

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL EM MATERNIDADE DE ALTO RISCO**

ROSEANE LIMA SANTOS PORTO

Aracaju

Março - 2014

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL EM MATERNIDADE DE ALTO RISCO**

Dissertação de Mestrado submetida à
banca examinadora para a obtenção
do título de Mestre em Saúde e
Ambiente, na área de concentração
Saúde e Ambiente.

ROSEANE LIMA SANTOS PORTO

Orientador: Prof. Dr. Francisco Prado Reis

Aracaju

Março - 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

O AUTOR PERMITE A REPRODUÇÃO DE CÓPIAS OU PARTES DESTA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SOMENTE PARA PROPÓSITOS ACADÊMICOS E CIENTÍFICOS DESDE QUE A FONTE SEJA CITADA.

P853m Porto, Roseane Lima Santos
Malformações congênitas do sistema nervoso central em maternidade de alto risco / Roseane Lima Santos Porto ; orientação [de] Dr. Francisco Prado Reis. – Aracaju, 2014.

92 f. : il.
Inclui bibliografia.

Dissertação (Pós Graduação em Saúde e Ambiente). – Universidade Tiradentes, 2014.

1. Defeitos congênitos. 2. Sistema nervoso central. 3. Defeitos do tubo neural. 4. Epidemiologia. 5. Fatores de risco. I. Reis, Francisco Prado (orient.). . II. Universidade Tiradentes. III. Título.

CDU: 616.8-007.24

**MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM
MATERNIDADE DE ALTO RISCO**

ROSEANE LIMA SANTOS PORTO

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA DO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO DA UNIVERSIDADE TIRADENTES COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
SAÚDE E AMBIENTE

Aprovado em 20/02/2014 por:

Prof. Dr. Francisco Prado Reis
Orientador

Profa. Dra. Cristiane C. da Cunha Oliveira
Orientadora

Prof. Dr. José Aderval Aragão
1º Examinador

Prof.Dr. Rubens Riscala Madi
2º Examinador

ARACAJU
Março – 2014

Esta dissertação é dedicada:

Aos meus pais *Rosa Mary* e *Roberto*, que sempre me apoiaram na busca incessante do saber.

Aos meus filhos *Leonardo* e *Davi*, meus maiores tesouros, que foram responsáveis por me tornar uma pessoa completa e feliz.

Ao meu marido *Alexandre*, que foi capaz de me apoiar e entender os momentos dedicados a esse trabalho, não medindo esforços para me apoiar no meu crescimento profissional.

À *Maternidade Nossa Senhora de Lourdes*, em especial à *Dra. Carline*, que, com sua visão ampla, proporcionou a inserção deste serviço no ECLAMC.

Desejo que os resultados deste estudo possam contribuir para tornar os conceitos malformados visíveis aos olhos de toda a sociedade e, em especial, objetos prioritários de políticas públicas de saúde.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente em minha vida. Amparo nos momentos difíceis, concedendo-me força e perseverança. Na alegria, todo o meu agradecimento, pois só através de Ti foi possível alcançar este objetivo.

À minha mãe, pessoa de caráter ímpar, responsável por sempre ser minha fonte de estímulo para enfrentar os desafios propostos pela vida. Ao meu pai, que com o seu coração imenso, faz-me sentir segura e sempre criança ao seu lado.

Ao meu esposo Alexandre, exemplo de dedicação e competência, o seu apoio foi fundamental para tornar essa jornada mais tranquila.

Aos meus filhos Leonardo e Davi, que, embora ainda tão pequenos, já compreendiam que a "mamãe tinha que estudar". Cada carinho, cada abraço e cada beijo foram vivenciados de maneira mais intensa em virtude de tantas ausências.

Às minhas irmãs, Roberta e Rafaela, por se fazerem tão presentes em minha vida, tornando-se também um pouco mãe dos meus filhos.

À minha sogra Laura, ao meu sogro Nonato e às minhas cunhadas, Vanessa e Isabela, por serem exemplos de caráter e dedicação. Obrigada Laura por ter me acolhido como uma filha.

Ao meu permanente educador de Neuroanatomia e agora orientador do Mestrado, professor Dr. Francisco Prado Reis, por ter acreditado desde o início em meu projeto e ter conduzido de maneira tão sábia toda essa jornada.

A todos os professores do Mestrado em Saúde e Ambiente e a todos os colegas, que, através da interdisciplinaridade, tornaram possível uma intensa troca de experiências e de novos conhecimentos, contribuindo diretamente para meu enriquecimento profissional.

Ao professor Enaldo, pelo profissionalismo e competência que, aliados ao seu amplo conhecimento em Estatística, tornou possível este projeto. Agradeço pelas tantas horas de dedicação e paciência.

À Dr^a Carline, pela oportunidade de trabalhar na coleta dos dados do ECLAMC por tantos anos, desde a Maternidade Hildete Falcão Baptista, e às pediatras Dr^a Célia Santiago e Dr^a Valderlice Aragão, por também terem disponibilizado um pouquinho de suas vidas na coleta dos dados deste importante estudo multicêntrico.

A todas as gestantes participantes do projeto, que, mesmo diante da dor e do sofrimento, foram capazes de entender a importância deste estudo e de contribuir para ampliar os nossos conhecimentos através de suas informações. Além do ganho científico, toda essa experiência foi fundamental na construção da pessoa e da profissional que sou hoje.

"A arte é longa, a vida breve, a ocasião fugitiva, a experiência falaz, o juízo dificultoso. Não basta que o médico faça por sua vez quanto deve fazer se por outro lado não coincidem ao mesmo objeto, os assistentes e as circunstâncias exteriores restantes."

(Hipócrates)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	X
LISTA DE QUADROS.....	X
LISTA DE TABELAS.....	Xi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	Xii
RESUMO.....	Xiv
ABSTRACT.....	Xv
APRESENTAÇÃO.....	Xvi
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3 CAPÍTULO I - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
3.1 CONCEITOS.....	20
3.1.1 Anomalias maiores e menores.....	21
3.1.2 Anomalias únicas e múltiplas.....	21
3.2 CLASSIFICAÇÃO DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	22
3.3 EMBRIOLOGIA.....	27
3.4 EPIDEMIOLOGIA.....	29
3.5 ETIOLOGIA.....	31
3.5.1 Causas Genéticas.....	31
3.5.1.1 Distúrbios cromossômicos.....	31
3.5.1.2 Distúrbios monogênicos.....	32
3.5.1.3 Distúrbios mitocondriais.....	33
3.5.2 Causas ambientais.....	33
3.5.2.1 Substâncias químicas.....	33
3.5.2.2 Agentes biológicos.....	40
3.5.2.3 Agentes físicos.....	41
3.5.2.4 Fatores maternos.....	42
3.5.3 Causas multifatoriais.....	45
3.6 DIAGNÓSTICO.....	45
3.6.1 Diagnóstico pré-natal.....	45
3.6.2 Anamnese, exame físico e exames complementares.....	47
3.6.3 Aconselhamento genético.....	48
3.7 AÇÕES PREVENTIVAS.....	48

3.7.1 Política Nacional de atenção integral em genética clínica.....	49
3.7.2 Regulamentação da fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico.....	50
3.7.3 Regulamentação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).....	51
3.7.4 Instituição do campo 34 na Declaração de Nascido Vivo.....	51
3.7.5 Programas especiais relacionados ao tratamento de doenças genéticas.....	52
3.7.6 Programa Nacional de Imunizações (PNI).....	52
3.7.7 Sistemas de Informações sobre agentes teratogênicos (SIATs).....	53
3.7.8 Serviço de informações sobre erros inatos do metabolismo (SIEM).....	53
3.7.9 Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).....	53
REFERÊNCIAS.....	55
4 CAPÍTULO II – MÉTODO.....	65
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	65
4.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DO ESTUDO.....	65
4.3 AMOSTRA.....	65
4.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	66
4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	66
4.5.1 Variáveis sociodemográficas.....	67
4.5.2 Variáveis da gestação.....	67
4.5.3 Variáveis relacionadas ao RN.....	67
4.5.4 Variáveis relacionadas às Malformações.....	67
4.6 INSTRUMENTO.....	67
4.7 ANÁLISE DOS DADOS.....	68
5 CAPÍTULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	69
Artigo - As Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central: aspectos epidemiológicos e determinantes ambientais e genéticos.....	69
6 CONCLUSÃO.....	86
APÊNDICES E ANEXOS.....	88
Anexo A - Declaração de Nascido Vivo.....	88
Anexo B - Ficha ECLAMC.....	89
Anexo C - Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa.....	90
Anexo D - Termo de Consentimento Informado ECLAMC.....	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição das Malformações Congênicas de acordo com o sistema acometido.....	82
Figura 2. Distribuição dos Defeitos do Tubo Neural (DTNs).....	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação das anomalias do SNC de acordo com a sequência do desenvolvimento cerebral.....	22
Quadro 2. Agentes químicos teratogênicos.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição das categorias de Malformações Congênicas do Sistema Nervoso Central segundo o desenvolvimento embrionário ocorridas em recém-nascidos (n=61) assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.....	83
Tabela 2. Características sociodemográficas dos genitores de crianças com malformações congênicas neurológicas e do grupo controle assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.....	83
Tabela 3. Características relacionadas à gestação dos conceptos com malformações congênicas neurológicas e do grupo controle assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.....	84
Tabela 4. Razão de chances ajustadas para fatores associados às Malformações Congênicas do Sistema Nervoso Central ocorridas em recém-nascidos (n=61) assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG = Aconselhamento Genético

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

β -HCG = subunidade β da gonadotrofina coriônica humana

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

CID = Classificação Internacional de Doenças

CMI = Coeficiente de Mortalidade Infantil

CMV = Citomegalovírus

DDT = Diclorodifeniltricloroetano

DFTN = Defeitos de Fechamento do Tubo Neural

DNV = Declaração de Nascido Vivo

DVPE = Defeitos da Vesícula Prosencefálica

ECLAMC = Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas

FAS = Síndrome Fetal Alcoólica

FN = Falhas da Neurogênese

FDA = Food and Drug Administration

FMUSP = Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC = Hidrocefalia Congênita

HCPA = Hospital das Clínicas de Porto Alegre

MC = Malformações Congênitas

mcg = micrograma

mg = miligrama

MRC = The Medical Research Control

MTC = Malformações do Tronco e Cerebelo

NBDPS = National Birth Defects Prevention Study

NF1 = Neurofibromatose tipo 1

OMS = Organização Mundial da Saúde

OPAS = Organização Pan-Americana de Saúde

PNI = Programa Nacional de Imunizações

PNTN = Programa Nacional de Triagem Neonatal

RNM = Ressonância Nuclear Magnética

RN = Recém-nascidos

SIATs = Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos

SIEM = Sistema de Informação sobre Erros Inatos do Metabolismo

SINASC = Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SNC = Sistema Nervoso Central

SPSS = Statistical Package for Social Sciencies

SRC = Síndrome da Rubéola Congênita

SUS = Sistema Único de Saúde

US = Ultrassonografia

RESUMO

PREVALÊNCIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM MATERNIDADE DE ALTO RISCO

Malformações congênitas (MC) ou defeitos congênitos são termos utilizados para definir toda anomalia funcional ou estrutural que ocorra durante o desenvolvimento do feto, decorrente de fatores originados antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido. As MC afetam aproximadamente 3% dos recém-nascidos e causam cerca de 20% das mortes no período neonatal, configurando-se como a segunda causa de mortalidade infantil na maioria dos países latino-americanos. Aproximadamente 13% das malformações envolvem o sistema nervoso central (SNC), constituindo-se em um dos defeitos congênitos mais comuns. O objetivo da pesquisa foi estudar a epidemiologia das MC do SNC em conceptos nascidos em maternidade de alto risco do nordeste do Brasil, através de estudo caso-controle realizado entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, com dados do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Foram registrados 8.405 nascimentos, com taxa global de malformações de 2,2% na população estudada. Malformações do SNC foram diagnosticadas em 61 pacientes (32,6%), sendo os defeitos de fechamento do tubo neural e a hidrocefalia congênita as anomalias mais encontradas. Menor idade gestacional ($p=0,027$), história prévia de aborto espontâneo e/ou natimorto ($p=0,008$), história familiar de malformado ($p<0,001$) e consanguinidade parental ($p=0,028$) apresentaram associação com as malformações do SNC. Idade materna, doenças crônicas, exposição a drogas teratogênicas, tabagismo, uso de drogas ilícitas e álcool durante a gestação são fatores reconhecidamente associados às MC, mas que não tiveram significância estatística nesta pesquisa. Estudos epidemiológicos permitem identificar possíveis fatores associados às MC, provendo subsídios para planejamento de ações preventivas e de manejo das gestantes de alto risco, com impacto nos índices de mortalidade infantil por atuação no componente neonatal.

Palavras-chave: defeitos congênitos; sistema nervoso central, defeitos do tubo neural; epidemiologia; fatores de risco.

ABSTRACT

PREVALENCE OF BIRTH DEFECTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN HIGH RISK MATERNITY

Congenital malformations (CM) or birth defects are terms used to define all functional or structural anomalies that occur during fetal development due to factors originated by genetic or environmental, and also by unknown causes. The CM affect approximately 3% of newborns and causes about 20% of deaths in the neonatal period, being the second cause of mortality in most Latin American countries. Approximately 13% of malformations involve the central nervous system (CNS), becoming one of the most common congenital defects. The objective of this research was to investigate the epidemiology of CNS malformations in fetuses born in high-risk maternity in the northeastern of Brazil through case-control study conducted between January of 2010 and December of 2011 using data from the Collaborative Latin American Study of Congenital Malformations (ECLAMC). 8.405 births were registered. The rate of malformations was 2,2%. CNS malformations were diagnosed in 61 patients (32,6%). The most common were neural tube defects and congenital hydrocephalus. Neurological congenital malformations were associated with lower gestational age ($p = 0.027$), previous history of miscarriage and / or stillbirth ($p = 0.008$), family history of malformation ($p < 0.001$) and parental consanguinity ($p = 0.028$). Gestational age, chronic diseases, exposure to teratogenic drugs, smoking, use of illicit drugs and alcohol during pregnancy are factors usually associated with CM, but not statistically significant in this study. Epidemiological studies can identify possible factors associated with the genesis of the CM, providing subsidies for planning preventive actions and management of high risk pregnancies, aiming to reduce the infant mortality rates by intervention in neonatal component.

Key Words: birth defects; central nervous system; neural tube defects; epidemiology; risk factors.

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação intitulada "**Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central em Maternidade de Alto Risco**", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes - UNIT se insere na Linha de Pesquisa "Ambiente, Desenvolvimento e Saúde", área de atuação "Promoção de Saúde e Qualidade de Vida"¹.

Esta pesquisa é composta por cinco partes:

- Introdução, contextualizando o estudo;
- Fundamentação Teórica, onde são abordados os temas conceitos, classificação e epidemiologia das Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central; embriologia do Sistema Nervoso Central; etiologia e diagnóstico das Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central; ações preventivas;
- Método, que trata de todo o delineamento do estudo;
- Artigo, resultante do desenvolvimento do estudo;
- Conclusão, com as expectativas de contribuição deste trabalho.

¹Linha de Pesquisa do Mestrado em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes - UNIT, do site: http://ww3.unit.br/mestrados/saude_ambiente/pesquisa/linha-1-ambiente-desenvolvimento-e-saude/

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), defeitos congênitos, malformações congênitas (MC) e anomalias congênitas são termos utilizados para definir toda anomalia funcional ou estrutural que ocorra durante o desenvolvimento do feto, decorrente de fatores originados antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido, ainda que o defeito não seja aparente no recém-nascido (RN) e só venha manifestar-se mais tardiamente (HOROVITZ; LLERENA JR; MATTOS, 2005). Tais malformações podem ser únicas ou múltiplas, com maior ou menor significado clínico, e ocorrem em aproximadamente 2 a 3% dos nascidos vivos, sendo que este número dobra ao final do primeiro ano de vida, em virtude das malformações que são diagnosticadas após o nascimento (LEÃO; AGUIAR, 2010).

As MC, em especial àquelas que envolvem o sistema nervoso central (SNC), contribuem de forma expressiva com os índices de morbimortalidade na faixa etária pediátrica. Atualmente as MC são a principal causa de mortalidade infantil nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, o coeficiente de mortalidade infantil (CMI) em 2011 foi de 6.05 óbitos para cada 1000 nascimentos, sendo que as MC, deformidades e anomalias cromossômicas contribuíram com 20.8% das causas (HAMILTON et al., 2013). No Brasil, desde 2001, as MC tornaram-se a segunda causa de mortalidade infantil (LEÃO; AGUIAR, 2010).

A etiologia de cerca de 70% das MC permanecem desconhecidas (WLODARCZYK et al., 2011). A realização de estudos epidemiológicos e experimentais em animais, realizados ao longo das últimas décadas, tem sugerido que a interação entre fatores genéticos e ambientais seja possivelmente a base da etiologia de tais defeitos (ZHU, KARTIKO, FINNELL, 2009).

O impacto causado pelo nascimento de um conceito malformado não se restringe apenas à morbimortalidade. Os defeitos congênitos são responsáveis pela perda de uma alta proporção de anos potenciais de vida, inúmeras internações hospitalares e custos médicos altos, acrescentando a esse balanço as repercussões psicossociais que envolvem toda a família (HOROVITZ; LLERENA JR; MATTOS, 2005; LUQUETTI; KOIFMAN, 2011).

No Brasil, dados a respeito da ocorrência de MC em neonatos aparecem de maneira fragmentada ou subnotificados. A existência de um banco de dados em maternidade de alto risco em Sergipe, juntamente ao trabalho desenvolvido pelo Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), vem permitir a realização do trabalho proposto. Deve ser ressaltado que em Sergipe não há disponível um programa específico de vigilância epidemiológica para as MC, bem como não se conhece até o presente momento algum tipo de estudo que trate especificamente sobre as MC do SNC. Considera-se, ainda, que consiste num tema relevante à saúde pública, em especial na área materno-infantil, sendo possível a implementação de estratégias para a prevenção da ocorrência de tais anomalias.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Estudar a epidemiologia das malformações congênitas do Sistema Nervoso Central em maternidade de alto risco do Estado de Sergipe, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elencar os tipos de MC do SNC presentes no grupo de estudo;
- Descrever as variáveis sociodemográficas relacionadas às mães e aos pais dos RNs portadores de malformações neurológicas e dos respectivos controles;
- Caracterizar as condições da gestação e do parto dos conceptos malformados e dos controles;
- Verificar a associação entre fatores sociodemográficos e genéticos, bem como entre as condições da gestação e do parto à presença de MC do SNC;

3 CAPÍTULO I - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 CONCEITOS

A conceituação do termo "Malformação" é imprescindível quando se pretende avaliar sua incidência em um determinado serviço de saúde ou população. Entende-se malformação como defeito de um órgão ou região do corpo resultante de um processo anormal do desenvolvimento, podendo ser anatômico, estrutural ou funcional (HERRERA, 2004).

A OPAS define as MC como toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto, decorrente de fator originado antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido, ainda que o defeito não seja aparente no RN e só se manifeste mais tardiamente (HOROVITZ; LLERENA JR; MATTOS, 2005).

Merks (2003) classifica a natureza das anomalias de acordo com os erros ocorridos na morfogênese:

- Malformação: é um defeito morfológico de um órgão, de parte deste ou de região maior do corpo, resultante de alterações na organogênese.
- Interrupção: também chamado de ruptura, é um defeito estrutural de um órgão ou região maior do corpo, resultante de fatores externos de origens diversas, tais como mecânica, vascular, infecciosa.
- Deformação: consiste num defeito na forma ou na posição de parte do corpo, causado por força mecânica que atua por período prolongado, e em qualquer momento da gestação, resultante de fatores maternos ou fetais.
- Displasia: é resultante de alteração na histogênese de determinado tipo de tecido. Desse modo, o defeito envolve todos os sítios anatômicos onde o tecido está presente e, caso o tecido continue a crescer, os sintomas clínicos decorrentes da displasia podem persistir ou piorar.

