

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

*Epidemiologia dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural no Hospital
de Clínicas de Porto Alegre*

André Luiz Baptista de Oliveira

Porto Alegre, 2008

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

*Epidemiologia dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural no Hospital
de Clínicas de Porto Alegre*

André Luiz Baptista de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães

Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas.

Porto Alegre, 2008

**"Se és capaz de forçar coração, nervos, músculos, tudo
A dar seja o que for que neles ainda existe,
E a persistir assim quando, exausto, contudo,
Resta a vontade em ti, que ainda ordena: Persiste!
E se és capaz de dar, segundo por segundo,
Ao minuto fatal todo valor e brilho:
Tua é a terra como tudo que existe no mundo,
E - o que ainda é muito mais - és um homem, meu filho!"**

Rudyard Kipling

À minha mãe, Regina, pelo amor, carinho e pela educação dada a seus filhos.

Ao meu pai, Domingos, que já está no céu, pelo exemplo e pelos ensinamentos.

Aos meus irmãos, Eduardo e Márcia, por estarem sempre ao meu lado, crescendo e aprendendo juntos.

Aos meus tios, Flávio e Ana Menezes, pelo exemplo profissional e pelo carinho com que se dedicaram à minha formação.

Aos que já partiram, mas que continuam cada vez mais perto e olhando por nós.

Aos meus amigos, pela parceria e pela convivência.

A Deus, por ter me dado essa família e esses amigos tão especiais.

AGRADECIMENTOS:

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães, pelo seu grande exemplo profissional e acadêmico; agradeço pela competência, pela disponibilidade e pela paciência.

À minha co-orientadora, Dra. Maria Teresa Vieira Sanseverino, pela atenção, presteza e amizade.

Ao Dr. Júlio César Loguercio Leite, pelo auxílio e disponibilização dos dados do ECLAMC.

Aos professores das disciplinas cursadas no Programa de Pós-Graduação, pelos ensinamentos e conhecimentos.

Aos colegas do mestrado, que dividiram comigo suas angústias e alegrias.

Aos colegas, residentes e acadêmicos dos setores de Medicina Fetal, Ginecologia e Obstetrícia e Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À querida prima Carolina Menezes, pelo auxílio com o “End Note” e com a revisão da língua inglesa.

À Dra. Daniela Benzano, pela ajuda com o banco de dados e a análise estatística.

À Profa. Maria do Horto Motta, pela revisão da linguagem e padronização técnica do texto.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	9
Lista de Tabelas.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL	12
1.1.1 Definição	12
1.1.2 Epidemiologia.....	13
1.1.3 Fatores associados.....	14
1.1.4 Ácido fólico	17
1.1.5 Diagnóstico.....	19
1.1.5.1 Ultra-sonografia	19
1.1.5.2 Alfafetoproteína	20
1.1.5.3 Ressonância nuclear magnética	20
1.1.6 Malformações associadas	21
1.1.7 Prognóstico	21
1.1.8 Conduta obstétrica.....	22
1.2 PROJETO ECLAMC.....	24
2 BASE TEÓRICA	27
3 JUSTIFICATIVA	30
4 OBJETIVOS.....	31
4.1 GERAL	31

4.2 ESPECÍFICOS	31
5 PACIENTES E MÉTODOS	32
5.1 DELINEAMENTO	32
5.2 TAMANHO DA AMOSTRA	32
5.3 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA	32
5.4 SELEÇÃO DOS CASOS.....	32
5.5 SELEÇÃO DOS CONTROLES	33
5.6 IMPLEMENTAÇÃO.....	33
5.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	34
5.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	34
5.8.1 Maternas	34
5.8.2 Paternas	34
5.8.3 Fetais	34
5.9 INSTRUMENTO DE PESQUISA.....	35
5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
5.10.1 Descritiva	35
5.10.2 Analítica	35
5.10.3 Banco de dados.....	35
6 ASPECTOS ÉTICOS	37
6.1 RELAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO	37
6.2 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	37
6.3 APROVAÇÃO PELO GPPG.....	37
6.4 AUTORIA INTELECTUAL – DADOS DO ECLAMC.....	37

6.5 FONTE DE FINANCIAMENTO.....	38
7 CRONOGRAMA	39
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
9 ARTIGO PRINCIPAL	47
9.1 RESUMO	49
9.2 ABSTRACT	50
9.3 INTRODUÇÃO.....	51
9.4 PACIENTES E MÉTODOS	54
9.5 RESULTADOS	56
9.6 DISCUSSÃO.....	63
9.7 CONCLUSÕES.....	67
9.8 REFERÊNCIAS.....	69
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
ANEXOS.....	74
1 FICHA DO ECLAMC	74
2 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	76

Lista de Abreviaturas

AFP: Alfetoproteína

CDC: *Centers for disease control*

DFTN: Defeito de fechamento do tubo neural

DMG: Diabetes melito gestacional

EB: Espinha bífida

ECLAMC: Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas

GPPG: Grupo de pesquisa e pós-graduação

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

NS: Não significativo

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: *Odds ratio*

PN: Pré-natal

RN: Recém-nascido

RNM: Ressonância nuclear magnética

SNC: Sistema nervoso central

STORCH: Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirose, Herpes

US: Ultra-sonografia

Lista de Tabelas

Tabela 1: Distribuição dos casos de DFTN quanto ao tipo, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Tabela 2: Distribuição dos casos de espinha bífida (EB) quanto à localização, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Tabela 3: Distribuição dos casos de espinha bífida (EB) quanto às malformações associadas, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Tabela 4: Distribuição dos casos e controles quanto às variáveis fetais, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Tabela 5: Distribuição dos casos de DFTN quanto às variáveis fetais, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Tabela 6: Distribuição dos casos e controles quanto às variáveis maternas, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Tabela 7: Distribuição dos casos e controles quanto às variáveis maternas que representam intercorrências durante a gestação, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

1 INTRODUÇÃO

As malformações fetais ou congênitas são a principal causa de mortalidade neonatal nos países desenvolvidos. Em razão do decréscimo da taxa de mortalidade no primeiro ano de vida, obtido a partir do controle das doenças infectocontagiosas e da melhora da assistência pré-natal, com subsequente diminuição dos casos de prematuridade e problemas perinatais, observou-se o crescimento proporcional de outros fatores responsáveis por esses eventos, levando as anormalidades congênitas a assumirem um papel de destaque como causa de morte nesse período [1].

Alguns estudos mostram que a melhora dos indicadores de saúde infantil e a conseqüente diminuição da mortalidade transformam as anomalias congênitas em um sério problema de saúde, devido aos altos custos do tratamento e às freqüentes internações das crianças afetadas.

A abordagem epidemiológica dos defeitos congênitos é a coluna dorsal da pesquisa de suas causas. A observação experimental dos efeitos teratogênicos permite levantar algumas hipóteses a serem testadas, usualmente por métodos epidemiológicos [1].

1.1 DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL

Entre as malformações fetais estão as do sistema nervoso central (SNC), que se destacam por sua gravidade e pelo péssimo prognóstico. As malformações mais freqüentes do SNC são as causadas por defeitos de fechamento do tubo neural (DFTNs).

Os DFTNs são malformações congênitas relativamente freqüentes, que ocorrem devido a uma falha no fechamento adequado do tubo neural embrionário, durante as primeiras semanas de embriogênese. Apresentam um espectro clínico variável, sendo as mais comuns a anencefalia e a espinha bífida [2].

São as malformações estruturais mais comumente diagnosticadas à ultrasonografia (US), respondendo por cerca de 50% dos achados ultra-sonográficos. Além disso, são o segundo diagnóstico no conjunto de malformações congênitas, só perdendo para as cardiopatias.

1.1.1 Definição

Anencefalia é a ausência da calota craniana e dos hemisférios cerebrais, mas com a presença da base do crânio [3]. É resultante de falha de fechamento do tubo neural em sua extremidade cefálica. Origina-se entre a 2ª e a 3ª semanas da embriogênese. É uma anomalia grave e letal, em que ocorre destruição progressiva da massa encefálica pela exposição ao líquido amniótico [3, 4].

Espinha bífida é um defeito na linha mediana da vértebra, resultando na exposição dos elementos presentes no canal vertebral. Na grande maioria dos casos, o defeito está

localizado no arco vertebral posterior (dorsal). Trata-se de alteração da organogênese que ocorre por volta da 3ª ou 4ª semanas de vida embrionária [4].

Pode ser classificada em espinha bífida oculta, quando o defeito for recoberto por pele essencialmente normal; meningocele, quando houver uma protrusão cística, podendo conter meninges anormais e líquido cefalorraquidiano; meningomielocele, quando for associada a elementos da medula espinhal ou nervos [2].

Encefalocele é uma malformação caracterizada por um defeito no osso do crânio com protrusão de meninges (meningocele) ou associada a tecido cerebral (encefalocele propriamente dita). O defeito na maioria das vezes localiza-se na região occipital, no entanto pode estar presente em outros ossos do crânio [3].

1.1.2 Epidemiologia

A prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos (RN) oscila muito de acordo com o critério e com a metodologia empregados em cada trabalho, sendo considerada aceitável uma frequência aproximada de 3% [5].

Embora varie consideravelmente nas diversas regiões geográficas, a prevalência dos DFTNs, de uma maneira geral, se situa em torno de 1/1000 nascidos vivos [6, 7].

Os dados de literatura são bastante variados. Em trabalho realizado em Belo Horizonte – MG, observou-se uma prevalência de 4,73/1000 nascimentos [2]. Estudo desenvolvido em Pelotas – RS, que avaliou anencefalia mostrou índice de 0,68/1000 nascimentos [8]. Em São Paulo - SP, uma pesquisa da década de 1980 mostrou taxa de 0,77/1000 nascimentos [9]. Em maternidade de referência de Recife - PE, a prevalência foi de 5/1000 nascimentos [10].

No plano internacional, os dados também são discordantes. Estudo realizado em Porto Rico mostrou prevalência de 0,8/1000 [11]. Na população mexicana, a prevalência foi de 2,9/1000 [12]. Avaliação de dados de 30 anos do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) no Chile, com mais de 400.000 nascimentos, mostrou prevalência de 1,7/1000 [13].

1.1.3 Fatores associados

O principal fator de risco conhecido é a ocorrência de uma gestação prévia com um DFTN, ou a existência de algum caso familiar. O risco de recidiva é estimado em 2% quando existe um caso na família, de 2% a 5% após o nascimento de uma criança acometida e de 10% após 2 nascimentos. Esse risco é maior quando um dos progenitores é portador de espinha bífida [14, 15].

