617	Ajustados: mês/ano de nascimento, sexo, idade materna, raça, estado civil, ocupação materna, rural/urbano, pré-natal, aborto espontâneo prévio, indução de aborto prévio, ocupação paterna; Emparelhados: mês/ano de nascimento
Golding & Butler ⁷¹ (1983)	Caso- controle	Levantamento de mortalidade perinatal (Reino Unido)	Anencefalia	Registro de nascimento	Início de gestação	483	19.172	-
Grewal et al. ⁷² (2008)	Caso- controle	Hospitais da Califórnia (Estados Unidos)	Todas as malformações congênitas	Entrevista	Exposição pré- concepcional e nos primeiros dois meses	1.351	620	-
Haddow et al. ⁷³ (1983)	Coorte	Programa de triagem de soro- alfa-fetoproteína materno (Estados Unidos)	Gastrosquise	Entrevista	Segundo trimestre	21	59.919	Ajustados: idade materna, mês/ano de nascimento
Hakin & Tielsch ⁷⁴ (1992)	Caso- controle	Centros de oftalmologia pediátrica em Baltimore (Estados Unidos)	Esotropia; exotropia	Entrevista e dados médicos	Toda gestação	377	377	Ajustados: idade materna, idade paterna, escolaridade materna, consumo alcoólico, estado civil, raça, peso ao nascer, Apgar, idade gestacional
Hearey et al. ⁷⁵ (1984)	Caso- controle	Antioch- Pittsburg, Califórnia (Estados Unidos)	Defeito no SNC	Registros médicos	Não especificou	9	27	-
Heinonen ⁷⁶ (1977)	Caso- controle	Projeto colaborativo perinatal (Estados Unidos)	Malformações	Registros médicos	Não especificou	1.393	4.889	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Hemminki et al. ⁷⁷ (1981)	Caso- controle	Registro de malformações congênitas da Finlândia	Defeito no SNC	Entrevista	Não especificou	3.300	3.300	Emparelhados: sexo

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Himmel- berger et al. ⁷⁸ (1978)	Caso- controle	Inquérito dos trabalhadores de saúde (Estados Unidos)	Malformações	Entrevista	Primeiro trimestre	1.369	9.724	Ajustados: idade, paridade, exposição aos gases anestésicos
Honein et al. ⁸⁰ (2000)	Caso- controle	Dados de estudo sobre defeitos congênitos de Atlanta (Estados Unidos)	Craniossinostose	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	44	3.029	Ajustados: raça, mês/ ano de nascimento, local de nascimento
Honein & Rasmussen ⁸¹ (2000)	Caso- controle	Dados de estudo sobre defeitos congênitos de Atlanta (Estados Unidos)	Pé torto congénito	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	346	3.029	Ajustados: sexo, parição
Honein et al. ⁸² (2001)	Caso- controle	Estatística nacional de natalidade (Estados Unidos)	17 malformações: SNC; digestivas; musculo- esqueléticas; urogenitais; face e pescoço	Dados na certidão de nascimento	Não especificou	24.014 (SNC: 4.352; digestivas: 1.312; musculo- esqueléticas: 12.293; urogenitais: 819; face e pescoço: 5.238)	6.134.773	Ajustados; idade materna, raça, escolaridade materna
Honein et al. ⁸³ (2007)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Fissuras orais	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	1.461	3.390	Ajustados: idade materna, raça, paridade, uso de álcool no primeiro trimestre, uso pré-concepcional de ácido fólico, sexo
Hoobs et al. ⁷⁹ (2006)	Caso- controle	Sistema de monitoramento de saúde reprodutiva do Arkansas (Estados Unidos)	Defeitos cardíacos	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro mês de gestação	275	118	-
Houglund et al. ⁸⁴ (2006)	Transversal	Centro médico infantil (Estados Unidos)	Gastrosquise	Registros médicos	Não especificou	82	47.146	-
Jensen et al. ⁸⁵ (2007)	Coorte	Coorte de nascimento, 1984-1987 (Dinamarca)	Criptorquidismo	Questio- nário e registros médicos	Toda gestação	270	5.716	Ajustados: idade materna, idade paterna, tratamento de infertilidade, paridade, classe social, uso de álcool materno, peso ao nascer, idade gestacional, peso da placenta

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Johansen et al. ⁸⁶ (2009)	Caso- controle	Registro médico de nascimento da Noruega	Fenda labial; fenda palatina	Questio- nário	Primeiro trimestre	573	763	-
Jones et al. ⁸⁷ (1998)	Caso- controle	Estudo de Oxford (Reino Unido)	Criptorquidismo	Registro médico	Início da gestação	1.499	10.811	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Kallen ⁸⁸ (1999)	Coorte	Registro de malformações congênitas da Suécia	Craniossinostose	Entrevista	Primeiro trimestre	303	1.413.585	Estratificados: local de nascimento, idade materna, paridade, educação materna
Kallen ⁸⁹ (2000)	Coorte	Registro de malformações congênitas e registro médico de nascimento da Suécia (1983- 1996)	44 malformações: SNC; cardíacas; face e pescoço; musculo- esqueléticas; digestivas; urogenitais; outras	Entrevista	Primeiro trimestre	27.670 (SNC: 856; cardíacas: 13.266; face e pescoço: 3.345; musculo- esqueléticas: 4.342; digestivas: 1.241; urogeni- tais: 4.502; outras: 118)	1.413.811	Ajustados: mês/ano de nascimento, idade materna, paridade, educação materna
Kelsey e tal. ⁹⁰ (1978)	Caso- controle	Dados de nascimento de 5 hospitais de Connecticut (Estados Unidos)	Malformações	Entrevista	Primeiro trimestre	1.370	2.968	-
Khoury et al. ⁹¹ (1989)	Caso- controle	Estudo de caso-controle de defeitos de nascimento de Atlanta (Estados Unidos)	Fenda labial; fenda palatina	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e primeiro trimestre	345	2.809	Ajustados: idade materna, educação, uso de álcool, uso de tranquilizante, uso de anticoncepcionais, planejamento gestacional, raça
Krapels et al. ⁹² (2006)	Caso- controle	Centros médicos universitários da Holanda	Fenda labial com ou sem fenda palatina	Entrevista	Exposição pré- concepcional e primeiro trimestre	349	222	-
Krauss et al. ⁹³ (2003)	Caso- controle	Registro de defeitos congênitos do Missouri (Estados Unidos)	Microcefalia	Entrevista	Não especificou	360	3.600	-
Kricker et al. ⁹³ (1986)	Caso- controle	Dois estados da Austrália	Redução de membros	Entrevista	Primeiro trimestre	155	2.274	Emparelhados: data de nascimento, local de residência

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Kuciene & Dulskiene ⁹⁵ (2009)	Caso-controle	Registros médicos dos hospitais e clínicas da cidade de Kaunas (Lituânia)	Defeitos cardíacos	Entrevista	Não especificou	187	643	-
Kullander & Kallen ⁹⁶ (1971)	Coorte	Estudo do hospital de Malmö (Suécia)	Malformações	Questionário	Primeiro trimestre	192	5.548	-
Kurahashi et al. ⁹⁷ (2005)	Caso-controle	Hospital universitário de Hokkaido e Hospital de Chukyo (Japão)	Hipospádia	Questionário	Não especificou	31	64	-
Kurahashi et al. ⁹⁸ (2005)	Caso-controle	Hospital universitário de Hokkaido e Hospital de Chukyo (Japão)	Criptorquidismo	Questionário	Não especificou	96	116	Ajustados: idade materna, educação materna, ano de nascimento
Lam & Torfs ⁹⁹ (2006)	Caso-controle	Programa de monitoramento de defeitos congênitos da Califórnia (Estados Unidos)	Gastrosquise	Entrevista	Exposição pré-concepcional e no primeiro trimestre	55	94	-
Leite & Koifman ¹⁰⁰ (2009)	Caso-controle	Hospitais do Rio de Janeiro (Brasil)	Fissuras orais	Entrevista	Exposição pré-concepcional e no primeiro trimestre	274	548	-
Li et al. ¹⁰¹ (1996)	Caso-controle	Registro de defeitos de nascimento do Estado de Washington (Estados Unidos)	Malformações do trato urinário	Entrevista	Toda gestação	118	369	Ajustados: renda familiar, educação paterna, suplementação vitamínica periconcepcional, uso de drogas ilícitas materna, parição, local e ano de nascimento
Li et al. ¹⁰² (2006)	Caso-controle	Sistema de vigilância de defeitos congênitos da província de Shanxi (China)	Malformações do tubo neural	Entrevista	Exposição pré-concepcional e no primeiro trimestre	158	226	-
Lie et al. ¹⁰³ (2008)	Caso-controle	Registro de nascimento da Noruega	Fissuras orais	Questionário	Primeiro trimestre	573	763	-
Lieff et al. ¹⁰⁴ (1999)	Caso-controle	Estudo de defeitos congênitos da Universidade de Boston (Estados Unidos)	Fissuras orais	Entrevistas	Toda gestação	1.479	2.295	-

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Linn et al. 105 (1983)	Caso- controle	Hospital da mulher de Boston (Estados Unidos)	Malformações	Entrevista	Não especificou	579	11.861	Ajustados: paridade, uso de anticoncepcional oral, aborto espontâneo prévio, classe social, idade materna/paterna, raça, escolaridade materna/paterna, religião materna
Little et al. 106 (2004)	Caso- controle	Escócia, Manchester e Merseyside (Reino Unido)	Fissuras orais	Entrevista	Primeiro trimestre	190	248	Ajustados: sexo, raça, mês de nascimento, educação materna
Liu et al. 107 (2009)	Caso- controle	Hospitais municipais da Província de Shandong (China)	Malformações cardíacas	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	164	328	-
Lorente et al. 108 (2000)	Caso- controle	Registro de anomalias congenitas europeu (França, Itália, Holanda e Reino Unido)	Fissuras orais	Entrevista	Primeiro trimestre	161	1.134	Ajustados: local de nascimento, idade materna, uso de álcool materno, classe social; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Lowe 109 (1959)	Coorte	Maternidade do hospital de Birmingham (Reino Unido)	Malformações	Questio- nário	Qualquer período	23	1.800	-
Lubs 110 (1973)	Coorte retros- pectiva	Estudo do Hospital Yale, New Haven (Estados Unidos)	Anomalias maiores	Entrevista	Não especificou	102	4.067	-
Lumley et al. 111 (1985)	Coorte	Estudo sobre uso de álcool e tabaco da Tasmânia (Austrália)	Malformações	Entrevista	Não especificou	251	10.112	Ajustados: idade materna, uso de álcool materno, paridade, classe social
MacBird et al. 112 (2009)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congenitos (Estados Unidos)	Onfalocele	Entrevista	Qualquer período	168	4.967	Ajustados: local de nascimento, diabetes materna, IMC materno, ingestão de ácido fólico materna
Malik et al. 113 (2008)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congenitos (Estados Unidos)	Malformações cardíacas	Entrevista	Qualquer período	3.067	3.947	Ajustados: sexo, raça, idade materna, IMC materno, ingestão de ácido fólico e vitaminas periconcepcional, uso materno de álcool e cafeína, história familiar de malformação, local de nascimento