As bridas amnióticas sobre os tecidos em desenvolvimento e as infecções congênitas exemplificam a interrupção. A causa mais frequentemente envolvida no processo de deformação é a constrição uterina, podendo causar o pé torto congênito, luxação congênita do quadril, craniossinostose. A acondroplasia, a

síndrome de Marfan, a neurofibromatose e a osteogênese imperfeita são patologias resultantes do processo de displasia (LEÃO; AGUIAR, 2010).

3.1.1 Anomalias maiores e menores

São consideradas anomalias maiores aquelas que prejudicam significativamente a função orgânica ou a expectativa de vida do paciente, trazendo importantes consequências médicas e/ou cirúrgicas, enquanto as anomalias menores são aquelas nas quais pode haver ou não a necessidade de tratamento, contudo sem consequências permanentes (CALIL; KREBS, 2011). Estas são importantes na medida em que podem contribuir para o reconhecimento de padrões de anomalias característicos de determinadas síndromes, em especial quando há presença de três ou mais anomalias menores (MERKS, 2003).

Todas as malformações do SNC são classificadas como maiores. Hemangiomas, artéria umbilical única, apêndices cutâneos são algumas das MC consideradas menores (ECLAMC, 2010).

3.1.2 Anomalias únicas e múltiplas

Um aspecto importante na avaliação morfológica de um conceito malformado consiste na determinação da MC como única ou múltipla. As anomalias únicas são mais comuns que as múltiplas e estão presentes em cerca de 3 a 4% dos recém-nascidos vivos. Quando a criança apresenta anomalias múltiplas, é necessário investigar se as diversas anomalias podem ser explicadas por uma anomalia única e inicial ou se foram decorrentes de fenômenos embriológicos distintos (LEÃO; AGUIAR, 2010).

Desse modo, RNs com MC associadas podem ser classificados entre aqueles com condições reconhecíveis (cromossômicas ou não cromossômicas) e aqueles sem condições reconhecíveis (STOLL et al., 2011). A Síndrome de Meckel-Gruber representa uma malformação letal autossômica recessiva que cursa com malformações múltiplas caracterizadas por encefalocele occipital, rins policísticos e polidactilia bilateral pós-axial (BOLINENI; NAGAMUTHU; NEELALA, 2013).

Stoll et al. (2011), avaliando mais de 400 mil nascimentos em um período de 30 anos, encontraram uma prevalência de Defeitos do Fechamento do Tubo Neural

(DFTN) de 10,9 para cada 10.000 nascimentos. Dentre os conceptos com DFTN, 20,4% tiveram outras malformações associadas, sendo as fissuras labiopalatinas, as malformações musculoesqueléticas, cardiovasculares e renais as mais comumente encontradas. Esses achados enfatizam a necessidade de uma ampla investigação diagnóstica em crianças com DFTN.

3.2 CLASSIFICAÇÃO DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A Classificação Internacional de Doenças - CID 10 - classifica as MC, deformidades e anomalias cromossômicas de acordo com o sistema fisiológico acometido: Sistema Nervoso; Sistema Circulatório; Sistema Digestivo; Sistema Respiratório; Sistema Genitourinário; Sistema Osteomuscular; Malformações de cabeça, face e pescoço; além das MC não classificadas em outra parte e anomalias cromossômicas (CID 10, 1994).

Waggoner e Dobyns (2006) propuseram uma abordagem abrangente para a classificação das MC do SNC, com base na sequência do desenvolvimento cerebral, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Classificação das Anomalias do SNC de acordo com a sequência do desenvolvimento cerebral

Defeitos do Tubo Neural
1. Defeitos do fechamento do tubo neural
Anencefalia
Craniorraquisquise
Mielomeningocele
Malformação de Chiari II
Espinha Bífida Oculta
Síndrome da Medula Presa
2. Defeitos estruturais do tubo neural
Malformação de Chiari I
Encefaloceles
Iniencefalia
Defeitos na Organogênese

1. Malformações do Prosencéfalo

Holoprosencefalia (alobar, semilobar, lobar)

Fusão inter-hemisférica central (sintelencefalia)

Arrinencefalia

Agenesia do Corpo Caloso

Lipoma do Corpo Caloso

Ausência do Septo Pelúcido

Displasia do Septo Óptico

Agenesia Pituitária

2. Malformações do Mesencéfalo e do Rombencéfalo

Brainstem-vermis malformation decussation (sinal do dente molar)

Rombencefalossinapse

Dandy-Walker

Hipoplasia Cerebelar (hemisférios, com ou sem hipoplasia do vermis)

Hipoplasia do Vermis Cerebelar

Hipoplasia do Tronco Cerebral

Hipoplasia da Ponte do Cerebelo

Malformações do Desenvolvimento Cortical

1. Malformações com proliferação anormal

Malformação com diminuição da proliferação

Microcefalia (Microcefalia Primária ou Vera)

Microcefalia com padrão giral simplificado

Microlissencefalia

Malformações com aumento da proliferação e displasia

Megalencefalia

Hemimegalencefalia

Displasia cortical focal com células em balão

2. Malformações com defeito de migração neuronal

2.1 Lissencefalias

Lissencefalia clássica com heterotopia da banda subcortical

Lissencefalia com agenesia do corpo caloso

Lissencefalia com hipoplasia cerebelar

Lissencefalia tipo 2 (Cobblestone Dysplasia)

2.2 Heterotopias

Heterotopia focal subependimal

Heterotopia periventricular bilateral nodular
Heterotopia periventricular bilateral laminar
Heterotopia subcortical focal

3. Malformações da Organização Cortical

Polimicrogria difusa bilateral
Polimicrogria frontal bilateral
Polimicrogria perisylviana bilateral
Polimicrogria parieto-occipital bilateral
Polimicrogria meso-occipital bilateral
Esquizencefalia

Fonte: WAGGONER; DOBYNS (2006)

Roessmann (1995) classifica as MC relacionadas ao SNC de acordo com o desenvolvimento embrionário:

- Defeitos do Fechamento do Tubo Neural (DFTN): anencefalia, grupo das mieloencefalocelos – encefalocele, mielomeningocele, meningocele e espinha bífida – e inencefalia.
- Defeitos da Vesícula Prosencefálica (DVPE): holoprosencefalia, agenesia do corpo caloso ou do septo pelúcido e arrinencefalia.
- Malformações do tronco e cerebelo (MTC): malformações de Arnold Chiari e Dandy-Walker.
- Falhas na Neurogênese (FN): macrocefalia, microcefalia e micropoligria.
- Hidrocefalia Congênita (HC): resultante da estenose congênita do aqueduto de Sylvius ou de causa indeterminada.

Os DFTN são um grupo de anomalias congênitas caracterizadas por defeitos nas estruturas da linha média dorsal, incluindo o tecido neural, músculo, osso e/ou a pele (ACOSTA; GUPTA, 2006). Este grupo apresenta uma incidência mundial entre 1,0 e 10,0 casos por mil nascimentos, sendo que a maioria pode ser categorizada como anencefalia (quando a falha no fechamento ocorre na região encefálica) ou como espinha bífida (se a falha de fechamento está presente na coluna vertebral) (AU; ASHLEY-KOCH; NORTHRUP, 2010). A espinha bífida pode se apresentar

como espinha bífida oculta, meningocele e mielomeningocele (BRONSTEEN; COMSTOCK, 2000).

Na anencefalia há ausência total ou parcial do encéfalo e da calota craniana, enquanto na espinha bífida oculta há uma falha de fusão de um ou mais arcos vertebrais posteriores, sem protrusão de meninges ou de tecido nervoso (BRONSTEEN; COMSTOCK, 2000). A mielomeningocele pode ser definida como uma protrusão da medula espinhal e das meninges através de um defeito nos arcos vertebrais, com exposição do tecido nervoso ao ambiente intrauterino (ADZICK, 2010).

A encefalocele também faz parte do espectro dos DFTN e consiste numa herniação através de falhas ósseas, cujo conteúdo pode incluir líquido cefalorraquidiano, estruturas meníngeas ou tecido cerebral, sendo geralmente coberta por pele íntegra e, em cerca de 75% dos casos, está localizada na região occipital (KIYMAZ et al., 2010).

A gravidade clínica dos DFTN é bastante variável, sendo letal antes ou logo após o nascimento, nos casos de anencefalia. Na espinha bífida aberta, cuja forma mais comum é a mielomeningocele, podem ocorrer diferentes graus de disfunção neurológica na dependência do nível da lesão. Hidrocefalia, deformidades vertebrais, malformações genitourinárias e gastrointestinais podem estar associadas (COPP, 2006).

A holoprosencefalia consiste numa malformação da continuidade dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo, em toda a totalidade ou parte da linha média, podendo ter diferentes fenótipos, na dependência de uma penetrância incompleta. Na sua forma clássica, está associada a alterações faciais, tais como hipotelorismo com probóscida ou órbita nasal única, ciclopia, fissura labiopalatina, incisivo central único. Na holoprosencefalia alobar, o prosencéfalo não se divide nos hemisférios direito e esquerdo, resultando na ausência da fissura interhemisférica, ventrículo único e tálamo e gânglios basais indivisíveis. Na semilobar, a fissura interhemisférica está presente posteriormente, porém há contiguidade entre os lobos frontal e parietal, bem como entre o tálamo e gânglios basais. Quando grande parte

dos hemisférios são separados, a holoprosencefalia é denominada de lobar (CALIL; KREBS, 2011; WAGGONER; DOBYNS, 2006).

A agenesia do corpo caloso consiste numa das malformações cerebrais mais comuns, sendo caracterizada pela ausência completa do corpo caloso, podendo haver também agenesia parcial ou hipoplasia. Malformações cerebrais como hidrocefalia, malformação de Dandy-Walker ou polimicrogiria podem associar-se à agenesia do corpo caloso (WAGGONER; DOBYNS, 2006).

As malformações de Chiari 1, 2 e 3 representam diferentes graus de herniação do conteúdo da fossa posterior no canal cervical, enquanto a malformação de Chiari 4 consiste em uma hipoplasia do cerebelo. A malformação de Chiari 1 é a mais comum, sendo caracterizada por um deslocamento das amígdalas cerebelares através do forame magno. No Chiari 2 há herniação das amígdalas e vermis cerebelares, de parte do quarto ventrículo e da porção inferior da medula oblonga para dentro do canal vertebral, estando associado em quase 100% dos casos a disrafismos da coluna vertebral - mielomeningocele e mielosele. A malformação de Chiari 3 é uma condição relativamente rara, com alta taxa de mortalidade precoce, caracterizada por uma herniação do cerebelo e do tronco cerebral em uma mielomeningocele cervical alta (CHIAPPARINI et al., 2011).

A malformação de Dandy-Walker caracteriza-se pelo alargamento da fossa posterior, hipoplasia do vermis e hemisférios cerebelares e dilatação cística do quarto ventrículo. A hidrocefalia está presente em 80% dos casos e outras malformações também podem estar associadas, tais como encefalocele occipital, agenesia do corpo caloso, esquizecefalia (SPENNATO et al., 2011).

Microcefalia é definida como perímetro cefálico menor que dois desvios padrão abaixo da média e pode resultar de diferentes distúrbios cerebrais, tais como malformações, distúrbios metabólicos, injúria hipóxico-isquêmica (WAGGONER; DOBYNS, 2006). A microcefalia vera ocorre quando as estruturas cerebrais são normais, podendo ser resultante de uma redução do número de células neuronais que se submeteram à divisão dentro da zona ventricular do tubo neural, com início precoce da diferenciação neuronal (COPP, 2006). Na macrocefalia ocorre o aumento de uma parte ou da totalidade do cérebro, possivelmente como resultado

de uma redução da apoptose durante a neurogênese (COPP, 2006). A micropoligiria é uma malformação cerebral heterogênea, caracterizada por vários giros pequenos separados por sulcos rasos, com uma córtex espessa e ventrículos alargados, podendo ser decorrente de infecção por citomegalovírus (WAGGONER; DOBYNS, 2006).

A HC caracteriza-se por um distúrbio da circulação liquórica, com acúmulo intraventricular do líquido cefalorraquidiano, resultando em dilatação ventricular progressiva, primária (congenita) ou secundária (adquirida), decorrente de hemorragia intracraniana, tumores cerebrais no período fetal e infecções (YAMASAKI et al., 2012). Clinicamente pode apresentar-se isolada ou associada a outros defeitos congênitos, como os DFTN e algumas síndromes dismórficas (CAVALCANTI, SALOMÃO, 2003).

3.3 EMBRIOLOGIA

A neurulação é definida como a formação do tubo neural, sendo este o processo que conduz ao desenvolvimento do cérebro e da medula espinhal. No embrião, a neurulação é visível quando a primeira placa neural plana, que é composto de ectoderma, dobra ao longo da linha média dorsal no sulco neural, o que ocorre por volta da terceira semana embrionária. Esse processo é seguido por fusão das arestas do sulco, o que resulta num tubo fechado, que é então coberto por uma camada de ectoderma cutâneo (ACOSTA; GUPTA, 2006). Nessa fase, por volta da sexta semana embrionária, o embrião já se torna visível através de métodos de imagem, porém ainda é muito pequeno (cinco milímetros) para qualquer estudo específico (FARIA; PETTERSEN, 2010).

O processo de neurulação ocorre em duas etapas sobrepostas, designado como primário e secundário. Na neurulação primária há a formação do tubo neural da região lombar alta até a região craniana (24 a 28 dias após concepção). Anormalidades em pontos específicos durante a neurulação primária leva a várias formas de disrafismo, como mielomeningocele, lipomielomeningocele, cistos epidermóides. A porção mais caudal do tubo neural é formado no processo neurulação secundária, que ocorre entre 28 a 48 dias após a concepção e em duas etapas: canalização e regressão (ACOSTA; GUPTA, 2006).

O tubo neural é preenchido por líquido e sua expansão e a formação das vesículas cerebrais podem ser observadas a partir de sete semanas de gestação (embrião de onze milímetros). Neste período, o pólo cefálico do tubo neural já exhibe três dilatações, correspondentes às vesículas encefálicas primárias - prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Posteriormente, na quarta semana de gestação, o prosencéfalo originará o telencéfalo e o diencéfalo, e, na semana gestacional seguinte, o rombencéfalo constituirá o metencéfalo e o mielencéfalo (LANGMAN, 1985).

O terceiro ventrículo origina-se da cavidade do diencéfalo (LANGMAN, 1985). A divisão do telencéfalo em dois hemisférios cerebrais leva a formação dos ventrículos laterais. A partir da nona semana os ventrículos laterais preenchidos pelo plexo coróide já podem ser visualizados e malformações da divisão do prosencéfalo (holoprosencefalia) podem ser diagnosticadas. Nesta idade, a coluna vertebral já pode ser completamente observada da região cervical à sacral. A calcificação da calota craniana inicia-se em pontos isolados na décima semana e por volta da décima segunda está completa em todo o contorno do crânio (FARIA; PETTERSEN, 2010).

O mielencéfalo dará origem à medula oblonga, enquanto que o metencéfalo irá formar dois componentes, o cerebelo e a ponte, sendo esta última a via de conexão entre o córtex cerebral e a medula espinhal e entre os córtices cerebral e cerebelar (LANGMAN, 1985). O cerebelo já pode ser visualizado a partir de onze semanas, mas somente a partir da décima terceira semana seu estudo pode ser feito com maior nitidez. Com dezesseis semanas, o crescimento do vérmis cerebelar progride e ocorre o estreitamento dessa comunicação, dando origem ao forame de Magendie (FARIA; PETTERSEN, 2010).

O mesencéfalo, vesícula encefálica mais primitiva, também é a que sofre menos alterações. A cavidade do mesencéfalo estreita-se, formando o aqueduto de Sylvius, canal que comunica o terceiro e quarto ventrículos. Além disso, neuroblastos presentes nas placas alares do mesencéfalo migram para o teto, formando quatro grandes grupos de neurônios pareados - colículos superior e inferior (MOORE; PERSAUDE, 2008). O colículo anterior funciona como centro de

reflexos visuais somáticos, enquanto que o posterior, como centro de reflexos auditivos (LANGMAN, 1985).

O corpo caloso e as estruturas anexas podem ser observados a partir de catorze semanas, no entanto, só entre a décima oitava e a décima nona semana irão completar a sua formação. Nos casos de agenesia do corpo caloso, a artéria pericalosa está ausente ou não segue o seu curso normal (FARIA; PETTERSEN, 2010).

Até vinte semanas de gestação a superfície cerebral é praticamente lisa, sendo que apenas alguns sulcos podem ser observados. Entretanto, com o crescimento, formam-se os sulcos e giros que permitem um aumento considerável da área de superfície do córtex cerebral, sem, contudo, requerer um grande aumento no tamanho do crânio (MOORE; PERSAUDE, 2008).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

As MC afetam aproximadamente 3% dos RNs, sendo que este número dobra ao fim do primeiro ano de vida em virtude das anomalias que são diagnosticadas após o nascimento (LEÃO; AGUIAR, 2010). Nos Estados Unidos, as MC, deformidades e anomalias cromossômicas constituem-se a principal causa de mortalidade infantil há mais de 20 anos e, em 2011, contribuiu com 20,8% destes óbitos (HAMILTON et al., 2013; PACHAJOA et al., 2011). Na Europa, a prevalência total de anomalias congênitas maiores entre os anos de 2003 e 2007 foi de 23,9 por mil nascimentos, sendo que 80% foram de nascidos vivos, 2,0% de natimortos ou mortes fetais com menos de 20 semanas de gestação e 17,6% de abortamentos após o diagnóstico pré-natal da MC (DOLK; LOANE; GARNE, 2010).

As MC compõem a segunda principal causa de óbito em crianças menores de um ano de idade na maioria dos países latino-americanos desde 2000. No Chile, apesar da queda significativa nos índices de mortalidade infantil, a mortalidade por MC manteve-se estável e 35% das crianças que morrem no primeiro ano de vida resultam de tais anomalias (HERRERA, 2004). Na Colômbia, a prevalência dos defeitos congênitos em diferentes cidades é estimada entre 2,18 e 3,2 para cada 100 nascimentos (PACHAJOA et al., 2011).

No Brasil, em virtude da implementação de políticas públicas de saúde, houve mudanças no perfil da mortalidade infantil desde a década de 90, com redução proporcional das causas infecciosas e parasitárias, bem como das causas respiratórias, passando a mortalidade neonatal, especialmente por causas perinatais e por malformações congênitas, a configurar-se como principal contribuinte para o CMI (SANTOS et al., 2010). Em um estudo realizado por Herrera e Cifuentes (2011) envolvendo nove países do continente sul americano, a taxa global de malformação variou de 1,4% no Equador até 4,2% no Brasil, sendo este país, juntamente com o Chile, aqueles que apresentaram as maiores taxas de malformados, tanto entre os nascidos vivos como entre os natimortos.

As MC do SNC são de grande importância, tanto pela sua expressiva incidência, como também pela sua contribuição como causa de morbimortalidade na faixa etária pediátrica. Aproximadamente 13% das malformações envolvem o SNC, constituindo-se em um dos defeitos congênitos mais comuns, após as cardiopatias congênitas (NORONHA et al., 2000; WLODARCZYK et al., 2011; ZHU, KARTIKO, FINNELL, 2009).

Na Europa, os defeitos cardíacos são os mais frequentes do subgrupo das MC não cromossômicas, seguidos por defeitos nos membros, anomalias do sistema urinário e os defeitos do sistema nervoso, este contribuindo com 2,3 casos para cada mil nascimentos (DOLK; LOANE; GARNE, 2010).