Agente teratogênico pode ser definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou função da descendência [16].

As populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam características sociais, políticas e econômicas muito particulares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos aos quais uma mulher possa estar exposta. Essas características incluem níveis educacionais e econômicos baixos da população, alta incidência de doenças infecciosas e carenciais, escassos recursos para a saúde e pesquisa, prática freqüente e sem controle de automedicação, facilidade de obtenção de medicações que deveriam estar submetidas à prescrição médica e, finalmente, proibição legal de interrupção da gestação [17].

Existem vários fatores de risco implicados na gênese dos DFTNs, embora a maioria tenha pouco embasamento da literatura. Alguns fatores relacionados seriam hipertermia materna, diabetes melito materno, extremos de idade, uso de alguns fármacos pela gestante, tabagismo, uso de álcool, exposição a radiações, entre outros. Além disso, sabe-se que a deficiência materna de ácido fólico tem um papel já bem estabelecido na gênese desta malformação, fato que vem sendo demonstrado em vários trabalhos [9, 15, 18].

Embora os DFTNs apresentem etiologia heterogênea e sejam descritos diversos mecanismos em sua origem, a maioria dos casos é atribuída à interação entre vários genes e fatores ambientais, o que é denominado de herança multifatorial. Estudos demonstram que parentes de primeiro grau possuem maior risco de DFTN que os parentes mais distantes. Propõe-se que vários genes estejam envolvidos no fechamento do tubo neural [2, 14].

Apesar da existência de uma grande variedade de síndromes genéticas associadas aos DFTNs, a proporção real de casos totais que essas síndromes representam é provavelmente muito pequena [14].

Existem poucos estudos com o objetivo de avaliar os fatores de risco para os DFTNs em nosso meio. Uma pesquisa realizada em Belo Horizonte - MG avaliou fatores associados aos DFTNs e não encontrou associação com sexo ou idade materna, mas observou associação com fetos com menor peso ao nascer e em mulheres com menos de 3 gestações [2].

Um estudo de revisão relatou que o efeito da paridade materna é provavelmente mais forte que o da idade materna. Trabalhos de revisão têm demonstrado risco moderado em mães com mais de três filhos e risco aumentado em primíparas [14, 19].

Pesquisa realizada no México registrou aumento do risco de anencefalia nas mães de nível socioeconômico mais baixo (OR=2,5) e com menor escolaridade (OR=3,0) [20].

Outro estudo que avaliou apenas fetos anencefálicos que nasceram num período de 13 anos na cidade de Pelotas - RS constatou maior taxa deste defeito em mulheres com natimortos prévios, com casos de malformação na família e em gestações gemelares [8].

Resultados de análise do ECLAMC no Chile mostraram que os DFTN ocorreram mais em natimortos, RN com menos de 1500g, do sexo feminino, nascidos de mães com menos de 20 anos e múltiparas [13].

Estudo com delineamento caso-controle efetuado em área de grande prevalência da doença na China, mostrou alguns fatores associados aos DFTNs, como educação primária ou inferior (OR= 2,3) e história de febre ou resfriado no primeiro trimestre da gestação (OR= 3,4). Os outros fatores de risco avaliados não se mostraram estatisticamente significativos [21].

Diabetes materna tem sido considerada um fator de risco para DFTN, embora essa associação tenha sido raramente testada em análise multivariada. Em um estudo americano, após o controle para potenciais fatores de confusão, a associação com diabetes não teve risco aumentado [22].

Uma metanálise realizada com os dados da “Cochrane Library” de 1990 a 2005 demonstrou que há evidências que confirmam o fato de que diabetes prévia e diabete gestacional são fatores de risco para malformações congênitas [23]. Esses achados são

concordantes com uma análise feita com dados do ECLAMC, de 28 anos, em hospital do Chile, que mostrou risco aumentado de malformações para mães com diabetes, assim como para mães com algumas doenças crônicas como asma brônquica, hipertensão e hipotireoidismo [24].

Os primeiros estudos sugerindo efeitos adversos em fetos cujas mães usavam ácido valpróico foram publicados em 1980. Ácido valpróico é um anticonvulsivante que tem sido empregado pelos psiquiatras no manejo de transtorno bipolar e de outros distúrbios do humor. Desta forma, cada vez mais mulheres em idade fértil estão utilizando essa droga. Os DFTNs são as mais comuns das malformações maiores associadas com a exposição intra-útero dessa medicação. O efeito estimado é de 1% a 2% entre os fetos expostos. Dentre os DFTNs, o mais freqüentemente associado é a meningomielocelo lombossacra [25, 26].

Outra medicação anticonvulsivante usada na gestação que também está relacionada a aumento de risco DFTN é carbamazepina. Há relato de aumento no risco de espinha bífida nos fetos cujas mães usaram essa droga na gravidez [27].

Quanto aos fatores ambientais, o que está mais envolvido com a redução da ocorrência de DFTN é o uso de ácido fólico no período pré-concepcional e no primeiro trimestre da gestação.

1.1.4 Ácido fólico

O exato mecanismo como o ácido fólico está envolvido na embriogênese do tubo neural é ainda desconhecido. Sabe-se que a suplementação periconcepcional e durante o

primeiro trimestre de gravidez tem reduzido tanto o risco de ocorrência como o de recorrência para os DFTNs em cerca de 50% a 70%.

O “Centers for Disease Control” (CDC) recomenda para mulheres que estejam planejando engravidar e tenham história familiar negativa de DFTN a dose de 0,4 mg/dia. Para mulheres com alto risco, com história prévia de filhos com DFTN, a recomendação é de 4 mg/dia [2].

Um estudo com base populacional na América Latina que avaliou 2810 mulheres no período pós-parto mostrou que apenas 15% usaram ácido fólico na gestação e somente 0,5% sabia que esta medicação diminuía o risco de DFTN [28].

A taxa de uso e o conhecimento sobre a importância do ácido fólico são muito variáveis na literatura. Apenas 6% das mulheres em Israel sabiam dos benefícios dessa medicação, contra 13% no Canadá, 19% nos Estados Unidos e 78% na Holanda [29-32].

Entretanto, há poucas pesquisas sobre a adesão ao uso do ácido fólico na população de maior risco, que são as mulheres que já tiveram um caso de feto com DFTN. Um trabalho realizado nos Estados Unidos mostrou que 32,7% das pacientes de risco estavam fazendo uso dessa medicação [33].

Uma outra forma de administração de ácido fólico (ou folato) é através da alimentação. As melhores fontes dessa substância são vísceras, feijão e vegetais de folhas verdes como espinafre, aspargo e brócolis. Um estudo mostrou que ocorre uma ingestão de ácido fólico abaixo do recomendado pelas mulheres em idade fértil [34].

Para diminuir a incidência de DFTN, vem ocorrendo a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico. Essa medida vem sendo tomada desde 1998 nos Estados Unidos e

no Canadá e desde 2000 no Chile. No Brasil, a adição de ferro e ácido fólico às farinhas de trigo e milho teve início em 2004 [35].

A efetividade do acréscimo de ácido fólico nos alimentos mostrou ser capaz de reduzir a taxa de DFTN em cerca de 20% a 30%, valor que é menor do que o obtido através da ingestão medicamentosa da substância, que fica em torno de 50% a 70% de redução [36, 37].

1.1.5 Diagnóstico

1.1.5.1 Ultra-sonografia

A ultra-sonografia (US) é o método de escolha para diagnóstico e avaliação das malformações fetais, podendo ser utilizada em qualquer época da gestação. É o método de melhor relação custo-benefício e por isso empregado rotineiramente no período pré-natal. As malformações do SNC são responsáveis por cerca de 50% das anormalidades estruturais detectadas no período pré-natal [4].

Na anencefalia, os achados ultra-sonográficos são: ausência do crânio com preservação de sua base, hemisférios cerebrais ausentes e proeminência das órbitas oculares (face de girino) [3].

Na espinha bífida, observa-se descontinuidade da pele com presença de imagem sacular e abertura e afastamento dos núcleos de ossificação do arco vertebral posterior. Há também sinais indiretos, como hidrocefalia (presente em 90% dos casos), “sinal do limão” (deformidade do osso frontal, que se torna protruso) e “sinal da banana” (curvatura anterior anormal do cerebelo) [3].

Na encefalocele, a US mostra presença de massa cística ou complexa de tamanho variado, herniando do defeito ósseo na calota craniana, mais freqüentemente na região occipital [3].

1.1.5.2 Alfafetoproteína

O rastreamento bioquímico pré-natal vem sendo usado há várias décadas. O objetivo inicial era detectar possíveis casos de DFTN através da medida de alfafetoproteína (AFP) no soro materno e no líquido amniótico. Mais tarde, observou-se que a AFP alterada estava associada também com anomalias cromossômicas [38]. A partir disso, foram pesquisadas as curvas de normalidade dos valores de AFP no líquido amniótico no segundo trimestre da gestação [39]. Desta forma, níveis elevados de AFP no líquido amniótico indicam a suspeita de um DFTN, que pode ser confirmado ou não pela ultra-sonografia.

1.1.5.3 Ressonância nuclear magnética

Além da US, pode ser empregada como método diagnóstico a ressonância nuclear magnética (RNM), ainda pouco usada rotineiramente devido ao alto custo e pouca disponibilidade [40]. A US apresenta várias vantagens com relação à RNM, como custo, segurança e disponibilidade. A US permite uma resolução espacial superior, bem como a avaliação do bem-estar e do fluxo sanguíneo fetal [41].

A RNM tem sido utilizada para avaliar anormalidades fetais desde a metade da década de 1990. Suas vantagens seriam propiciar maior campo de visão, facilitando o exame de fetos com anomalias extensas ou complexas, e não comprometer a visualização fetal pela obesidade materna, pela presença de oligodrâmnio ou pela posição fetal [41].

A RNM fetal é especialmente útil na avaliação das anormalidades do SNC. Um estudo demonstrou que em até 50% dos casos de fetos com malformações do SNC tiveram um diferente manejo e aconselhamento quando foi realizada a RNM. Os autores concluem que a RNM é uma importante ferramenta auxiliar da US na avaliação das patologias fetais do SNC, sendo particularmente útil em fornecer informações adicionais e permitir diagnósticos mais precisos do que a US isolada [41].