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Malloy et al. ¹¹⁴ (1989)	Caso- controle	Registro de defeitos congênitos de Missouri (Estados Unidos)	Malformações	Certidão de nascimento	Não especificou	10.223	277.844	Ajustados: idade materna, raça, estado civil, paridade, escolaridade materna
Man & Chang ¹¹⁵ (2006)	Caso- controle	Banco de dados da natalidade (Estados Unidos)	Anomalia digital	Entrevista	Não especificou	5.171	10.342	Ajustados: estado civil, doenças maternas, diabetes materno, hipertensão materna, parto prematuro prévio, doença crônica materna, sensibilidade Rh
Mandira- cioglu et al. ¹¹⁶ (2004)	Caso- controle	Estudo no hospital de Izmir (Turquia)	Defeitos do tubo neural	Entrevista	Não especificou	44	88	Emparelhados: local de nascimento, mês/ano de nascimento
Martinez- Frias et al. ¹¹⁷ (2008)	Caso- controle	Estudo de malformações congênitas da Espanha	Gastrosquise	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	45	690	Emparelhados: mês/ano de nascimento, sexo
McBride et al. ¹¹⁸ (1991)	Caso- controle	Registro de anomalias congênitas (Canadá)	Criptorquidismo	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	244	488	Ajustados: idade materna, educação materna/paterna, raça, uso de álcool materno, cafeína
McDonald et al. ¹¹⁹ (1992)	Caso- controle	Levantamento de fatores ocupacionais na gravidez realizados em Montreal (Canadá)	Malformações congênitas	Entrevista	Primeiro trimestre	1.928	87.389	Emparelhados: sexo
McGlynn et al. ¹²⁰ (2006)	Caso- controle aninhado	Projeto colaborativo perinatal (Estados Unidos)	Criptorquidismo	Entrevista	Não especificou	424	23.994	-
Miller et al. ¹²¹ (2009)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Atresia anorretal	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	464	4.940	-
Miller et al. ¹²² (2010)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Holoprosencefalia	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	59	4.999	-
Mitchell et al. ¹²³ (2001)	Caso- controle	Estudo de caso- controle da Dinamarca	Fissuras orais	Entrevista	Primeiro trimestre	296	559	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Morales-Suarez-Varela et al. ¹²⁴ (2006)	Coorte	Coorte nacional de nascimento da Dinamarca	Malformações congênitas	Entrevista	Primeiro trimestre	3.767	73.001	Ajustados: idade materna, uso de álcool materno
Morgana et al. ¹²⁵ (2008)	Caso-controle aninhado	Estudo de saúde e desenvolvimento infantil da Califórnia (Estados Unidos)	Criptorquidismo	Entrevista	Não especificou	84	250	Emparelhados: raça, mês/ano de nascimento, sexo
Mori et al. ¹²⁶ (1992)	Caso-controle	Hospital universitário em Sapporo (Japão)	Criptorquidismo	Entrevista	Início da gestação	104	104	Emparelhados: idade, sexo
Mossey et al. ¹²⁷ (2007)	Caso-controle	Regiões da Inglaterra	Fissuras orais	Entrevista por telefone	Primeiro trimestre	191	247	-
Munoz et al. ¹²⁸ (2006)	Caso-controle	Sistema de vigilância epidemiológica de defeitos do tubo neural (México)	Anencefalia	Entrevista	Exposição pré-concepcional e no primeiro mês de gestação	151	151	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Mygind et al. ¹²⁹ (2002)	Transversal	Dinamarca	Malformações congênitas	Entrevista	Primeiro trimestre	342	9.284	Ajustados: idade materna, idade gestacional
Niebyl et al. ¹³⁰ (1985)	Caso-controle	Hospital da criança de Baltimore (Estados Unidos)	Fenda labial; fenda palatina	Entrevista	Não especificou	59	59	Emparelhados: raça, idade materna
Noorgaard et al. ¹³¹ (2009)	Caso-controle	Registro nacional de pacientes da Dinamarca	Hipospádia	Banco de dados	Exposição pré-concepcional e no primeiro trimestre	1.591	14.900	-
Oddsberg et al. ¹³² (2008)	Caso-controle	Registro de malformações congênitas da Suécia	Atresia do esôfago	Dados do pré-natal	Primeiro trimestre	722	3.610	
Ormond et al. ¹³³ (2009)	Caso-controle	Estudo do sudeste da Inglaterra (Reino Unido)	Hipospádia	Entrevista por telefone	Primeiro trimestre	468	485	Ajustados: renda familiar, idade gestacional, peso ao nascer, ingestão de ácido fólico; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Parikh et al. ¹³⁴ (2002)	Caso-controle	Registro de nascimento do Estado do Colorado (Estados Unidos)	Agenesia renal	Dados da certidão de nascimento	Não especificou	188	940	Emparelhados: mês/ano de nascimento

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Parker et al. ¹³⁵ (2009)	Caso- controle	Programa de vigilância de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Pé torto congenito	Dados da certidão de nascimento	Não especificou	6.139	61.390	Ajustados: raça, idade materna, paridade, educação materna/ paterna; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Pierik et al. ¹³⁶ (2004)	Caso- controle aninhado	Corte de recém-nascidos na cidade de Roterdã (Holanda)	Criptorquidismo; hipospádia	Entrevista	Não especificou	134	313	-
Porter et al. ¹³⁷ (2006)	Caso- controle	Hospitais do Estado de Washington (Estados Unidos)	Hipospádia	Dados da certidão de nascimento	Não especificou	2.006	10.084	Emparelhados: mês/ano de nascimento, sexo
Preiksaet al. ¹³⁸ (2006)	Coorte	Estudo do hospital da cidade de Panevėžys (Lituânia)	Criptorquidismo	Questio- nário	Não especificou	69	1.135	Emparelhados: sexo
Queissur- Luft et al. ¹³⁹ (2002)	Coorte	Sistema de monitoramento de defeitos congênitos de Mainz (Alemanha)	Malformações congênitas maiores	Entrevista	Não especificou	2.144	28.796	-
Ramirez et al. ¹³ (2007)	Caso- controle	Estudo de base- populacional na Califórnia (Estados Unidos)	Fissuras orais	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	431	299	-
Rantakallio ¹⁴⁰ (1978)	Caso- controle aninhado	Coorte da nascimento do norte da Finlândia	Malformações	Entrevista	Não especificou	95	3.549	Emparelhados: paridade, estado civil, idade materna, local de nascimento, multiparidade
Reefhuis et al. ¹⁴¹ (1998)	Caso- controle	Estudo EUROCAT (Europa)	Pé torto congenito	Entrevista e registros hospitalares	Qualquer período	2.905	7.829	Ajustados: idade materna, local de nascimento, paridade, mês/ano de nascimento
Robitaille et al. ¹⁴² (2009)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Redução de membros	Entrevista por telefone	Não especificou	527	4.956	-

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Rodriguez- Pinilla et al. ¹⁴³ (2008)	Caso- controle	Estudo colaborativo de malformações congênicas (Espanha)	Hipospádia	Entrevista	Não especificou	2.393	12.465	Ajustados: idade materna, educação materna/paterna, epilepsia materna, doença crônica materna, raça, história de malformação familiar, febre durante a gestação, uso de álcool materno, suplementação vitamínica periconcepcional, uso de medicação materna; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Romitti et al. ¹⁴⁴ (2007)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênicos (Estados Unidos)	Fenda labial com ou sem fenda palatina	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	1.748	4.094	-
Salemi et al. ¹⁴⁵ (2009)	Coorte retros- pectiva	Registro de defeitos congênicos da Flórida (Estados Unidos)	Gastroquise	Registro de nascimento	Não especificou	394	117.8147	Ajustados: idade materna, estado civil, raça, educação materna/paterna, paridade, local de nascimento
Saxen ¹⁴⁶ (1974)	Caso- controle	Registro de malformações congênicas da Finlândia	Fenda labial com ou sem fenda palatina	Entrevista	Toda gestação	599	590	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Schmidt et al. ¹⁴⁷ (2009)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênicos (Estados Unidos)	Defeito no SNC	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	768	4.143	-
Seidman et al. ¹⁴⁸ (1990)	Transversal	Hospitais de Jerusalém (Israel)	Malformações	Entrevista	Toda gestação	1.296	15.856	-
Shaw et al. ¹⁴⁹ (1992)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congênicos da Califórnia (Estados Unidos)	Malformações cardiovasculares	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	141	176	Ajustados: raça, idade materna, educação materna/paterna, uso de álcool materno; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Shaw et al. 150 (1996)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congenitos da Califórnia (Estados Unidos)	Defeitos do tubo neural	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	538	539	Ajustados: suplementação vitamínica periconcepcional, raça, educação materna, idade materna, uso de álcool materno
Shaw et al. 151 (1996)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congenitos da Califórnia (Estados Unidos)	Fenda labial com ou sem fenda palatina	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	728	731	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Shaw et al. 152 (1999)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congenitos da Califórnia (Estados Unidos)	Malformações	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	1.299	734	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Shaw et al. 153 (2000)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congenitos da Califórnia (Estados Unidos)	Malformações múltiplas	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	112	194	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Shi et al. 154 (2007)	Caso- controle	Estudo caso- controle (Estados Unidos e Dinamarca)	Fenda orofacial	Entrevista	Toda gestação	1.378	1.435	-
Shiono et al. 155 (1986)	Coorte	Estudo Kaiser de defeitos do nascimento (Estados Unidos)	Malformações maiores	Entrevista	Não especificou	592	28.810	Ajustados: idade materna, raça, uso de álcool materno
Skelly et al. 156 (2002)	Caso- controle	Hospitais do Estado de Washington (Estados Unidos)	Pé torto congenito	Entrevista	Não especificou	239	356	Ajustados: idade materna, raça, história de malformação familiar
Slickers et al. 157 (2008)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congenitos (Estados Unidos)	Agenesia ou hipoplasia renal	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	73	859	-
Smedts et al. 158 (2009)	Caso- controle	Estudo HAVEN (Holanda)	Defeitos cardíacos congenitos	Questio- nário	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	276	324	-
Sorensen et al. 159 (2002)	Caso- controle	North Justland, Dinamarca	Estenose hipertrófica de piloro	Dados da certidão de nascimento	Não especificou	78	57.918	-

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Steinberger et al. 160 (2002)	Caso- controle	Estudo infantil de Baltimore- Washington (Estados Unidos)	Defeitos cardíacos	Entrevista	Não especificou	48	3.572	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Stoll et al. 161 (1997)	Caso- controle	Estudo de Strasbourg (França)	Atresia anal	Registros hospitalares	Não especificou	108	225.644	Emparelhados: sexo, idade gestacional
Stoll et al. 162 (2001)	Caso- controle	Estudo de Strasbourg (França)	Musculo- esquelética	Registros hospitalares	Não especificou	105	105	Emparelhados: sexo, idade gestacional
Suarez et al. 163 (2008)	Caso- controle	Projeto de defeitos do tubo neural do Texas (Estados Unidos)	Defeitos do tubo neural	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	175	221	Ajustados: idade materna, educação, IMC materno, uso de ácido fólico
Szendrey et al. 164 (1985)	Caso- controle	Registro de malformações congenitas da Hungria	Atresia esofágica	Entrevista	Não especificou	160	160	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo
Tamura et al. 165 (2006)	Caso- controle	Estudo da Província de Cebu (Filipinas)	Fendas faciais	Entrevista	Não especificou	74	283	-
Targett et al. 166 (1977)	Coorte	Maternidade do hospital Mercy (Austrália)	Malformações maiores	Entrevista	Não especificou	122	2.878	-
Tata et al. 167 (2008)	Caso- controle	Banco de dados da rede de saúde (Reino Unido)	Malformações congenitas	Registros de nascimento	Toda gestação	3.995	23.156	Emparelhados: mês/ ano de nascimento, local de nascimento, multiparidade
The et al. 168 (2007)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congenitos (Estados Unidos)	Atresia biliar	Entrevista por telefone	Não especificou	62	4.094	-
Tikkanen & Heinonen 169 (1991)	Caso- controle	Registro de malformações congenitas da Finlândia/ registro cardíaco infantil (Finlândia)	Malformações cardiovasculares	Entrevista	Primeiro trimestre	573	1.055	-
To & Tang 170 (1999)	Caso- controle	Departamento de ginecologia e obstetrícia de um hospital de Hong Kong (China)	Malformações congenitas	Registros do pré-natal	Exposição pré- concepcional até o segundo trimestre de gestação	1.678	57.714	-
Torfs et al. 171 (1994)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congenitos da Califórnia (Estados Unidos)	Gastroquise	Entrevista	Primeiro trimestre	110	220	Emparelhados: idade materna

