
ARTIGO ORIGINAIS

Defeitos do fechamento do tubo neural em Tubarão - de janeiro de 2002 a dezembro de 2004

Ana Carolina Lobor Cancelier¹, Ana Adeline Rodrigues Thomaz Bridi²

Resumo

Objetivos: Avaliar a ocorrência de defeitos do tubo neural (DFTN) em recém-nascidos vivos e natimortos no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), em Tubarão – SC, e fatores associados a tais malformações.

Metodologia: Estudo descritivo-analítico transversal englobando recém-nascidos vivos e natimortos na Maternidade do HNSC, portadores de defeitos de fechamento do tubo neural no período de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2004. Os recém-nascidos vivos e natimortos com DFTN foram classificados de acordo com o defeito apresentado e analisados pelo sexo, evolução, cor, idade gestacional, idade materna, município e zona de procedência da mãe, paridade materna, gemelaridade na gestação em questão e diagnóstico pré-natal do DFTN.

Resultados: Foram diagnosticados 7 (sete) casos de DFTNs na população estudada, resultando numa prevalência de 1,36:1.000 nascimentos, sendo 3 (44%) de anencefalia, 1 (14%) de espinha bífida aberta, 2 (28%) de espinha bífida oculta e 1 (14%) de encefalocele. Todos os casos descritos ocorreram entre os RNV (prevalência de 1,39:1.000). Houve paridade de acometimento em relação ao sexo, desconsiderando um caso de genitália ambígua; entre os RNV os DFTNs foram mais frequentes naqueles de peso \geq 2.500g e menos frequentes entre os filhos de múltiparas (mais de 3 gestações). Apenas um caso de DFTN (anencefalia) foi diagnosticado no pré-natal.

Conclusão: Os DFTN na instituição estudada estão acima dos limites considerados aceitáveis pela Organização

Mundial da Saúde. Diagnóstico pré-natal e medidas para prevenção devem ser enfatizados pelos serviços de saúde.

Descritores: 1. *malformações do sistema nervoso;*
2. *anencefalia;*
3. *prevalência.*

Abstract

Objective: To evaluate the occurrence of neural tube defects (NTD) in live born and stillborn infants at Nossa Senhora da Conceição Hospital (HNSC) in Tubarão – S.C and associated factors.

Methods: Transversal analytic-descriptive type study with live born and stillborn infants at HNSC Maternity, porters of neural tube defects, from 2002 January to 2004 December at Tubarão/S.C. The live born and stillborn infants with neural tube defects delivered during that period were classified according to defect type and analyzed according to their weight, evolution, race, age of the gestation and their mother's age, parity; municipal district proceeding, zone proceeding, twin gestation and prenatal diagnosis of NTD.

Results: 7 (seven) cases of NTD were diagnosed at the studied population, resulting the prevalence of 1,36:1.000 deliveries; being 3 (44%) of anencephaly, 1 (14%) of open bifid spinal, 2 (28%) of occult bifid spinal and 1 (14%) of encephalocele. Every described case occurred between the live borns (prevalence of 1,39:1.000). There was equivalence of gender, except for one case of ambiguous genitalia; between the live borns the NTD were more frequent among those with weight \geq 2.500g and less frequent among women who had more than 3 gestations. Only one case of NTD (anencephaly) was diagnosed during the prenatal.

1. Mestranda em Ciências da Saúde na Universidade do Extremo Sul Catarinense, Professora da disciplina Saúde Materno-Infantil do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina

2. Acadêmica do quinto ano do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina

Conclusions: Neural tube defects in the studied institution is under acceptable limits for World Health Organization. Prenatal diagnosis and prevention must be stressed by health services.

Key-words: 1. *nervous system malformations;*
2. *anencephaly;*
3. *prevalence.*

Introdução

A designação genérica de malformações congênitas refere-se à existência de anomalias anatômicas ou funcionais, presentes no momento do nascimento, que podem resultar na ausência total ou parcial de uma estrutura ou em alterações em sua configuração normal¹.

Dentre as anomalias congênitas, as do sistema nervoso central constituem-se causas importantes de morbimortalidade, sendo os defeitos do fechamento do tubo neural (DFTNs) as mais freqüentes², apresentando incidências que variam dependendo de fatores geográficos, raciais, genéticos e sazonais. Os DFTNs ocorrem devido a uma falha no fechamento adequado do tubo neural embrionário durante a quarta semana de embriogênese³ e apresentam um espectro clínico variável: anencefalia, espinha bífida oculta, espinha bífida aberta e encefalocele⁴.