1.1.6 Malformações associadas

A presença de outras malformações associadas é um evento freqüente nos fetos com DFTN. A freqüência e os tipos de malformações associadas são bastante variáveis em diferentes estudos. Um trabalho francês que avaliou mais de 300.000 nascimentos, mostrou que em 20,5% dos DFTNs havia malformações associadas. Essa associação foi mais freqüente nos casos de encefalocele (37,5%) e espinha bífida (23,7%) do que nos de anencefalia (11,8%). As malformações mais encontradas situavam-se na face (fendas labiopalatinas) e nos sistemas musculoesquelético, renal e cardiovascular [42, 43].

É freqüente a associação de anencefalia a polidrâmnio (50%) e à apresentação fetal anômala devido à dificuldade de insinuação do pólo fetal no estreito inferior da bacia [44].

1.1.7 Prognóstico

Nos casos de anencefalia, geralmente os fetos resultam em abortamento espontâneo ou natimortos. Apenas 32% dos casos conseguem atingir o termo da gestação

e, quando isto ocorre, sobrevivem apenas alguns minutos. Raramente observa-se sobrevivência superior a sete dias [4].

Nos casos de espinha bífida, o prognóstico depende da presença ou não de malformações associadas, dentre as quais hidrocefalia, alterações de membros inferiores e cromossomopatias. Em geral, aproximadamente 40% das crianças acometidas sobrevivem em média quatro anos, ao preço de um déficit físico severo (comprometimento motor e esfinteriano), muitas vezes associado a retardo mental (mais de 20% dos casos). Estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), recentemente publicado, que avaliou recém-nascidos com hidrocefalia grave, mostrou aumento da morbidade nos fetos com DFTN associado a essa patologia [45].

Nos casos de encefalocele, o fator prognóstico mais importante é a presença ou não de herniação do tecido cerebral. O índice de mortalidade nesses casos é alto, podendo atingir 44%, e o desenvolvimento intelectual está prejudicado em mais de 90% das vezes [4].

1.1.8 Conduta obstétrica

Devido ao seu caráter letal, na anencefalia o seguimento da gestação torna-se inócuo. Em países desenvolvidos, é permitida ao casal a opção pela interrupção terapêutica ou médica da gravidez. No Brasil, está sendo autorizada a interrupção da gestação através de pedido pela via judicial, após análise do caso individualmente [4].

A escolha da via de parto é sempre difícil, com preferência ao parto por via vaginal, mesmo sendo mais penoso. Nos casos em que há cicatrizes uterinas anteriores (cesarianas), a estimulação do parto deve ser criteriosa e muito cuidadosa, pois é bastante

comum a incidência de apresentações fetais anômalas com chance aumentada de ruptura uterina [44].

Na espinha bífida, preconiza-se como ideal conduzir a gravidez até o termo, exceto naqueles casos em que o concepto desenvolva hidrocefalia ou macrocrania, para os quais o parto prematuro terapêutico está indicado, após confirmada a maturidade pulmonar [4].

Quanto à via de parto, existem controvérsias em relação aos riscos e benefícios de cada uma. O nascimento do concepto pela via vaginal, seguido do trabalho de parto, poderia causar pressão sobre o tecido neural, resultando em perda adicional de sua função. Os RNs que foram submetidos à cesariana antes do trabalho de parto obtiveram melhor desenvolvimento motor. O autor conclui que os fetos com espinha bífida sem hidrocefalia e com cariótipo normal devem ser acompanhados até o termo, quando o parto cesário eletivo estaria indicado [4].

Na encefalocele, teoricamente a cesariana pode melhorar o prognóstico por evitar trauma ou contaminação do tecido cerebral. No entanto, nos casos com microcefalia ou patologia associada incompatível com a vida, a conduta obstétrica recomendada é a conservadora [4].

1.2 PROJETO ECLAMC

O projeto ECLAMC é um programa para investigação clínica e epidemiológica de fatores de risco para a etiologia de anomalias congênitas em hospitais da América Latina, aplicando uma metodologia de estudo caso-controle. O ECLAMC pode ser definido como uma rede continental de pessoas interessadas em pesquisar e prevenir os defeitos congênitos [46].

O objetivo principal do ECLAMC é a prevenção primária dos defeitos congênitos mediante vigilância epidemiológica e investigação científica. O estudo analisa a frequência das malformações congênitas que ocorrem em uma determinada região ou período de tempo e relaciona os fatores genéticos e ambientais que podem estar envolvidos. O ECLAMC também realiza a difusão de normas de prevenção primária dos defeitos congênitos em livros e publicações de divulgação geral [47].

O ECLAMC começou em 1967, na Argentina, e foi gradualmente se expandindo até cobrir todos os países da América do Sul, além da Costa Rica e da República Dominicana. No Brasil teve início em 1973. Em 1994, foi reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como centro colaborador para a prevenção das malformações congênitas. Já foram examinados mais de quatro milhões de nascimentos ocorridos em 150 hospitais participantes distribuídos em 40 cidades. A prevalência de DFTNs é de cerca de 1,5/1000 nascimentos [13].

O programa caracteriza-se por ser um acordo voluntário entre profissionais dedicados ao estudo das malformações congênitas, não possuindo base institucional ou orçamentos próprios.

Cada hospital pode ter vários profissionais membros do ECLAMC, mas apenas um deles será o responsável para representá-los frente ao grupo central. Trata-se de um programa com qualidade e complexidade de uma pesquisa clínica, realizado em diversos hospitais, que colocam seus dados à disposição do programa, dentro dos prazos previstos [46].

Ocorrem reuniões anuais em que se discute e atualiza o Manual Operacional, o qual dita as regras para todos os membros da equipe, desde 1967. Sua criação inspirou-se nos registros de malformações da Suécia, Finlândia e Canadá juntamente com um grupo de técnicos em estatísticas da saúde do Ministério da Saúde Pública da Argentina [48].

Cada hospital monta seu esquema de avaliação de acordo com a sua realidade. As tarefas podem ser divididas em cobertura e registro: a cobertura ou detecção dos malformados deve ser realizada principalmente pelo médico neonatologista; o registro deve ser feito por poucas pessoas (estudantes, enfermeiras, geneticistas, obstetras, etc), que devem conhecer em detalhes as normas do Manual [47].

Os dados do ECLAMC se encontram disponíveis para qualquer pesquisador que deseje utilizá-los. As informações contidas nos formulários do ECLAMC se mantêm com a identificação pessoal do paciente para permitir seu seguimento e de sua família, porém esses dados permanecem estritamente dentro da rede ECLAMC.

A autoria intelectual do ECLAMC, incluindo o projeto propriamente dito e as informações acumuladas em seus arquivos, é de todos os seus membros. A autoria dos trabalhos produzidos com as informações disponíveis, por outra parte, corresponde aos autores das idéias analisadas e às pessoas envolvidas nas análises, sejam ou não membros do ECLAMC. Em outras palavras, os dados acumulados pelo ECLAMC se encontram

disponíveis para qualquer pesquisador que deseje utilizá-los. Em todos os casos se fará referência a que a informação utilizada pertence ao ECLAMC, mediante o seguinte esclarecimento: “Este trabalho foi realizado com dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas: ECLAMC” [47].

2 BASE TEÓRICA

As malformações congênitas vêm merecendo cada vez mais atenção em razão da melhora das condições e cuidados no pré-natal e conseqüente diminuição da mortalidade neonatal pelas causas infecciosas e ligadas à prematuridade.

Os DFTNs são responsáveis por uma taxa considerável de morbidade e mortalidade neonatais. A mortalidade se deve principalmente aos casos de anencefalia e encefalocele. Já a morbidade decorre dos casos de espinha bífida (mielomeningocele), que levam a seqüelas neurológicas e motoras.

Os DFTNs, apesar de terem uma manifestação clínica diversificada, possuem uma mesma origem embriológica, que é um defeito na organogênese que pode se dar da 2^a a 4^a semanas de vida embrionária. Esse fato fala em favor da mesma origem da doença e, por conseqüência, dos mesmos fatores de risco.

A disparidade de dados na literatura se deve às diferenças metodológicas utilizadas nos trabalhos, que englobam estudos de prevalência, estudos caso-controle e séries de casos. Além disso, esses achados muitas vezes discordantes podem ser atribuídos à grande heterogeneidade das populações estudadas, cada uma com fatores demográficos, socioeconômicos e ambientais diversos.

Por isso, a importância de se estudar uma amostra da população da nossa cidade e de nosso Estado, que refletirá mais fidedignamente as características do meio e as condições de vida das gestantes atendidas no HCPA. Além do fator ambiental, outro aspecto importante que pode ser avaliado com o estudo é o genético.

A maioria das malformações congênitas não tem um fator causal ou preditor totalmente estabelecido. Isso não acontece, no entanto, com os DFTNs, nos quais a associação com ácido fólico está estabelecida e amplamente relatada na literatura. Apesar disso, ainda é pouco conhecida por parte da população a importância dessa vitamina e, resultante daí, um número muito reduzido de mulheres que fazem uso correto do ácido fólico no período pré-concepcional. A fortificação das farinhas com ácido fólico mostrou ter efeito na diminuição da taxa da doença, mas em menor magnitude do que o uso pela forma medicamentosa.

Nos últimos anos vem se observando um avanço do ponto de vista tecnológico no diagnóstico dos DFTNs, com o uso rotineiro da US e de outras metodologias, entre elas a ressonância magnética fetal. Além disso, as pacientes da rede pública de saúde estão tendo mais acesso à assistência pré-natal. Mesmo assim, o planejamento familiar ainda é muito pouco realizado, e a prevenção primária dos DFTNs, através do uso do ácido fólico, também não é feito de forma ideal.

A avaliação de fatores de risco se dá idealmente por estudos de coorte, no qual um grupo de pessoas (uma coorte) é reunido sem que nenhuma das pessoas tenha sofrido o desfecho de interesse, mas podendo vir a sofrer [49]. No entanto, para avaliação de desfechos raros como as malformações fetais (a prevalência de DFTN é de cerca de 1/1000 nascidos vivos), a realização de um estudo de coorte é inviável.

Desta forma, os estudos de caso-controle ou estudos retrospectivos são indispensáveis para se estudar o risco de doenças incomuns. Neste tipo de estudo duas amostras são selecionadas: pacientes que desenvolveram a doença em questão (os casos) e pessoas semelhantes, mas que não desenvolveram a doença (os controles) [49].

O ECLAMC tem feito a investigação clínica e epidemiológica de fatores de risco para a etiologia de anomalias congênitas. Este projeto adota a metodologia de estudo caso-controle e vem atuando na América Latina há mais de 40 anos. No Brasil está presente há 35 anos. Desta maneira, são investigados todos os fetos com malformações (incluindo os DFTN) nascidos nos hospitais participantes, os quais são examinados e avaliados por equipe especializada e treinada, e os dados referentes a esses fetos são armazenados para posterior análise.