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Tornquist et al. ¹⁷² (2002)	Caso- controle	Registro de crianças com deficiência visual (Suécia)	Hipoplasia do nervo óptico	Entrevista	Início da gestação	125	2.109.316	Emparelhados: idade materna, raça
Torp- Pedersen et al. ¹⁷³ (2010)	Coorte	Coorte nacional de nascimentos da Dinamarca	Estrabismo	Entrevista	Toda gestação	1.299	95.543	Ajustados: mês/ano de nascimento, classe social, idade materna, caféina
Tuohy et al. ¹⁷⁴ (1993)	Coorte retros- pectiva	Estudo nacional de saúde da criança da Província de Plunket (Nova Zelândia)	Malformações congenitas	Registros médicos	Não especificou	169	3.759	-
Under- wood et al. ¹⁷⁵ (1965)	Coorte retros- pectiva	Hospitais de Carolina do Sul (Estados Unidos)	Malformações maiores	Registros hospitalares	Não especificou	68	16090	-
van den Boogaard et al. ¹⁷⁶ (2008)	Caso- controle	Estudo de defeitos de fenda palatina (Holanda)	Fenda labial com ou sem fenda palatina	Questio- nário	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	181	132	-
van den Eeden et al. ¹⁷⁷ (1990)	Caso- controle	Registro de nascimento do Estado de Washington (Estados Unidos)	Malformações gerais	Registros médicos	Não especificou	3.163	4.323	Ajustados: idade materna, paridade. Emparelhados: mês/ano de nascimento, sexo
van Rooij et al. ¹⁷⁸ (2001)	Caso- controle	Estudo de base- populacional em Nijmegen (Holanda)	Fenda labial com ou sem fenda palatina	Questio- nário	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	113	104	-
van Rooij et al. ¹⁷⁹ (2002)	Caso- controle	Estudo de base- populacional em Nijmegen (Holanda)	Malformações	Entrevista por telefone	Não especificou	84	72	-
Verkerk et al. ¹⁸⁰ (1994)	Caso- controle	Estudo de obstetrícia holandês (Holanda)	Malformações congenitas	Registros médicos	Primeiro trimestre	40	2.320	-
Virtanen et al. ¹⁸¹ (2006)	Caso- controle	Hospital Universitário Central de Turku (Finlândia)	Criptorquidismo	Entrevista e registros médicos	Não especificou	125	1.159	Emparelhados: sexo
Wang et al. ¹⁸² (2009)	Caso- controle	Estudo da cidade de Shenyang (China)	Fenda labial com ou sem fenda palatina	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no início de gestação	586	1.172	-

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/ emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Wasser- man et al. 183 (1996)	Caso- controle	Programa de monitoramento de defeitos congênitos da Califórnia (Estados Unidos)	Redução de membros	Entrevista por telefone	Primeiro trimestre	178	481	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Watkins et al. 184 (1996)	Caso- controle	Estudo de defeitos congênitos de Atlanta (Estados Unidos)	Espinha bífida; anencefalia	Entrevista	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	307	2.755	Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, raça
Watkins et al. 185 (2003)	Caso- controle	Vigilância de fatores de risco de defeitos de nascimento de Atlanta (Estados Unidos)	Malformações	Entrevista	Não especificou	644	330	-
Werler et al. 186 (2003)	Caso- controle	29 hospitais nos Estados Unidos e no Canadá	Malformações (gastrosquise e atresia intestinal)	Entrevista por telefone	Primeiro trimestre	332	416	Ajustados: uso de droga vasoconstritora, educação materna/ paterna, renda familiar, uso de medicação materna, uso de álcool materno, uso de drogas ilícitas materna, idade materna; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento
Werler et al. 187 (2009)	Caso- controle	26 cidades nos Estados Unidos e no Canadá	Microssomia hemifacial	Entrevista por telefone	Primeiro trimestre	230	678	Ajustados: idade materna, educação materna, renda familiar, paridade, raça, uso de medicação materna, diabete e hipertensão materna
Werler et al. 188 (2009)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Redução transversa de membros	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	367	5.886	-
Werler et al. 189 (2009)	Caso- controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Gastrosquise	Entrevista por telefone	Exposição pré- concepcional e no primeiro trimestre	514	3.277	Ajustados: idade materna, educação materna, renda familiar, paridade, raça, uso de medicação materna, local de nascimento, IMC materno, uso de álcool materno, ingestão de ácido fólico, uso de anticoncepcionais orais

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Local/Fonte de dados	Tipo de malformações	Exposição (fumo materno)		Casos	Controles	Controle de confundidores (ajuste/emparelhamento)
				Coleta de dados	Período da gestação			
Williams et al. ¹⁴ (2004)	Caso-controle	Estudo de caso-controle de defeitos de nascimento de Atlanta (Estados Unidos)	Defeitos de septo ventricular	Entrevista por telefone	Exposição pré-concepcional e no primeiro trimestre	122	3.029	-
Wong-Gibbons et al. ¹⁹⁰ (2008)	Caso-controle	Estudo nacional de prevenção de defeitos congênitos (Estados Unidos)	Atresia de esôfago com ou sem fístula traqueoesofágica	Entrevista por telefone	Exposição pré-concepcional e no primeiro trimestre	334	4.967	Ajustados: multiparidade, idade materna, raça, educação materna/paterna, diabetes materna, tratamento de infertilidade, uso de álcool materno, duração do tabagismo materno, local de nascimento
Woods & Raju ¹⁹¹ (2001)	Coorte	Dados do sistema de saúde TriHealth (Estados Unidos)	Malformações	Entrevista	Não especificou	2.066	15.950	Ajustados: idade materna, raça, diabetes materno
Wyszynski & Wu ¹⁹² (2002)	Caso-controle	Banco de dados de natalidade (Estados Unidos)	Fissuras orais	Banco de dados	Primeiro trimestre	2.029	4.050	Ajustados: idade materna; Emparelhados: mês/ano de nascimento, local de nascimento, sexo, raça
Yerushalmy ¹⁹³ (1971)	Coorte	Estudo de desenvolvimento e saúde infantil (Estados Unidos)	Malformações	Questionário	Não especificou	1.329	11.754	-
Yerushalmy ¹⁹⁴ (1973)	Coorte	Estudo de desenvolvimento e saúde infantil (Estados Unidos)	Doença cardíaca congênita	Questionário	Não especificou	115	14.616	-
Yuan et al. ¹⁹⁵ (1995)	Caso-controle	Programa de monitoramento de defeitos congênitos de Kanagawa (Japão)	Atresia anal	Entrevista	Não especificou	84	176	Emparelhados: idade materna, sexo, paridade, mês/ano de nascimento
Zeiger et al. ¹⁹⁶ (2002)	Caso-controle	Área metropolitana de Baltimore-Washington (Estados Unidos)	Craniossinostose	Entrevista por telefone	Não especificou	42	182	Ajustados: raça, sexo; Emparelhados: sexo

DES: dietilestilbestrol; IMC: índice de massa corporal; SNC: sistema nervoso central.

Tabela 2

Associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças: resultado dos 188 estudos com qualquer malformação congênita.

Referência (ano)	Tipo de malformação	OR	IC95%	Peso (%) *
Adams et al. ¹⁸ (1989)	Defeito cardíaco conotruncal	1,13	0,71-1,81	0,35
Akre et al. ¹⁹ (1999)	Criptorquidismo	1,19	1,06-1,33	0,99
Alderman et al. ²⁰ (1991)	Pé torto congênito	1,92	1,31-2,81	0,46
Alderman et al. ²¹ (1994)	Craniossinostose	1,70	1,11-2,60	0,40
Ananijevic-Pandey et al. ²² (1992)	Malformações gerais	1,58	0,96-2,60	0,32
Aro et al. ²³ (1983)	Redução de membros	1,30	0,89-1,90	0,46
Bailey et al. ²⁴ (1970)	Malformações congênitas	0,75	0,43-1,32	0,27
Batra et al. ²⁵ (2007)	Defeitos do septo ventricular	0,93	0,83-1,04	0,98
Beard et al. ²⁶ (1984)	Defeito geniturinário	1,00	0,50-2,00	0,19
Beaty et al. ²⁷ (2008)	Fissuras orais	1,04	0,51-2,12	0,19
Beaty et al. ²⁸ (2001)	Fissuras orais	1,77	0,86-3,65	0,18
Bell & Lumley ²⁹ (1989)	Malformações congênitas	0,80	0,44-1,46	0,24
Berkowitz & Lapinski ³⁰ (1996)	Criptorquidismo	1,24	0,59-2,61	0,17
Biggs et al. ³¹ (2002)	Criptorquidismo	1,24	1,11-1,38	1,00
Bille et al. ³² (2007)	Fissuras orais	1,50	1,05-2,14	0,50
Bird et al. ⁶ (2009)	Musculoesquelética	1,44	1,04-2,00	0,54
Bitsko et al. ³³ (2007)	Malformações congênitas	1,61	1,00-2,60	0,33
Blatter et al. ³⁴ (1996)	Malformações do sistema nervoso central	0,95	0,68-1,32	0,54
Botto et al. ³⁵ (2001)	Malformações cardíacas	1,11	0,95-1,30	0,90
Bracken et al. ⁷ (1978)	Malformações congênitas	1,09	0,96-1,25	0,95
Brouwers et al. ³⁶ (2007)	Hipospádia	0,90	0,61-1,32	0,45
Brouwers et al. ³⁷ (2010)	Hipospádia	1,50	0,97-2,32	0,39
Browne et al. ³⁸ (2007)	Malformações cardíacas	1,16	1,03-1,31	0,98
Carbone et al. ³⁹ (2007)	Criptorquidismo; hipospádia	1,33	0,55-3,18	0,13
Cardy et al. ⁴⁰ (2007)	Equinovarus congênito	1,37	0,72-2,61	0,22
Carmichael et al. ⁴² (2003)	Malformações cardiovasculares e fenda facial	1,70	1,35-2,14	0,73
Carmichael & Shaw ⁴¹ (2000)	Anencefalia	0,81	0,49-1,33	0,32
Carmichael et al. ⁴⁴ (2008)	Craniossinostose	1,03	0,80-1,33	0,68
Carmichael et al. ⁴³ (2005)	Hipospádia	1,00	0,76-1,31	0,64
Caton et al. ⁴⁵ (2008)	Hipospádia	0,88	0,72-1,10	0,77
Cedergren et al. ⁸ (2002)	Defeitos cardíacos	1,19	0,86-1,66	0,54
Chambers et al. ⁴⁶ (2007)	Gastroquise	1,37	0,63-2,96	0,16
Chevrier et al. ⁴⁷ (2008)	Fissuras orais	1,00	0,62-1,61	0,55
Chew et al. ⁴⁸ (1994)	Malformação de olhos	1,27	1,22-1,32	1,10
Christensen et al. ⁹ (1999)	Fissuras orais	1,16	0,73-1,83	0,37
Christianson ⁴⁹ (1980)	Anomalias em todos os sistemas	1,05	0,96-1,15	1,03
Chung & Myriantopoulos ⁵⁰ (1975)	Hérnia inguinal	1,45	1,25-1,68	0,95
Chung et al. ⁵¹ (2000)	Lábio leporino; fenda palatina	1,35	1,18-1,54	0,92
Cordier et al. ⁵² (1992)	Malformações maiores	0,80	0,53-1,20	0,42
Correy et al. ⁵³ (1991)	Malformações	0,94	0,82-1,08	0,94
Croen et al. ⁵⁴ (2000)	Holoprosencefalia	4,08	1,54-10,80	0,11
Czeizel et al. ⁵⁸ (2004)	Fendas orofaciais; malformações congênitas de membros	1,27	1,11-1,45	0,95
Czeizel et al. ⁵⁷ (1994)	Redução de membros	1,68	1,26-2,24	0,61
Czeizel & Nagy ⁵⁶ (1986)	Fenda labial; fenda palatina	1,08	0,86-1,36	0,73
Czeizel & Vitez ⁵⁵ (1981)	Onfalocèle	1,14	0,64-2,01	0,26
Costa et al. et al. ⁵⁹ (2006)	Malformações congênitas	1,15	0,73-1,81	0,36
Damgaard et al. ⁶⁰ (2008)	Criptorquidismo	0,88	0,53-1,47	0,31
Davies et al. ⁶¹ (1986)	Criptorquidismo	1,38	0,73-2,61	0,22