A anencefalia é a ausência completa ou parcial do cérebro e do crânio. A espinha bífida é um defeito de fechamento ósseo posterior da coluna vertebral. Tais defeitos podem ser: espinha bífida oculta (EBO), espinha bífida aberta (EBA), encefalocele, na qual o cérebro e as meninges herniam-se através de um defeito na calota craniana⁵, e anencefalia. Aproximadamente 20% das crianças afetadas por DFTN apresentam algum outro defeito congênito associado⁶.

Dos pacientes acometidos pela EBA, mais de 65% alcançam desenvolvimento intelectual normal, no entanto, cerca de 80% deles apresentam incapacitantes déficits motores em membros inferiores⁷. Além disso, as disfunções esfinterianas estão presentes em quase todos os casos⁸.

Embora apresentem etiologia heterogênea e sejam descritos diversos mecanismos em sua origem, a maioria dos DFTN é atribuída à interação entre vários genes e fatores ambientais, o que é denominado de herança multifatorial⁹.

A forma como o mecanismo genético atua ainda não está bem esclarecida, mas há fortes evidências do seu envolvimento. Estudos demonstraram que parentes de primeiro grau possuem maior risco de DFTN que os parentes mais distantes. Outra linha de evidência é a presença de DFTN em diversas síndromes genéticas, como na síndrome de Meckel-Gruber, na síndrome de Waardenburg e nas Trissomias dos cromossomos 13 e 18¹⁰.

Além de genes, diversos fatores ambientais parecem estar envolvidos na etiologia dos DFTNs. A deficiência de ácido fólico é o fator de risco mais importante até hoje identificado. Em estudo multicêntrico, duplo cego e randomizado, envolvendo 1817 mulheres que tiveram filhos anteriores com DFTN, demonstrou-se redução de 70% no risco de recorrência da doença naquelas que fizeram uso de 4 mg de ácido fólico ao dia, por pelo menos um mês antes da concepção e durante o primeiro trimestre da gravidez, quando comparadas às pacientes que ingeriram placebo no mesmo período¹¹. Czeizel e Dudás, também em estudo duplo cego e randomizado envolvendo 4753 mulheres sem história prévia de DFTN, observaram que não houve DFTN nos filhos das pacientes que utilizaram 0,8 mg/dia de ácido fólico no período periconcepcional, ao passo que no grupo controle seis casos foram diagnosticados. Para a redução do risco de recorrência, recomendam-se doses acima de 4mg/dia, com início pelo menos um mês antes da concepção e manutenção durante o primeiro trimestre da gravidez¹².

Outros agentes teratogênicos possivelmente envolvidos como fatores de risco para os DFTNs são diabetes mellitus materno, uso de ácido valpróico para tratamento de epilepsia durante a gestação, obesidade materna, deficiência de zinco e hipertermia⁶.

Embora varie consideravelmente nas diversas regiões geográficas, a incidência dos DFTNs, de uma maneira geral, situa-se em torno de 1:1.000 nascimentos vivos^{13,14}. Ela é muito baixa na Finlândia (0,4:1.000 nascimentos), alta no México (3,3:1.000) e muito alta no sul do País de Gales (até 12,5:1.000)¹⁴. Nos Estados Unidos, situa-se em torno de 1:1.000¹⁵. No Brasil as malformações congênitas são a segunda maior causa de mortalidade infantil, totalizando 11,2%. As malformações do sistema nervoso contribuem com 18,8%, vindo em segundo lugar após as malformações do sistema cardiovascular (39,4%)¹⁶. Essas freqüências são subestimadas quando se considera que muitas gestações são naturais ou deliberadamente interrompidas¹⁷.

Desde 1967, o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) realiza pesquisas clínicas e epidemiológicas das anomalias congênitas e suas causas em nascimentos hospitalares, cobrindo mais de 100 hospitais de nove países da América do Sul, diversos deles localizados no Brasil. Já foram examinados mais de quatro milhões de nascimentos nos seus 35 anos de existência. A prevalência de defeitos do fechamento do tubo neural entre esses nascimentos é de cerca de 1,5:1.000 nascimentos¹³.