No Brasil, os dados do DATASUS mostram que as malformações do sistema osteomuscular, seguidas pelas do sistema nervoso, são as mais frequentes (BRASIL, 2011a), porém esse perfil pode variar. Costa, Gama e Leal (2006), em estudo realizado no Rio de Janeiro, encontraram uma prevalência de 1,7% de MC ao nascimento, sendo que aquelas relacionadas ao DFTN foram as mais frequentes. Pimenta, Calil e Krebs (2010) observaram que 6% dos RNs vivos, nascidos entre julho de 2007 e julho de 2008 em maternidade da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), eram portadores de alguma MC, as neurológicas como as mais frequentes (33,3% dos casos).

A incidência mundial dos DFTN varia de 1,0 a 10,0 casos por 1.000 nascimentos, com frequências similares entre as suas duas maiores categorias:

anencefalia e espinha bífida (AU; ASHLEY-KOCH; NORTHRUP, 2010). Apesar do decréscimo importante no número de casos após a implementação da fortificação das farinhas de trigo e da suplementação de ácido fólico em mulheres em idade fértil, os DTNs ainda constituem-se na mais importante malformação do SNC (CORTÉS et al., 2012; ZHU, KARTIKO, FINNELL, 2009).

A HC, malformação geralmente diagnosticada no pré-natal, tem prevalência global relatada de 4,65 casos por 10.000 nascimentos, estando frequentemente associada a outras malformações maiores e anomalias cromossômicas (GARNE et al., 2010). No Brasil, a literatura descreve taxas de 22,3 casos por 10.000 nascimentos, as quais são significativamente superiores às encontradas em outros países latino-americanos (HERRERA; CIFUENTES, 2011).

3.5 ETIOLOGIA

As MC do SNC, assim como os demais defeitos congênitos, geralmente decorrem de uma combinação de fatores genéticos e ambientais (ZHU, KARTIKO, FINNELL, 2009). Segundo Kalter e Warkany (1983), as causas genéticas parecem ser responsáveis por 15 a 20% desses defeitos, os fatores ambientais são reconhecidamente responsáveis por 7% dos casos, a etiologia multifatorial abrange 20% dos casos, porém, em mais de 50% dos casos a causa permanece desconhecida.

3.5.1 Causas Genéticas

O ser humano possui diferentes genes no interior de suas células e pode haver alterações nesses genes, de forma isolada ou em um conjunto deles, classificando-se em:

3.5.1.1 Distúrbios Cromossômicos

Podem decorrer da ausência de cromossomos inteiros ou de apenas segmentos deles, duplicação de segmentos, troca de segmentos, entre outros tipos de alterações (CARAKUSHANSKY, 2001a). Os distúrbios cromossômicos são bastante comuns, afetando cerca de 7 por 1.000 nascidos vivos, sendo também causa de metade dos abortamentos espontâneos ocorridos no primeiro trimestre (THOMPSON; McINNES; WILLARD, 1993).

Algumas cromossomopatias têm em seu quadro clínico diversas alterações no SNC. A Síndrome de Edwards, também denominada de Trissomia do 18, representa a segunda trissomia mais frequente em seres humanos. O quadro clínico é amplo, com retardo do crescimento intra-uterino, alterações de crânio, face, tórax e abdômen, alterações de extremidades, com mãos caracteristicamente fechadas e com sobreposição do 2º sobre o 3º e do 5º sobre o 4º quirodáctilo e pés com o calcâneo proeminente, além de malformações cardiovasculares, do trato gastrointestinal, urogenital (ROSA et al., 2013a; SUGAYAMA; KIM, 2001). As malformações do SNC são encontradas em 30% dos casos e incluem hipoplasia do cerebelo, heterotopias de células granulares da substância branca cerebelar e anomalias do corpo caloso (SUGAYAMA; KIM, 2001). Rosa et al. (2013b) avaliaram a associação da trissomia do 18 e DFTN em um coorte de 50 pacientes ao longo de 33 anos, e nessa análise encontraram uma frequência mais elevada desta malformação em relação à população em geral, sugerindo que se faça parte do espectro clínico da Síndrome de Edwards.

A Síndrome de Patau ou Trissomia 13 também apresenta malformações neurológicas em seu espectro clínico. Em cerca de 70% dos casos observa-se holoprosencefalia, estando frequentemente associada à arrinencefalia (SUGAYAMA; KIM, 2001). A tríade característica da síndrome consiste na presença de microftalmia, lábio leporino, fenda palatina e polidactilia, ocorrendo, igualmente, malformações craniofaciais, como microcefalia, renais, urogenitais, cardíacas, gastrintestinais e de extremidades (PETRY et al, 2013; SUGAYAMA; KIM, 2001).

3.5.1.2 Distúrbios Monogênicos

Os distúrbios monogênicos são originados por alteração de genes isolados e se transmitem através dos princípios clássicos da herança mendeliana (CARAKUSHANSKY, 2001a).

Um dos distúrbios monogênicos mais comuns na infância é a Neurofibromatose tipo I (NF1), ou doença de von Recklinghausen, caracterizada pela presença de manchas café-com-leite, efélides e neurofibromas. As alterações do SNC envolvem uma arquitetura cortical desordenada, com orientação aleatória dos neurônios, neurônios heterotópicos focais, proliferação de células gliais e

hiperplasia da gliose. Macrocefalia é outra característica comum em crianças com NF 1 (GUTMANN et al., 2012).

3.5.1.3 Distúrbios Mitocondriais

São originados por uma alteração no pequeno cromossomo mitocondrial, localizado no citoplasma. A herança dos genes mitocondriais decorre de transmissão estritamente materna, porque a mitocôndria é transmitida de uma geração a outra somente através dos óvulos maternos, onde se encontram em abundância (CARAKUSHANSKY, 2001b).

3.5.2 Causas Ambientais

Os agentes teratogênicos podem ser definidos como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz alteração na estrutura ou função da descendência, podendo ter como resultado não só a MC, mas também abortamento, retardo de crescimento intrauterino, ou deficiência mental (DICK, 1989). Cada agente teratogênico tem seu mecanismo patogênico específico e sua ação também depende de alguns fatores, tais como a época em que a gestante foi exposta e o consequente estágio do desenvolvimento em que o conceito se encontrava, o genótipo materno-fetal e a relação dose-efeito (TORALLES et al., 2009). O período mais crítico para a ação de um agente teratogênico ocorre quando a divisão celular, diferenciação e morfogênese estão em seu ponto máximo (THOMPSON; McINNIS; WILLARD, 1993).

Os teratógenos envolvidos podem ser:

3.5.2.1 Substâncias Químicas

Diversas substâncias químicas, incluindo fármacos e drogas de uso social e ilícitas, possuem risco teratogênico em humanos.

A talidomida constituiu-se no primeiro medicamento com evidência de teratogenicidade em seres humanos. Com suas diversas indicações terapêuticas à época do seu lançamento, chegou a ser descrita como o melhor medicamento antiemético para gestantes e lactantes. As malformações maiores da embriopatia

por talidomida incluem focomelia ou amelia, defeitos cardíacos congênitos, atresia duodenal, anotia ou outras malformações da orelha. A partir do reconhecimento dos efeitos teratogênicos da talidomida, iniciou-se uma nova era para os estudos de teratologia experimental. Além disto, houve mudanças na legislação, objetivando uma regulação mais eficaz dos medicamentos. A partir daí, muitos países começaram a desenvolver sistemas nacionais ou regionais para monitorar a ocorrência de defeitos congênitos (BORGES; GUERRA; AARESTRUP, 2005; LANCASTER, 2011).

Atualmente, a talidomida é produzida no Brasil somente por um laboratório, sob supervisão do Ministério da Saúde, sendo anualmente distribuídos cerca de 4 milhões de comprimidos, em geral para o tratamento do eritema nodoso da hanseníase. Apesar de, no período de 2000 a 2008, terem sido identificados 109 casos do fenótipo da embriopatia por talidomida em 352.037 nascimentos, apenas a partir de 2011 uma legislação mais rigorosa foi implantada para a dispensação desta droga (VIANNA et al., 2011).

No quadro 2 são descritas diferentes substâncias químicas com ação teratogênica.

Quadro 2. Agentes químicos teratogênicos

Ácido Valpróico	Fenitoína
Antiinflamatórios não-esteróides	Hormônios Androgênicos
Alquilantes (ciclofosfamida, bussulfan)	Isotretinoína, Etreinato
Anticoagulantes cumarínicos	Lítio
Aminopterina, metotrexate	Mercúrio Orgânico
Bifenis policlorinados	Misoprostol
Captopril, enalapril	Metimazol
Carbamazepina	Propiltiouracil
Chumbo	Talidomida
Cocaína	Tetraciclina e derivados
Etanol	Trimetadiona

Fonte: SCHÜLER-FACCINI; SANSEVERINO; PERES (2001)

Dentre os agentes químicos mencionados acima, alguns estão relacionados à ocorrência de malformações do SNC:

a) Anticonvulsivantes

O ácido valpróico é uma droga usada há mais de 30 anos como anticonvulsivante e tem seu efeito teratogênico amplamente reconhecido. A exposição materna a monoterapia com o ácido valpróico no primeiro trimestre da gestação está associada a um aumento significativo do risco para a ocorrência de diversas malformações, tais como espinha bífida, defeito do septo atrial, fenda palatina, hipospádia, polidactilia e craniossinostose (JENTINK et al., 2010).

Werler et al. (2011), em estudo caso-controle baseado em dados do National Birth Defects Prevention Study (NBDPS), envolvendo gestantes expostas a diferentes drogas anticonvulsivantes, evidenciaram forte relação entre o uso de alguns anticonvulsivantes específicos usados no primeiro trimestre da gestação e a ocorrência de defeitos congênitos específicos. A carbamazepina foi a droga mais comumente usada, seguida pelo ácido valpróico, fenitoína e fenobarbital. Gestantes expostas ao ácido valpróico tiveram 9,7 vezes mais chances de ter um filho com DFTN e 4,4 vezes mais chances de ter um filho com fissura oral. O uso da carbamazepina foi associado a um maior risco para ocorrência de DFTN. Neste estudo, não foi evidenciado associação entre a fenitoína e alguma malformação maior específica, tais como DFTN, cardiopatias congênitas, fissuras orais ou hipospádia.

b) Misoprostol

O misoprostol é um análogo da prostaglandina E_1 aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento e prevenção de úlceras gástricas relacionadas ao uso de antiinflamatórios não-hormonais. Por sua ação no tônus uterino e na maturação da cérvix uterina, também é utilizada na prevenção da hemorragia pós-parto, no tratamento de aborto espontâneo incompleto, no tratamento da morte fetal intrauterina no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, na maturação cervical antes do abortamento cirúrgico, no aborto no segundo trimestre da gravidez, apesar de não ser aprovada para tais indicações nos Estados Unidos (GOLDBERG; GREENBERG; DARNEY, 2001).

No Brasil, a resolução de número 36 de 03/06/2008, publicado no Diário Oficial da União (DOU) em 09/06/2008 (BRASIL, 2008), dispõe sobre o Regulamento Técnico para Funcionamento dos Serviços de Atenção Obstétrica e Neonatal e estabelece que os serviços que realizam assistência ao parto normal e cirúrgico, independente de sua complexidade, devem ter disponível o misoprostol para uso obstétrico, sendo seu uso restrito para interrupção da gravidez a termo ou próximas ao termo, na indução do parto com feto morto retido e em casos de aborto permitido por lei antes da 30^a semana de gravidez (BRASIL, 2011b).

Apesar de ser um medicamento de uso hospitalar restrito, o misoprostol é usado para o aborto ilegal no Brasil e, quando usado no primeiro trimestre da gravidez, além do abortamento, o seu uso pode resultar em malformações no concepto, dentre as quais hidrocefalia, mielomeningocele, defeitos de redução de membros e a sequência de Möebius, condição clínica caracterizada por paralisia dos nervos cranianos, como comprometimento ocular ou facial uni ou bilateral, frequentemente associada a malformações musculares e ósseas em membros superiores e inferiores (OPALEYE et al., 2010).

Gonzalez et al. (1998) publicaram um estudo envolvendo 42 crianças do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP expostas ao misoprostol no primeiro trimestre da gravidez. Neste estudo o fenótipo encontrado com mais frequência foi equinovaro associado à paralisia dos nervos cranianos, principalmente os pares V, VI e VII. Também foram evidenciados hidrocefalia, microcefalia, artrogripose, defeitos das extremidades, com ausência de um ou mais dedos das mãos ou dos pés.

c) Cocaína

A cocaína é derivada de uma planta nativa da América do Sul denominada *Erythroxylum coca* e já foi utilizada na medicina como anestésico local e como vasoconstrictor. Atualmente, uma das formas mais utilizadas é o crack, obtida a partir de um processo de aquecimento da cocaína com bicarbonato de sódio e água, com posterior decantação, sendo a parte sólida resultante desse processo, a pedra de crack (CAIN; BORNICK; WHITEMAN, 2013).

Estudos com modelos animais e o uso de cocaína têm demonstrado que esta droga atravessa facilmente a barreira placentária e a barreira hematoencefálica, podendo levar a efeitos teratogênicos significantes, especialmente através da interferência em neurotransmissores monoaminérgicos (dopamina, serotonina e noradrenalina), afetando o desenvolvimento cortical neuronal (BEHNKE; SMITH, 2013).

O uso de cocaína durante a gravidez aumenta o risco para diversos eventos, tais como abortamento, parto prematuro, crises hipertensivas, infarto miocárdico, descolamento prematuro da placenta. Um aumento do risco para ocorrência de MC, particularmente do SNC e cardíacas, e de baixo peso ao nascimento também são relatados (CAIN; BORNICK; WHITEMAN, 2013).

d) Etanol

Neonatos expostos ao etanol por ingestão materna durante a gravidez podem desenvolver um amplo espectro de alterações físicas, cognitivas e comportamentais. A ocorrência dos variados fenótipos está diretamente relacionada aos diferentes graus de danos durante o desenvolvimento fetal, tendo como variáveis importantes o tempo e o grau de exposição materna ao etanol, bem como fatores maternos e genéticos (CHUDLEY et al., 2005; ISMAIL et al., 2010)

A clássica Síndrome Fetal Alcoólica (FAS) inclui microcefalia, dismorfias faciais, como fissuras palpebrais pequenas, nariz pequeno e antevertido, filtro nasal hipoplásico, lábios superiores finos, além de retardo de crescimento pré e pós-natal e atraso neurocognitivo (MEMO et al., 2013).

Em virtude da dificuldade das mães em relatar e quantificar o consumo de álcool durante a gestação, muitos estudos buscam métodos de rastreamento mais efetivos, em especial através da dosagem de diferentes marcadores que indiquem a ingestão de etanol durante a gestação, objetivando prevenir os danos ao feto causados por esta substância (ISMAIL, 2010). Memo et al. (2013) avaliaram novos marcadores para neonatos com risco para a FAS, obtidos através da dosagem de metabólitos não-oxidativos do etanol no mecônio, tais como os ésteres etílicos de ácidos, permitindo o diagnóstico e intervenção precoces.

e) Isotretinoína

A isotretinoína oral foi introduzida nos Estados Unidos em 1982 e no Canadá, em 1983, indicada para formas graves de acne. Outras indicações *off-label* incluem o tratamento da foliculite por gram-negativo, pioderma facial, forma cutânea do lúpus, psoríase, líquen plano generalizado (CHOI; KOREN; NULMAN, 2013).

Hoje, os retinóides sistêmicos, em especial a isotretinoína, são os mais potentes teratógenos conhecidos em humanos, com alterações no conceito, envolvendo anomalias craniofaciais, do SNC, cardiovasculares, hepáticas e tímica (SCHÜLER-FACCINI; SANSEVERINO; PERES, 2001). Lammer et al. (1985) estudaram a teratogenicidade humana da isotretinoína. Avaliaram 154 gestantes com exposição fetal a essa droga, e, como desfecho, observaram 95 casos de aborto eletivo, 26 conceptos sem malformações maiores, 12 casos de aborto espontâneo e 26 crianças com malformações maiores. A exposição à isotretinoína foi associada a um aumento do risco relativo para ocorrência de um grupo de malformações, sendo as malformações do SNC as de maior frequência.

No Brasil, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo de Diretrizes Terapêuticas - Acne Grave (BRASIL, 2010), no qual estabelece as indicações para o uso da isotretinoína nas mulheres com risco potencial de gravidez, recomendando o início do tratamento no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual regular e que se use dois métodos contraceptivos diferentes dois meses antes e até um mês após o final do tratamento, além da realização de testes sorológicos de gravidez antes, mensalmente e até cinco semanas após a última administração do medicamento.

f) Agentes Antineoplásicos

A quimioterapia pode envolver diferentes tipos de drogas que interferem na divisão celular e têm ação teratogênica, em especial durante a organogênese. No primeiro trimestre da gravidez, a quimioterapia pode levar à morte do embrião ou a MC graves. Meningocele, anencefalia e hipoplasia cerebral são descritas como malformações do SNC decorrentes da quimioterapia. Malformações de face, cardíacas, renais, oftalmológicas e defeitos de membros também podem ocorrer (SCHÜLER-FACCINI; SANSEVERINO; PERES, 2001).

g) Nicotina

A nicotina constitui-se em uma das mais de 4000 substâncias presentes no cigarro na qual o feto é exposto. É encontrada em concentrações elevadas na placenta, no líquido amniótico e no plasma dos conceptos, tendo significativo efeito deletério no desenvolvimento cerebral. O cianeto e o cádmio, também presentes no cigarro, contribuem para sua toxicidade (BEHNKE; SMITH, 2013).

A exposição fetal ao tabaco é reconhecida como um fator de risco para ocorrência de baixo peso, restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro, fissura labiopalatina, além de alterações neurocomportamentais, como déficit de atenção e hiperatividade (BEHNKE; SMITH, 2013; KO et al., 2013; SHAW et al., 2009). Todavia, diversos estudos têm resultados diferentes em relação ao tabagismo e sua associação com DFTN.

Shaw et al. (2009), através da dosagem sérica de cotinina, um metabólito da nicotina, no segundo trimestre da gestação em gestantes com diagnóstico de DFTN e em gestantes sem conceptos malformados, observaram que a exposição ao tabagismo associou-se a uma redução no risco de ocorrência de DFTN. Suarez et al. (2011), em um estudo de base populacional envolvendo casos e controles do NBDPS, descrevem o fumo passivo com fator de risco para DFTN, porém não encontraram essa associação entre as tabagistas.

A exposição passiva ao fumo também foi um dos fatores de risco para ocorrência de DFTN em um estudo caso-controle, de base hospitalar, conduzido por Wang et al. (2013), na China. Suarez et al. (2008) encontraram que tanto o tabagismo materno quanto o fumo passivo aumentaram o risco de ocorrência de DFTN, sendo que esse efeito foi independente de outros fatores, tais como ingestão de álcool e uso de ácido fólico. Também houve uma relação direta com a quantidade de cigarros consumidos pela gestante e um maior risco para gerar um conceito com DFTN.

h) Agentes Ambientais

O metilmercúrio ou mercúrio orgânico é um dos agentes ambientais de maior risco teratogênico para o ser humano, sendo conhecido pela tragédia de Minamata,

no Japão (LANCASTER, 2011). Estudo de base populacional caso-controle, realizado na China por Jin et al. (2013), avaliaram a exposição pré-natal ao metilmercúrio, ao chumbo, ao cádmio e ao arsênio através da dosagem desses metais na placenta. Níveis placentários elevados de metilmercúrio foram associados a um risco elevado de DFTN na população estudada, no entanto nenhuma associação foi encontrada entre os níveis de chumbo e DFTN.

Padula et al. (2013), em estudo caso-controle realizado na Califórnia, observaram que a alta exposição a poluentes ambientais - monóxido de carbono, óxido de nitrogênio e dióxido de nitrogênio - e uma baixa exposição ao ozônio durante os primeiros dois meses de gestação associaram-se a um aumento na chance de ocorrência de DFTN (Espinha Bífida e Anencefalia) na população estudada.