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de malformação	OR	IC95%	Peso (%) *
De Roo et al. ¹⁰ (2003)	Fissuras orais	1,10	0,73-1,66	0,41
Dickinson et al. ¹¹ (2008)	Pé torto congênito	1,39	1,06-1,82	0,65
Draper et al. ⁶² (2008)	Gastrosquise	1,70	1,11-2,61	0,39
Erickson ⁶³ (1991)	Malformações gerais	1,12	1,05-1,20	1,07
Ericson et al. ⁶⁴ (1979)	Malformações do sistema nervoso central; fendas orofaciais	1,88	1,22-2,90	0,39
Evans et al. ⁶⁵ (1979)	Todas as malformações congênitas	0,96	0,88-1,04	1,04
Fredrick et al. ⁶⁶ (1971)	Doenças cardíacas congênitas	1,54	1,22-1,95	0,72
Feldkamp et al. ¹² (2008)	Gastrosquise	2,56	1,75-3,75	0,46
Felix et al. ⁶⁷ (2008)	Atresia de esôfago; hérnia diafragmática	0,58	0,30-1,13	0,21
Ferencz et al. ⁶⁸ (2008)	Malformações cardiovasculares	1,02	0,92-1,13	1,01
Garcia et al. ⁶⁹ (1999)	Malformações congênitas	4,25	1,57-11,50	0,10
Goldbaum et al. ⁷⁰ (1990)	Gastrosquise	2,00	1,05-3,80	0,22
Golding & Butler ⁷¹ (1983)	Anencefalia	1,34	1,12-1,60	0,85
Grewal et al. ⁷² (2008)	Malformações	0,81	0,57-1,17	0,49
Haddow et al. ⁷³ (1983)	Gastrosquise	2,10	0,92-4,80	0,14
Hakin & Tielsch ⁷⁴ (1992)	Esotropia; exotropia	1,56	1,15-2,12	0,58
Hearey et al. ⁷⁵ (1984)	Malformações do sistema nervoso central	4,00	0,64-24,99	0,03
Heinonen ⁷⁶ (1977)	Malformações	0,94	0,8-1,054	0,99
Hemminki et al. ⁷⁷ (1981)	Malformações do sistema nervoso central	1,61	1,27-2,04	0,72
Himmelberger et al. ⁷⁸ (1978)	Malformações	1,32	1,14-1,53	0,92
Honein et al. ⁸² (2001)	Malformações	1,25	1,13-1,38	1,01
Honein et al. ⁸³ (2007)	Fissuras orais	1,20	0,98-1,47	0,79
Honein et al. ⁸⁰ (2000)	Craniossinostose	1,92	1,01-3,65	0,22
Honein & Rasmussen ⁸¹ (2000)	Pé torto congênito	1,41	1,10-1,81	0,69
Hoobs et al. ⁷⁹ (2006)	Defeitos cardíacos	1,72	0,95-3,13	0,25
Houglund et al. ⁸⁴ (2006)	Gastrosquise	2,61	1,49-4,57	0,27
Jensen et al. ⁸⁵ (2007)	Criptorquidismo	1,08	0,84-1,39	0,68
Johansen et al. ⁸⁶ (2009)	Fenda labial; fenda palatina	1,52	1,21-1,91	0,74
Jones et al. ⁸⁷ (1998)	Criptorquidismo	1,04	0,85-1,27	0,80
Kallen ⁸⁸ (1999)	Craniossinostose	1,45	1,12-1,87	0,68
Kallen ⁸⁹ (2000)	Malformações	1,03	1,00-1,06	1,11
Kelsey e tal. ⁹⁰ (1978)	Malformações	1,09	0,96-1,25	0,70
Khoury et al. ⁹¹ (1989)	Fenda labial; fenda palatina	1,48	1,16-1,89	0,43
Krapels et al. ⁹² (2006)	Fenda labial; fenda palatina	1,12	0,75-1,67	0,41
Krauss et al. ⁹³ (2003)	Microcefalia	1,90	1,00-3,60	0,22
Krickler et al. ⁹³ (1986)	Redução de membros	1,10	0,67-1,81	0,32
Kuciene & Dulskiene ⁹⁵ (2009)	Defeitos cardíacos	1,48	0,82-2,67	0,25
Kullander & Kallen ⁹⁶ (1971)	Malformações	1,14	0,85-1,52	0,61
Kurahashi et al. ⁹⁷ (2005)	Criptorquidismo	1,04	0,50-2,12	0,19
Kurahashi et al. ⁹⁸ (2005)	Hipospádia	1,04	0,24-4,45	0,05
Lam & Torfs ⁹⁹ (2006)	Gastrosquise	1,96	0,98-3,92	0,20
Leite & Koifman ¹⁰⁰ (2009)	Fissuras orais	1,19	0,82-1,75	0,43
Li et al. ¹⁰² (2006)	Malformações do tudo neutral	1,44	0,35-5,85	0,05
Li et al. ¹⁰¹ (1996)	Malformações do trato urinário	2,30	1,18-4,49	0,21
Lie et al. ¹⁰³ (2008)	Fissuras orais	1,60	1,15-2,23	0,53
Lieff et al. ¹⁰⁴ (1999)	Malformações	1,27	1,10-1,46	0,94
Linn et al. ¹⁰⁵ (1983)	Todas as malformações	0,93	0,71-1,21	0,66
Little et al. ¹⁰⁶ (2004)	Fissuras orais	2,00	1,29-3,10	0,38
Liu et al. ¹⁰⁷ (2009)	Malformações cardíacas	5,13	0,98-26,71	0,04
Lorente et al. ¹⁰⁸ (2000)	Fissuras orais	1,42	0,92-2,20	0,39

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de malformação	OR	IC95%	Peso (%) *
Lubs ¹¹⁰ (1973)	Anomalias maiores	0,75	0,50-1,12	0,43
Lumley et al. ¹¹¹ (1985)	Todas as malformações	1,04	0,80-1,35	0,67
MacBird et al. ¹¹² (2009)	Onfalocele	1,20	0,79-1,82	0,41
Malik et al. ¹¹³ (2008)	Malformações cardíacas	1,22	1,10-1,35	1,01
Malloy et al. ¹¹⁴ (1989)	Malformações	0,98	0,94-1,03	1,09
Man & Chang ¹¹⁵ (2006)	Anomalia digital congênita	1,31	1,18-1,45	1,01
Mandiracioglu et al. ¹¹⁶ (2004)	Malformações do tubo neural	1,25	0,50-3,13	0,12
Martinez-Frias et al. ¹¹⁷ (2008)	Gastroquise	1,81	0,96-3,41	0,23
McBride et al. ¹¹⁸ (1991)	Criptorquidismo	1,69	1,21-2,36	0,53
McDonald et al. ¹¹⁹ (1992)	Malformações congênicas	1,07	0,98-1,17	1,04
McGlynn et al. ¹²⁰ (2006)	Criptorquidismo	1,05	0,87-1,27	0,82
Miller et al. ¹²¹ (2009)	Atresia anorretal	1,15	0,91-1,45	0,73
Miller et al. ¹²² (2010)	Holoprosencefalia	0,90	0,47-1,71	0,22
Mitchell et al. ¹²³ (2001)	Fissuras orais	1,21	0,91-1,60	0,62
Morales-Suarez-Varela et al. ¹²⁴ (2006)	Malformações congênicas	1,10	1,00-1,20	1,03
Morgana et al. ¹²⁵ (2008)	Criptorquidismo	0,71	0,46-1,10	0,38
Mori et al. ¹²⁶ (1992)	Criptorquidismo	1,00	0,49-2,05	0,18
Mossey et al. ¹²⁷ (2007)	Fissuras orais	2,40	1,59-3,62	0,42
Munoz et al. ¹²⁸ (2006)	Anencefalia	0,65	0,23-1,88	0,09
Mygind et al. ¹²⁹ (2002)	Malformações congênicas	1,19	0,94-1,51	0,72
Niebyl et al. ¹³⁰ (1985)	Fenda labial; fenda palatina	0,64	0,30-1,36	0,17
Noorgaard et al. ¹³¹ (2009)	Hipospádia	0,87	0,77-0,99	0,96
Oddsberg et al. ¹³² (2008)	Atresia de esôfago	0,89	0,70-1,13	0,71
Ormond et al. ¹³³ (2009)	Hipospádia	1,22	0,85-1,76	0,48
Parikh et al. ¹³⁴ (2002)	Agenesia renal	1,49	0,99-2,25	0,42
Parker et al. ¹³⁵ (2009)	Pé torto congênito	1,53	1,18-1,99	0,67
Pierik et al. ¹³⁶ (2004)	Criptorquidismo; hipospádia	1,45	0,92-2,29	0,37
Porter et al. ¹³⁷ (2006)	Hipospádia	0,93	0,82-1,05	0,97
Preiksa et al. ¹³⁸ (2006)	Hipospádia	1,58	0,94-2,65	0,31
Queissur-Luft et al. ¹³⁹ (2002)	Malformações congênicas maiores	1,00	0,83-1,20	0,84
Ramirez et al. ¹³ (2007)	Fissuras orais	0,76	0,56-1,03	0,58
Rantakallio ¹⁴⁰ (1978)	Todas as malformações	0,86	0,55-1,33	0,38
Reefhuis et al. ¹⁴¹ (1998)	Pé torto congênito	1,21	1,13-1,29	1,07
Robitaille et al. ¹⁴² (2009)	Redução de membros	1,11	0,89-1,38	0,76
Rodriguez-Pinilla et al. ¹⁴³ (2008)	Hipospádia	0,86	0,77-0,96	1,00
Romitti et al. ¹⁴⁴ (2007)	Fenda labial; fenda palatina	1,37	1,20-1,57	0,95
Salemi et al. ¹⁴⁵ (2009)	Gastroquise	0,97	0,74-1,28	0,64
Saxen ¹⁴⁶ (1974)	Fenda labial; fenda palatina	2,32	1,46-3,68	0,36
Schmidt et al. ¹⁴⁷ (2009)	Malformações do sistema nervoso central	0,90	0,73-1,10	0,80
Seidman et al. ¹⁴⁸ (1990)	Malformações	1,04	0,89-1,21	0,90
Shaw et al. ¹⁴⁹ (1992)	Malformações cardiovasculares	1,13	0,61-2,09	0,24
Shaw et al. ¹⁵⁰ (1996)	Defeitos do tubo neural	0,85	0,61-1,18	0,53
Shaw et al. ¹⁵¹ (1996)	Fenda labial com ou sem fenda palatina	1,55	1,12-2,14	0,55
Shaw et al. ¹⁵² (1999)	Defeitos do tubo neural	1,31	1,06-1,62	0,78
Shaw et al. ¹⁵³ (2000)	Malformações múltiplas	0,98	0,48-2,01	0,18
Shi et al. ¹⁵⁴ (2007)	Fenda labial; fenda palatina	1,28	1,09-1,51	0,89
Shiono et al. ¹⁵⁵ (1986)	Malformações	0,90	0,83-0,98	1,04
Skelly et al. ¹⁵⁶ (2002)	Pé torto congênito	2,21	1,51-3,23	0,46
Slickers et al. ¹⁵⁷ (2008)	Agenesia ou hipoplasia renal	2,12	1,27-3,51	0,32
Smedts et al. ¹⁵⁸ (2009)	Malformações cardíacas	0,81	0,54-1,21	0,43