São escassas as publicações no Brasil sobre a prevalência dos DFTNs. Os dados disponíveis mostram taxas que variam de 0,83:1.000 a 1,87:1.000¹⁸. Em Minas Gerais, a Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, que é vinculada ao ECLAMC, realizou um estudo descritivo no período de agosto de 1990 a julho de 2000 e obteve uma prevalência de DFTN de 4,73:1.000¹⁹. Em Florianópolis, na Maternidade Carmela Dutra, vinculada ao ECLAMC desde 1982, foram analisados dados coletados em onze anos de desenvolvimento deste estudo e encontrou-se uma prevalência de 1,82:1.000²⁰.

Nesse sentido, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a ocorrência de defeitos do tubo neural em recém-nascidos vivos e natimortos no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), em Tubarão, e verificar a existência de associações de defeitos do fechamento do tubo neural com evolução do concepto, peso ao nascer, sexo, idade materna e paridade materna.

Métodos

Estudo descritivo-analítico transversal englobando todos os recém-nascidos vivos e natimortos na Maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição, portadores de defeitos de fechamento do tubo neural, no período de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2004 na cidade de Tubarão/SC.

Os recém nascidos e natimortos foram identificados a partir do livro de registro de nascimentos do HNSC e as variáveis de estudo coletadas nos prontuários das mães e dos bebês e anotados em planilha própria para esse fim. As variáveis de estudo foram: evolução do concepto (vivo natimorto, morte neonatal), data de nascimento do bebê, idade gestacional em semanas, sexo, cor (branco, preto, pardo, amarelo), peso em gramas ao nascer, idade materna em anos completos, município de procedência da mãe, zona de procedência da mãe (rural, urbana), paridade materna, gemelaridade nesta ges-

tação, tipo de defeito do tubo neural (anencefalia, EBO, EBA, encefalocele) e diagnóstico pré-natal de MFC.

O estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde¹⁹) e aprovado pelo CEP (Conselho de Ética em Pesquisa) da Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL para iniciação e realização desta pesquisa.

Resultados

No período de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2004 ocorreram 5.148 partos no Hospital Nossa Senhora da Conceição, sendo 5.041 de recém-nascidos vivos (RNV) e 107 de recém-nascidos mortos (RNM). Destes, foram diagnosticados um total de 7 (sete) casos de DFTNs (prevalência de 1.36:1000), sendo 3 (44%) de anencefalia, 1 (14%) de espinha bífida aberta, 2 (28%) de espinha bífida oculta e 1 (14%) de encefalocele. Não foi detectado nenhum caso de associação entre dois tipos de DFTN. Todos os casos descritos ocorreram entre os RNV (prevalência de 1,39:1.000).

Na Tabela 1 observa-se a distribuição dos tipos de defeitos de fechamento do tubo neural de acordo com o sexo. Observa-se que há paridade de acometimento em relação ao sexo, desconsiderando um caso de genitália ambígua. Considerou-se como portador de sexo indeterminado aquele recém-nascido que apresentava genitália ambígua ao exame clínico no momento do nascimento.

Tabela 1 - Distribuição do defeito de fechamento do tubo neural segundo sexo. HNSC, 2002 a 2004.

Defeito de Fechamento do Tubo Neural	Feminino n	Masculino n	Total n
Anencefalia	01	02	03
Espinha Bífida Oculta	01	00	01
Meningocele	01	00	01
Mielomeningocele			01*
Encefalocele	00	01	01
Total	03	03	07

*1 caso de mielomeningocele com sexo indeterminado

Entre os RNV, os DFTN foram mais frequentes naqueles de peso =2500g e menos frequente entre os filhos de múltiparas (mais de 3 gestações) (Tabela 2). Não houve associação com gemelaridade.

Tabela 2 - Fatores associados aos DFTNs no HNSC de janeiro de 2002 a dezembro de 2004

Características	DFTN	Total
Peso ao nascer		
=2.500g	01	01
>2.500g	06	06
Não especificado: 00 RNV		
Paridade Materna		
=3	05	05
>3	02	02

DFTN: defeitos do tubo neural, RNV: recém-nascidos vivos

Não foi detectado nenhum caso de prematuridade (IG <34 semanas) associado aos DFTN. A média da idade gestacional calculada ao nascimento pelo escore de Capurro foi de 38 semanas (37 a 42 semanas)

Todos os casos aqui descritos se referem a recém-nascidos de cor branca e cuja idade das mães variava entre os 18 e 40 anos completos (média de 25 anos).