3 JUSTIFICATIVA

Os DFTNs são uma das malformações mais frequentes do SNC, correspondendo a mais da metade das patologias do SNC diagnosticadas por US. Constituem uma anomalia para a qual se pode fazer prevenção primária mediante o uso do ácido fólico no período pré e periconcepcional.

Em nosso meio, não se dispõe de estudos recentes sobre a prevalência e os fatores de risco para essa doença. Trabalho específico sobre o tema foi desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre há quase 20 anos e tratava-se de uma série de casos [50].

O primeiro passo para se planejar uma estratégia de prevenção primária é o conhecimento da real dimensão do problema no meio onde se pretende implementá-lo. Para isto o presente estudo pretende determinar a prevalência dos DFTN entre as gestantes do HCPA, bem como avaliar fatores epidemiológicos associados, tanto fetais, quanto maternos e paternos.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar as características epidemiológicas das gestantes e dos RNs com DFTNs no HCPA, como aspetos obstétricos, sociodemográficos, familiares e de pré-natal, no período de 1998 a 2007.

4.2 ESPECÍFICOS

Avaliar a prevalência de DFTN no HCPA e comparar com os dados de literatura; identificar fatores de risco para DFTNs nas gestantes do HCPA.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de caso-controle com base nos dados do ECLAMC para defeitos de fechamento do tubo neural.

5.2 TAMANHO DA AMOSTRA

Foi realizada uma análise dos dados dos últimos 10 anos do ECLAMC para DFTN, com um número mínimo de 51 casos e 51 controles.

5.3 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Para estimar uma diferença de apresentação de todas as variáveis de 25% entre os casos e os controles, considerando um $\alpha = 0,05$ e poder de 80%, são necessários 51 pacientes em cada grupo. Essa diferença de 25% é baseada em dados de literatura, para estimativa do risco sobre os desfechos.

5.4 SELEÇÃO DOS CASOS

Todas as anomalias diagnosticadas ao nascimento em fetos pesando 500 gramas ou mais fazem parte do projeto ECLAMC. No presente trabalho, os casos são todos os fetos portadores de algum DFTN (anencefalia, espinha bífida ou encefalocele) com 500 gramas ou mais, incluindo os natimortos. Também foram incluídos os fetos com outras malformações associadas.

5.5 SELEÇÃO DOS CONTROLES

O nascimento imediatamente após o caso, de RN vivo e sem malformações, no mesmo hospital (HCPA) e do mesmo sexo era selecionado como controle. Era preenchida a mesma ficha onde era aplicado um questionário para a mãe e era completada com dados do prontuário, da mesma maneira que era feita com os casos.

De acordo com a metodologia do ECLAMC, no caso de natimortos não era selecionado um controle pareado.

5.6 IMPLEMENTAÇÃO

Todos os RNs vivos e mortos eram examinados clinicamente na busca de malformações, e esta observação se estendia até a alta hospitalar. A semiologia incluía inspeção, percussão, ausculta, manobra de Ortolani e exame de permeabilidade dos orifícios naturais.

Eram registradas todas as malformações observadas nos RNs, sem limite de número, descrevendo-se cada uma delas de acordo com as normas do Manual Operacional. O registro de nascimentos era preenchido diariamente, e os dados eram enviados ao ECLAMC mensalmente através do correio ou internet.

O formulário do ECLAMC (Anexo 1) se aplicava tanto aos malformados quanto aos seus controles. Ele apresenta 57 dados diferentes: 5 de identificação, 14 de descrição fenotípica, 11 de fatores de risco ambientais e 27 de fatores de risco familiares.

A pessoa que fazia o registro de um malformado também registrava o seu controle pareado evitando, assim, vícios na informação dos casos e dos controles.

5.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas no estudo todas as pacientes com fetos portadores de anencefalia, encefalocele ou espinha bífida e seus respectivos controles, do projeto ECLAMC no HCPA, nos últimos 10 anos, ou seja, de 1998 a 2007. Mães que tiveram fetos com outras malformações associadas também foram incluídas.

Foram excluídas as pacientes que não preenchessem esses critérios, as que não tivessem sido diagnosticadas definitivamente, ou as que se negaram a responder o questionário. Não foram considerados os nascimentos ocorridos fora do hospital e que posteriormente tivessem ingressado no setor de neonatologia, ou os abortos (nascidos com menos de 500g). Também foram excluídas as pacientes cujos questionários não foram localizados (perdas).

5.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS

5.8.1 Maternas

As variáveis maternas avaliadas foram: idade, paridade, tipo de parto, número de consultas de pré-natal (PN), realização de US, tipagem sanguínea, doenças agudas na gravidez, doenças crônicas, fatores físicos (traumatismo, radiação, choque elétrico), uso de medicamentos, sangramento durante a gestação, tabagismo, uso de álcool e drogas, ocorrência de malformações na família, presença de consangüinidade, escolaridade.

5.8.2 Paternas

As variáveis paternas consideradas foram: idade e escolaridade.

5.8.3 Fetais

As variáveis fetais compreenderam: tipo e localização da malformação, outras malformações associadas, peso, nativo ou natimorto, sexo, gemelidade, idade gestacional ao nascimento, peso da placenta, comprimento e número de vasos do cordão umbilical.

5.9 INSTRUMENTO DE PESQUISA

Foi aplicado um questionário padronizado por profissional treinado, tanto para os casos como para os controles.

A ficha do ECLAMC encontra-se no Anexo 1.

5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.10.1 Descritiva

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e frequências relativas percentuais. Para variáveis quantitativas de distribuição simétrica foram usadas média e desvio padrão; para variáveis quantitativas de distribuição assimétrica foram usadas mediana e amplitude interquartil.

5.10.2 Analítica

Para comparar variáveis categóricas entre os grupos foi usado o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Para comparar variáveis quantitativas de distribuição simétrica foi empregado o teste t de Student para amostras independentes. Para variáveis quantitativas de distribuição assimétrica foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

5.10.3 Banco de dados

O banco de dados foi criado no programa Microsoft Office Excel e analisado através do programa SPSS 14.0.

6 ASPECTOS ÉTICOS

6.1 RELAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO

O estudo retrospectivo não oferece nenhum risco físico direto ou indireto aos pacientes, pois se trata de análise de dados já coletados. O único prejuízo que poderia haver seria o emocional, por isso a todas as pacientes foi oferecida a oportunidade de fazer acompanhamento no setor de psicologia do HCPA.

Quanto ao benefício, há a possibilidade de serem descobertos eventuais fatores de risco para DFTNs.

6.2 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

O termo de consentimento informado foi aplicado a todas as pacientes que responderam ao questionário, com a garantia que a participação não influenciaria o atendimento no hospital.

O termo de consentimento informado encontra-se no Anexo 2.

6.3 APROVAÇÃO PELO GPPG

O projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA em seus aspectos éticos e metodológicos, sob o nº 06-306, e seguiu as normas estabelecidas pela Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde [51].

6.4 AUTORIA INTELECTUAL – DADOS DO ECLAMC

A autoria dos trabalhos produzidos com dados do ECLAMC pertence aos autores das idéias analisadas e às pessoas envolvidas nas análises efetuadas, sejam ou não membros do ECLAMC.

Este trabalho foi realizado com dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congêntias: ECLAMC [47].

6.5 FONTE DE FINANCIAMENTO

O projeto não teve nenhuma fonte de financiamento externo.

7 CRONOGRAMA

	2006/1	2006/2	2007/1	2007/2	2008/1
ETAPAS:					
Elaboração do projeto	X				
Revisão literatura	X	X	X	X	X
Revisão prontuário		X	X	X	
Digitação dados			X	X	
Análise dados			X	X	
Análise resultados				X	X
Elaboração artigo				X	X
Redação dissertação					X
Defesa dissertação					X

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Leite JCL, Stein NR, Troviscal LP, Giugliani R. Programa de monitoramento de defeitos congênitos: experiência do estudo colaborativo latino-americano de malformações congênitas no HCPA. *Revista HCPA*. 2001;3:293-300.

[2] Aguiar MJ, Campos AS, Aguiar RA, Lana AM, Magalhaes RL, Babeto LT. [Neural tube defects and associated factors in liveborn and stillborn infants]. *Jornal de pediatria*. 2003 Mar-Apr;79(2):129-34.

[3] Pastore A, Cerri G. *Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia* 2006.

[4] Isfer E. *Medicina Fetal: diagnóstico pré-natal e conduta* 1996.

[5] Giugliani R. Medicamentos na gestação e malformações congênitas. *Revista HCPA*. 1985;5(1):109-12.

[6] Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *The New England journal of medicine*. 1999 Nov 11;341(20):1509-19.

[7] Melvin EC, George TM, Worley G, Franklin A, Mackey J, Viles K, et al. Genetic studies in neural tube defects. NTD Collaborative Group. *Pediatric neurosurgery*. 2000 Jan;32(1):1-9.

[8] Fernández R, Larentis D, Fontana T, Jaeger G, Moreira P, Garcias G, et al. Anencefalia: um estudo epidemiológico de treze anos na cidade de Pelotas. *Ciência & Saúde coletiva*. 2005;10(1):185-90.

[9] Ogata AJ, Camano L, Brunoni D. Perinatal factors associated with neural tube defects (anencephaly [correction of anancephaly], spina bifida and encephalocele). *Revista paulista de medicina*. 1992 Jul-Aug;110(4):147-51.

- [10] Pacheco S, Souza A, Vidal S, Guerra G, Filho M, Baptista E, et al. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP: 2000-2004. *Rev Bras Saúde Matern Infantil*. 2006;6(Supl 1):35-42.
- [11] Prevalence of neural tube defects and folic acid knowledge and consumption--Puerto Rico, 1996-2006. *Mmwr*. 2008 Jan 11;57(1):10-3.
- [12] Perez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, Ochoa-Ponce C. [Upper and lower neural tube defects: prevalence and association with illnesses and drugs]. *Ginecologia y obstetricia de Mexico*. 2002 Sep;70:443-50.
- [13] Nazer J, Lopez-Camelo J, Castilla EE. [ECLAMC: 30-year study of epidemiological surveillance of neural tube defects in Chile and Latin America]. *Revista medica de Chile*. 2001 May;129(5):531-9.
- [14] Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 3:4-13.
- [15] Ribeiro E. Anencefalia: atualização, diretrizes e aspectos éticos. *Femina*. 2004;32(6):447-54.
- [16] Dicke JM. Teratology: principles and practice. *The Medical clinics of North America*. 1989 May;73(3):567-82.
- [17] Schüller-Facini L, Leite J, Sanseverino M, Peres R. Avaliação de teratógenos na população brasileira. *Ciência & Saúde coletiva*. 2002;7(1):65-71.
- [18] Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. *Current problems in pediatrics*. 2000 Nov-Dec;30(10):313-32.