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Referência (ano)	Tipo de malformação	OR	IC95%	Peso (%) *
Sorensen et al. ¹⁵⁹ (2002)	Estenose hipertrófica de piloro	2,00	1,29-3,10	0,38
Steinberger et al. ¹⁶⁰ (2002)	Defeitos cardíacos	2,49	1,23-5,03	0,19
Stoll et al. ¹⁶¹ (1997)	Musculoesquelética	1,18	0,61-2,26	0,22
Stoll et al. ¹⁶² (2001)	Atresia anal	1,36	0,72-2,56	0,23
Suarez et al. ¹⁶³ (2008)	Defeitos do tubo neural	2,65	1,40-5,00	0,22
Szendrey et al. ¹⁶⁴ (1985)	Atresia esofágica	0,82	0,49-1,36	0,31
Tamura et al. ¹⁶⁵ (2006)	Fissuras orais	0,84	0,28-2,56	0,08
Targett et al. ¹⁶⁶ (1977)	Malformações maiores	1,33	0,92-1,92	0,48
Tata et al. ¹⁶⁷ (2008)	Malformações congênicas	0,99	0,92-1,06	1,06
The et al. ¹⁶⁸ (2007)	Atresia biliar	0,70	0,34-1,43	0,19
Tikkanen & Heinonen ¹⁶⁹ (1991)	Malformações cardiovasculares	1,00	0,78-1,27	0,70
To & Tang ¹⁷⁰ (1999)	Anomalias congênicas	1,32	0,94-1,85	0,53
Torfs et al. ¹⁷¹ (1994)	Gastrosquise	1,51	0,93-2,46	0,33
Tornquist et al. ¹⁷² (2002)	Hipoplasia do nervo óptico	1,61	1,08-2,40	0,43
Torp-Pedersen et al. ¹⁷³ (2010)	Estrabismo	1,26	1,11-1,42	0,97
Tuohy et al. ¹⁷⁴ (1993)	Malformações congênicas	1,18	0,85-1,63	0,54
Underwood et al. ¹⁷⁵ (1965)	Malformações maiores	0,78	0,46-1,33	0,29
van den Boogaard et al. ¹⁷⁶ (2008)	Fenda labial	1,57	0,92-2,67	0,29
van den Eeden et al. ¹⁷⁷ (1990)	Malformações gerais	1,00	0,91-1,10	1,02
van Rooij et al. ¹⁷⁹ (2002)	Espinha bífida/fenda facial	1,92	0,90-4,12	0,17
van Rooij et al. ¹⁷⁸ (2001)	Fenda labial; fenda palatina	1,12	0,58-2,16	0,21
Verkerk et al. ¹⁸⁰ (1994)	Malformações congênicas	1,12	0,59-2,11	0,22
Virtanen et al. ¹⁸¹ (2006)	Criptorquidismo	0,41	0,23-0,72	0,26
Wang et al. ¹⁸² (2009)	Fenda labial; fenda palatina	1,50	0,52-4,34	0,09
Wasserman et al. ¹⁸³ (1996)	Redução de membros	1,14	0,77-1,69	0,44
Watkins et al. ¹⁸⁴ (1996)	Espinha bífida; anencefalia	1,09	0,85-1,39	0,69
Watkins et al. ¹⁸⁵ (2003)	Malformações congênicas	1,36	0,96-1,93	0,50
Werler et al. ¹⁸⁷ (2009)	Microssomia hemifacial	1,62	0,86-3,06	0,22
Werler et al. ¹⁸⁹ (2009)	Gastrosquise	1,50	1,18-1,90	0,71
Werler et al. ¹⁸⁶ (2003)	Gastrosquise; atresia intestinal	1,31	0,96-1,78	0,57
Werler et al. ¹⁸⁸ (2009)	Redução transversa de membros	1,10	0,85-1,42	0,68
Williams et al. ¹⁴ (2004)	Defeitos de septo ventricular	1,26	0,86-1,84	0,46
Wong-Gibbons et al. ¹⁹⁰ (2008)	Atresia de esôfago; fístula traqueoesofágica	1,68	0,99-2,86	0,29
Woods & Raju ¹⁹¹ (2001)	Malformações congênicas	1,16	1,02-1,32	0,95
Wyszynski & Wu ¹⁹² (2002)	Fissuras orais	1,12	0,96-1,30	0,91
Yerushalmy ¹⁹³ (1971)	Malformações congênicas	0,51	0,45-0,58	0,96
Yerushalmy ¹⁹⁴ (1973)	Malformações cardíacas	0,90	0,61-1,34	0,45
Yuan et al. ¹⁹⁵ (1995)	Atresia anal	1,32	0,59-2,95	0,15
Zeiger et al. ¹⁹⁶ (2002)	Craniossinostose	0,75	0,29-1,95	0,11
Meta-análise		1,18	1,14-1,22	100,00

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: *odds ratio*.

* Peso de cada estudo que contribuiu para o resultado final da meta-análise.

A Figura 4 mostra a relação dose-resposta entre fumo materno na gestação e malformações congênicas em crianças. Sessenta estudos ^{6,7,8,9,11,12,16,21,24,32,43,44,47,48,49,51,57,58,64,65,69,74,80,82,85,88,89,90,91,92,99,100,101,103,104,107,108,113,115,119,121,122,123,124,132,135,144,150,151,157,163,169,172,173,187,188,189,190,192} com um total de 12.137.944 participantes (103.107 casos) contribuíram os dados para a

análise, dos quais 11 foram estudos prospectivos. A força de associação entre fumo materno e malformações medida pelo OR (IC95%) está relacionada significativamente com a quantidade diária de cigarros consumidos ($\chi^2 = 12,1$; $p = 0,002$). Foram realizadas análises de subgrupos *post hoc* de acordo com delineamento da pesquisa, controle de feitos de confundidores e tama-

Figura 3

Fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças de acordo com os sistemas envolvidos.

Sistemas	Estudos	Casos	ES [OR (IC95%)]	Valor de p	I ² (heterogeneidade)
Sistema cardiovascular	29	32.340	1,11 (1,03-1,19)	0,001	58,7%
Sistema respiratório	6	634	1,11 (0,93-1,32)	0,18	0,0%
Sistema digestivo	22	7.046	1,18 (1,07-1,30)	< 0,001	21,7%
Sistema urogenital	45	31.010	1,04 (0,97-1,12)	0,26	66,8%
Sistema nervoso	35	15.510	1,09 (0,98-1,21)	0,06	53,5%
Sistema musculoesquelético	48	48.876	1,27 (1,16-1,39)	< 0,001	78,5%
Face e pescoço	53	35.855	1,28 (1,19-1,37)	<0,001	53,7%

Nota: pesos são de análise de efeitos aleatórios.

ES: tamanho de efeito; IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio.

Tabela 3

Análises de subgrupos sobre associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças.

	OR	IC95%	I ² (%) *	Diferença entre subgrupos
1. Delineamento do estudo				$\chi^2 = 21,2; p < 0,00001$
Estudos retrospectivos (n = 159)	1,21	1,17-1,26	69,70	
Estudos prospectivos (n = 29)	1,08	1,01-1,17	90,20	
2. Ajuste/emparelhamento pela idade da mãe				$\chi^2 = 0,06; p = 0,81$
Não (n = 127)	1,19	1,13-1,25	76,50	
Sim (n = 61)	1,18	1,13-1,24	78,80	
3. Tamanho da amostra (casos)				$\chi^2 = 16,5; p = 0,0009$
≤ 200 (n = 81)	1,31	1,20-1,43	49,60	
> 200-1.000 (n = 61)	1,23	1,16-1,31	60,90	
> 1.000-5.000 (n = 40)	1,09	1,03-1,15	89,00	
> 5.000 (n = 6)	1,11	1,01-1,22	91,30	

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio.

* I² mede a heterogeneidade dos resultados entre os estudos (> 75% indica heterogeneidade significativa).

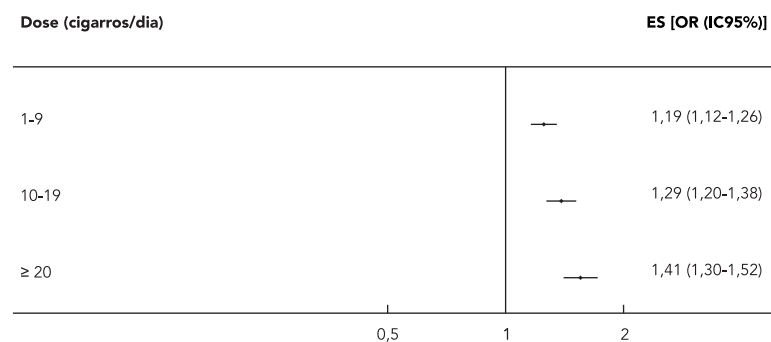
mo da amostra (casos). A relação dose-resposta estatisticamente significativa foi observada nos subgrupos de estudos com fatores de confusão controlados e naqueles com o número de casos entre 200 e 5.000 (Tabela 4). O delineamento da pesquisa não afetou substancialmente os resultados da relação dose-resposta.

A meta-análise cumulativa mostrou uma associação estatisticamente significativa entre fu-

mo materno na gestação e malformações congênitas em crianças quando 40 estudos publicados até 1990 com um número total de 26.827 casos foram incluídos na análise (OR: 1,09; IC95%: 1,001-1,19; p = 0,035). O OR (IC95%) e os valores de p foram de 1,16 (1,10-1,23) e de < 0,001, respectivamente, quando 87 estudos publicados até 2000 com um total de 95.556 casos foram incluídos na meta-análise. O resultado da meta-análise

Figura 4

Relação dose-resposta entre fumo materno e malformações congênitas em crianças.



Nota: pesos são de análise de efeitos aleatórios.

Teste para diferenças entre subgrupos ($\chi^2 = 12$; $df = 2$; $p = 0,002$).

ES: tamanho de efeito; IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio.

Tabela 4

Análises de subgrupos *post hoc* sobre relação dose-resposta entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças.

	1-9 cigarros/dia OR (IC95%)	10-19 cigarros/dia OR (IC95%)	≥ 20 cigarros/dia OR (IC95%)	Diferença entre 3 grupos de dose *
1. Delineamento do estudo				
Estudos retrospectivos (n = 49)	1,25 (1,18-1,33)	1,31 (1,22-1,39)	1,47 (1,33-1,61)	$\chi^2 = 7,95$; $p = 0,002$
Estudos prospectivos (n = 11)	1,05 (0,98-1,14)	1,19 (0,96-1,48)	1,28 (1,10-1,50)	$\chi^2 = 5,63$; $p = 0,06$
2. Ajuste/emparelhamento pela idade da mãe				
Não (n = 32)	1,15 (1,05-1,26)	1,22 (1,12-1,33)	1,34 (1,18-1,53)	$\chi^2 = 0,89$; $p = 0,64$
Sim (n = 28)	1,22 (1,15-1,30)	1,35 (1,24-1,48)	1,49 (1,31-1,68)	$\chi^2 = 9,37$; $p = 0,009$
3. Tamanho da amostra (casos)				
≤ 200 (n = 14)	1,60 (1,34-1,91)	1,66 (1,09-2,51)	1,76 (1,41-2,21)	$\chi^2 = 0,43$; $p = 0,81$
> 200-1.000 (n = 28)	1,21 (1,10-1,34)	1,39 (1,26-1,54)	1,45 (1,24-1,69)	$\chi^2 = 5,42$; $p = 0,07$
> 1.000-5.000 (n = 14)	1,10 (0,93-1,30)	1,19 (1,09-1,31)	1,42 (1,25-1,61)	$\chi^2 = 7,14$; $p = 0,03$
> 5.000 (n = 4)	1,22 (1,00-1,25)	1,28 (1,17-1,41)	1,20 (0,98-1,46)	$\chi^2 = 3,25$; $p = 0,20$

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio.

* O valor de $p < 0,10$ invés de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo no teste de χ^2 devido ao baixo poder estatístico por ter somente 3 grupos de dose.

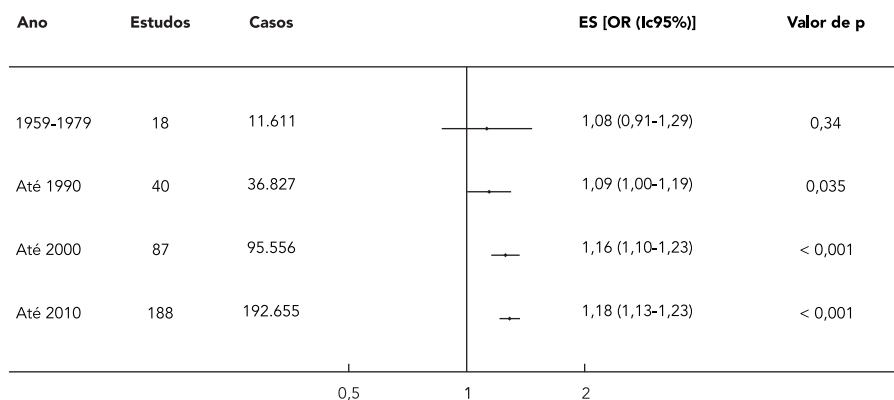
manteve-se quase inalterado com inclusão de 101 estudos (97.099 casos) publicados entre 2001 e 2010 (Figura 5).