3.5.2.2 Agentes Biológicos

A rubéola constitui-se ainda numa das principais infecções maternas que atua como um importante fator teratogênico, apesar da possibilidade de vacinação na fase pré-conceptual. A infecção pelo vírus da rubéola em crianças e adultos apresenta-se geralmente como uma doença exantemática leve, porém em gestantes, principalmente durante as primeiras 16 semanas, pode resultar em abortamento, em natimorto ou em conceitos com MC (CDC, 2013). A Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) envolve um amplo espectro de defeitos congênitos, tendo como tríade característica surdez, catarata e malformações cardíacas (persistência do canal arterial, estenose da artéria pulmonar), também podendo ocorrer microcefalia, alterações ósseas e retardo mental (OSTER; RIEHLE-COLARUSSO; CORREA, 2010; RAMOS; BEHERING; COSTA, 2010).

A toxoplasmose também pode ser transmitida verticalmente para o feto, levando a alterações neurológicas e oculares, bem como anomalias cardíacas e neurológicas. A incidência anual global da toxoplasmose congênita é estimada em 190.100 casos, com taxas mais elevadas nos países da América do Sul, em alguns países do Oriente Médio e de baixa renda. (TORGERSON; MASTROIACOVO, 2013). Os achados ultrassonográficos do pré-natal incluem calcificações

intracranianas, microcefalia, hidrocefalia, ascite, hepatoesplenomegalia, importante restrição do crescimento intrauterino (PAQUET; YUDIN, 2013). Há um amplo espectro clínico na toxoplasmose congênita, com casos assintomáticos ou oligossintomáticos, até síndromes completas com alterações neurológicas, como hidrocefalia e calcificações intracranianas, coriorretinite e hepatoesplenomegalia (INAGAKI et al., 2012).

A Sífilis Congênita ocorre como resultado da disseminação hematogênica via transplacentária do *Treponema pallidum* pela gestante infectada não tratada ou inadequadamente tratada para o seu conceito. Aborto espontâneo, natimorto ou morte perinatal são desfechos possíveis da sífilis congênita (BRASIL, 2006). Apesar de mais de 50% dos conceitos infectados serem assintomáticos ao nascimento, os sintomas podem surgir nos primeiros três meses, com lesões cutaneomucosas, ósseas, hepatoesplenomegalia, meningite e neurosífilis na Sífilis Congênita Precoce (até 02 anos de vida), e surdez, ceratite e deformidades dentárias na Sífilis Congênita Tardia (após o 2º ano de vida) (WALKER; WALKER, 2007).

O citomegalovírus (CMV) é outro agente biológico com efeito teratogênico, podendo levar à infecção congênita, tanto na infecção primária materna (taxa de transmissão vertical de 40 a 50%), como na infecção secundária (taxa de transmissão vertical de 0,5 a 2%). As crianças sintomáticas ao nascimento podem apresentar restrição do crescimento intrauterino, microcefalia, calcificações cerebrais, em geral periventriculares, além de coriorretinite, alterações hepáticas, anemia, trombocitopenia (RAMOS; BHERING; COSTA, 2010).

A infecção primária pelo vírus Herpes Simples (HSV) na gestante conduz, através da transmissão via transplacentária, a consequências graves, tais como aborto, morte fetal e MC. Os achados clínicos podem envolver múltiplos órgãos, caracterizando-se por lesões de pele e oculares, além de um quadro de encefalite, com sequelas graves, como cegueira e microcefalia (SAUERBREI; WUTZLER, 2007).

3.5.2.3 Agentes Físicos

Dentre os agentes físicos, os mais conhecidos são a radiação e a hipertermia.

No ser humano, estima-se que a incidência geral de malformações para fetos expostos à radiação durante os primeiros quatro meses de gestação seja em torno de 0 a 1 caso por 1.000 irradiados por 1 rad, podendo levar a retardo mental, microcefalia e retardo de crescimento intrauterino (SCHÜLER-FACCINI; SANSEVERINO; PERES, 2001).

Existem poucos estudos sobre a associação entre hipertermia materna durante a gestação e a ocorrência de aborto espontâneo ou MC. A hipótese de que a hipertermia materna pudesse causar DFTN foi inicialmente testado em embriões humanos no Japão (LANCASTER, 2011), entretanto ainda não há um consenso sobre os efeitos da hipertermia em humanos. Moretti et al. (2009) realizaram revisão sistemática na qual a hipertermia ocorrida em fases iniciais da gestação estaria associada a um maior risco para a ocorrência de DFTN.

3.5.2.4 Fatores Maternos

a) Doenças Crônicas Maternas

Dentre as doenças crônicas maternas, observa-se que há um maior risco para malformação entre as mães asmáticas, hipertensas, com hipotireoidismo e diabéticas (ORDÓÑEZ et al., 2003). MC do SNC, tais como síndrome de regressão caudal, anencefalia, microcefalia, holoprosencefalia e DFTN, têm uma prevalência dez vezes maior nas pacientes com *Diabetes mellitus* comparados com a população em geral (HERRERA, 2004). Nessas mães também são mais comuns as malformações cardíacas e de grandes vasos, renais e ósseas (ORDÓÑEZ et al., 2003). O diabetes materno também contribui para a ocorrência de malformações vertebrais congênitas, que podem representar um achado isolado ou ocorrer em associação com outras malformações renais, cardíacas ou da coluna vertebral, ou ainda fazer parte de uma síndrome genética, tais como a síndrome de Klippel-Feil e síndrome de Alagille (GIAMPIETRO et al., 2013).

A obesidade materna está associada a um maior risco de MC, tais como DFTN, cardiopatias congênitas e fissuras orais. Apesar de este risco ser pequeno, diante da epidemia da obesidade em curso, esse fator deve ser considerado (BLOMBERG; K'ALLÉN, 2010). McMahon et al. (2013) avaliaram a obesidade como fator de risco para ocorrência de DFTN. Os resultados evidenciaram que mulheres

obesas - Índice de Massa Corporal ≥ 30 - têm duas vezes mais chances de ter uma gravidez com DFTN, em relação às mulheres com peso normal.

b) Fatores Nutricionais Maternos

A dieta materna desempenha um papel importante na etiologia de alguns defeitos congênitos, em especial os DFTN. Sotres-Alvarez et al. (2013), em estudo caso-controle realizado com gestantes americanas participantes do NBDPS, observaram que mulheres que não fizeram uso de suplementação de ácido fólico e tiveram uma dieta adequada tiveram menos chance de ter um filho com DFTN em relação às que tiveram uma dieta inadequada. Porém, entre aquelas gestantes que usaram suplementação de ácido fólico, não houve diferenças na incidência de DFTN entre os diferentes padrões dietéticos categorizados na pesquisa.

Nos início dos anos 90, um estudo clínico randomizado duplo-cego - The Medical Research Control (MRC) Vitamin Study -, realizado em 33 centros de 7 países diferentes, avaliou a suplementação com 4 mg de ácido fólico em mulheres com alto risco para uma gestação com DFTN, devido à ocorrência de gestação anterior com conceito afetado. O uso de ácido fólico nesse grupo de gestantes teve um efeito protetor para recorrência de DFTN (MRC, 1991). A partir desse estudo, recomendou-se que todas as mulheres que estivessem planejando engravidar deveriam consumir 0.4 mg de ácido fólico diariamente e aquelas com alto risco para gerar um conceito com DFTN deveriam receber 4-5 mg ao dia. Posteriormente, os EUA tornaram obrigatória a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico, logo depois se estendendo para o Canadá, América do Sul, África do Sul, Austrália e outros países (COPP; STANIER; GREENE, 2013).

Como resultado dessas medidas, evidenciou-se um decréscimo de cerca de 23% nos casos de espinha bífida nos Estados Unidos, entre os anos de 1995-1996 e 2003-2004, demonstrando os efeitos benéficos da suplementação com ácido fólico (CDC, 2009). No Chile, durante o período pré-fortificação (1999-2000), a taxa de DFTN foi de 17.1/10.000 nascimentos, sendo que essa taxa caiu para 8.6/10.000 nascimentos durante o período pós-fortificação (2001-2009), que se traduz em uma redução de 50% para todos os DFTN - anencefalia, espinha bífida e encefalocele (CORTÉS et al., 2012).

Apesar da significativa redução da prevalência após a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico, os DFTN ainda configuram-se como uma MC do SNC de grande importância, sugerindo que outros fatores, além da deficiência materna de ácido fólico, estejam envolvidos na etiologia destas malformações (AU; ASHLEY-KOCH; NORTHRUP, 2010).

c) Idade Materna

Os extremos etários em gestantes constituem-se em fatores de risco para a ocorrência de MC.

Mães adolescentes foram responsáveis por 6,4% dos nascimentos ocorridos em 2009 nos Estados Unidos (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2010). No Brasil, dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a) demonstram que 1 em cada 5 nascimentos decorre de gravidez na adolescência.

A proporção de gestantes com idade acima dos 35 anos tem sido cada vez maior. Nos Estados Unidos, essa proporção aumentou cerca de oito vezes entre os anos de 1970 e 2006. Em 2009, a taxa de natalidade nos Estados Unidos diminuiu em todos os grupos etários abaixo de 40 anos, porém continuou a aumentar em mulheres com idades entre 40-44 e manteve-se inalterada em mulheres com idades entre 45 e mais anos, tendência esta semelhante àquela ocorrida na Europa. A idade materna avançada estaria relacionada a diferentes desfechos, tais como prematuridade, macrossomia fetal, natimorto (KENNY et al., 2013).

Com base em dados obtidos através do NBDPS, Gill et al. (2012) evidenciaram uma associação entre mães adolescentes (≤ 19 anos) e a ocorrência de gastrosquise, síndrome da banda amniótica e, talvez, com retorno venoso pulmonar anômalo, enquanto que alguns defeitos do septo atrial e ventricular, tetralogia de Fallot, atresia de esôfago, craniossinostose e hipospádia estiveram associadas a mães com idade acima de 40 anos.

Uma meta-análise com dados de 33 estudos investigou a associação entre idade materna e DFTN. Os resultados sugerem que há uma associação entre alguns DFTN e a idade materna avançada, sendo esta a associação mais expressiva para espinha bífida em relação à anencefalia. A ocorrência de espinha bífida também

parece estar relacionada com genitoras mais jovens (≤ 19 anos) (VIEIRA; TAUCHER, 2005).

Anomalias de origem cromossômica também são mais frequentes em mulheres com idade avançada. O risco de uma gestante com mais de 40 anos ter um filho com síndrome de Down é de 1 em 52 nascimentos, enquanto que o de uma gestante com idade entre 20 e 29 anos é de 1 em 1.350 nascimentos (HERRERA, 2004).

Não só a idade materna avançada, mas uma maior idade paterna (pelo menos acima de 40 anos) também está associada a uma menor fertilidade, um aumento de complicações associadas à gravidez, tais como aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, distúrbios hemorrágicos útero-placentários, parto prematuro. Desordens cromossômicas recessivas ligada ao X e autossômica dominante também têm sido associadas à idade paterna avançada (SARTORIUS; NIESCHLAG, 2010).

3.5.3 Causas Multifatoriais

São decorrentes da associação de causas genéticas e ambientais. Dados epidemiológicos e experimentais têm demonstrado a importância desta associação na determinação da expressão fenotípica de diversas anomalias congênitas, como, por exemplo, os DFTN, nos quais há efeitos de múltiplos fatores ambientais interagindo com componentes genéticos (ZHU; KARTIKO; FINNELL, 2009).

3.6 DIAGNÓSTICO

Para que se possa identificar e estabelecer tratamentos viáveis, bem como buscar outras anomalias associadas e identificar o risco de recorrência em futuras gestações, é imprescindível que se faça uma abordagem diagnóstica adequada. O diagnóstico da criança com MC baseia-se em uma anamnese e exame físico minuciosos e a solicitação de exames complementares, objetivando o diagnóstico definitivo (LEÃO; AGUIAR, 2010).

3.6.1 Diagnóstico Pré-natal

A ultrassonografia (US) realizada no pré-natal possibilita o diagnóstico precoce de diversas MC com boa sensibilidade, o que, aliado a sua acessibilidade e

disponibilidade, tem contribuído para firmar-se como modalidade de escolha para o rastreio de malformações fetais do SNC (BARROS et al., 2012). A translucência nucal medida na US obstétrica do primeiro trimestre pode ser usada como importante ferramenta para detecção precoce de anomalias congênitas. Uma translucência nucal aumentada está associada a um espectro de anomalias fetais, tais como malformações cardíacas e defeitos cromossômicos, como a síndrome de Down (GURAYA, 2013).

Alterações no volume do líquido amniótico também podem ser identificadas através do estudo ecográfico. Martínez-Frías et al. (1999), avaliando uma série de mais de 27.000 RNs malformados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), observaram que os defeitos do trato pulmonar e renal/urinário foram associados com oligidrânio, enquanto atresia de esôfago e intestinal, DFTN e outras MC do SNC foram associados com polidrânio. Além disso, outros defeitos como anomalias cardiovasculares, hidrocefalia e microcefalia também foram relacionados a alterações do volume de líquido amniótico.

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é outro método de imagem disponível para complementar a US obstétrica, confirmando a suspeita da anomalia congênita, ou até mesmo detectando outras alterações não visualizadas na ultrassonografia, sendo um excelente método para avaliação das estruturas do cérebro e da coluna vertebral do feto. As imagens podem ser obtidas em qualquer plano, independentemente da posição do feto no útero, sendo indicada na avaliação dos DFTN (CORTAZAR et al., 2013).

Marcadores séricos também podem ser utilizados no rastreamento de algumas MC. Os níveis séricos da subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β -HCG) e da proteína A associada à gestação são utilizados no rastreamento da trissomia do 21 e do 18. Estudo multicêntrico realizado por Wapner et al. (2003) demonstrou que o rastreamento realizado no primeiro trimestre de gestação para tais trissomias, combinando idade materna, níveis séricos da β -HCG e da proteína A associada à gestação e valores da translucência nucal, tem boa sensibilidade na prática clínica. A dosagem sérica materna da alfa-fetoproteína entre a décima primeira e a décima terceira semana de idade gestacional pode ser utilizada no rastreamento dos DFTN, sendo que seus valores também podem estar alterados em

outras anomalias, tais como onfalocele, síndrome de Turner e teratoma sacrococcígeo (BREDAKI et al., 2012; CORTAZAR et al., 2013).

A análise de tecidos fetais ou de seus anexos, como o trofoblasto, o líquido amniótico ou o sangue fetal pode ser realizada através de procedimentos invasivos, tais como a biópsia de vilo corial, a amniocentese e a cordocentese. A principal indicação para estes procedimentos é a presença de alterações morfológicas fetais, sendo possível o diagnóstico definitivo de anormalidades cromossômicas (KOHATSU et al., 2012).

3.6.2 Anamnese, exame físico e exames complementares

Na anamnese, as peculiaridades da avaliação da criança com MC envolvem, além da avaliação das anomalias encontradas, dados da história familiar, da gravidez e do parto.

Diante das diferentes etiologias possíveis, dados referentes a doenças maternas prévias ou durante a gestação, exposição a teratógenos, alterações do crescimento intrauterino fetal, ocorrência de poliâmnio ou oligoâmnio são importantes para o diagnóstico. A história do parto - incluindo idade gestacional, apresentação, índice de Apgar e dados antropométricos do concepto - objetiva identificar se os problemas encontrados são de natureza pré-natal, perinatal ou pós-natal. Na história familiar, ressalta-se a ocorrência de casos semelhantes na família, além da idade dos pais, história prévia de abortamentos e natimorto e consanguinidade parental (LEÃO; AGUIAR, 2010).

A consanguinidade parental é um reconhecido fator de risco para ocorrência de MC. Rittler et al. (2001), ao avaliarem mais de 34.000 conceptos malformados participantes do ECLAMC em diferentes países sul americanos, encontraram uma associação significativa entre consanguinidade parental e hidrocefalia, polidactilia pós-axial das mãos e fissuras labiopalatinas.

O exame físico deve conter descrições detalhadas das alterações dos diversos segmentos e sistemas corpóreos, e os exames complementares poderão ser solicitados para a confirmação diagnóstica, indispensável para a continuidade do tratamento e para o aconselhamento genético (CALIL; KREBS, 2011). Aqueles que

mais frequentemente auxiliam no diagnóstico das MC incluem: estudo cromossômico, citogenética molecular, análise de DNA, rastreamento metabólico urinário, cromatografia de aminoácidos, exames sorológicos e exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e RNM (LEÃO; AGUIAR, 2010).

3.6.3 Aconselhamento Genético

Dentre os focos de atuação da genética médica, o aconselhamento genético (AG) surge como um dos grandes pilares, englobando a interpretação da história clínica e familiar para avaliar a probabilidade de ocorrência ou recorrência de determinada doença.

O AG consiste num processo por meio do qual os pacientes ou parentes com risco para determinada doença hereditária são informados sobre a probabilidade de desenvolvê-la ou transmiti-la, além dos meios pelos quais podem ser possíveis a melhora ou prevenção (CARAKUSHANSKY, 2001b).

Pina-Neto (2008) pontua alguns objetivos do AG: compreender o diagnóstico, o prognóstico e os tratamentos disponíveis; avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e seu risco de recorrência; entender quais as opções que a família possui perante o risco de recorrência em relação à vida reprodutiva da família; obter o melhor ajustamento à doença do familiar afetado e/ou ao risco de recorrência da doença.

Desse modo, os avanços da genética médica devem ser aplicados apropriadamente através de um AG baseado no aconselhamento não-diretivo e realizado por profissionais qualificados, objetivando melhorar a saúde em nível individual, familiar e comunitário, de forma ética e com respeito à diversidade religiosa e cultural (PINA-NETO, 2008).

3.7 AÇÕES PREVENTIVAS

A aquisição de novos conhecimentos através de estudos epidemiológicos, genéticos e de teratologia, além de novas técnicas diagnósticas, proporcionou grandes avanços no campo da biologia reprodutiva, permitindo que se determine diversas causas responsáveis pelas anomalias do desenvolvimento e, por conseguinte, que se descubra métodos de prevenção (BRENT, 2011).

Herrera (2004) classifica em três os níveis de prevenção. A prevenção primária é aquela na qual se objetiva evitar que se produza a malformação através da atuação sobre os diversos fatores de risco, tais como gestações em extremos de idade, álcool, tabagismo, uso de drogas ilícitas, automedicação, avaliação dos riscos ocupacionais entre vários outros fatores. A prevenção secundária, também chamada de pré-natal, tem como meta evitar que nasça uma criança malformada por meio de uma assistência adequada durante toda a gestação. Na terciária, ou pós-natal, procura-se corrigir os defeitos congênitos e suas complicações, melhorando a qualidade de vida das crianças com malformações.

A prevenção primária deve ser considerada como objetivo principal das ações em saúde, sendo necessária a investigação dos fatores de risco, em especial aqueles que possam influir favoravelmente. Idade materna avançada, mães adolescentes, gravidez não desejada, pré-natal inadequado, dieta deficiente, fatores ocupacionais, infecções e doenças crônicas maternas são fatores de risco possíveis de intervenção primária (HERRERA, 2004).

Em resposta ao aumento dos casos de MC, alguns avanços estão sendo alcançados, tanto nas políticas governamentais, quanto em ações não governamentais. Dentre as ações governamentais, podem ser citadas:

3.7.1 Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica

O Ministério da Saúde, objetivando melhorias relativas à prevenção e à detecção precoce das anomalias congênitas, editou a Portaria GM nº 81(13), de 20 de janeiro de 2009, que institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica (BRASIL, 2009). As diretrizes dessa política primam pela construção de uma rede de serviços regionalizada e hierarquizada com atuação na Atenção Básica para identificação e acompanhamento de famílias e indivíduos com problemas relacionados a anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas. Também abrange a atenção especializada para acompanhamento multidisciplinar e os demais procedimentos pertinentes a esse nível de atenção dos casos encaminhados pela atenção básica. Além disso, objetiva a identificação dos determinantes e condicionantes dos principais problemas de saúde relacionados às MC e doenças geneticamente

determinadas, de forma a fornecer subsídios para a elaboração de ações e políticas públicas no setor (BRASIL, 2009).