[19] Elwood J, Little J, Elwood J. Epidemiology and control of neural tube defects. New York: Oxford University Press. 1992.

[20] Blanco Munoz J, Lacasana M, Borja Aburto VH, Torres Sanchez LE, Garcia Garcia AM, Lopez Carrillo L. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a Mexican population: a case-control study. Public Health Rep. 2005 Jan-Feb;120(1):39-45.

[21] 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. Paediatric and perinatal epidemiology. 2006 Jan;20(1):43-53.

[22] Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. American journal of epidemiology. 1996 Jan 1;143(1):12-24.

[23] Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. J Obstet Gynaecol Can. 2007 Nov;29(11):927-44.

[24] Ordonez MP, Nazer J, Aguila A, Cifuentes L. [Congenital malformations and chronic diseases of the mother. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) 1971-1999]. Revista medica de Chile. 2003 Apr;131(4):404-11.

[25] Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. J Psychiatry Neurosci. 1998 Sep;23(4):223-8.

[26] Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2004(3):CD004848.

[27] Ward S, Wisner KL. Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations. *Journal of midwifery & women's health*. 2007 Jan-Feb;52(1):3-13.

[28] Castilla E, Dutra M, Lopez-Camelo J, Rittler M, Orioli I. Awareness of the benefit of periconceptional folic acid supplementation in south america. *Community Genet*. 2000;3:71-6.

[29] Ringel S, Lahat E, Elizov T, Greenberg R, Arieli S, Afriat R, et al. Awareness of folic acid for neural tube defect prevention among Israeli women. *Teratology*. 1999 Jul;60(1):29-32.

[30] Forman R, Singal N, Perelman V, Chou S, Hoffman L, Parkin P, et al. Folic acid and prevention of neural tube defects: a study of Canadian mothers of infants with spina bifida. *Clinical and investigative medicine*. 1996 Jun;19(3):195-201.

[31] Neimanis IM, Paterson JM, Bain E. Preventing neural tube defects. Survey of preconceptional use of folic acid. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 1999 Jul;45:1717-22.

[32] de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1187.

[33] Canfield MA, Anderson JL, Waller DK, Palmer SE, Kaye CI. Folic acid awareness and use among women with a history of a neural tube defect pregnancy--Texas, 2000-2001. *MMWR Recomm Rep*. 2002 Sep 13;51(RR-13):16-9.

[34] Santos LM, Pereira MZ. [The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects]. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*. 2007 Jan;23(1):17-24.

[35] Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002.

Aprova o regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2002.

[36] Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Mar 12;330(7491):571.

[37] Staff AC, Loken EB, Holven K, Sygnestveit K, Vollset SE, Smeland S. [Effects of public initiatives aimed at reducing neural tube defects with folic acid supplementation]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening*. 2005 Feb 17;125(4):435-7.

[38] Torfadottir G, Jonsson JJ. [Biochemical antenatal screening for fetal anomalies.]. *Laeknabladid*. 2001 May;87(5):431-40.

[39] Maestri D, Sanseverino MT, Cheinquer N, Correa MC, Kessler RG, Magalhaes JA. [Alpha-fetoprotein: normal values in amniotic fluid between 14 and 21 weeks]. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 1998 Oct-Dec;44(4):273-6.

[40] Mattison DR, Kay HH, Miller RK, Angtuaco T. Magnetic resonance imaging: a noninvasive tool for fetal and placental physiology. *Biology of reproduction*. 1988 Feb;38(1):39-49.

- [41] Brown SD, Estroff JA, Barnewolt CE. Fetal MRI. *Appl Radiol*. 2004;33(2):9-25.
- [42] Stoll C, Alembik Y, Dott B. Associated malformations in cases with neural tube defects. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*. 2007;18(2):209-15.
- [43] Kalien B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology*. 1998 Feb;57(2):56-63.
- [44] Neto JA. Anencefalia: posição da Febrasgo. *Jornal da Febrasgo*. 2004 Out(9).
- [45] Schlatter D, Sanseverino MT, Schmitt JM, Fritsch A, Kessler RG, Barrios PM, et al. Severe fetal hydrocephalus with and without neural tube defect: a comparative study. *Fetal diagnosis and therapy*. 2008;23(1):23-9.
- [46] Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004;7(2-3):76-94.
- [47] ECLAMC. Manual Operacional. 2007.
- [48] Camelo J, Castilla E. Cemic- Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. 2008 [cited; Available from: http://www.cemic.edu.ar/investigacion/inv_unidadesyprog_eclamc.asp
- [49] Fletcher R, Fletcher S. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4ª ed: Artmed 2006.
- [50] Rotta N, Veccino M, Melo L, Kersten R, Silva J. Malformações congênitas do sistema nervoso central: incidência de cinco anos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista HCPA*. 1989;9(1):10-4.

[51] Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Conselho Nacional de Saúde
1996.

9 ARTIGO PRINCIPAL

Epidemiologia dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Epidemiology of Neural Tube Defects at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre

AUTORES

André Luiz Baptista de Oliveira

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

José Antônio de Azevedo Magalhães

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Maria Teresa Vieira Sanseverino

Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Júlio César Loguercio Leite

Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ivarna da Almeida Panisson

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ana Caroline Silveira de Farias

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INSTITUIÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Rua Ramiro Barcelos, 2400/ 2º andar – Bom Fim

CEP: 90035-003 Porto Alegre – RS

Tel: (51) 33165605/ 33165625

Fax: (51) 33165606

ppgcm@famed.ufrgs.br

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

André Luiz Baptista de Oliveira

Rua Afonso Taunay, 180/421

CEP: 90520-540 Boa Vista

Porto Alegre – RS

Tel: (51) 33790959/ 91057852

andrelbo@hotmail.com

Epidemiologia dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

9.1 RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar as características epidemiológicas das gestantes com fetos portadores de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007, além de buscar identificar possíveis fatores de risco para DFTN.

MÉTODOS: Estudo de caso-controle com base nos dados locais do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas) nos últimos 10 anos, com total de 182 pacientes entre casos e controles. Aplicou-se questionário padronizado avaliando aspectos obstétricos, sociodemográficos, familiares e de pré-natal. Os dados foram analisados utilizando-se os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher, t de Student ou Mann-Whitney.

RESULTADOS: Ocorreram 108 casos de DFTN no período, com taxa de 3/1000 nascidos vivos, sendo que os mais encontrados foram os de mielomeningocele (53), seguidos de anencefalia (38). A localização mais freqüente de espinha bífida foi a região lombar, a qual esteve associada em 63,3% das vezes com alterações que fazem parte da seqüência malformativa da espinha bífida, e com outras malformações não relacionadas em 36,7% das ocorrências. Os casos apresentaram menor peso ao nascer, idade gestacional inferior e maior taxa de cesariana em relação aos controles. Não houve diferença quanto a idade materna, presença de doenças, uso de medicações, tabagismo, uso de álcool e drogas, história familiar ou consangüinidade. A ocorrência de gestação anterior com natimorto esteve associada com aumento no risco para DFTN, com OR= 10,7 (IC 95 %= 3,1 a 36,5).

CONCLUSÕES: O passado obstétrico de natimorto deve ser considerado como fator de risco para nova gestação de feto portador de DFTN.

Palavras-chave: anormalidades, defeitos do tubo neural, fatores de risco, anencefalia, disrafismo espinal, encefalocele.

Epidemiology of Neural Tube Defects at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre

9.2 ABSTRACT

OBJECTIVES: to evaluate the main epidemiologic characteristics of pregnant women of fetus with neural tube defects (NTD) in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in the period of 1998 to 2007, and try to identify possible risk factors to NTD.

METHODS: a case-control design study based on the local information of ECLAMC (Latin American Study of Congenital Malformations) considering the last 10 years, with a total of 182 patients, divided in cases and controls. Based on registers of NTD, data on obstetrics, environmental, familial and prenatal aspects were analyzed. Statistical analysis was performed with chi-squared calculation, Fisher's exact test, t Student test or Mann-Whitney test.

RESULTS: there were a total of 108 NTD cases at the period, with a prevalence of 3/1000 liveborns. The most common cases were myelomeningoceles (53), followed by anencephaly (38). The most often localization of spinal dysraphism was lumbar, which was associated in 63,3% with the sequence of spinal dysrafism and in 36,7% with another congenital abnormalities. The cases had lower birth weight, inferior gestational age and a higher rate of cesarean delivery compared to the controls. There was no difference in maternal age, presence of illness, medication use, smoking, alcohol and drug use, family history and consanguinity. History of a stillborn was associated with a major risk to NTD, OR= 10,7 (CI 95 %= 3,1 a 36,5).

CONCLUSIONS: There was a positive association between the risk to NTD and the past occurrence of a stillborn.

Key words: abnormalities, neural tube defects, risk factors, anencephaly, spinal dysraphism, encephalocele.

9.3 INTRODUÇÃO

As malformações fetais ou congênitas são a principal causa de mortalidade neonatal nos países desenvolvidos. Como vem ocorrendo decréscimo na mortalidade por prematuridade ou doenças infecciosas, observa-se o crescimento proporcional de outros fatores responsáveis por esses eventos, levando as anormalidades congênitas a assumirem um papel de destaque como causa de morte nesse período [1]. Dentre as malformações fetais estão as do sistema nervoso central (SNC), que são muito graves e de péssimo prognóstico. As malformações mais frequentes do SNC são as causadas por defeitos de fechamento do tubo neural (DFTNs).

Os DFTNs são malformações congênitas relativamente frequentes, que ocorrem devido a uma falha no fechamento do tubo neural embrionário, durante as primeiras semanas de embriogênese [2].

Os DFTNs são diagnosticados por ultra-sonografia (US) durante o período pré-natal. Apresentam um espectro clínico variável. A anencefalia é a ausência da calota craniana e dos hemisférios cerebrais com a presença da base do crânio [3]. Na espinha bífida ocorre um defeito na coluna vertebral, resultando na exposição dos elementos presentes no canal [4]. É classificada em espinha bífida oculta, quando for recoberta por pele normal; meningocele, quando há protrusão cística contendo meninges anormais e líquido cefalorraquidiano; meningomielocle, quando associada a elementos da medula espinhal ou nervos [2]. No caso de encefalocele ocorre um defeito no osso do crânio com protrusão de meninges ou tecido cerebral [3].