No gráfico de funil (Figura 6) foi encontrada uma leve assimetria devido à ausência dos estudos no canto inferior esquerdo, sugerindo a não publicação dos estudos com pequenas amostras

que demonstram efeito protetor do fumo materno contra malformações em crianças. O teste de Egger também mostrou evidência do efeito de “pequenos estudos” sugerindo a presença de viés de publicação ($p < 0,001$).

Figura 5

Meta-análise cumulativa sobre associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças.



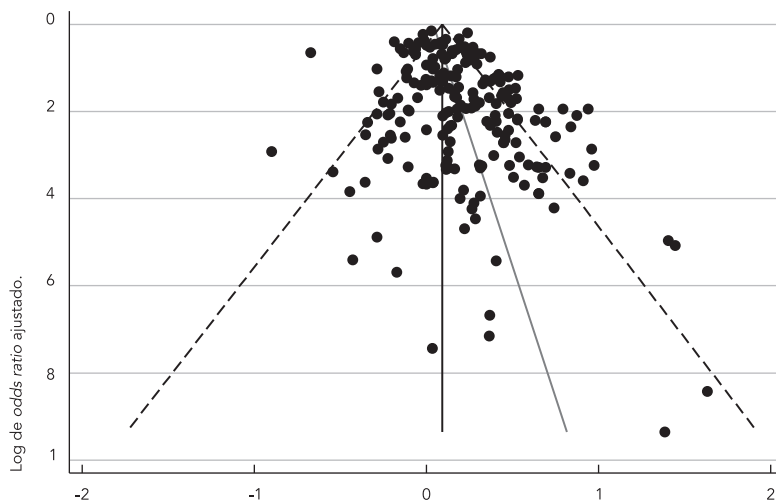
Nota: pesos são de análise de efeitos aleatórios.

ES: tamanho de efeito; IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio.

Figura 6

Gráfico de funil.

Gráfico de funil com pseudointervalos de 95% de confiança.



Discussão

A presente revisão sistemática com meta-análise demonstrou que filhos de mães fumantes durante a gestação apresentam maior risco de

ter algum tipo de malformação congênita. Foram evidenciadas associações significativas entre fumo materno na gestação e malformações congênitas dos sistemas cardiovascular, digestivo, musculoesquelético e da face e do pescoço.

Foram observadas também associações positivas entre fumo materno e malformações congênitas dos sistemas respiratório, nervoso e urogenital, porém essas associações não foram estatisticamente significativas.

Foi encontrada, nesta revisão sistemática, uma relação dose-resposta estatisticamente significativa entre fumo materno na gestação e risco de malformações congênitas em crianças, isto é, quanto maior o número de cigarros fumados por dia pelas mães, maior o risco de ter filhos com algum tipo de malformação congênita. Verificou-se ainda que, todas as três doses de consumo diário de cigarros estavam associadas significativamente com maior risco de malformações congênitas comparadas com não fumantes, sugerindo que o consumo regular de cigarros pela gestante, mesmo em pequena quantidade, pode causar impacto adverso no desenvolvimento do feto.

Os mecanismos de ação do tabaco no aumento do surgimento de anomalias em bebês não são precisamente compreendidos. Acredita-se que a ação vasoconstritora da nicotina possa causar a redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário¹⁹⁷. O monóxido de carbono liga-se à hemoglobina de modo que menos oxigênio estaria disponível para a placenta. Também a injúria endotelial causada pelo tabaco aumenta o rompimento de neovasos da placenta levando à redução do aporte sanguíneo fetal resultando em hipoxia, o que provavelmente resulta em morfogênese anormal fetal¹⁹⁸. Portanto, o somatório de exposição a toxinas, hipoxia e isquemia celular resulta em proliferação celular anormal.

Aproximadamente um terço dos adultos brasileiros era fumante no final da década 1990; houve, contudo, uma redução de aproximadamente 50% (de 34% para 18,2%) na prevalência de fumo nessa população no período entre 1989 e 2008¹⁹⁹. Vários fatores têm sido atribuídos para tal redução, incluindo políticas antitabaco e disponibilidade de tratamento para cessação de fumar. Há uma preocupação especial com relação ao fumo na gestação por conta de sua associação com diversos desfechos materno-fetais com baixo peso ao nascer, partos prematuros, mortes perinatais e malformações congênitas^{200,201}. Em países como os Estados Unidos e o Canadá, onde políticas governamentais antitabágicas são agressivas e são empregados investimentos maciços para se controlar o fumo durante a gravidez, a prevalência do fumo materno durante a gestação está atualmente em torno de 10 a 12%^{202,203}. Um estudo recente realizado em nove países na América Latina (Argentina, Brasil, Equador, Guatemala e Uruguai), Ásia (Índia e Paquistão) e África (República Democrática de Congo e Zâmbia) demonstra

a maior prevalência do fumo materno durante a gestação no Uruguai (18,3%), seguido pela Argentina (10,3%) e Brasil (6,1%)²⁰⁴. Entretanto, alguns estudos locais no Brasil têm mostrado uma prevalência de fumo ativo em torno de 20% entre as gestantes^{201,205}, muito maior do que a relatada nesse estudo multicêntrico internacional. Esses dados corroboram para ainda mais ações contra o uso do tabaco durante a gestação na América Latina, inclusive o Brasil.

Vários recursos estão disponíveis para facilitar o abandono do tabagismo pela paciente como adesivos antitabaco e ansiolíticos como a bupropiona¹⁹⁷. Eles podem ser usados antes de a paciente engravidar. Por esse motivo, destaca-se a importância do aconselhamento pré-concepcional.

Uma revisão sistemática prévia também mostrou associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças⁵. Comparado com aquela revisão, a presente revisão incluiu 20 estudos adicionais^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,24,43,79,83,95,99,102,103,122,125,188} com um acréscimo aproximadamente de 10 mil casos de malformações e 800 mil de controles. Outra diferença entre duas revisões foi que 19 estudos sobre defeitos da parede abdominal foram incluídos na meta-análise do sistema gastrointestinal na revisão prévia, enquanto esses defeitos foram classificados como malformações do sistema musculoesquelético pela presente revisão. Apesar dessas diferenças metodológicas, as duas revisões apresentaram resultados semelhantes quanto à associação entre fumo materno na gestação e malformações dos sistemas cardiovascular, respiratório, digestivo, nervoso, urogenital e musculoesquelético. A revisão prévia realizou uma meta-análise com 38 estudos nos quais todas as malformações foram combinadas e não mostrou associação significativa entre fumo materno e malformações congênitas (OR: 1,01; IC95%: 0,96-1,07). A meta-análise da presente revisão incluiu todos os 188 estudos, tanto com malformações combinadas juntos quanto com um determinado tipo de malformação, demonstrando uma associação estatisticamente significativa entre fumo materno na gestação e risco de ter algum tipo de malformação congênita em crianças (OR: 1,18; IC95%: 1,14-1,22).

A meta-análise cumulativa da presente revisão mostra que já havia evidência da associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças, analisando os resultados de 40 estudos publicados até 1990 com um total de 26.827 casos de malformações (OR = 1,09; p = 0,035). A evidência da associação se tornou mais robusta com resultados de 87 estudos publicados até 2000 com um total de 95.556 casos (OR =

1,16; $p < 0,0001$). Entre 2000 e 2010, mais de 100 estudos foram realizados envolvendo aproximadamente 100 mil casos de malformações; no entanto a inclusão desses estudos não alterou substancialmente os resultados da meta-análise. Esses dados indicam que as evidências sobre associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças são convincentes e não haja necessidade de mais estudos epidemiológicos para investigar a associação.

Alguns aspectos metodológicos devem ser considerados na interpretação dos resultados desta revisão sistemática. A heterogeneidade entre os resultados dos estudos incluídos nesta revisão é esperada, tendo em vista as diferenças em relação ao delineamento da pesquisa, ao tipo de malformação e método utilizado para o diagnóstico, à definição do fumo materno e ao controle de efeito dos fatores de confusão. Alguns desses fatores foram investigados mediante análises de subgrupos, cujos resultados sugerem que o tipo de malformação, o delineamento da pesquisa e o tamanho da amostra atuam como possíveis causas da heterogeneidade. A qualidade dos estudos incluídos não foi avaliada individualmente

por causa das limitações dos instrumentos atualmente disponíveis²⁰⁶, porém as potenciais influências dos aspectos metodológicos dos estudos (delineamento da pesquisa, tamanho da amostra, controle de efeito dos fatores de confusão e definição da exposição) nos resultados da meta-análise foram investigadas pela análise de subgrupos. A influência do fumo passivo na associação entre fumo materno na gestação e malformações congênitas em crianças não foi investigada devido à falta de informações na maioria dos estudos originais. Estudos futuros devem abordar essa questão. O gráfico de funil e o teste de Egger sugerem a presença do viés de publicação em razão da não publicação dos estudos pequenos que demonstram efeito protetor do fumo materno contra malformações em crianças. Acreditamos que o número desse tipo de estudos é limitado e a ausência de dados desses estudos não afeta significativamente os resultados da meta-análise.

Com esta revisão sistemática com meta-análise, evidencia-se que fumo materno na gestação está associado com maior risco de malformações congênitas em crianças e essa associação é dose-dependente.

Resumen

Esta revisión sistemática se encargó de investigar la asociación entre el tabaquismo materno durante el embarazo y las malformaciones congénitas en los niños. Se realizó una búsqueda electrónica de los estudios de observación en las bases de datos de ovid MEDLINE (1950 hasta abril de 2010), LILACS y SciELO. 188 estudios con 13.564.914 participantes se incluyeron en esta revisión. Se encontraron asociaciones positivas significativas entre el tabaquismo materno y malformaciones de los sistemas: cardiovascular (OR: 1,11; IC95%: 1,03-1,19), digestivo (OR: 1,18; IC95%: 1,07-1,30), musculoesqueléticos (OR: 1,27; IC95%: 1,16-1,39) y de cara

y cuello (OR: 1,28; IC95%: 1,19-1,37). La fuerza de la asociación entre el tabaquismo materno y los defectos de nacimiento, medidos por el OR (IC95%) está significativamente relacionada con la cantidad de cigarrillos fumados diariamente ($\chi^2 = 12,1$; $p = 0,002$). Llegamos a la conclusión de que el tabaquismo materno durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en los niños y esta asociación es dosis-dependiente.

Hábito de Fumar; Embarazo; Anomalías Congénitas

Colaboradores

D. Nicoletti elaborou o projeto da pesquisa e a redação do artigo; participou também da seleção e avaliação dos estudos, da extração de dados e da interpretação dos resultados. L. D. Appel, P. Siedersberger Neto e G. W. Guimarães participaram da seleção e avaliação dos estudos e da extração de dados; apresentaram revisão crítica e aprovaram a versão final do artigo. L. Zhang foi responsável pela concepção do trabalho e pela análise e interpretação dos dados; forneceu orientações para elaboração do projeto e redação do artigo e aprovou a versão final do artigo.

Referências

- Horovitz DDG, Llerena Jr. JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1055-64.
- Powell-Griner E, Woolbright A. Trends in infant deaths from congenital anomalies: results from England and Wales, Scotland, Sweden and the United States. *Int J Epidemiol* 1990; 19:391-8.
- Neto PS, Zhang L, Nicoletti D, Munchen FB. Mortalidade infantil por malformações congênitas no Brasil. *Rev AMRIGS* 2012; 56:129-32.
- Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci* 2008; 15:631-50.
- Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Updat* 2011; 17:589-604.
- Bird TM, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S, Hobbs CA. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1546-51.
- Bracken MB, Holford TR, White C, Kelsey JL. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 1978; 7:309-17.
- Cedergren MI, Selbing AJ, Källén BAJ. Risk factors for cardiovascular malformation – a study based on prospectively collected data. *Scan J Work Environ Health* 2002; 28:12-7.
- Christensen K, Olsen J, Norgaard-Pedersen B, Basso O, Stovring H, Milhollin-Johnson L, et al. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol* 1999; 149:248-55.
- DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in Washington state. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 637-42.
- Dickinson KC, Meyer RE, Kotch J. Maternal smoking and the risk for clubfoot in infants. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:86-91.
- Feldkamp ML, Alder SC, Carey JC. A case control population-based study investigating smoking as a risk factor for gastroschisis in Utah, 1997-2005. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 768-75.
- Ramirez D, Lammer EJ, Iovannisci DM, Laurent C, Finnell RH, Shaw GM. Maternal smoking during early pregnancy, GSTP1 and EPHX1 variants, and risk of isolated orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44:366-73.
- Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:59-64.
- Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10ª revisão. <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm> (acessado em 20/Abr/2010).
- Stroup DE, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283:2008-12.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:557-60.
- Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:432-42.

19. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparen P, Ekblom A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999; 10:364-9.
20. Alderman BW, Takahashi ER, LeMier MK. Risk indicators for talipes equinovarus in Washington State, 1987-1989. *Epidemiology* 1991; 2:289-92.
21. Alderman BW, Bradley CM, Greene C, Fernbach SK, Baron AE. Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Teratology* 1994; 50:13-8.
22. Ananijevic-Pandey J, Jarebinski M, Kastratovic B, Vlajinac H, Radojkovic Z, Brankovic D. Case-control study of congenital malformations. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:871-4.
23. Aro T. Maternal diseases, alcohol consumption and smoking during pregnancy associated with reduction limb defects. *Early Hum Dev* 1983; 9: 49-57.
24. Bailey RR. The effect of maternal smoking on the infant birth weight. *N Z Med J* 1970; 71:293-4.
25. Batra M, Heike CL, Phillips RC, Weiss NS. Geographic and occupational risk factors for ventricular septal defects: Washington State, 1987-2003. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:89-95.
26. Beard CM, Melton LJ, O'Fallon WM, Noller KL, Benson RC. Cryptorchidism and maternal estrogen exposure. *Am J Epidemiol* 1984; 120:707-16.
27. Beaty TH, Maestri NE, Hetmanski JB, Wyszynski DF, Vanderkolk CA, Simpson JC, et al. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992-1996. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34: 447-54.
28. Beaty TH, Wang H, Hetmanski JB, Fan YT, Zeiger JS, Liang KY, et al. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. *Ann Epidemiol* 2001; 11:434-42.
29. Bell R, Lumley J. Alcohol consumption, cigarette smoking and fetal outcome in Victoria, 1985. *Community Health Stud* 1989; 13:484-91.
30. Berkowitz GS, Lapinski RH. Risk factors for cryptorchidism: a nested case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996; 10:39-51.
31. Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among births in Washington State. *Epidemiology* 2002; 13:197-204.
32. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors: a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:173-81.
33. Bitsko RH, Reefhuis J, Romitti PA, Moore CA, Honein MA. Periconceptional consumption of vitamins containing folic acid and risk for multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:2397-405.
34. Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels FJ, Verbeek AL. Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida. *Occup Environ Med* 1996; 53:80-6.
35. Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology* 2001; 12:485-90.
36. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeneij LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr* 2007; 166:671-8.
37. Brouwers MM, van der Zanden LF, de Gier RP, Barten EJ, Zielhuis GA, Feitz WF, et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int* 2010; 105:254-62.
38. Browne ML, Bell EM, Druschel CM, Gensburg LJ, Mitchell AA, Lin AE, et al. Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 533-43.
39. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, et al. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl* 2007; 30:3-13.
40. Cardy AH, Barker S, Chesney D, Sharp L, Maffulli N, Miedzybrodzka Z. Pedigree analysis and epidemiological features of idiopathic congenital talipes equinovarus in the United Kingdom: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8:62.
41. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology* 2000; 11:30-5.
42. Carmichael SL, Nelson V, Shaw GM, Wasserman CR, Croen LA. Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:264-71.
43. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Lammer EJ, Olney RS. Hypospadias and maternal exposures to cigarette smoke. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19:406-12.
44. Carmichael SL, Ma C, Rasmussen SA, Honein MA, Lammer EJ, Shaw GM. Craniosynostosis and maternal smoking. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:78-85.
45. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Mitchell AA, Browne ML, et al. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:34-40.
46. Chambers CD, Chen BH, Kalla K, Jernigan L, Jones KL. Novel risk factor in gastroschisis: change of paternity. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:653-9.
47. Chevri er C, Bahuau M, Perret C, Iovannisci DM, Nelva A, Herman C, et al. Genetic susceptibilities in the association between maternal exposure to tobacco smoke and the risk of nonsyndromic oral cleft. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:2396-406.
48. Chew E, Remaley NA, Tamboli A, Zhao J, Podgor MJ, Klebanoff M. Risk factors for esotropia and exotropia. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1349-55.
49. Christianson RE. The relationship between maternal smoking and the incidence of congenital anomalies. *Am J Epidemiol* 1980; 112:684-95.
50. Chung CS, Myrianthopoulos NC. Factors affecting risks of congenital malformations. I. Analysis of epidemiologic factors in congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11:1-22.
51. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:485-91.

52. Cordier S, Ha MC, Ayme S, Goujard J. Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18:11-7.
53. Correy JE, Newman NM, Collins JA, Burrows EA, Burrows RF, Curran JT. Use of prescription drugs in the first trimester and congenital malformations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31:340-4.
54. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: a population-based case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 90:320-5.
55. Czeizel A, Vitez M. Etiological study of omphalocele. *Hum Genet* 1981; 58:390-5.
56. Czeizel A, Nagy E. A recent aetiological study on facial clefting in Hungary. *Acta Paediatr Hung* 1986; 27:145-66.
57. Czeizel AE, Kodaj I, Lenz W. Smoking during pregnancy and congenital limb deficiency. *BMJ* 1994; 308:1473-6.
58. Czeizel AE, Petik D, Puho E. Smoking and alcohol drinking during pregnancy. The reliability of retrospective maternal self-reported information. *Cent Eur J Public Health* 2004; 12:179-83.
59. Costa CMS, Gama SGN, Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública* 2006; 22:2423-31.
60. Damgaard IN, Jensen TK; Nordic Cryptorchidism Study Group; Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, et al. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One* 2008; 3:e3051.
61. Davies TW, Williams DR, Whitaker RH. Risk factors for undescended testis. *Int J Epidemiol* 1986; 15:197-201.
62. Draper ES, Rankin J, Tonks A, Boyd P, Wellesley D, Tucker D, et al. Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol* 2008; 167:485-91.
63. Erickson JD. Risk factors for birth defects: data from the Atlanta Birth Defects Case-Control Study. *Teratology* 1991; 43:41-51.
64. Ericson A, Kallen B, Westerholm P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:348-51.
65. Evans DR, Newcombe RG, Campbell H. Maternal smoking habits and congenital malformations: a population study. *Br Med J* 1979; 2:171-3.
66. Fedrick J, Alberman ED, Goldstein H. Possible teratogenic effect of cigarette smoking. *Nature* 1971; 231:529-30.
67. Felix JF, van Dooren MF, Klaassens M, Hop WC, Torfs CP, Tibboel D. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: results of a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 98-105.
68. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. Armonk: Futura Publishing Co.; 1997.
69. Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999; 149:64-74.
70. Goldbaum G, Daling J, Milham S. Risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1990; 42:397-403.
71. Golding J, Butler NR. Maternal smoking and anencephaly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287:533-4.
72. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:519-26.
73. Haddow JE, Palomaki GE, Holman MS. Young maternal age and smoking during pregnancy as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1993; 47:225-8.
74. Hakim RB, Tielsch JM. Maternal cigarette smoking during pregnancy. A risk factor for childhood strabismus. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1459-62.
75. Hearey CD, Harris JA, Usatin MS, Epstein DM, Ury HK, Neutra RR. Investigation of a cluster of anencephaly and spina bifida. *Am J Epidemiol* 1984; 120:559-64.
76. Heinonen OP. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group, Inc.; 1977.
77. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, Luoma K. Congenital malformations and maternal occupation in Finland: multivariate analysis. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35:5-10.
78. Himmelberger DU, Brown Jr. BW, Cohen EN. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am J Epidemiol* 1978; 108:470-9.
79. Hobbs CA, James SJ, Jernigan S, Melnyk S, Lu Y, Malik S, et al. Congenital heart defects, maternal homocysteine smoking, and the 677 C>T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: evaluating gene-environment interactions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:218-24.
80. Honein MA, Paulozzi LJ, Moore CA. Family history, maternal smoking, and clubfoot: an indication of a gene-environment interaction. *Am J Epidemiol* 2000; 152:658-65.
81. Honein MA, Rasmussen SA. Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 2000; 62:145-6.
82. Honein MA, Paulozzi LJ, Watkins ML. Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation. *Public Health Rep* 2001; 116:327-35.
83. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2007; 18:226-33.
84. Houglund KT, Hanna AM, Meyers R, Null D. Increasing prevalence of gastroschisis in Utah. *J Pediatr Surg* 2005; 40:535-40.
85. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J. Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology* 2007; 18:220-5.
86. Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1216-22.
87. Jones ME, Swerdlow AJ, Griffith M, Goldacre MJ. Prenatal risk factors for cryptorchidism: a record linkage study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12:383-96.

88. Kallen K. Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 1999; 60:146-50.
89. Kallen K. Multiple malformations and maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 227-33.
90. Kelsey JL, Dwyer T, Holford TR, Bracken MB. Maternal smoking and congenital malformations: an epidemiological study. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:102-7.
91. Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child* 1989; 143:333-7.
92. Krapels IP, Zielhuis GA, Vroom F, de Jong-van den Berg LT, Kuijpers-Jagtman AM, van der Molen AB, et al. Periconceptional health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76:613-20.
93. Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1484-9.
94. Kricker A, Elliott JW, Forrest JM, McCredie J. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1072-8.
95. Kuciene R, Dulskiene V. Maternal socioeconomic and lifestyle factors during pregnancy and the risk of congenital heart defects. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45:904-9.
96. Kullander S, Kallen B. A prospective study of smoking and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50:83-94.
97. Kurahashi N, Kasai S, Shibata T, Kakizaki H, Nonomura K, Sata F, et al. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Med Sci Monit* 2005; 11:CR274-83.
98. Kurahashi N, Sata F, Kasai S, Shibata T, Moriya K, Yamada H, et al. Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias. *Mol Hum Reprod* 2005; 11:93-8.
99. Lam PK, Torfs CP. Interaction between maternal smoking and malnutrition in infant risk of gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76:182-6.
100. Leite IC, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Pesqui Odontol Bras* 2009; 23:31-7.
101. Li DK, Mueller BA, Hickok DE, Daling JR, Fantel AG, Checkoway H, et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urinary tract anomalies. *Am J Public Health* 1996; 86: 249-53.
102. Li Z, Ren A, Zhang L, Guo Z, Li Z. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20:43-53.
103. Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, Gjessing HK, Saugstad OD, Aabyholm F, et al. Maternal smoking and oral clefts. *Epidemiology* 2008; 19:606-15.
104. Lief S, Olshan AF, Werler M, Strauss RP, Smith J, Mitchell A. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. *Am J Epidemiol* 1999; 150:683-94.
105. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:923-8.
106. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41:381-6.
107. Liu S, Liu J, Tang J, Ji J, Chen J, Liu C. Environmental risk factors for congenital heart disease in the Shandong Peninsula, China: a hospital-based case-control study. *J Epidemiol* 2009; 19:122-30.
108. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Health* 2000; 90:415-9.
109. Lowe CR. Effect of mothers' smoking habits on birth weight of their children. *Br Med J* 1959; 2:673-6.
110. Lubs ML. Racial differences in maternal smoking effects on the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:66-76.
111. Lumley J, Correy JF, Newman NM, Curran JT. Cigarette smoking, alcohol consumption and fetal outcome in Tasmania 1981-82. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1985; 25:33-40.
112. MacBird T, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S, Hobbs CA. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1546-51.
113. Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD, Yang S, et al. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 2008; 121:e810-6.
114. Malloy MH, Kleinman JC, Bakewell JM, Schramm WF, Land GH. Maternal smoking during pregnancy: no association with congenital malformations in Missouri 1980-83. *Am J Public Health* 1989; 79:1243-6.
115. Man LX, Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:301-8.
116. Mandiracioglu A, Ulman I, Luleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in Izmir, Turkey: a nested case-control study. *Turk J Pediatr* 2004; 46:214-20.
117. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997; 56: 241-3.
118. McBride ML, van den Steen N, Lamb CW, Gallagher RP. Maternal and gestational factors in cryptorchidism. *Int J Epidemiol* 1991; 20:964-70.
119. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects. *Am J Public Health* 1992; 82:91-3.
120. McGlynn KA, Graubard BI, Klebanoff MA, Longnecker MP. Risk factors for cryptorchidism among populations at differing risks of testicular cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35:787-95.