Muitas são as dificuldades a serem superadas para que a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica seja consolidada. Os profissionais capacitados a exercer a atividade de geneticista são em pequeno número e estão distribuídos de forma desigual pelo país, concentrando-se nas regiões Sul e Sudeste. Outra dificuldade estaria no reconhecimento pelo governo do aconselhamento genético como uma área de atuação do profissional de saúde, estabelecendo um currículo mínimo para a formação acadêmica de tais profissionais (NOVOA; BURNHAM, 2011).

3.7.2 Regulamentação da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ácido fólico

No início da década de 90, trabalhos randomizados demonstraram que o ácido fólico podia reduzir significativamente o risco de conceptos com DFTN. Desde 1992, o serviço de saúde pública dos Estados Unidos recomenda que todas as mulheres em idade fértil recebam 400 µg de ácido fólico diariamente e, desde 1998, o FDA tornou mandatória a fortificação de produtos de consumo em massa, como farinhas e cereais (AU; ASHLEY-KOCH; NORTHRUP, 2013; HERRERA; LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA, 2001).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), considerando as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da OPAS quanto à fortificação de produtos alimentícios, regulamentou, desde junho de 2004, a fortificação das farinhas de trigo e milho no Brasil (HOROVITZ; LLERENA JR; MATTOS, 2005). A resolução tem como um de seus princípios gerais a obrigatoriedade na adição de ferro e de ácido fólico nas farinhas de trigo e nas farinhas de milho pré-embaladas na ausência do cliente e prontas para oferta ao consumidor, assim como naquelas destinadas ao uso industrial, incluindo as de panificação e as farinhas adicionadas nas pré-misturas. Devem ser fornecidos a cada 100g de farinha de trigo e de farinha de milho, no mínimo, 4,2mg de ferro e 150mcg de ácido fólico (BRASIL, 2002).

3.7.3 Regulamentação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)

O PNTN foi criado através da Portaria GM/MS nº 822, de 6 de Junho de 2001, objetivando a ampliação da cobertura para abranger 100% dos nascidos vivos, a busca ativa dos pacientes triados, sua confirmação diagnóstica, além do tratamento e acompanhamento dos pacientes identificados. As patologias selecionadas para o programa teriam como características a ausência de manifestações clínicas precoces, a possibilidade de detecção precoce por meio de exames confiáveis, serem amenizáveis por tratamento, serem logisticamente administráveis e terem uma relação custo-benefício economicamente viável (MEIRA; ACOSTA, 2009). Fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hemoglobinopatias e fibrose cística são as doenças inclusas no programa. O diagnóstico precoce das patologias abrangidas no teste do pezinho reveste-se de grande importância pelo fato de as intervenções clínicas, na fase inicial da doença, trazerem melhora no prognóstico dos pacientes acometidos.

3.7.4 Instituição do Campo 34 na Declaração de Nascido Vivo (DNV)

Desde janeiro de 2000 foi instituído na Declaração de Nascido Vivo (DNV) o campo 34. Apesar de não ser de preenchimento obrigatório, ele torna possível informar sobre a presença ou não de MC ao nascimento, bem como a descrição da referida malformação e sua respectiva CID – 10. Esses dados são de grande valia para o monitoramento do quadro epidemiológico acerca dos defeitos congênitos, para, a partir daí, serem implementadas estratégias de prevenção e de assistência aos malformados e seus familiares (MEIRA; ACOSTA, 2009).

Em um estudo conduzido por Luquetti e Koifman (2010), que almejava avaliar a qualidade da notificação das anomalias congênitas pelo SINASC através de estudo comparativo entre os anos 2004 e 2007, observou-se uma taxa de 40% de subnotificação dos casos de anomalias congênitas, tanto maiores quanto menores, sem melhora significativa entre os anos observados, demonstrando que houve poucas ações específicas em busca de uma melhoria no preenchimento do campo 34 da DNV, o que pode estar ligado a dúvidas em relação ao que é considerado como malformação congênita, como também à capacitação médica para diagnóstico e descrição das malformações.

Desde 2011 houve várias modificações na estrutura da DNV, sendo uma delas a descrição da malformação congênita no Bloco VI Campo 41 (ANEXO A). Todos os defeitos congênitos devem ser descritos pelo responsável pelo parto ou pelo neonatologista, sem hierarquia ou tentativa de agrupá-los em síndromes, devendo-se priorizar a descrição constante na relação de códigos da CID-10 (SÃO PAULO, 2011).

3.7.5 Programas especiais relacionados ao tratamento de doenças genéticas

Através de portarias especiais, algumas medicações de alto custo foram incluídas na lista medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde. Alguns exemplos incluem a disponibilização da imiglucerase para o tratamento da Doença de Gaucher, doença rara pertencente ao grupo das doenças de depósito, e a do pamidronato dissódico para os portadores de Osteogênese Imperfeita (HOROVITZ; LLERENA JR; MATTOS, 2005). Porém, ainda há várias medicações que não foram acrescentadas na lista de medicamentos excepcionais. Desse modo, muitos pacientes buscam o acesso a esses medicamentos por intermédio de medidas judiciais, com base na Constituição, situação esta que reflete a falta de regras para regular a assistência em genética no Brasil (NOVOA; BURNHAM, 2011).

3.7.6 Programa Nacional de Imunizações (PNI)

O PNI, nascido em 18 de setembro de 1973, a partir de uma proposta feita por técnicos do Ministério da Saúde assessorados por sanitaristas e infectologistas, tem mostrado resultados e avanços notáveis. Este programa é considerado como um dos mais completos dentre os países em desenvolvimento, tendo sido pioneiro na introdução da vacina de rotavírus em 2007 e, a partir de 2010, agregando também a vacina pneumocócica conjugada e a meningite meningocócica. A política governamental de imunização envolve o acesso de forma universal à vacinação à população alvo – crianças, adolescentes, idosos, índios – para a maioria das vacinas disponíveis no mercado, além de incluir o apoio às inovações tecnológicas, modernização e construção de novos laboratórios (HOMMA et al., 2011).

A vacina dupla (sarampo-rubéola) e a tríplice viral (sarampo-caxumba-rubéola) estão disponíveis no SUS desde 1993 e ações coordenadas de vacinação de rotina, de campanhas de vacinação e de vigilância epidemiológica estão sendo

decisivas para alcançar a meta de erradicação da rubéola e da síndrome da rubéola congênita (DOMINGUES; TEIXEIRA, 2013).

Outros avanços em áreas não governamentais podem ser enumerados e incluem:

3.7.7 Sistemas de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIATs)

Os SIATs foram criados em 1990 no Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e atualmente funciona também nas cidades do Rio de Janeiro, Salvador (Bahia), Fortaleza (Ceará), Juazeiro do Norte (Ceará) e Campinas (São Paulo), fornecendo informações às gestantes e aos profissionais de saúde sobre exposições a possíveis agentes teratogênicos (TORALLES et al., 2009).

3.7.8 Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM)

O SIEM, implantado em 2001 no HCPA/UFRGS, é um serviço de referência nacional que objetiva auxiliar médicos e outros profissionais da área de saúde no diagnóstico dos erros inatos do metabolismo, bem como no manejo de tais crianças. Os erros inatos do metabolismo são patologias raras e pouco conhecidas, porém o diagnóstico e tratamento precoces são muito importantes para uma melhor evolução dos pacientes (HOROVITZ; LLERENA JR; MATTOS, 2005).

3.7.9 Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC)

O ECLAMC consiste num programa de investigação clínica e epidemiológica dos fatores de risco envolvidos na etiologia das anomalias congênitas através de estudo caso-controle, de base hospitalar, congregando profissionais voluntários. Existe desde 1967 e atualmente envolve 10 países da América do Sul, incluindo o Brasil, além da República Dominicana e Costa Rica (ECLAMC, 2010). Desde 1974 o ECLAMC é membro fundador da *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems*, sendo também reconhecido pela OMS como *Collaborating Center for the Prevention of Congenital Malformations* desde 1994 e como membro

colaborador da *NIH Global Network for Women's and Children's Health Research*, desde 2000 (CASTILLA; ORIOLI, 2004). O Brasil é participante do programa desde 1969, com sede central localizada no Departamento de Genética do Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro. A participação no programa é voluntária, devendo para isso a instituição interessada entrar em contato com a sede no Instituto Oswaldo Cruz e com o *Centro de Estudios Médicos e Investigaciones Clínicas* em Buenos Aires, Argentina. Atualmente o ECLAMC colabora com o Ministério da Saúde no projeto que visa a um melhor uso da DNV, voltado para a vigilância dos defeitos congênitos (ECLAMC, 2010).

O European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) e o NBDPS são exemplos de outros programas de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos. O EUROCAT é uma rede europeia de registros, de base populacional, financiado pela União Europeia e que está em vigência há mais de 30 anos. Nos dias atuais, esta rede avalia mais de 1,7 milhões de nascimentos, incluindo quase todos os registros de MC, atuando nas áreas de prevalência, prevenção primária e triagem pré-natal (BOYD et al., 2011).

O NBDPS consiste num grande estudo norte-americano de base populacional, caso-controle, composto por 10 Centros de Pesquisa e Prevenção de Defeitos Congênitos localizados em diferentes Estados. Tal estudo inclui casos de conceitos vivos e natimortos com mais de 20 semanas de idade gestacional ou pesando mais de 500g, ou ainda aqueles com diagnóstico pré-natal de qualquer idade gestacional e peso, visando identificar fatores genéticos e ambientais associados a mais de 30 MC maiores (COGSWELL et al., 2009).

REFERÊNCIAS

ACOSTA, F.Jr.; GUPTA, Nn. Spinal Dysraphism. In: FRIM, D.M.; GUPTA, N. **Pediatric Neurosurgery**. Georgetown, Texas, Ed. Landes Bioscience, cap. 8, p. 143-160, 2006.

ADZICK, N. S. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 15, p. 9–14, 2010.

AU, K.S.; ASHLEY-KOCH, A.; NORTHRUP, H. Epidemiologic and Genetic Aspects of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. **Dev Disabil Res Rev.**, v. 16, p. 6-15, 2010.

BARROS, M.L. et al. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Radiol Bras**, v. 45, n. 6, p. 309-314, nov./dez. 2012.

BEHNEK, M.; SMITH, V.C. COMMITTEE ON SUBSTANCE ABUSE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Prenatal Substance Abuse: Short- and Long-term Effects on the Exposed Fetus. **Pediatrics**, v. 131, n. 3, p. e1009-e1024, Marc, 2013.

BLOMBERG, M.I.; KALLÉN, B. Maternal Obesity and Morbid Obesity: the Risk for Birth Defects in the Offspring. **Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology**, v. 88, p. 35-40, 2010.

BOLINENI, C.; NAGAMUTHU, E.A.; NEELALA, N. Fetal Autopsy of Meckel Gruber Syndrome - A Case Report. **Fetal Pediatr Pathol.**, v. 32, n. 5, p. 387-393, Oct. 2013.

BORGES, L.V.; GUERRA, M.O.; AARESTRUP, F.M. Talidomida: De teratogênica à terapêutica. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 24, p. 31-44, 2005.

BOYD, P. A. et al. Paper 1: The EUROCAT network -- organization and processes. **Birth Defects Research A Clin Mol Teratol**, v. 91, Suppl 1, p. S2-15, Mar. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. **Estatísticas Vitais**. Sistema de Informações de Nascidos Vivos, 2011a. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> . Acesso em: 30 jul. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Guia para os Profissionais de Saúde**. Vol. 1. Cuidados Gerais. Brasília, 2011b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 143, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Acne Grave. **Diário Oficial da União**. Brasília, p. 54-55, 01 de abril de 2010. Seção 1.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. **Diário Oficial da União**. Brasília, p. 50, 21 de janeiro de 2009. Seção 1.

_____. Ministério da Saúde. Resolução nº 36, de 03 de junho de 2008. Dispõe sobre Regulamento Técnico para Funcionamento dos Serviços de Atenção Obstétrica e Neonatal. **Diário Oficial da União**. Brasília, p. 50-53, 04 de junho de 2008. Seção 1.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. **Diretrizes para controle da sífilis congênita**: manual de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/Aids. 2. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2006. 72 p. (Série Manuais 24)

_____. Resolução – RDC n. 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. **Diário Oficial da União**. Brasília, 18 de dezembro de 2002.

BREDAKI, F.E. et al. First trimester screening for neural tube defects using alpha-fetoprotein. **Fetal Diagn Ther**, v. 31, p.109-114, 2012.

BRENT, R.L. The role of the pediatrician in preventing congenital malformations. **Pediatr Rev.**, v. 32, n. 10, p. 411-421, Oct. 2011.

BRONSTEEN, R.A.; COMSTOCK, C.H. Central nervous system anomalies. **Clin Perinatol**, v. 27, n. 4, p. 791-811, Dec. 2000.

CAIN, M.A.; BORNICK, P.R.N.C.; WHITEMAN, V. The Maternal, Fetal, and Neonatal Effects of Cocaine Exposure in Pregnancy. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 56, n. 1, p. 124-132, March, 2013.

CALIL, V.M.L.T.; KREBS, V.L.J. Malformações Congênitas. In: VAZ, F.A.C. et al. **Neonatologia**. Barueri, SP: Ed. Manole, 2011. p.87-112.

CARAKUSHANSKY, G. Aconselhamento Genético. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan, 2001a. p. 418-423.

_____. Os Desafios da Genética Médica. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**, Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan, 2001b. p. 1-7.

CASTILLA, E.E.; ORIOLI, I.M. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. **Community Genet**, v. 7, n. 2-3, p.76-94, 2004.

CAVALCANTI, D.P.; SALOMÃO, M.A. Incidência de hidrocefalia congênita e o papel do diagnóstico pré-natal. **J Pediatr** v.79, n. 2, p. 135-140, 2003.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida - United States, 1995-2205. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 57, n. 53, p. 1409-1413, Jan. 2009.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National rubella epidemic - Japan 2013. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 62, n. 23, p. 457-562, June 2013.

CHIAPPARINI, L. et al. Neuroradiological diagnosis of Chiari malformations. **Neurol Sci**, v. 32, (3 Suppl), p. S283-S286, 2011.

CHOI, J.S.; KOREN, G.; NULMAN, I. Pregnancy and Isotretinoin Therapy. **CMAJ**, v. 185, n. 5, p. 411-413, March 19, 2013.

CHUDLEY, A.E. et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. **CMAJ**, v. 175, (5 Suppl), p. S1-S21, March 1, 2005.

CID. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS A SAÚDE. 10 ed. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português, Universidade de São Paulo, 1994.

COGSWELL, M.E. et al. Control selection and participation in an ongoing, population-based, case-control study of birth defects. **Am J Epidemiol**, v. 170, p. 975-985, 2009.

COPP, A. Brain and Spinal Cord. In: FERRETTI, P. et al. **Embryos, genes and birth defects**. 2 ed. England: Ed. Wiley, 2006.

COPP, A.J.; STANIER, P.; GREENE, N.D.E. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. **Lancet Neurol**, v. 12, P. 799-810, 2013.

CORTAZAR, Z.A. et al. Magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of neural tube defects. **Insights Imaging**, v. 4, p. 225-237, 2013.

CORTÉS, F. et al. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile. **Am J Med Genet A.**, v. 158A, n. 8, p. 1885-1890, August, 2012.

COSTA, C.M.S.; GAMA, S.G.N.; LEAL, M.C. Congenital Malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2423-2431, Rio de Janeiro, nov. 2006.

DICK, J.M. Teratology: principles and practice. **Medical Clinics of North America**, v. 73, p. 567-582, 1989.

DOLK, H.; LOANE, M.; GARNE, E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. **Adv Exp Med Biol**, v. 686, p. 349-364, 2010.

DOMINGUES, C.M.A.S.; TEIXEIRA, A.M.S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 22, n. 1, p. 9-27, Mar. 2013.

ECLAMC. ESTUDO COLABORATIVO LATINO-AMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGENITAS. **ECLAMC Manual Operacional 2010**. Rio de Janeiro, 2010. 86p.

FARIA, M.; PETTERSEN, H. Sistema Nervoso Central. In: AMARAL Waldemar Naves, CHA Sang Choon. **Tratado de Ultrassonografia IV: Anomalias Fetais**. Goiânia: Sociedade Brasileira de Ultra-Sonografia, 2010.

GARNE, E. et al. Congenital hydrocephalus: prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 14, n. 2, p. 150-155, Mar. 2010.

GIAMPIETRO, P.F. et al. Clinical, Genetic and Environmental Factors Associated with Congenital Vertebral Malformations. **Mol Syndromol**, v. 4, p. 94-105, 2013.

GILL, S.K. et al. The National Birth Defects Prevention Study. Association between Maternal Age and Birth Defects of Unknown Etiology - United States,, 1997-2007. **Birth Defects Research (Part A)**, v. 94, p. 1010-1018, 2012.

GOLDBERG, A.B.; GREENBERG M.B.; DARNEY, P.D. Misoprostol and Pregnancy. **N Engl J Med**, v. 344, n. 1, p. 38-46, Jan. 4, 2001.

GONZALEZ, C.H. et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. **Lancet**, v. 351, p.1624-27, May 30, 1998.

GURAYA, S.S. The Associations of Nuchal Translucency and Fetal Abnormalities; Significance and Implications. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n. 5, p. 936-941, May 2013.

GUTMANN, D.H. et al. Neurofibromatosis type 1: Modeling CNS Dysfunction. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 41, p. 14087-14093, Oct. 10, 2012.

HAMILTON, B.E. et al. Annual Summary of Statistics: 2010-2011. **Pediatrics**, v. 131, p. 548-558, 2013.

HERRERA, J.N. Prevención Primaria de los Defectos Congénitos. **Rev Med Chile**, Santiago, v.132, n. 4, p. 501-508, abr. 2004.

HERRERA, J.N.; CIFUENTES, L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. **Rev Med Chile**, Santiago, v.139, p. 72-78, 2011.

HERRERA, J.N.; LÓPEZ-CAMELO, J.; CASTILLA, E. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. **Rev Med Chile**, Santiago, v. 129, n. 5, mayo 2001.

HOMMA, A. et al. Atualizações em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, fev. 2011.

HOROVITZ, D.D.G.; LLERENA JR, J.C.; MATTOS, R.A. Atenção aos Defeitos Congênitos no Brasil: panorama atual. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n.4, p. 1055-1064, jul./ago. 2005.

INAGAKI, A.D.M. et al. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. **Tropical Medicine and International Health**, v. 17, n. 11, p. 1349-1355, 2012.

ISMAIL, S. et al. Screening, Diagnosing and Prevention of Fetal Alcohol Syndrome: is this Syndrome Treatable? **Dev Neurosci**, v. 32, p. 91-100, June 16, 2010.

JENTINK, J. et al. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Antiepileptic Study WWorking Group. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. **N Engl J Med**, v. 362, p. 2185-2193, 2010.

JIN, L. et al. Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population. **Reproductive Toxicology**, v. 35, p.25-31, 2013.

KALTER, H.; WARKANY, J. Congenital malformations: etiological factors and their role in prevention (first of two pats). **N Engl J Med**, v. 308, p. 424-431, 1983.

KENNY, L.C. et al. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, e56583, Feb. 2013.

KIYMAZ, N. et al. Prognostic factors in patients with occipital encephalocele. **Pediatr Neurosurg**, v.46, p. 6-11, 2010.

KO, T. et al. Parental Smoking during Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. **Pediatr Neonatol**, v. 13, p. 1-8, July 11, 2013.

KOHATSU, M. et al. Análise dos resultados maternos e fetais dos procedimentos invasivos genéticos fetais: um estudo exploratório em Hospital Universitário. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 6, p. 703-708, 2012.

LAMMER, E.J. et al. Retinoic acid embryopathy. **N Engl J Med**, v. 313, p. 837-841, 1985.