O prognóstico é letal nos casos de anencefalia. Nos casos de espinha bífida, dependerá da presença ou não de malformações associadas, podendo ocorrer comprometimento motor e esfinteriano e retardo mental. Nos casos de encefalocele, dependerá da presença ou não de herniação do tecido cerebral. A escolha da via de parto na anencefalia é a vaginal, exceto quando houver contra-indicações [5]. Nos casos de espinha bífida, estará indicada a cesariana eletiva [4]. Na encefalocele, dependerá da avaliação do prognóstico [4].

A presença de outras malformações associadas é um evento frequente nos fetos com DFTN. A frequência e os tipos de malformações associadas são bastante variáveis

em diferentes estudos. Um trabalho francês que avaliou mais de 300.000 nascimentos constatou que em 20,5% dos DFTNs havia malformações associadas. Essa associação foi mais freqüente nos casos de encefalocele (37,5%) e espinha bífida (23,7%) do que nos de anencefalia (11,8%). As malformações mais encontradas situavam-se na face (fendas labiopalatinas) e nos sistemas musculoesquelético, renal e cardiovascular [6, 7].

A prevalência dos DFTNs, de uma maneira geral, se situa em torno de 1/1000 nascidos vivos [8, 9]. As discrepâncias na literatura se devem às diferentes metodologias utilizadas nos estudos e à grande heterogeneidade das populações avaliadas.

O principal fator de risco conhecido é a ocorrência de uma gestação prévia com um DFTN, ou a existência de algum caso familiar. O risco de recidiva é estimado em 2% quando há um caso na família, de 2% a 5% após o nascimento de uma criança acometida e de 10% após 2 nascimentos. Esse risco é maior quando um dos progenitores é portador de espinha bífida [10, 11].

São vários os fatores de risco implicados na gênese dos DFTNs, embora a maioria tenha pouco embasamento da literatura. Alguns fatores relacionados seriam hipertermia materna, diabetes melito materno, extremos de idade, uso de alguns fármacos pela gestante, tabagismo, uso de álcool, exposição a radiações, entre outros. Além disso, sabe-se que a deficiência materna de ácido fólico tem um papel já bem estabelecido na gênese desta malformação, fato que vem sendo demonstrado em vários trabalhos [11-13].

Existem poucos estudos com o objetivo de avaliar os fatores de risco para os DFTNs em nosso meio. Trabalho realizado em Belo Horizonte - MG avaliou fatores associados aos DFTNs e não encontrou associação com sexo ou idade materna, mas observou associação com fetos com menor peso ao nascer e em mulheres com menos de 3 gestações [2].

Estudos de revisão demonstraram risco moderado em mães com mais de três filhos e risco aumentado em primíparas [10, 14]. Pesquisa efetuada no México registrou aumento do risco de anencefalia nas mães de nível socioeconômico mais baixo (OR=2,5) e com menor escolaridade (OR=3,0) [15]. Outro estudo que avaliou apenas fetos anencefálicos que nasceram num período de 13 anos na cidade de Pelotas - RS constatou maior taxa deste defeito em mulheres com natimortos prévios, com casos de malformação na família e em gestações gemelares [16].

Resultados de análise do ECLAMC no Chile mostraram que os DFTN ocorreram mais em natimortos, RN com menos de 1500g, do sexo feminino, nascidos de mães com menos de 20 anos e multíparas [17].

9.4 PACIENTES E MÉTODOS

Os objetivos do trabalho foram avaliar as características epidemiológicas das gestantes e dos RNs com DFTNs no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de 1998 a 2007, além de buscar identificar possíveis fatores de risco para DFTNs nessas gestantes.

Foi realizado estudo de caso-controle com base nos dados do projeto “Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas” (ECLAMC) selecionando os casos com defeitos de fechamento do tubo neural. O ECLAMC é um programa para investigação clínica e epidemiológica de fatores de risco para a etiologia de anomalias congênitas em hospitais da América Latina, aplicando uma metodologia de estudo caso-controle [18]. O estudo analisa a frequência das malformações congênitas que ocorrem em uma determinada região ou período de tempo e relaciona os fatores genéticos e ambientais que podem estar envolvidos [19].

Nos casos foram incluídos todos os fetos portadores de algum DFTN (anencefalia, espinha bífida ou encefalocele), com 500 gramas ou mais ao nascimento, incluindo os natimortos, nascidos no período de 1998 a 2007. Também foram incluídos os fetos com outras malformações associadas. O nascimento ocorrido imediatamente após o caso, de RN vivo e sem malformações, no mesmo hospital e do mesmo sexo, era selecionado como controle. Era preenchida a mesma ficha, pelo mesmo profissional, onde era aplicado um questionário com a mãe e era completada com dados do prontuário, tanto para os casos como para os controles.

As variáveis estudadas foram: a) maternas: idade, paridade, tipo de parto, número de consultas de pré-natal, doenças agudas na gravidez, doenças crônicas, fatores físicos (traumatismo, radiação, choque elétrico), uso de medicamentos, sangramento durante a gestação, tabagismo, uso de álcool e drogas, ocorrência de malformações na família, presença de consangüinidade, escolaridade; b) fetais: tipo e localização do defeito, malformações associadas, peso, nativo ou natimorto, sexo, gemelidade, idade gestacional, peso da placenta, comprimento do cordão umbilical; e c) paternas: idade e escolaridade.

A análise estatística foi feita da seguinte maneira: para comparar variáveis categóricas entre os grupos, foi usado o teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher; para comparar variáveis quantitativas de distribuição simétrica, foi empregado o teste t de Student para amostras independentes; para variáveis quantitativas de distribuição assimétrica, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

O banco de dados foi criado no programa Microsoft Office Excel e analisado através do programa SPSS 14.0. O projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA em seus aspectos éticos e metodológicos, sob o nº 06-306.

9.5 RESULTADOS

Nesse período de 10 anos, houve uma prevalência de DFTN de 3/1000 nascidos vivos, com um total de 108 casos de DFTN e 39912 nascimentos no HCPA.

O número total foi de 182 pacientes, entre as quais 108 (59,3%) foram casos e 74 (40,7%) controles. Essa diferença se deu pelo fato de que os casos que eram fetos mortos não tinham controle, de acordo com a metodologia preconizada pelo ECLAMC.

Os casos de DFTN podem ser vistos na Tabela 1. Em um deles havia associação de encefalocele com meningocele no mesmo feto.

Tabela 1

Distribuição dos casos de DFTN quanto ao tipo, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

DFTN	Nº CASOS (%)
ESPINHA BÍFIDA	63 (57,8%)
ANENCEFALIA	38 (34,8%)
ENCEFALOCELE	8 (7,4%)
TOTAL	109 (100%)

Em relação à espinha bífida (63 casos), o tipo mais encontrado foi meningomielocele, com 53 casos (84,1%), seguido de meningocele, com 9 casos (14,3%) e um caso (1,6%) não especificado.

A localização do saco herniário nos casos de espinha bífida está indicada na Tabela 2. Em 5 casos a localização não foi especificada.

Tabela 2

Distribuição dos casos de espinha bífida (EB) quanto à localização, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

LOCAL DA EB	Nº CASOS (%)
LOMBAR	43 (68,3%)
SACRAL	7 (11,1%)
CERVICAL	6 (9,5%)
TORÁCICA	2 (3,2%)
NÃO ESPECIFICADA	5 (7,9%)
TOTAL	63 (100%)

A localização mais freqüente da encefalocele foi a occipital, com 7 casos (87,5%), tendo havido 1 caso de encefalocele frontal (12,5%).

A presença de malformações associadas foi um evento comum nos fetos com espinha bífida. As associações mais freqüentes podem ser vistas na Tabela 3. Englobados na expressão “outras” estão casos de malformações ósseas, cardíacas e renais. A soma total ultrapassa os 100 % pelo fato de que alguns fetos apresentam mais de uma malformação associada.

Tabela 3

Distribuição dos casos de espinha bífida (EB) quanto às malformações associadas, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS	Nº CASOS (%)
HIDROCEFALIA	35 (55,6%)
PÉS TORTOS	21 (33,3%)
MICROCEFALIA	5 (7,9%)
ONFALOCELE	3 (4,8%)
FENDA LABIOPALATINA	2 (3,2%)
OUTRAS	8 (12,7%)

Do total de 63 pacientes com espinha bífida, 49 (77,8%) apresentavam alguma outra anomalia associada. As malformações que fazem parte da seqüência da espinha bífida, como hidrocefalia e pés tortos, foram encontradas em 63,3% das associações, enquanto que 36,7% das anomalias associadas não faziam parte da seqüência. Anencefalia esteve associada a outras malformações em 4/38 casos (10,5%), destacando-se a fenda labiopalatina com 2 casos. Encefalocele esteve associada a outras anomalias em 2/8 casos (25%).

A análise das variáveis fetais está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4

Distribuição dos casos e controles quanto às variáveis fetais, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Variável	Casos	Controles	p
Peso (em gramas)			
(Média ± DP)	2413 (± 1049)	3106 (± 603)	< 0,05
Vitalidade ao nascimento			
Natimortos	34 (31,5%)	0 (0%)	< 0,05
Nativos	74 (68,5%)	74 (100%)	
Sexo			
Masculino	50 (46,7%)	41 (55,4%)	NS
Feminino	56 (52,3%)	33 (44,6%)	
Indeterminado	1 (0,9%)	0 (0%)	
Gemelidade			
Feto único	105 (97,2%)	72 (97,3%)	NS
Gemelar	3 (2,8%)	2 (2,7%)	
Idade gestacional (em semanas)			
(Média ± DP)	35,5 (± 4,6)	38,3 (± 2,5)	< 0,05
Peso da placenta (em gramas)			
(Média ± DP)	580 (± 210)	660 (± 153)	< 0,05
Comprimento do cordão (em cm)			
(Média ± DP)	48 (± 17)	59 (± 16)	< 0,05

Também foi feita a análise de algumas variáveis fetais dentro do grupo de casos, que se apresentaram de acordo com a Tabela 5. Observou-se a maior parte dos natimortos nos casos de anencefalia, assim como um maior número de casos do sexo feminino. Nos casos de espinha bífida, a via de parto preferencial foi a cesariana e nos casos de anencefalia, foi a vaginal.