121. Miller EA, Manning SE, Rasmussen SA, Reefhuis J, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23:9-17.
122. Miller EA, Rasmussen SA, Siega-Riz AM, Frías JL, Honein MA. Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the national birth defects prevention study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C:62-72.
123. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Evaluation of two putative susceptibility loci for oral clefts in the Danish population. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1007-15.
124. Morales-Suárez-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2006; 107:51-7.
125. Morgana LM, Cohn BA, Cohen RD, Christianson RE. Maternal smoking, alcohol consumption, and caffeine consumption during pregnancy in relation to a son's risk of persistent cryptorchidism: a prospective study in the Child Health and Development Studies Cohort, 1959-1967. *Am J Epidemiol* 2008; 167:257-61.
126. Mori M, Davies TW, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Fukuda K. Maternal and other factors of cryptorchidism: a case-control study in Japan. *Kurume Med J* 1992; 39:53-60.
127. Mossey PA, Davies JA, Little J. Prevention of orofacial clefts: does pregnancy planning have a role? *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44:244-50.
128. Munoz JB, Lacasana M, Aburto VHB, Sanchez LET, Garcia AMG, Carrillo LL. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a Mexican population: a case-control study. *Public Health Rep* 2005; 120:39-45.
129. Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, Larsen H. Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:234-9.
130. Niebly JR, Blake DA, Rocco LE, Baumgardner R, Mellits ED. Lack of maternal metabolic, endocrine, and environmental influences in the etiology of cleft lip with or without cleft palate. *Cleft Palate J* 1985; 22:20-8.
131. Nørgaard M, Wogelius P, Pedersen L, Rothman KJ, Sørensen HT. Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring. *Urology* 2009; 74: 583-7.
132. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J. Maternal tobacco smoking, obesity, and low socioeconomic status during early pregnancy in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1791-5.
133. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Tolodano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect* 2009; 117:303-7.
134. Parikh CR, McCall D, Engelman C, Schrier RW. Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *Am J Kidney Dis* 2002 39:689-94.
135. Parker SE, Mai CT, Strickland MJ, Olney RS, Rickard R, Marengo L, et al. Multistate study of the epidemiology of clubfoot. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:897-904.
136. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RE. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1570-6.
137. Porter MP, Faizan MK, Grady RW, Mueller BA. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 2005; 115:e495-9.
138. Preiksa RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, Skakkebaek NE, Petersen JH, Jorgensen N, et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20:1928-32.
139. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 163-7.
140. Rantakallio P. Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to the age of five. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67:621-31.
141. Reefhuis J, de Walle HE, Cornel MC. Maternal smoking and deformities of the foot: results of the EUROCAT Study. *European Registries of Congenital Anomalies. Am J Public Health* 1998; 88:1554-5.
142. Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS; National Birth Defects Prevention Study. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 773-9.
143. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Prieto-Merino D, Fernández P, Martínez-Frías ML; ECEMC Working Group. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf* 2008; 31:537-43.
144. Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am J Epidemiol* 2007; 166:775-85.
145. Salemi JL, Pierre M, Tanner JP, Kornosky JL, Hauser KW, Kirby RS, et al. Maternal nativity as a risk factor for gastroschisis: a population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:890-6.
146. Saxen I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *Int J Epidemiol* 1974; 3: 263-70.

147. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Browne ML, Druschel CM, Olney RS. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:879-89.
148. Seidman DS, Ever-Hadani P, Gale R. Effect of maternal smoking and age on congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1046-50.
149. Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, Cummins SK, Schulman J. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:757-60.
150. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996; 58:551-61.
151. Shaw GM, Velie EM, Morland KB. Parental recreational drug use and risk for neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1155-60.
152. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999; 10:60-6.
153. Shaw GM, Croen LA, Todoroff K, Tolarova MM. Periconceptional intake of vitamin supplements and risk of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2000; 93:188-93.
154. Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, Lozada A, et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Am J Hum Genet* 2007; 80:76-90.
155. Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986; 34:65-71.
156. Skelly AC, Holt VL, Mosca VS, Alderman BW. Talipes equinovarus and maternal smoking: a population-based case-control study in Washington state. *Teratology* 2002; 66:91-100.
157. Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM, Honein MA, Aylsworth AS. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168:1259-67.
158. Smedts HP, de Vries JH, Rakhshandehroo M, Wildhagen MF, Verkleij-Hagoort AC, Steegers EA, et al. High maternal vitamin E intake by diet or supplements is associated with congenital heart defects in the offspring. *BJOG* 2009; 116:416-23.
159. Sorensen HT, Norgard B, Pedersen L, Larsen H, Johnsen SP. Maternal smoking and risk of hypertrophic infantile pyloric stenosis: 10 year population based cohort study. *BMJ* 2002; 325:1011-2.
160. Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA. Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study. *Teratology* 2002; 65:106-15.
161. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Risk factors in congenital anal atresias. *Ann Genet* 1997; 40:197-204.
162. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and gastroschisis): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet* 2001; 44:201-8.
163. Suarez L, Felkner M, Brender JD, Canfield M, Hendricks K. Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J* 2008; 12:394-401.
164. Szendrey T, Danyi G, Czeizel A. Etiological study on isolated esophageal atresia. *Hum Genet* 1985; 70:51-8.
165. Tamura T, Munger RG, Corcoran C, Bacayao JY, Nepomuceno B, Solon F. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of nonsyndromic oral clefts in their children: a case-control study in the Philippines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73:612-6.
166. Targett CS, Ratten GJ, Abell DA, Beischer NA. The influence of smoking on intrauterine fetal growth and on maternal oestriol excretion. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1977; 17:126-30.
167. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008; 63:981-7.
168. The NS, Honein MA, Caton AR, Moore CA, Siega-Riz AM, Druschel CM. Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:2274-84.
169. Tikkanen J, Heinonen OP. Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Teratology* 1991; 43:591-600.
170. To WW, Tang MH. The association between maternal smoking and fetal hydranencephaly. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:39-42.
171. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994; 50:44-53.
172. Tornqvist K, Ericsson A, Kallen B. Optic nerve hypoplasia: risk factors and epidemiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:300-4.
173. Torp-Pedersen T, Boyd HA, Poulsen G, Haargaard B, Wohlfahrt J, Holmes JM, et al. In-utero exposure to smoking, alcohol, coffee, and tea and risk of strabismus. *Am J Epidemiol* 2010; 171:868-75.
174. Tuohy PG, Counsell AM, Geddis DC. The Plunket National Child Health Study: birth defects and sociodemographic factors. *N Z Med J* 1993; 106:489-92.
175. Underwood P, Hester LL, Laffitte Jr. T, Gregg KV. The relationship of smoking to the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91:270-6.
176. van den Boogaard MJ, de Costa D, Krapels IP, Liu F, van Duijn C, Sinke RJ, et al. The MSX1 allele 4 homozygous child exposed to smoking at periconception is most sensitive in developing nonsyndromic orofacial clefts. *Hum Genet* 2008; 124:525-34.
177. van den Eeden SK, Karagas MR, Daling JR, Vaughan TL. A case-control study of maternal smoking and congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990; 4:147-55.

178. van Rooij IA, Wegerif MJ, Roelofs HM, Peters WH, Kuijpers-Jagtman AM, Zielhuis GA, et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology* 2001; 12:502-7.
179. van Rooij IA, Groenen PM, van Drongelen M, Te Morsche RH, Peters WH, Steegers-Theunissen RP. Orofacial clefts and spina bifida: N-acetyltransferase phenotype, maternal smoking, and medication use. *Teratology* 2002; 66:260-6.
180. Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Differential misclassification of alcohol and cigarette consumption by pregnancy outcome. *Int J Epidemiol* 1994; 23:1218-25.
181. Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4862-5.
182. Wang W, Guan P, Xu W, Zhou B. Risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Shenyang, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23:310-20.
183. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 1996; 53:261-7.
184. Watkins ML, Scanlon KS, Mulinare J, Khoury MJ. Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida? *Epidemiology* 1996; 7:507-12.
185. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111:1152-8.
186. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Epidemiology* 2003; 14:349-54.
187. Werler MM, Starr JR, Cloonan YK, Speltz ML. Hemifacial microsomia: from gestation to childhood. *J Craniofac Surg* 2009; 20 Suppl 1:664-9.
188. Werler MM, Bosco JLF, Shapira SK. Maternal vasoactive exposures, amniotic bands, and terminal transverse limb defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:52-7.
189. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet A* 2009; 149A:1399-406.
190. Wong-Gibbons DL, Romitti PA, Sun L, Moore CA, Reefhuis J, Bell EM, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia +/- tracheo-esophageal fistula. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:776-84.
191. Woods SE, Raju U. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14:330-4.
192. Wyszynski DF, Wu T. Use of US birth certificate data to estimate the risk of maternal cigarette smoking for oral clefting. *Cleft Palate Craniofac J* 2002; 39:188-92.
193. Yerushalmy J. The relationship of parents' cigarette smoking to outcome of pregnancy – implications as to the problem of inferring causation from the observed associations. *Am J Epidemiol* 1971; 93:443-56.
194. Yerushalmy J. Congenital heart disease and maternal smoking habits. *Nature* 1973; 242:262-3.
195. Yuan P, Okazaki I, Kuroki Y. Anal atresia: effect of smoking and drinking habits during pregnancy. *Jpn J Hum Genet* 1995; 40:327-32.
196. Zeiger JS, Beaty TH, Hetmanski JB, Wang H, Scott AF, Kasch L, et al. Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2002; 13:602-6.
197. Leopércio W, Gigliotti A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica. *J Bras Pneumol* 2004; 30:176-85.
198. Quinton AE, Cook CM, Peek MJ. The relationship between cigarette smoking, endothelial function and intrauterine growth restriction in human pregnancy. *BJOG* 2008; 115:780-4.
199. Szklo AS, de Almeida LM, Figueiredo VC, Autran M, Malta D, Caixeta R, et al. Snapshot of the striking decrease in cigarette smoking prevalence in Brazil between 1989 and 2008. *Prev Med* 2012; 54:162-7.
200. Salihi HM, Wilson RE. Epidemiology of parental smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev* 2007; 83:713-20.
201. Zhang L, González-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA, Beskow B, Larentis N, et al. Tabagismo materno durante a gestação e medidas antropométricas do recém-nascido: um estudo de base populacional no extremo sul do Brasil. *Cad Saúde Pública* 2011; 27:1768-76.
202. Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D'Angelo DV, Farr SL, Rockhill KM, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy: Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR Surveill Summ* 2013; 62:1-19.
203. Ontario Tobacco Research Unit. Indicators of smoke-free Ontario progress. Toronto: Ontario Tobacco Research Unit; 2010.
204. Bloch M, Althabe F, Onyamboko M, Kaseba-Sata C, Castilla EE, Freire S, et al. Tobacco use and secondhand smoke exposure during pregnancy: an investigative survey of women in 9 developing nations. *Am J Public Health* 2008; 98:1833-40.
205. Reis LG, da Silva CF, Trindade A, Abrahão M, da Silva VA. Quem são as mulheres tabagistas que param de fumar na gestação? *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2008; 8:217-21.
206. Sanderson S, Jain D, Tatt ID, Higgins JPT. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* 2007; 36:666-76.

Recebido em 15/Jun/2013

Versão final reapresentada em 30/Jun/2014

Aprovado em 18/Ago/2014