LANCASTER, P.A.L. Causes of Birth Defects: Lessons from history. **Congenital Anomalies**, v. 51, p. 2-5, 2011.

LANGMAN, J. Sistema Nervoso Central. In: LANGMAN, Jan. **Embriologia Médica**. 4. ed. São Paulo, SP: Ed. Atheneu, 1985.

LEÃO, L.L.; AGUIAR, M.J.B. A Criança com Anomalias Congênicas. In: LOPEZ, F.A.; CAMPOS JR, D. **Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. 2. ed. Barueri, SP: Ed. Manole, 2010.

LUQUETTI, D.V.; KOIFMAN, R.J. Qualidade da Notificação de Anomalias Congênicas pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC): estudo comparativo nos anos 2004 e 2007. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.26, n. 9, p. 1756-1765, set. 2010.

_____. Surveillance of birth defects: Brazil and the US. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, supl. 1, p.777-785, 2011.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L. et al. Maternal and fetal factors related to abnormal amniotic fluid. **J Perinatol.**, v 19, n. 7, p. 514-520, oct./nov.1999.

McMAHON, D.M. et al. Maternal Obesity, Folate Intake, and Neural Tube Defects in Offspring. **Birth Defects Research (Part A)**, v. 97, p. 115-122, 2013.

MEIRA, J.G.C.; ACOSTA, A.X.. Políticas de Saúde Pública aplicadas à genética médica no Brasil. **Rev Cienc Med Biol.**, v.8, n.2, p. 189-197, 2009.

MEMO, L. et al. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnostic tools. **Early Human Development**, v. 89 (1 Suppl), p. S40-43, 2013.

MERKS, J.H.M. Phenotypic Abnormalities: Terminology and Classification. **Am J Medical Genetics**, v.123A, n. 3, p. 211-230, Dec. 2003.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T. V. N. O Sistema Nervoso. In: MOORE, Keith L.; PERSAUD, T. V. N. [tradução Andrea Monte Alto Costa et al] **Embriologia Básica**. 7. ed. traduzida. Rio de Janeiro, RJ: Ed. Elsevier, 2008.

MORETTI, M.E. et al. Maternal Hyperthermia and the Risk for Neural Tube Defects in Offspring - Systematic Review and Meta-Analysis. **Epidemiology**, v. 16, n. 2, p. 216-219, Mar. 2009.

MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP. Prevention of Neural Tube Defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. **Lancet**, v. 338, p. 131-137, 1991.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. **National Statistics Report**. Births: Preliminary Data for 2009, 2010.

NORONHA, L. et al. Malformações do Sistema Nervoso Central: análise de 157 necrópsias pediátricas. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, São Paulo, v. 58, n. 3B, Sept. 2000.

NOVOA, M.C.; BURNHAM, T.F. Desafios para universalização da genética clínica: o caso brasileiro. **Rev Panam Salud Publica**, v. 29, n. 1, p. 61-68, 2011.

OPALEYE, E.S. et al. Avaliação de Riscos Teratogênicos em Gestações Expostas ao Misoprostol. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 32, n. 1, p. 19-25, 2010.

ORDÓÑEZ, M.P. et al. Malformaciones congêntas y patologia crônica de la madre. Estudio ECLAMC 1971-1999. **Rev Med Chile**, v.131, n. 4, p. 404-411, abr. 2003.

OSTER, M.E.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; CORREA, A. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 88, n. 1, p. 1-8, 2010.

PACHAJOA, H. et al. Defectos congênitos mayores en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia, 2004-2008. **Rev Salud Pública**, v. 13, n. 1, p. 152-162, feb. 2011.

PADULA, A.M. et al. The Association of Ambient Air Pollution and Traffic Exposures with Selected Congenital Anomalies in the San Joaquin Valley of California. **Am J Epidemiol**, v. 177, n. 10, p. 1074-1085, 2013.

PAQUET, C.; YUDIN, M. H. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 35, n. 1, p. 78-79, Jan. 2013.

PETRY, P. et al. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. **Am J Med Genet A**, v. 161, n. 6, p. 1278-1283, June 2013.

PIMENTA, M.S.; CALIL, V.M.L.T.; KREBS V.L.J. Perfil das malformações congênitas no berçário anexo a maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. **Rev Med (S. Paulo)**, v. 89, n. 1, p. 50-56, Jan./Mar. 2010.

PINA-NETO, J.M. Aconselhamento Genético. **J Pediatr**, v. 84, n. 4(Supl), p. S20-S26, 2008.

RAMOS, J.R.M.; BHERING, C.A.; COSTA, N.D.V.L. Infecções Congênitas (TORCHS). In: LOPEZ, F.A.; CAMPOS JR, D. **Tratado de Pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 2. ed. Barueri, SP: Ed. Manole, 2010.

RITTLER, M. et al. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. **Am J Med Genetics**, v. 102, p. 36-43, 2001.

ROESSMANN, U. Congenital malformations. In: DUCKETT, S. **Pediatric Neuropathology**. 4 Ed. Malvern: Williams & Wilkins, p.123-148, 1995.

ROSA, R.F.M. et al. Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. **Rev Paul Pediatr**, v. 31, n. 1, p. 111-120, 2013a.

ROSA, R.F.M. et al. Trisomy 18 and Neural Tube Defects. **Pediatric Neurology**, v. 13, p.1-2, July 4, 2013b.

SANTOS, H.G. et al. Mortalidade infantil no Brasil: uma revisão de literatura antes e após a implantação do Sistema Único de Saúde. **Pediatrics** (São Paulo), v.32, n. 2, p. 131-143, 2010.

SÃO PAULO. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação-CEInfo. Declaração de Nascido Vivo. **Manual de Preenchimento da Declaração de Nascido Vivo**. São Paulo: Secretaria Municipal de Saúde, 2011. 24p.

SARTORIUS, G.A.; NIESCHLAG, E. Paternal age and reproduction. **Human Reproduction Update**, v.16, n.1, p. 65-79, 2010.

SAUERBREI, A.; WUTZLER, P. Herpes Simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy, Part 1: herpes simplex virus infections. **Med Microbiol Immunol.**, v. 196, n. 2, p. 89-94, June 2007.

SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M.T.; PERES, R.M. Teratologia na Prática Pediátrica. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan, 2001. p. 407-413.

SHAW, G.M. et al. Mid-Pregnancy Cotinine and the Risks of Orofacial Clefts and Neural Tube Defects. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, p. 17-19, Jan. 2009.

SOTRES-ALVAREZ, D. et al. Maternal Dietary Patterns are Associated with Risk of Neural Tube and Congenital Heart Defects. **Am J Epidemiol.**, v. 177, n. 11, p. 1279-1288, 2013.

SPENNATO, P. et al. Hidrocephalus in Dandy-Walker malformation. **Childs Nerv Syst**, v. 27, p. 1665-1681, 2011.

STOLL, C. et al. Associated malformations among infants with neural tube defects. **Am J Med Genet, Part A**, v. 155, p. 565-568, 2011.

SUAREZ, L. et al. Maternal Smoke, Passive Tobacco Smoke, and Neural Tube Defect. **Birth Defects Research (Part A)**, v. 91, p. 29-33, 2011.

SUAREZ, L. et al. Maternal Exposures to Cigarette Smoke, Alcohol, and Street Drugs and Neural Tube Defect Occurrence in Offspring. **Matern Child Health J**, v. 12, p. 394-401, 2008.

SUGAYAMA, S.M.M.; KIM, C.A. E. Anomalias Autossômicas. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan, 2001. p. 120-132.

THOMPSON, M.W.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan, 1993. p. 1-7.

TORGERSON, P.R.; MASTROIACOVO, P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. **Bull World Health Organ**, v. 91, n. 7, p. 501-508, July 1, 2013.

TORALLES, M.B. et al. A Importância do Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos, Bahia, Brasil, na Prevenção de Malformações Congênitas: Análise dos Quatro Primeiros Anos de Funcionamento. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. 105-110, jan. 2009.

VIANNA, F.S.L. et al. Epidemiological Surveillance of Birth Defects Compatible with Thalidomide Embryopathy in Brazil. **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, e21735, July 2011.

VIEIRA, A.R.; TAUCHER, S.C. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. **Rev Med Chile**, v. 133, p. 62-70, 2005.

WAGGONER, D.; DOBYNS, W. Genetic Syndromes and Congenital Anomalies. In FRIM, David M.; GUPTA, N. **Pediatric Neurosurgery**. Georgetown, Texas, Ed. Landes Bioscience, cap. 7, p. 130-142, 2006.

WALKER, G.J.A; WALKER, D.G. Congenital syphilis: A continuing but neglected problem. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v.12, p.198-206, 2007.

WANG, M. et al. Periconceptional factors affect the risk of neural tube defects in offspring: a hospital-based case-control study in China. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, v. 26, n. 11, p. 1132-1138, July 2013.

WAPNER, R. et al. The First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First Trimester Screening for Trisomies 21 and 18. **N Engl J Med** , v. 349, n.15, p. 1407-1413, Oct. 9, 2003.

WERLER, M.M. et al. THE NATACIONAL BIRTH DEFECTS PREVENTION STUDY. Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects. **Ann Epidemiol**, v. 21, p. 842-850, 2011.

WLODARCZYK, B.J. et al. Genetic Basis of Susceptibility to Teratogen Induced Birth Defects. **American Journal of Medical Genetics Part C** (Seminars in Medical Genetics), v. 157, p. 215-226, 2011.

YAMASAKI, M. et al. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of fetal hydrocephalus. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 17, p. 330-335, 2012.

ZHU, H.; KARTIKO, S.; FINNELL R.H. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects. **Clin Genet.**, v. 75, n. 5, p. 409-23, 2009.

4 CAPÍTULO II - MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, caso-controle, de base hospitalar.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo foi realizado na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL), localizada em Aracaju, Estado de Sergipe. A MNSL atende exclusivamente pacientes do SUS e constitui-se na única maternidade pública de referência do Estado para gestantes de alto risco, recebendo pacientes dos 75 municípios através de encaminhamento ou demanda espontânea. Também recebe pacientes procedentes de algumas cidades do interior da Bahia, Alagoas e Pernambuco. No período estudado houve um total de 8.405 nascimentos, incluindo nativos e natimortos.

4.3 AMOSTRA

Para o presente estudo foram revisados todos os registros do ECLAMC envolvendo os nascimentos ocorridos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011. Os RNs que tiveram diagnóstico clínico e/ou ultrassonográfico de MC do SNC e seus respectivos controles foram incluídos no estudo.

O ECLAMC orienta a notificação sistemática das anomalias congênitas maiores e menores. Tal regulamentação operacional assegura a uniformidade das avaliações, necessárias para a comparabilidade dos dados registrados nos vários centros. De acordo com manual operacional, consideram-se no programa todos os nascimentos, vivos ou mortos com 500g ou mais, ocorridos na maternidade participante a partir do seu ingresso no programa, não sendo considerados os nascimentos ocorridos fora do hospital participante e posteriormente ingressados ao serviço. O RN controle é aquele nascido vivo, não malformado e de sexo igual ao do malformado, que nasceu imediatamente após o malformado. Há uma ficha padronizada com cerca de cinquenta variáveis de possíveis fatores de risco para MC que foi preenchida com dados obtidos junto à genitora por um profissional capacitado, onde também são descritas com detalhes as malformações encontradas (ANEXO B).

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado sob o número do protocolo 141012 pelo Comitê de Ética da Universidade Tiradentes, atendendo aos termos da resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde de 10 de outubro de 1996 (ANEXO C).

Segundo o manual operacional do ECLAMC (ECLAMC, 2010), os dados acumulados por este estudo multicêntrico encontram-se disponíveis para qualquer pesquisador que deseje utilizá-los, desde que se faça a referência de que a informação utilizada pertence ao ECLAMC, mediante a seguinte frase: “Este trabalho foi realizado com dados do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas: ECLAMC”. As mães dos RNs malformados e seus controles foram apresentadas a um Termo de Consentimento Livre e Informado, conforme modelo em anexo antes da coleta dos dados, para o preenchimento da ficha padronizada (ANEXO D).

4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Neste estudo considerou-se como MC do SNC a presença de qualquer alteração estrutural ao nascimento no SNC diagnosticada através do exame clínico e/ou por exame ultrassonográfico, indicado em situações específicas durante o acompanhamento na Unidade de Neonatologia. O tipo de defeito congênito foi classificado de acordo com o desenvolvimento embrionário em:

- Defeitos do Fechamento do Tubo Neural (DFTN): anencefalia, encefalocele mielomeningocele, meningocele, espinha bífida oculta e inencefalia.
- Defeitos da Vesícula Prosencefálica: holoprosencefalia, agenesia do corpo caloso ou do septo pelúcido, arrinencefalia.
- Malformações do tronco e cerebelo: malformações de Arnold Chiari e Dandy-Walker.
- Falhas na Neurogênese: macrocefalia, microcefalia, micropoligiria.
- Hidrocefalia Congênita

Para análise dos registros do ECLAMC, os dados foram agrupados em quatro variáveis, quais sejam:

4.5.1 Variáveis Sociodemográficas

Dados sociodemográficos da mãe (idade, escolaridade, ocupação, consanguinidade parental) e do pai (idade, escolaridade, ocupação).

4.5.2 Variáveis da Gestação

Número de consultas no pré-natal, tipo de gestação (única ou múltipla), tipo de parto, apresentação fetal, antecedentes na gestação (ocorrência de doenças agudas durante a gestação, doença crônica materna, medicações usadas durante a gestação, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas), número de gestações anteriores, história prévia de natimorto e/ou aborto espontâneo, história prévia de malformados na família.

4.5.3 Variáveis relacionadas ao RN

Idade gestacional através do Capurro Somático, peso do nascimento, sexo.

4.5.4 Variáveis relacionadas às Malformações

Tipos de MC do SNC, período do diagnóstico (pré-natal, natal ou pós-natal) e tipo de evidência para o diagnóstico (clínica e/ou ultrassonográfica).

4.6 INSTRUMENTO

Um único pesquisador coletou os dados através da análise das fichas padronizadas pelo Manual Operacional do ECLAMC. Foram selecionadas as fichas dos RNs com MC do SNC nascidos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, além das fichas dos seus respectivos controles. Tais documentos encontram-se armazenados no setor de arquivo da maternidade participante da pesquisa.

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

As informações coletadas nas fichas padronizadas do ECLAMC foram tabuladas e lançadas na planilha do SPSS (Statistical Package for Social Sciencies) 17 versão teste 2008.

Para o planejamento da análise, considerou como variável desfecho a ocorrência de malformação do SNC. A avaliação dos fatores relacionados à ocorrência de malformação do SNC incluiu variáveis sociodemográficas, variáveis relacionadas à gestação, ao recém-nascido e às malformações.

Inicialmente foi realizada uma análise exploratória dos dados. Para as variáveis categóricas foram calculadas frequências simples (contagens e porcentagens com respectivos intervalos de confiança para 95% quando necessário). As variáveis categóricas incluíram ocupação e escolaridade dos genitores, consanguinidade parental, tipo de gestação (única ou múltipla), de parto e apresentação fetal, antecedentes na gestação (doenças agudas e crônicas, medicações e suplementação vitamínica, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas), história prévia de natimorto e/ou aborto espontâneo, história prévia de malformados na família, idade do diagnóstico (pré-natal, natal ou pós-natal) e tipo de evidência para o diagnóstico (clínica e/ou ultrassonográfica). Para as variáveis quantitativas, constituídas por idade dos genitores, paridade, número de consultas pré-natais, peso e idade gestacional do recém-nascido, foram calculadas médias e desvios padrão ou mediana e percentil 25 e 75 quando mais adequado.

Após a análise exploratória, procedeu-se uma análise bivariada para avaliar a associação entre as variáveis categóricas expressas e a ocorrência de malformação do SNC, através do teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme a conveniência. Do mesmo modo, para a associação entre o desfecho e as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de Student para os dados não pareados ou de Mann-Whitney.

Para verificar a associação entre a anomalia congênita e os fatores de risco, calculou-se a estimativa de razão de chance (*Odds Ratio*) através da técnica de regressão logística.

Considerou-se como nível de significância $p \leq 0,05$, poder 0,80 e os testes de hipóteses como bicaudal.

5 CAPÍTULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Central Nervous System Congenital Malformations: epidemiology aspects and environmental determinants and genetics

As Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central: aspectos epidemiológicos e determinantes ambientais e genéticos

Roseane Porto¹, Enaldo Vieira de Melo², Cristiane Costa da Cunha Oliveira³,
Francisco Prado Reis⁴

Artigo submetido à Revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria

¹ Médica pediatra, mestranda do programa de pós-graduação em saúde e ambiente da Universidade Tiradentes

² Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe; professor de pediatria da Universidade Federal de Sergipe

³ Professora do programa de pós-graduação em saúde e ambiente da Universidade Tiradentes

⁴ Professor do programa de pós-graduação em saúde e ambiente da Universidade Tiradentes
Endereço postal e eletrônico: Dra. Roseane Porto - Rua José Sotero, 120 - 49020-110 Aracaju SE - Brasil. Email: rlsporto@hotmail.com

Nome original da instituição que foi feito o estudo: Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Financiamento: recursos financeiros próprios

ABSTRACT

Objective: Check the association between sociodemographic, genetic factors and conditions of pregnancy and childbirth to the presence of CM of the central nervous system (CNS) in fetuses born with high-risk maternity in the Northeastern part of Brazil. **Method:** A case-control study performed from January 2010 to December 2011, with Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations data. **Results:** Among the 8,405 registered births, 187 were malformed fetuses (2.2%). Neurological malformations were diagnosed in 61 patients (32.6 % (CI = 95% 27.5 to 38.0)), with the neural tube defects and the congenital hydrocephalus the most frequent abnormalities. Previous history of miscarriage and/or stillbirth ($p = 0,008$), family history of malformations ($p < 0,001$) and parental consanguinity ($p = 0,028$) have presented associated with CNS malformation. Environmental factors such as maternal chronic diseases, smoking, exposure to teratogenic drugs and alcohol had no statistically significant differences. **Conclusion:** The genetic component was an important contributing factor to the etiology of the malformations studied.

Keywords: birth defects; central nervous system; neural tube defects; risk factors.

RESUMO

Objetivo: Verificar a associação entre fatores sociodemográficos, genéticos e das condições da gestação e do parto à presença de MC do sistema nervoso central (SNC) em conceptos nascidos em maternidade de alto risco do Nordeste do Brasil. **Método:** Estudo caso-controle de base hospitalar realizado de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 com dados do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas. **Resultados:** Foram registrados 8.405 nascimentos, destes, 187 conceptos eram malformados (2,2%). Malformações neurológicas foram diagnosticadas em 61 pacientes (32,6% (IC=95% 27,5 - 38,0)), sendo os defeitos de fechamento do tubo neural e a hidrocefalia congênita as anomalias mais encontradas. História prévia de aborto espontâneo e/ou natimorto ($p=0,008$), antecedentes de malformados na família ($p<0,001$) e consanguinidade parental ($p=0,028$) apresentaram associação com malformação do SNC. Fatores ambientais como doenças crônicas maternas, tabagismo, exposição a drogas teratogênicas e álcool não tiveram diferença estatisticamente significativa. **Conclusão:** o componente genético foi importante fator contribuinte para a etiologia das malformações estudadas.

Palavras-chave: defeitos congênitos; sistema nervoso central; defeitos do tubo neural, fatores de risco.