Tabela 5

Distribuição dos casos de DFTN quanto às variáveis fetais, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Variável	Anencefalia	EB	Encefalocele
Vitalidade ao nascimento			
Natimortos	32 (84,2%)	2 (3,2%)	0 (0%)
Nativos	6 (15,8%)	61 (96,8%)	8 (100%)
Sexo			
Masculino	13 (35,1%)	33 (52,4%)	4 (50%)
Feminino	24 (64,9%)	29 (44,6%)	4 (50%)
Indeterminado	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)
Idade gestacional (em semanas)			
(Média ± DP)	32,2 (± 5,1)	36,9 (± 3,5)	36,1 (± 5,5)
Via de parto			
Normal	33 (86,8%)	8 (12,7%)	4 (50%)
Cesariana	5 (13,2%)	55 (87,3%)	4 (50%)

As principais variáveis maternas analisadas estão relacionadas na Tabela 6.

Tabela 6

Distribuição dos casos e controles quanto às variáveis maternas, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Variável	Casos	Controles	p
Idade materna (em anos)			
(Média ± DP)	25,8 (± 6,5)	25,3 (± 6,8)	NS
Via de parto			
Normal	44 (40,7%)	46 (62,2%)	< 0,05
Cesariana	64 (59,3 %)	28 (37,8 %)	
Nº consultas PN			
(Média ± DP)	6,8 (± 3)	7,3 (± 3,6)	NS
Malformações na família	24 (24%)	14 (19,4%)	NS
Consangüinidade	2 (2%)	3 (4,1%)	NS
Natimorto prévio	33 (31,1 %)	3 (4,1 %)	< 0,05

A ocorrência de um natimorto prévio mostrou um aumento de risco altamente significativo, com OR= 10,7 (IC 95 %= 3,1 a 36,5).

As variáveis maternas que representam intercorrências durante a gestação encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7

Distribuição dos casos e controles quanto às variáveis maternas que representam intercorrências durante a gestação, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1998 a 2007

Variável	Casos	Controles	p
Doenças agudas	43 (41,7%)	30 (40,5%)	NS
Infecções	35 (82,3%)	23 (76,7%)	NS
Doenças crônicas	16 (15,5%)	13 (17,6%)	NS
Fatores físicos	8 (8%)	6 (8,2%)	NS
Uso de medicamentos	82 (80,4%)	61 (82,4%)	NS
Analgésicos	41 (50%)	29 (47,5%)	NS
Antibióticos	28 (34,1%)	22 (36,1%)	NS
Sulfato ferroso	29 (35,4%)	22 (36,1%)	NS
Sangramento	16 (15,8%)	10 (13,5%)	NS
Tabagismo	12 (19,4 %)	11 (22,9%)	NS
Uso de álcool	4 (6,6%)	5 (10,4%)	NS

As doenças agudas mais relatadas na gravidez foram as infecções, entre elas infecção urinária, infecção de vias aéreas superiores e vaginites. Outras doenças encontradas foram pré-eclâmpsia, diabetes melito gestacional, anemia e infecções STORCH. Todas tiveram distribuição semelhante entre os grupos. As doenças crônicas mais relatadas foram asma, rinite e hipertensão arterial sistêmica.

Os fatores físicos avaliados foram traumatismo, radiação ou choque elétrico. O relato sobre o uso de medicamentos foi um desfecho bastante encontrado em ambos os

grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa. Quanto ao uso de medicamentos potencialmente teratogênicos, apenas uma paciente do grupo dos casos usava ácido valpróico e outra também desse grupo usava carbamazepina.

As outras variáveis foram presença de sangramento durante a gestação, tabagismo e uso de álcool, que não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Nenhuma paciente relatou o uso de drogas durante a gestação.

As variáveis paternas não mostraram associação estatisticamente significativa com os DFTNs.

9.6 DISCUSSÃO

A alta prevalência de DFTNs (3/1000 nascidos vivos) observada se deve ao fato de o HCPA ser um centro de referência e possuir um serviço especializado em Medicina Fetal, que atende a população de várias cidades do interior do Estado. A título de comparação, vale lembrar que um estudo de 30 anos de todo o projeto ECLAMC na América do Sul mostrou uma prevalência de 1,5/1000 nascidos vivos [17]. A prevalência aqui registrada pode dever-se ao maior número de encaminhamento de pacientes por parte dos postos e dos hospitais de menor porte, assim como ao maior número de diagnósticos que vêm sendo feito pelo aumento do uso da US na gestação.

Segundo artigo de revisão, as melhores estimativas de malformações são aquelas que englobam informações sobre nascidos vivos bem como as sobre natimortos, embora estas últimas sejam mais difíceis de obter [10]. No presente estudo, foi possível avaliar os casos de natimortos, desde que pesassem mais de 500 gramas, excluindo, dessa forma, apenas os abortamentos.

A maior parte dos casos de DFTN foi de espinha bífida (57,8%), do tipo meningomielocele (84,1%), de localização lombar (68,3%). Essa presença de tecido nervoso envolvido é responsável pelas seqüelas neurológicas e motoras da doença [20].

Houve um grande número de DFTNs associados a outras malformações, sendo a maioria delas alterações que fazem parte da seqüência malformativa da espinha bífida, como hidrocefalia e pés tortos (63,3%), além da presença de mais de uma anomalia no mesmo feto. Por outro lado, a freqüência de outras malformações não relacionadas em 36,7 % dos casos, concordante com os achados da literatura, faz pensar em uma origem genética, além da multifatorial, para esse tipo de anomalia, e compromete ainda mais o prognóstico [6, 7, 21].

Os achados de menor peso e idade gestacional ao nascimento estão de acordo com o relatado em outros estudos [2, 22]. Essa situação agrava ainda mais o prognóstico desses fetos que, além da anomalia, possuem esses fatores adversos à sobrevida neonatal. A isso também se devem os achados de menor peso da placenta e cordão umbilical mais curto.

Não houve diferença estatisticamente significativa nos casos de gestação gemelar, contrariando o que demonstra a literatura, talvez devido ao pequeno número de gêmeos na amostra [10, 16].

Quanto à variável sexo, não se registrou diferença significativa avaliando-se globalmente os DFTNs. Quando foram considerados apenas os casos de anencefalia a relação foi de 2: 1 para o sexo feminino. Essa maior prevalência do sexo feminino também foi encontrada em outros trabalhos [16, 17, 21].

Os natimortos, que também foram incluídos como casos pelo estudo, na sua grande maioria corresponderam aos casos de anencefalia. Esses achados se devem ao caráter letal da patologia. Além disso, no centro de Medicina Fetal do HCPA, vem se procedendo a um número crescente de interrupções da gestação com autorização judicial. Já os casos de espinha bífida e encefalocele, apesar de serem graves, não possuem esse caráter letal [4, 11].

Quanto à via de parto, a grande maioria dos casos de anencefalia (86,8%) nasceu de parto normal, como recomendado, exceto quando havia contra-indicação ao parto vaginal. Cabe observar que, quando há cicatrizes uterinas anteriores (cesarianas), a estimulação do parto deve ser criteriosa e muito cuidadosa, pois é bastante comum a incidência de apresentações anômalas com chance aumentada de ruptura uterina [5].

Nos casos de espinha bífida, o parto se deu preferencialmente pela via alta (87,3%), achado semelhante ao de outro estudo [22]. Conforme o que preconiza a literatura, a cesariana eletiva seria a melhor opção, pois o nascimento pela via vaginal, seguido do trabalho de parto, poderia causar pressão sobre o tecido neural, resultando em perda adicional de sua função [4].

Não se verificou diferença quanto à idade materna, variável que é mais relacionada às cromossomopatias, como a síndrome de Down [23].

A assistência pré-natal foi considerada adequada, com uma média de 7 consultas em ambos os grupos. À semelhança de outro estudo, variáveis como a presença de consangüinidade ou malformações prévias na família também não foram relacionadas a aumento dos DFTNs [24].

O achado mais expressivo deste estudo foi a presença de um natimorto prévio como fator de risco para a ocorrência de uma gestação com feto portador de DFTN. O

passado obstétrico de natimorto aumentou em mais de 10 vezes a chance de a gestante apresentar um feto com DFTN. Esse achado havia sido descrito em alguns estudos anteriores, mas não com a mesma magnitude [16, 17].

Um estudo com delineamento semelhante encontrou passado obstétrico de natimorto em 39% dos casos contra 4% nos controles [16]. Outro trabalho americano que levou em conta o passado de abortamentos e natimortos constatou aumento do risco para DFTN, com OR= 2,5 (IC 95 %= 1,2 a 5,1) [25].

Também há pesquisas associando a presença de abortamento espontâneo na última gestação como fator de risco para DFTN [26]. No presente estudo não foi encontrada associação entre abortamentos prévios e DFTN.

A presença de doenças agudas na gestação foi bastante prevalente e se distribuiu igualmente entre os grupos. Já o relato de doenças crônicas foi menos comum, o que revela que a maioria das gestantes avaliadas é previamente hígida. Tais achados são compatíveis com os da literatura, que mostram que a maioria das doenças não possui efeito teratogênico, apesar de alguns poucos estudos mostrarem o contrário [27].

A presença de diabetes, sabidamente relacionada aos DFTNs, foi pouco encontrada neste estudo. Uma metanálise realizada com os dados da “Cochrane Library” de 1990 a 2005 demonstrou que há evidências que confirmam o fato de que diabetes prévio e diabetes gestacional são fatores de risco para malformações congênitas [28]. Apenas duas pacientes do grupo controle relataram a presença de diabetes gestacional e uma do grupo de casos informou ser portadora de diabetes prévio. Provavelmente a amostra não teve poder estatístico suficiente para detectar esse fator de risco.

Foi muito expressivo o número de gestantes que usaram medicamentos durante a gestação, apesar de não haver diferença entre os grupos. Aproximadamente metade das gestantes usou analgésicos na gestação, enquanto que um terço delas utilizou antibióticos e sulfato ferroso. Foi pequeno o número de gestantes que usavam medicamentos relacionados a algum DFTN (apenas duas), como ácido valpróico e carbamazepina, por isso não se obteve resultado estatisticamente significativo, ao contrário do relatado em alguns trabalhos [29, 30].

Variáveis como sangramento durante a gestação, uso de álcool e tabagismo não mostraram risco aumentado para DFTNs. Cabe ressaltar a grande prevalência de

tabagismo, em torno de 20%, o que é semelhante ao encontrado na população de mulheres não grávidas.

A prevenção dos DFTNs pode ser feita através do uso de ácido fólico no período pré e periconcepcional, bem como pelo consumo de alimentos fortificados com ácido fólico. O “Centers for Disease Control” (CDC) recomenda para mulheres que estejam planejando uma gravidez e que tenham história familiar negativa de DFTN a dose de 0,4 mg/dia. Para mulheres com alto risco, com história prévia de filhos com DFTN, a recomendação é de 4 mg/dia [2].

Estudo transversal de base populacional, realizado com 1500 puérperas na cidade de Pelotas – RS, mostrou que, apesar do uso de ácido fólico na gestação ter sido de 31,8%, apenas 4,3% das mulheres o usaram no período periconcepcional, relevante para a prevenção de DFTN. Os autores concluíram ser importante que se promova o uso da suplementação medicamentosa de ácido fólico como a medida de maior efeito na prevenção dessas malformações [31].

A efetividade da adição de ácido fólico nos alimentos mostrou ser capaz de reduzir a taxa de DFTNs em cerca de 20% a 30%, valor que é menor do que o obtido através da ingestão medicamentosa de ácido fólico, que é de 50% a 70% de redução [32, 33].

9.7 CONCLUSÕES

Os dados do trabalho mostraram grande aumento do risco para DFTNs nas gestantes com passado obstétrico de um natimorto.

Além disso, a presença de um DFTN está associada à prematuridade e a menor peso ao nascimento. Os casos de anencefalia foram relacionados a expressivo número de natimortos, e os casos de espinha bífida foram associados a um maior número de cesarianas.

Por tais razões, ressalta-se a importância de orientações sobre o uso do ácido fólico a toda a população de mulheres em idade fértil, tanto individualmente no atendimento da paciente, quanto coletivamente, através de campanhas educativas vinculadas na grande mídia. Só assim, se poderá a médio e longo prazos reduzir a incidência da doença e evitar que outras mulheres passem por essa delicada situação.

Essa orientação deve ser voltada para todas as mulheres que pretendam engravidar e, principalmente, para as de alto risco, como as que tiveram um feto com DFTN ou um natimorto em gestação anterior.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer tipo de conflito de interesse em relação ao presente trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e colaboradores do setor de Medicina Fetal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A todos os colegas que realizaram o preenchimento das fichas do ECLAMC.

“Este trabalho foi realizado com dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas: ECLAMC”.

9.8 REFERÊNCIAS

- [1] Leite JCL, Stein NR, Troviscal LP, Giugliani R. Programa de monitoramento de defeitos congênitos: experiência do estudo colaborativo latino-americano de malformações congênitas no HCPA. *Revista HCPA*. 2001;3:293-300.
- [2] Aguiar MJ, Campos AS, Aguiar RA, Lana AM, Magalhaes RL, Babeto LT. [Neural tube defects and associated factors in liveborn and stillborn infants]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003 Mar-Apr;79(2):129-34.
- [3] Pastore A, Cerri G. *Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia* 2006.
- [4] Isfer E. *Medicina Fetal: diagnóstico pré-natal e conduta* 1996.
- [5] Neto JA. Anencefalia: posição da Febrasgo. *Jornal da Febrasgo*. 2004 Out(9).
- [6] Stoll C, Alembik Y, Dott B. Associated malformations in cases with neural tube defects. *Genet Couns*. 2007;18(2):209-15.
- [7] Kalien B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology*. 1998 Feb;57(2):56-63.
- [8] Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med*. 1999 Nov 11;341(20):1509-19.
- [9] Melvin EC, George TM, Worley G, Franklin A, Mackey J, Viles K, et al. Genetic studies in neural tube defects. NTD Collaborative Group. *Pediatr Neurosurg*. 2000 Jan;32(1):1-9.
- [10] Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 3:4-13.
- [11] Ribeiro E. Anencefalia: atualização, diretrizes e aspectos éticos. *Femina*. 2004;32(6):447-54.
- [12] Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr*. 2000 Nov-Dec;30(10):313-32.
- [13] Ogata AJ, Camano L, Brunoni D. Perinatal factors associated with neural tube defects (anencephaly [correction of anancephaly], spina bifida and encephalocele). *Rev Paul Med*. 1992 Jul-Aug;110(4):147-51.
- [14] Elwood J, Little J, Elwood J. *Epidemiology and control of neural tube defects*. New York: Oxford University Press. 1992.

- [15] Blanco Munoz J, Lacasana M, Borja Aburto VH, Torres Sanchez LE, Garcia Garcia AM, Lopez Carrillo L. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a Mexican population: a case-control study. *Public Health Rep.* 2005 Jan-Feb;120(1):39-45.
- [16] Fernández R, Larentis D, Fontana T, Jaeger G, Moreira P, Garcias G, et al. Anencefalia: um estudo epidemiológico de treze anos na cidade de Pelotas. *Ciência & Saúde coletiva.* 2005;10(1):185-90.
- [17] Nazer J, Lopez-Camelo J, Castilla EE. [ECLAMC: 30-year study of epidemiological surveillance of neural tube defects in Chile and Latin America]. *Revista medica de Chile.* 2001 May;129(5):531-9.
- [18] Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet.* 2004;7(2-3):76-94.
- [19] ECLAMC. Manual Operacional. 2007.
- [20] Sanchis Calvo A, Martinez-Frias ML. [Comparison of the epidemiological characteristics of neural tube defects classified according to failure of the different points of closure]. *Anales espanoles de pediatria.* 2002 Nov;57(5):457-65.
- [21] Nazer J, Cifuentes L, Rodriguez M, Rojas M. [Central nervous system malformations in a Clinical Hospital of Universidad de Chile and in Chilean maternity hospitals that participated in the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC)]. *Revista medica de Chile.* 2001 Oct;129(10):1163-70.
- [22] Pacheco S, Souza A, Vidal S, Guerra G, Filho M, Baptista E, et al. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP: 2000-2004. *Rev Bras Saúde Matern Infantil.* 2006;6(Supl 1):35-42.
- [23] Joo JG, Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Csaba A, Szigeti Z, et al. Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn.* 2007 Oct;27(10):912-21.
- [24] de la Rosa Morales V, Guzman Juarez L, Guarneros Cortes CA. [Maternal risk factors associated with anencephaly]. *Ginecologia y obstetricia de Mexico.* 2000 Dec;68:476-81.

- [25] Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol*. 1996 Jan 1;143(1):12-24.
- [26] Carmi R, Gohar J, Meizner I, Katz M. Spontaneous abortion--high risk factor for neural tube defects in subsequent pregnancy. *American journal of medical genetics*. 1994 Jun 1;51(2):93-7.
- [27] Dicke JM. *Teratology: principles and practice*. *Med Clin North Am*. 1989 May;73(3):567-82.
- [28] Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Nov;29(11):927-44.
- [29] Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD004848.
- [30] Ward S, Wisner KL. Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations. *J Midwifery Womens Health*. 2007 Jan-Feb;52(1):3-13.
- [31] Mezzomo CL, Garcias Gde L, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T, et al. [Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2007 Nov;23(11):2716-26.
- [32] Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *Bmj*. 2005 Mar 12;330(7491):571.
- [33] Staff AC, Loken EB, Holven K, Sygnestveit K, Vollset SE, Smeland S. [Effects of public initiatives aimed at reducing neural tube defects with folic acid supplementation]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005 Feb 17;125(4):435-7.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo mostrou uma alta prevalência de DFTNs no HCPA (3/1000 nascidos vivos). Isso se deve ao fato de o HCPA receber pacientes encaminhadas de outras cidades e de outros serviços que não são referências em Medicina Fetal.

Os objetivos do trabalho foram considerados atingidos. Foi possível avaliar as características epidemiológicas das gestantes com fetos portadores de DFTN atendidas no HCPA, bem como avaliar a prevalência desse defeito e identificar um importante fator de risco para DFTN.

Através da análise feita dos RNs com DFTNs podemos ter conhecimento dos tipos mais frequentes da doença, assim como da sua localização e da presença das malformações associadas mais comuns.

Quanto às variáveis estudadas, não obtivemos achados estatisticamente significativos com as seguintes: idade materna e paterna, paridade, número de consultas de PN, realização de US, tipagem sanguínea, doenças agudas na gravidez, doenças crônicas, fatores físicos (traumatismo, radiação, choque elétrico), uso de medicamentos, sangramento durante a gestação, tabagismo, uso de álcool e drogas, ocorrência de malformações na família, presença de consangüinidade, escolaridade materna e paterna, sexo e gemelidade.

Detectamos associação estatisticamente significativa para DFTN quanto às variáveis peso ao nascer, idade gestacional, vitalidade ao nascer (natimorto ou nativo), via de parto, peso da placenta, comprimento do cordão umbilical e passado obstétrico de natimorto.

O principal achado do trabalho foi a presença de natimorto em gestação anterior como fator de risco para ter um feto com DFTN. O passado obstétrico de natimorto aumentou em mais de 10 vezes a chance de a gestante apresentar um feto com DFTN em gestação subsequente.

A recomendação que fazemos para a prevenção dos DFTNs é através do uso do ácido fólico, que deve ser realizado por todas as mulheres com possibilidade de engravidar, especialmente aquelas com um passado de gestação com DFTN e as com natimortos prévios.

ANEXOS

1 FICHA DO ECLAMC

2 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Termo de consentimento informado do ECLAMC para ficha e documentação:

INFORMAÇÃO

A maioria das anomalias congênitas não tem uma causa conhecida. É possível que fatores familiares e ambientais possam, em conjunto, causar estes problemas.

A senhora está sendo convidada a participar desta investigação que tem por objetivo saber melhor por que ocorrem esses defeitos. Para isso, recolheremos alguns dados da senhora e da sua família, assim como documentação fotográfica, radiográfica e de outros procedimentos médicos, se necessário.

Esta investigação poderá beneficiar muitas pessoas, pois o risco de ocorrência destes defeitos poderá ser mais bem previsto e, desta maneira, poderão ser tomadas medidas para diminuí-lo.

Desta maneira, se a senhora quiser colaborar, assine o termo de consentimento abaixo, depois de lê-lo atentamente e de tirar todas as suas dúvidas sobre o assunto com o médico que a está atendendo.

CONSENTIMENTO:

Declaro que, depois de haver sido adequadamente orientada pelo investigador, consinto em participar, na qualidade de familiar informante responsável, da pesquisa sobre malformações congênitas nesta instituição, sempre que se preserve a minha identidade e de meu filho; assim como tenho consciência de que poderei solicitar informações sobre o desenvolvimento da pesquisa, bem como retirar meu consentimento em participar da mesma.

Assinatura da responsável

Assinatura do pesquisador

Local e data