INTRODUÇÃO

Malformações congênitas (MC) são definidas como todo defeito funcional ou estrutural ocorrido durante o desenvolvimento do feto em virtude de fatores genéticos, ambientais ou desconhecidos, que podem ter origem antes do nascimento, mesmo que não seja aparente no recém-nascido e só venha apenas se manifestar mais tardiamente¹. As MC afetam aproximadamente 3% dos recém-nascidos e causam cerca de 20% das mortes no período neonatal, sendo, há mais de 20 anos, a principal causa de mortalidade infantil nos Estados Unidos e, desde 2000, a segunda causa na maioria dos países latino-americanos². Aproximadamente 13% das MC envolvem o sistema nervoso central (SNC) sendo consideradas, após as cardiopatias congênitas, como um dos defeitos congênitos mais comuns.^{3,4,5}. Os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) são as malformações do SNC decorrentes de defeitos nas estruturas da linha média dorsal do tubo neural e destacam-se por serem o tipo mais comum de malformação do SNC, com uma incidência mundial entre 1.0 e 10.0 casos para cada 1.000 nascimentos, sendo a grande maioria dos casos categorizado em anencefalia e espinha bífida⁶.

A etiologia de cerca de 70% das MC ainda permanece desconhecida, no entanto, estudos epidemiológicos e experimentais realizados ao longo das últimas décadas têm demonstrado a importância da interação entre fatores genéticos e ambientais como possível base da etiologia de tais malformações^{4,5}. Tabagismo materno, ingestão inadequada de nutrientes, febre materna, infecções, diabetes, anticonvulsivantes, agentes tóxicos, tais como metais, pesticidas e nitrato, representam alguns possíveis fatores ambientais envolvidos na gênese de algumas MC^{2,5}.

O impacto causado pelo nascimento de um conceito malformado não se restringe apenas à morbimortalidade. As MC são responsáveis pela perda de uma alta proporção de anos potenciais de vida, inúmeras internações hospitalares e custos médicos altos, acrescendo a esses fatores as repercussões psicossociais que envolvem toda a família¹.

A aquisição de novos conhecimentos e de novas técnicas diagnósticas, bem como os estudos epidemiológicos, genéticos e de teratologia, têm proporcionado grandes avanços no campo da biologia reprodutiva, permitindo que se determine diversas causas responsáveis pelas anomalias do desenvolvimento e, por conseguinte, a descoberta de alguns métodos de prevenção⁷. Desse modo, a caracterização epidemiológica e a investigação de possíveis fatores associados às MC tornam-se de fundamental importância para elaboração de estratégias de prevenção que tenham impacto na incidência dessas malformações².

O European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) e o National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) são programas de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos de base populacional existentes na Europa e nos Estados Unidos, respectivamente^{8,9}. Na América do Sul, o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) atua como um programa de investigação clínica e epidemiológica dos fatores de risco envolvidos na etiologia das MC através de estudo caso-controle, de base hospitalar¹⁰.

O presente estudo objetiva estudar a epidemiologia das MC do SNC, verificando a associação entre fatores sociodemográficos e genéticos, bem como entre as condições da gestação e do parto à presença de tais malformações em conceitos de uma maternidade de alto risco no nordeste do Brasil, participante do ECLAMC.

MÉTODO

Estudo observacional, caso-controle, de base hospitalar, realizado na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, localizada na cidade de Aracaju, referência para gestações de alto risco no estado de Sergipe, que também recebe pacientes de outros Estados do Nordeste do Brasil, como Bahia, Alagoas e Pernambuco.

Para a realização do presente estudo foi utilizada a base de dados da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes em que constam os registros do ECLAMC envolvendo todos os nascimentos ocorridos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011. Os recém-nascidos (RN) que tiveram diagnóstico clínico e/ou ultrassonográfico de MC do SNC e seus respectivos controles foram incluídos no estudo.

O ECLAMC define como caso todo conceito malformado, vivo ou morto, com 500g ou mais, nascido na maternidade participante a partir do seu ingresso no programa. O recém-nascido controle é aquele nascido vivo, não malformado e de sexo igual ao do malformado, que nasceu imediatamente após o malformado.

A ocorrência de MC do SNC, considerada como variável desfecho, foi estratificada de acordo com a embriogênese em: DFTN (anencefalia, meningocele, mielomeningocele, encefalocele), defeitos da vesícula prosencefálica (holoprosencefalia, agenesia do corpo caloso ou do septo pelúcido, arrinencefalia), malformações do tronco e cerebelo (malformações de Arnold Chiari e Dandy-Walker), falhas na neurogênese (macrocefalia, microcefalia, micropoligiria) e hidrocefalia congênita¹¹.

As variáveis avaliadas incluíram gênero, peso de nascimento, idade gestacional, idade, escolaridade e ocupação dos genitores, consanguinidade parental, história prévia de aborto e/ou natimorto, paridade, tipo de gestação, tipo de parto, dados do pré-natal (consultas pré-natais, intercorrências, doenças maternas, uso de medicamentos e drogas ilícitas), idade do diagnóstico (pré-natal, natal ou pós-natal) e tipo de evidência para o diagnóstico (clínica e/ou ultrassonográfica).

As informações constantes nos registros do ECLAMC foram tabuladas no software SPSS (Statistical Package for Social Sciencies). Para as variáveis categóricas foram calculadas frequências simples, com contagens e porcentagens com respectivos intervalos de confiança para 95% quando necessário. Para as quantitativas, foram calculadas médias e desvios padrão ou mediana e percentil 25 e 75, quando mais adequado. A análise bivariada incluiu o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher para avaliar a associação entre as variáveis categóricas expressas e a ocorrência de malformação do SNC. Do mesmo modo, para a associação entre o desfecho e as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de Student ou de Mann-Whitney. Para verificar a associação entre a malformação congênita e os fatores de risco, foi calculada a estimativa de razão de chance (*Odds Ratio*) através da técnica de regressão logística. Considerou-se como nível de significância $p \leq 0,05$ e os testes de hipóteses como bicaudal.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Tiradentes sob o número do protocolo 141012.

RESULTADOS

Ocorreram 8.405 nascimentos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, entre os quais 187 conceptos apresentavam alguma MC. Desses, 61 casos (32,6%) tiveram diagnóstico de malformações do SNC (IC=95%, 27,5 - 38,0) (Figura 1).

A distribuição das malformações do SNC classificadas de acordo com a embriogênese está apresentada na tabela 1. Entre os DFTN, os casos de mielomeningocele, de anencefalia e de encefalocele tiveram frequências similares, sendo que em um caso houve associação entre mielomeningocele e anencefalia (Figura 2).

As características sociodemográficas dos genitores do grupo de estudo e seus controles são apresentadas nas tabelas 2. O nível de escolaridade e a ocupação, tanto materna quanto paterna, tiveram distribuição homogênea nos dois grupos estudados, onde a maior parte das mães, do mesmo modo que os pais, não concluíram o 1º grau. Em relação à ocupação, a maior parte das mães era do lar, enquanto que os pais eram operários não qualificados.

Na tabela 3 estão apresentadas as características relacionadas à gestação e aos conceptos. A mediana das consultas pré-natais e respectivos percentis foi de 6 (5;8) para os conceptos malformados e 7 (5;8) para o grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,85$).

Dentre as 61 gestantes com conceptos malformados, 59 realizaram exame ultrassonográfico durante o pré-natal (96,7%). O diagnóstico da MC foi realizado durante o pré-natal em 48 casos (78,7% IC=95% 67,8 - 87,9), em 5 casos (8,2% IC=95% 2,9 - 15,8) nas primeiras 24 horas de vida e em 13,1% dos conceptos (IC=95% 5,6 - 21,8) este diagnóstico ocorreu após 24 horas de vida.

A comorbidade aguda mais frequente foi a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), seguida por infecção do trato urinário. Doenças crônicas maternas, tais como diabetes, epilepsia, asma e hipotireoidismo, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos avaliados.

Metrorragia, uso de drogas ilícitas, tabagismo e ingestão de bebida alcoólica durante a gestação não tiveram também diferenças estatísticas significantes entre os grupos.

O uso de ácido fólico no período pré-concepcional só foi constatado em apenas uma gestante do grupo controle, não sendo relatado nem mesmo nas mães com história prévia de malformação congênita familiar. Em relação ao uso de ácido fólico no primeiro trimestre da gestação não houve diferença estatisticamente significativa entre as genitoras com conceitos malformados e o grupo controle ($p=0,28$).

O parto cesáreo foi o mais frequente em ambos os grupos, com taxas de 73,8% e 68,9%, respectivamente ($p=0,45$). Gestação múltipla ocorreu em apenas 3% dos casos de malformados e em 2% dos controles ($p=0,64$). A apresentação cefálica foi a mais frequentemente observada, com menor ocorrência no grupo dos conceitos malformados em relação ao controle (86,9% e 93,5%) ($p=0,18$). O peso médio de nascimento do grupo dos malformados foi de 2624.7g, não havendo diferença estatisticamente significativa em relação ao peso do grupo controle (2888.4g) ($p=0,10$).

Foram encontrados 32 casos de malformações de outros órgãos ou sistemas, que corresponderam a 52,5% dos conceitos com malformações do SNC (IC 95% de 39,3 a 64,5). As malformações do olho, ouvido, face e pescoço, nas quais foram incluídas as fendas labiais e palatinas, foram as mais comumente associadas às MC do SNC, presentes em 59,4% (IC=95% 40,6 - 68,8) dos casos, seguidas pelas malformações do sistema osteomuscular (50,0% IC=95% 33,3 - 66,7) e pelas malformações do sistema circulatório (34,4% IC=95% 18,2 - 50,0).

Idade gestacional, consanguinidade parental, história prévia de malformado na família, história prévia de aborto espontâneo e/ou natimorto e presença de DHEG foram as variáveis com significância estatística submetidas à regressão logística tomando-se como variável dependente a presença de MC do SNC. Inicialmente foram calculadas as razões de chances não ajustadas para os fatores associados acima descritos. Posteriormente, com as razões de chances ajustadas, foram considerados fatores de risco para a presença de MC do SNC a consanguinidade

parental, história prévia de malformados na família e de natimorto e/ou aborto anterior (Tabela 4).

DISCUSSÃO

No presente estudo, a taxa global de malformações na população investigada foi de 2,2% (IC=95% 1,9 - 2,4). Este achado tem semelhança àqueles descritos na literatura, que demonstra taxas que variam entre 1,4% a 4,2%¹⁰. As malformações do SNC, presente em 32,6% dos conceitos malformados, foram as mais frequentemente observadas. Dados de estudo europeu demonstram que os defeitos cardíacos são os mais frequentes do subgrupo das MC não-cromossômicas, seguidos por defeitos nos membros, anomalias do sistema urinário e os defeitos do sistema nervoso, este contribuindo com 2,3 casos para cada mil nascimentos¹². Contudo, em outros estudos as malformações do SNC são descritas como a MC mais comum, com taxas semelhantes àsquelas encontradas no presente estudo^{13,14}. Existe a possibilidade de que diferenças nas populações de estudo, bem como na representação e metodologia diagnóstica utilizada, possam subdiagnosticar defeitos leves, em especial os cardíacos. Um maior número de cardiopatias congênitas poderia ser diagnosticado através da realização do ecocardiograma de rotina, todavia essa prática não tem sido usual na grande maioria dos serviços¹⁵.

Os DFTN fazem parte de um grupo de MC considerado como grave, que afeta cerca de uma em cada mil gestações e cujas expressões clínicas mais comuns estão representadas pela anencefalia e pela mielomeningocele¹⁶. A prevalência de DFTN encontrada no presente estudo foi de 30 em cada 10.000 gestações (IC=95% 19,0 - 44,0), achado este semelhante ao descrito na literatura^{6,16}. A anencefalia e as mielomeningoceles foram os DFTN mais comumente encontrados na população estudada, ambas com frequências semelhantes, tal como demonstrado na literatura^{2,6,10}.

A encefalocele também faz parte do espectro dos DFTN e consiste numa herniação através de falhas ósseas, cujo conteúdo pode incluir líquido cefalorraquidiano, estruturas meníngeas ou tecido cerebral, sendo geralmente coberta por pele íntegra e localizada na região occipital¹⁷. No presente estudo, a prevalência encontrada foi de 8,3 casos por 10.000 nascimentos. Essa taxa foi

superior às aquelas reportadas na literatura mundial, de 1.0 a 4.0 casos por 10.000 nascimentos^{10,17}.

Embora após a implementação da fortificação das farinhas de trigo com ácido fólico e da suplementação desta vitamina desde o período pré-concepcional em mulheres em idade fértil tenha sido registrado um importante decréscimo dos casos de DFTN, estes ainda se constituem como a mais importante malformação do SNC^{4,18}. O componente genético parece representar o maior fator de risco para a ocorrência dos DFTN, sendo que os genes que regulam o metabolismo do folato têm sido fortemente implicados¹⁶. A literatura descreve alguns casos de DFTN não responsivos à suplementação com ácido fólico, supondo-se que possa haver uma subpopulação com uma menor capacidade de resposta à essa suplementação que seria determinada por fatores genéticos⁴. Nenhuma gestante de conceito malformado, inclusive aquelas com história familiar prévia de malformação, fez uso da suplementação com ácido fólico no período pré-concepcional e apenas 32% das gestantes incluídas no estudo fizeram uso no primeiro trimestre da gestação.

A hidrocefalia congênita tem prevalência global relatada de 4,65 casos por 10.000 nascimentos¹⁹ e é caracterizada por um distúrbio da circulação líquórica, com acúmulo intraventricular do líquido cefalorraquidiano, que resulta em dilatação ventricular progressiva, clinicamente podendo apresentar-se isolada ou associada à outros defeitos congênitos^{20,21}. No Brasil, a taxa relatada é de 22,3 casos por 10.000 nascimentos, considerada significativamente superior às encontradas em outros países latino-americanos, que variam entre 5,8 a 13,8 casos por 10.000 nascimentos¹⁰. A prevalência encontrada no presente estudo foi de 31 por 10.000 nascimentos (IC=95% 20,0 - 44,0), achado muito superior ao encontrado na literatura^{2,10,18}, entretanto foi semelhante àquele descrito por Cavalcanti e Salomão²⁰ em um serviço de referência em medicina fetal do sudeste do Brasil (31,6 casos/10.000 nascimentos). Esse presente achado pode estar relacionado ao fato do estudo ter sido realizado em uma maternidade de referência, para onde são direcionadas as gestantes de alto risco, inclusive aquelas com diagnóstico prévio de MC. Dos 26 casos de hidrocefalia congênita encontrados na amostra avaliada, 38,5% estiveram associado a outras malformações congênitas do SNC, achado semelhante ao descrito em outro estudo²¹.

Uma abordagem diagnóstica adequada é imprescindível para que se possa identificar adequadamente as MC, otimizando as estratégias de intervenção, dentre as quais o referenciamento para centros de cuidados terciários, a definição de tempo e via de parto, a antecipação dos cuidados das subespecialidades, bem como a realização de aconselhamento familiar em relação ao prognóstico e manejo terapêutico⁹. Os métodos de diagnóstico por imagem, em especial o ultrassom transvaginal de alta resolução e o tridimensional, bem como a ressonância nuclear magnética, têm sido uma importante ferramenta na avaliação pré-natal das malformações do SNC, permitindo diagnósticos cada vez mais precisos²². No presente estudo, foi constatado que 98,4% de todas as gestantes avaliadas tiveram acesso ao exame ultrassonográfico no pré-natal e o diagnóstico da malformação foi realizado em 78,7% dos conceptos malformados, dado superior ao encontrado na literatura⁹.

As MC podem apresentar-se como únicas ou múltiplas, sendo que os conceptos com malformações associadas podem ser classificados entre aqueles com condições reconhecíveis, cromossômicas ou não-cromossômicas, e aqueles sem condições reconhecíveis²³. A literatura reporta que em cerca de 40% dos casos as malformações do SNC estão associadas a outros defeitos congênitos³. Dentre os conceptos com DFTN, há relato que 20,4% tiveram outras malformações associadas, sendo as fissuras labiopalatinas, as malformações musculoesqueléticas, cardiovasculares e renais as mais comumente encontradas²³. O presente estudo evidenciou taxas mais elevadas que as reportadas na literatura³. Esses achados sinalizam a necessidade de uma ampla investigação diagnóstica a respeito da ocorrência de outras anomalias em crianças com malformações do SNC.

A consanguinidade parental, a história prévia de aborto espontâneo e/ou natimorto e antecedentes de malformados na família foram os únicos fatores independentemente associados às malformações do SNC, conforme análise multivariada. A consanguinidade parental é um reconhecido fator de risco para ocorrência de MC, tais como hidrocefalia, polidactilia pós-axial das mãos e fissuras labiopalatinas²⁴. Abortos espontâneos ocorrem em aproximadamente 15% das gestações. Apesar de cerca de 50% dos casos não ter etiologia esclarecida, a literatura relata os fatores genéticos como a principal causa de abortos

espontâneos²⁵. A história familiar de MC também é descrita como um fator associado à presença de MC, presentes em 16,7% dos casos¹⁴, frequência abaixo daquela encontrada para malformações do SNC do presente trabalho (37,7%).

Os fatores ambientais têm sido frequentemente descritos na literatura como determinantes únicos ou associados ao componente genético na etiologia de diversas MC^{2,5}. Algumas características dos genitores como idade, escolaridade e presença de doenças crônicas maternas, como diabetes são alguns destes fatores^{6,14,26}. Esses fatores, estatisticamente, não se apresentaram significantes no presente estudo. Também não foi demonstrado relação entre a presença de MC do SNC e tabagismo materno²⁷, uso de drogas ilícitas²⁸ ou consumo de bebida alcoólica durante a gestação²⁹.

De acordo com os presentes achados, os conceitos com malformações do SNC nasceram mais prematuros. Pode ser inferido que o componente genético tenha representado um importante fator na etiologia das malformações estudadas, demonstrado pela associação de tais malformações com consanguinidade parental, história prévia de malformado na família e de aborto espontâneo e/ou natimorto.

Referências

1. Horovitz DDG, Llerena Jr JC, Mattos RA. Atenção aos Defeitos Congênitos no Brasil: panorama atual. Cad. Saúde Pública 2005; 21(4):1055-1064.
2. Pachajoa H, Ariza Y, Isaza C, Méndez F. Defectos congénitos mayores en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia, 2004-2008. Rev Salud Pública 2011; 13(1):152-162.
3. Noronha L, Medeiros F, Martins VDM, et al. Malformações do Sistema Nervoso Central: análise de 157 necrópsias pediátricas. Arq. Neuro-Psiquiatr 2000; 58(3): 890-896.
4. Zhu H, Kartiko S, Finnell RH. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects. Clin Genet 2009; 75(5):409-423.
5. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Chapa CJ, Zhu H, George TM, Finnell RH. Genetic Basis of Susceptibility to Teratogen Induced Birth Defects. American Journal of Medical Genetics Part C 2011; 157:215-226.

6. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and Genetic Aspects of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16:6-15.
7. Brent RL. The role of the pediatrician in preventing congenital malformations. *Pediatr Rev* 2011; 32(10):411-421.
8. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network -- organization and processes. *Birth Defects Research A Clin Mol Teratol* 2011; 91:S2-15.
9. Weedn AE, Mosley BS, Cleves MA, et al. and the National Birth Defects Prevention Study. Maternal Reporting of Prenatal Ultrasounds among Women in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2013; Part A:1-7.
10. Herrera JN, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev Med Chile* 2011; 139:72-78.
11. Roessmann U. Congenital malformations. In: Duckett S. *Pediatric neuropathology*. 4nd ed. Malvern: Williams & Wilkins; 1995:123-148.
12. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686:349-364.
13. Pimenta MS, Calil VMLT, Krebs VLJ. Perfil das malformações congênitas no berçário anexo a maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. *Rev Med (S. Paulo)* 2010; 89(1):50-56.
14. Shawky RM, Sadik DI. Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egyptian J Medical Human Genetics* 2011; 12(1):69-78.
15. Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001; 28(1):1-10.
16. Copp AJ, Stanier P, Greene NDE. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *The Lancet Neurol* 2012; 12:799-810.
17. Kiymaz N, Yilmaz N, Demir I, Keskin S. Prognostic factors in patients with occipital encephalocele. *Pediatr Neurosurg* 2010; 46:6-11.
18. Cortés F, Mellado C, Pardo RA, Villarroel LA, Hertrampf E. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(8):1885-1890.
19. Garne E, Loane M, Addor MC, PA, Barisic I, Dolk H. Congenital hydrocephalus - prevalence, pre natal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14(2):150-155.
20. Cavalcanti DP, Salomão MA. Incidência de hidrocefalia congênita e o papel do diagnóstico pré-natal. *J Pediatr* 2003; 79(2):135-140.

21. Yamasaki M, Nonaka M, Bamma Y, Teramoto C, Ban C, Pooh RK. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of fetal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(6):330-335.
22. Pooh RK. Imaging diagnosis of congenital brain anomalies and injuries. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(6):360-376.
23. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated malformations among infants with neural tube defects. *Am J Med Genet* 2011; 155:565-568.
24. Rittler M, Liascovich R, López-Camelo, J, Castilla EE. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. *Am J Med Genetics* 2001; 102:36-43.
25. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(6):445-466.
26. Giampietro PF, Raggio CL, Blank RD, McCarty C, Broeckel U, Pickart MA. Clinical, Genetic and Environmental Factors Associated with Congenital Vertebral Malformations. *Mol Syndromol* 2013; 4:94-105.
27. 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.
28. Behnke M, Smith VC. Committee on Substance Abuse and Committee on Fetus and Newborn. Prenatal Substance Abuse: Short- and Long-term Effects on the Exposed Fetus. *Pediatrics* 2013; 131(3):e1009- e1024.
29. Memo L, Gnoato E, Caminiti S, Pichini S, Tarani L. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnostic tools. *Early Human Development* 2013; 89(1 Suppl):S40-S43.

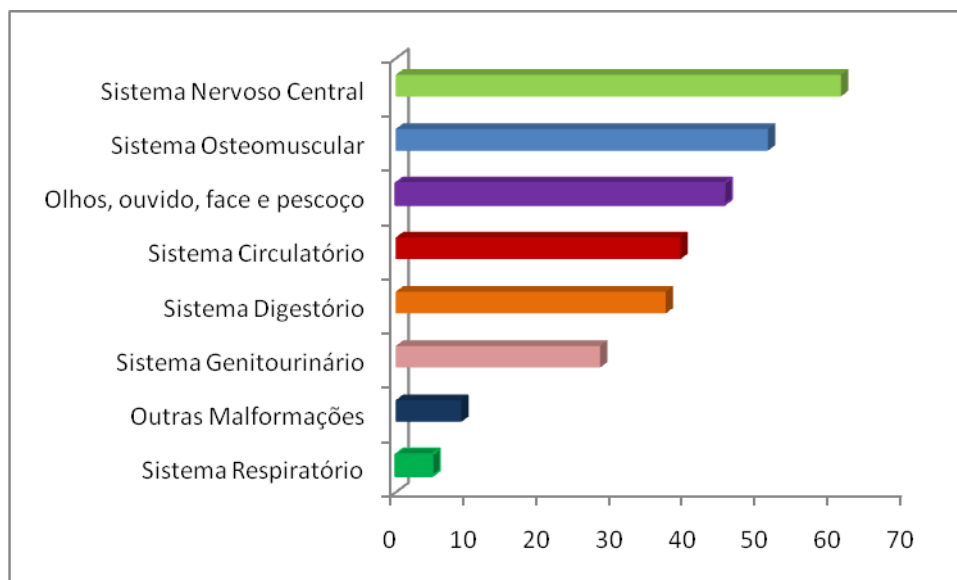


Fig 1. Distribuição das Malformações Congênicas de acordo com o sistema acometido *um mesmo conceito pode ter mais de um sistema acometido

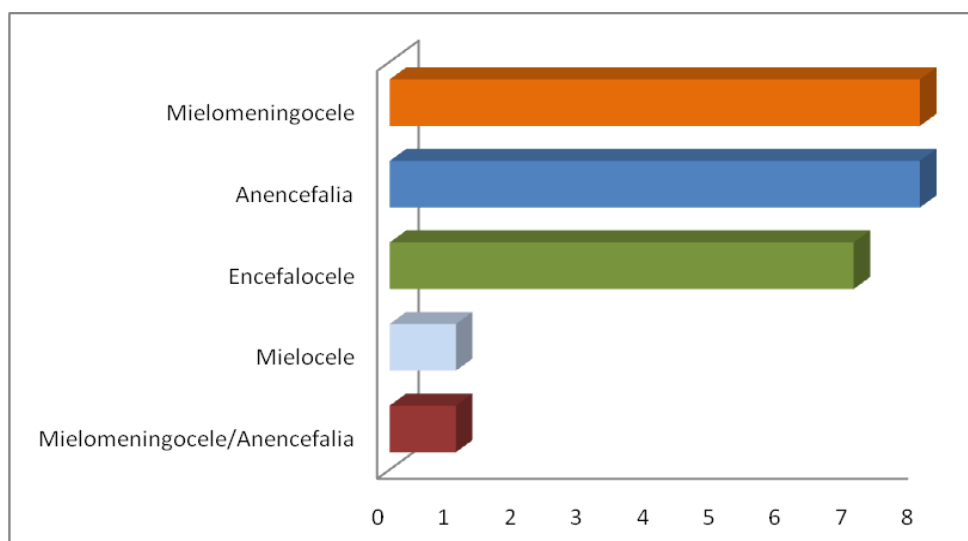


Fig 2. Distribuição dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural (DFTN).

Tabela 1. Distribuição das categorias de Malformações Congênicas do Sistema Nervoso Central segundo o desenvolvimento embrionário ocorridas em recém-nascidos (n=61) assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.

Malformação Congênita do Sistema Nervoso Central	n (%) 61	IC 95%
DFTN	41,0 (25)	29,5 - 50,8
DVPE	11,5 (7)	4,9 - 11,5
MTC	9,8 (6)	3,3, - 14,8
FN	13,0 (8)	4,9 - 19,7
HCongênita	42,6 (26)	29,5 - 52,5

DFTN = Defeitos do Tubo Neural; DVPE = Defeitos da Vesícula Prosencefálica; MTC = Malformações do Tronco e Cerebelo; FN = Falhas na Neurogênese; HCongênita = Hidrocefalia Congênita; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95% *os pacientes podem apresentar mais de um diagnóstico em comum.

Tabela 2. Características sociodemográficas dos genitores de crianças com malformações congênicas neurológicas e do grupo controle assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.

Variáveis Sociodemográficas	Estudo n=61 n (%)	Controle n=61 n (%)	p*
Idade materna ¹	26,8 ± 7,3	26,1 ± 7,7	0,59
Idade materna faixa (anos)			
< 20	12 (19,7)	14 (23,3)	0,84
≥ 20 e < 35	38 (62,3)	37 (61,7)	0,84
≥ 35	11 (18,0)	9 (15,0)	0,84
Idade paterna ¹	31,5 ± 9,3	29,7 ± 7,8	0,23
Consanguinidade parental	7 (11,5)	1 (1,6)	0,028

¹Idade em anos expressa como média e desvio padrão, teste t de Student; demais testes Qui-quadrado *comparação entre o grupo dos conceitos com Malformação Congênita do Sistema Nervoso Central (estudo) e o grupo controle.

Tabela 3. Características relacionadas à gestação e aos conceitos com malformações congênitas neurológicas e do grupo controle assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.

Características da Gestação e do Concepto	Estudo n=61 n (%)	Controle n=61 n (%)	p*
Idade gestacional ¹	36,1 (3,2)	37,3 (2,7)	0,027
Idade gestacional			
<37 semanas	26 (42,6)	19 (31,1)	0,18
37 - 41 semanas	35 (57,4)	42 (68,9)	0,18
Peso ²	2.624,7 (975,4)	2.888,4(785,4)	0,10
Peso categorizado (gramas)			
<2.500	25 (41,0)	18 (29,5)	0,24
2.500-3.500	23(37,7)	32 (52,5)	0,24
>3.500	13 (21,3)	11 (18,0)	0,24
Sexo			
Masculino	26 (42,6)	29 (47,5)	0,12
Feminino	31 (50,8)	32 (52,5)	0,12
Indefinido	4 (6,6)	0 (0,0)	0,12
História prévia de AE/NM	9 (14,8)	1 (1,6)	0,008
Antecedentes de MF na família	23 (37,7)	5 (8,2)	<0,0001
DHEG	9 (14,8)	24 (39,3)	0,002

¹Idade Gestacional expressa em semanas como média e desvio padrão; ²Peso expresso em gramas como média e desvio padrão, teste t de Student; demais testes Qui-quadrado; AE = Aborto Espontâneo; NM = Natimorto; MF = Malformado; DHEG = Doença Hipertensiva Específica da Gravidez; *comparação entre o grupo dos conceitos com Malformação Congênita do Sistema Nervoso Central (estudo) e o grupo controle.

Tabela 4. Razão de chances ajustadas para fatores associados às Malformações Congênicas do Sistema Nervoso Central ocorridas em recém-nascidos (n=61) assistidos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju/Se, no período de 2010 e 2011.

Variável	Odds Ratio	IC 95%	p*
Consanguinidade parental			
Sim	12,81	1,48 - 111,0	0,021
Não	1		
História prévia de AE/NM			
Sim	13,39	1,56 - 114,43	0,018
Não	1		
Antecedentes de MF na família			
Sim	8,08	2,73 - 23,89	< 0,0001
Não	1		

Método: regressão logística exata; AE = Aborto Espontâneo; NM = Natimorto; MF = Malformado; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95% ; * comparação entre o grupo dos conceitos com Malformação Congênita do Sistema Nervoso Central (estudo) e o grupo controle.

6 CONCLUSÃO

As malformações congênitas, em especial àquelas relacionadas ao sistema nervoso central, constituem-se numa importante temática a ser abordada na atualidade em virtude da sua importância crescente como causa de morbimortalidade infantil. Diversos estudos epidemiológicos e experimentais têm buscado esclarecer a etiologia das malformações, já que grande parte tem ainda sua causa desconhecida. Para isso, a contribuição dos avanços na área da genética médica tem sido fundamental, reforçando a importância da interação entre os fatores genéticos e ambientais na gênese das malformações.

A taxa global de malformações na população estudada foi de 2,2%, semelhante ao encontrado na literatura. Todavia, deve-se ressaltar que não é incomum a presença de dados subnotificados. A vigilância epidemiológica em anomalias congênitas é um dos pilares para elaboração de políticas públicas e alocação de recursos de maneira adequada. Desse modo, é fundamental o constante treinamento de médicos e demais profissionais de saúde na identificação e notificação das malformações congênitas, bem como o acesso universal a métodos diagnósticos de imagem e de rastreamento de doenças genéticas.

O planejamento familiar e o acompanhamento pré-natal são fatores decisivos para ações de prevenção primária e secundária, capazes de modificar a incidência das malformações congênitas. No Brasil, o sistema de saúde vigente ainda não conseguiu implantar de forma plena os princípios básicos da universalidade, equidade, integralidade, descentralização e participação social. Desse modo, observa-se um acesso desigual aos avanços tecnológicos na área de reprodução humana e assistência durante a gravidez e no período neonatal, o que tem impacto direto nos resultados perinatais.

A suplementação de ácido fólico já no período pré-concepcional tem resultados impactantes na ocorrência dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural. Desde 2004 há no Brasil uma regulamentação que dispõe sobre a adição obrigatória de ferro e ácido fólico nas farinhas de trigo e milho. Também é recomendado a todas as gestantes o uso do ácido fólico nos períodos pré-concepcional e primeiro trimestre da gravidez. A promoção dessa suplementação está vinculada diretamente

a ações básicas de saúde. Neste estudo, observaram-se baixos índices de suplementação de ácido fólico no primeiro trimestre de gestação, bem como no período pré-concepcional. Os dados encontrados demonstram a necessidade prioritária de elaboração de novas estratégias em políticas de saúde para abordagem das mulheres em idade fértil e das gestantes.

A Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica instituída em 2009 pelo Ministério da Saúde constituiu-se num importante avanço no manejo das malformações congênitas, porém sua consolidação ainda não foi alcançada. Uma das vertentes dessa política consiste na atenção especializada para acompanhamento multidisciplinar e demais procedimentos pertinentes a esse nível de atenção. O aconselhamento genético se insere nesse processo de atenção terciária, buscando a interpretação da história clínica e familiar do paciente para avaliar a probabilidade de ocorrência ou recorrência de determinada doença. O acesso pelos pacientes do Sistema Único de Saúde ao aconselhamento genético ainda não é uma realidade, em especial ao Estado em análise, Sergipe. Os dados deste estudo demonstram a importância do componente genético na gênese das malformações do SNC, tornando como prioridade ações que objetivem o acesso das gestantes de risco aos serviços de aconselhamento genético.

Os dados encontrados no presente estudo ratificam a importância das malformações congênitas no cenário atual, bem como a necessidade de novos estudos com abrangência maior para investigação e aprofundamento dos conhecimentos sobre a gênese das malformações, especialmente no que concerne à interação entre o meio ambiente e os aspectos genéticos.

APÊNDICES E ANEXOS

ANEXO A - Declaração de Nascido Vivo

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Nascido Vivo		30-57875966-9	
I	1 Nome do Recém-nascido				
	2 Data e hora do nascimento				
	3 Sexo				
II	4 Peso ao nascer				
	5 Índice de Apgar				
	6 Detectada alguma anomalia congênita?				
III	7 Local da ocorrência				
	8 Estabelecimento				
	9 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da Mãe (rua, praça, avenida, etc)				
IV	10 CEP				
	11 Bairro/Distrito				
	12 Município de ocorrência				
V	13 Nome da Mãe				
	14 Escolaridade (última série concluída)				
	15 Ocupação habitual				
VI	16 Data nascimento da Mãe				
	17 Idade (anos)				
	18 Naturalidade da Mãe				
VII	19 Situação conjugal				
	20 Raça / Cor da Mãe				
	21 Logradouro				
VIII	22 Nome do Pai				
	23 Idade do Pai				
	24 Gestações anteriores				
IX	25 Gestação atual				
	26 Parto				
	27 Anomalia congênita				
X	28 Data do preenchimento				
	29 Nome do responsável pelo preenchimento				
	30 Função				
XI	31 Tipo documento				
	32 N° do documento				
	33 Órgão emissor				
XII	34 Cartório				
	35 Registro				
	36 Data				
ATENÇÃO: ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO O Registro de Nascimento é obrigatório por lei. Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.					

[illegible]

ANEXO C - Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Ocorrência de Malformações Congênitas Neurológicas em Maternidade de Sergipe

Pesquisador Responsável Francisco Prado Reis

Data da Versão 05/10/2012

Cadastro 141012

Data do Parecer 13/10/2012

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

Geral:

-Estudar a ocorrência de malformações congênitas do Sistema Nervoso Central no Estado de Sergipe no período de dezembro de 2007 a dezembro de 2011.

Específicos:

-Caracterizar os tipos de malformações congênitas neurológicas

-Levantar as variáveis sociodemográficas relacionadas às mães dos recém-nascidos portadores de malformações neurológicas: idade, procedência, naturalidade, escolaridade, ocupação, antepassados, consanguinidade parental, tipagem sanguínea e história prévia de malformados na família.

-Levantar as variáveis sociodemográficas relacionadas aos pais dos recém-nascidos portadores de malformações neurológicas: idade, naturalidade, escolaridade, ocupação.

-Caracterizar as condições da gestação e do parto quanto ao início do pré-natal, número de consultas no pré-natal, tipo de gestação, antecedentes na gestação, número de gestações anteriores, tipo de gestação, apresentação fetal, tipo de parto.

-Caracterizar as condições de nascimento do recém-nascido quanto à idade gestacional, adequação à idade gestacional, peso do nascimento, sexo.

-Analisar outros possíveis fatores associados à presença de malformações congênitas do Sistema Nervoso Central, bem como o momento do diagnóstico da malformação congênita e as evidências que determinaram esse diagnóstico.

Sumário do Projeto

No Brasil, desde a década de 90, os índices de mortalidade infantil vêm tendo o seu perfil modificado. Tal fato é o reflexo da melhoria das condições de saúde da população, com conseqüente redução das causas infecciosas, parasitárias e respiratórias. Desse modo, o componente neonatal passou a ter uma importância cada vez maior na composição dos referidos índices, e atualmente as malformações congênitas ocupam a segunda causa de mortalidade infantil. Dentre as malformações congênitas, destacam-se aquelas ligadas ao Sistema Nervoso Central (SNC). Apesar do componente genético ser considerado um dos elementos relacionados à etiologia de tais malformações, tem sido admitida a participação de diferentes fatores ambientais, através de agentes teratogênicos que incluem medicamentos, agrotóxicos, infecções maternas, doenças crônicas maternas, entre outros. O presente estudo tem como objetivo avaliar a ocorrência de malformações congênitas do SNC em uma maternidade pública de referência para gestantes de alto risco em Sergipe, além dos fatores associados a tais malformações. Para isso, será realizado um estudo do tipo observacional, analítico e retrospectivo, de delineamento transversal, caso-controle, com base em dados secundários registrados em questionário pertencente ao Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) dos recém-nascidos com malformações congênitas neurológicas e seus respectivos controles que nasceram na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL) entre dezembro de 2007 e dezembro de 2011. Em virtude da importância que se revestem as malformações congênitas, em especial as neurológicas, no cenário atual, a obtenção de um perfil de tais malformações e dos fatores associados à sua ocorrência será capaz de nortear políticas públicas que promovam ações de saúde de intervenção, especialmente em nível primário, trazendo impactos nos índices de mortalidade infantil por atuação no componente neonatal.

Itens Metodológicos e Éticos

Título

Situação

Adequado

Página 1-2

Universidade Tiradentes - UNIT
Prof.^a Adriana Karla de Lima
Comitê de Ética em Pesquisa
Coordenadora

Wiliane 19/11/12

Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

Para o presente estudo serão revisados todos os registros do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) dos recém-nascidos com malformações congênitas neurológicas diagnosticadas através de exame clínico e/ou ultrassonográfico e seus respectivos controles que nasceram na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL) entre dezembro de 2007 e dezembro de 2011. A MNSL é a única instituição participante do ECLAMC em Sergipe.

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total NA Local
Cálculo do tamanho da amostra	Não calculado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crêterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	N A
Data de término prevista	N A
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Patrocínio privado

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O projeto é de relevância científica e encontra-se em conformidade com os preceitos da legislação pertinente (CNS 196/96), portanto este comitê aprova a referida pesquisa.

Universidade Tiradentes - UNIT
Prf.^a Adriana Karla de Lima
Comitê de Ética em Pesquisa
Coordenadora

ANEXO D - Termo de Consentimento Informado ECLAMC

Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas-ECLAMC

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO ECLAMC, PARA FICHA E DOCUMENTAÇÃO

INFORMAÇÃO:

A maioria das anomalias congênicas não tem uma causa conhecida. É possível que fatores familiares e também do ambiente possam, em conjunto, causar estes problemas. Você está sendo convidada a participar dessa pesquisa que tem por objetivo entender melhor porque ocorrem estes defeitos. Para tal, recolheremos alguns dados seus e de sua família, assim como documentação fotográfica, radiográfica e de outros procedimentos médicos, se forem necessários. Esta pesquisa poderá beneficiar muitas pessoas, porque o risco de ocorrência desses defeitos poderia ser melhor previsto e assim tomariam medidas para diminuí-lo. Assim, se você quer colaborar assine o Termo de Consentimento abaixo, depois de lê-lo atentamente e depois de esclarecer todas as suas dúvidas sobre este assunto com o médico que está lhe atendendo.

CONSENTIMENTO:

Declaro que, depois de ter sido convenientemente esclarecida pelo pesquisador, aceito participar, na qualidade de familiar responsável informante, da pesquisa sobre malformações congênicas nesta entidade, sempre que se resguarde minha identidade e a de meu filho; assim como, tenho conhecimento de que poderei solicitar informações sobre o desenvolvimento da pesquisa, assim como retirar meu consentimento para participar da mesma.

Assinatura do responsável

Assinatura da testemunha

Data e local