A proveniência das mães das crianças portadoras dos DFTN pesquisadas limita-se à região Sul de Santa Catarina, sendo três do município de Tubarão, uma do município de Laguna, uma do município de Meleiro, uma do município de Içara e uma do município de Cocal do Sul, todas da zona urbana.

Apenas um caso de DFTN (anencefalia) foi diagnosticado durante a realização do pré-natal. Este foi associado, nos dados do prontuário, ao uso de medicamento para tratamento de tuberculose.

Discussão

O presente estudo demonstrou que a prevalência de DFTNs no HNSC está dentro dos limites esperados, quando comparados às taxas referidas pelo Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas – ECLAMC (1,5:1.000)¹³ e à prevalência encontrada na Maternidade Carmela Dutra – Florianópolis/SC (1,82:1.000)²⁰, porém acima do que se projeta a nível geral e em nível de Estados Unidos (1:1.000)¹⁴. O fato do hospital contar com um serviço de correção cirúrgica das meningoceles, mielomeningoceles e encefaloceles contribuiria para o encaminhamento das gestantes com diagnóstico pré-natal de DFTN. Como em apenas um caso havia o relato do diagnóstico, tal fato não deve ter sido um contribuinte. Não há como deixar de ponderar, entretanto, que por se tratar de uma pesquisa em prontuários, o que certamente dificulta e põe em risco a coleta de dados, poderia ocorrer o diagnóstico pré-natal sem o relato escrito no prontuário. Em outros países há outros índices, maiores e menores. Por exemplo, na Finlândia a taxa é

muito baixa (0,4:1.000), alta no México (3,3:1.000) e muito alta no sul do País de Gales (até 12,5:1.000)¹⁴.

Todos os casos aqui descritos ocorreram entre os RNV. Não foram encontrados dados nos prontuários pesquisados que descrevessem os fetos mortos, o que impossibilitou que a pesquisa se expandisse, visto que, segundo descrições na literatura, os DFTNs, em especial a anencefalia, predominam entre os natimortos. Nestes prontuários constava apenas a sigla “FM” (Feto Morto), sem descrição de malformações.

Há relatos na literatura de que os DFTNs são mais freqüentes no sexo feminino. Várias hipóteses existem para tentar explicar essa diferença relacionada ao sexo, o que remete a outros estudos. Neste estudo houve uma paridade de acometimento em relação ao sexo, desconsiderando um caso de genitália ambígua, o que pode ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra.

Encontrou-se uma maior prevalência dos DFTNs em RNV com peso =2.500g, o que está em desacordo com a literatura hoje disponível, já que é descrito maior risco destas malformações no grupo de recém nascidos de baixo peso (=2.500g). Isto pode ser explicado pelos recém-nascidos vivos em questão terem sido em média a termo, o que diminui a chance de baixo peso.

A menor prevalência dos DFTNs em filhos de múltiparas e a maior susceptibilidade para essas malformações em mães com idade entre 20 e 28 anos de idade, verificadas nesta amostra, são concordantes com o descrito em alguns trabalhos.

Os achados deste trabalho também validam a necessidade de pré-natal satisfatório (=5 consultas para uma gestante sem fatores de risco) e logo no início da gravidez, para triagem e diagnóstico ultra-sonográfico/bioquímicos dos DFTNs, já que o período que decorre entre a 3ª e a 8ª-10ª semana de gestação constitui o designado “período crítico” e nele estão definidas as fases de maior susceptibilidade aos DFTNs. Além disso, é relevante que as informações referentes a estes dados sejam repassadas para os prontuários hospitalares e não se restrinjam à “carteirinha da gestante”. Tudo isso implicou na dúvida se houve ou não diagnóstico pré-natal dos DFTNs nos prontuários pesquisados, já que em apenas um prontuário constava o relato de diagnóstico pré-natal.

Quanto ao caráter de prevenção, pode-se considerar que a suplementação pré-concepcional de ácido fólico coloca-se atualmente importante para redução na freqüência da malformação estudada. A divulgação pública dessa orientação abrangendo todas as mulheres em idade reprodutiva faz-se necessária e indispensável, bem como a realização do pré-natal desde o início da gestação, iniciando então um plano de cuidado obstétrico con-

tinuado, já que esta medida profilática tem sua validade até o primeiro trimestre da gravidez.

Uma vez instalado um DFTN e tendo-se em vista a gravidade das seqüelas neurológicas nos portadores, sua alta taxa de recorrência e a ausência de tratamentos curativos, seria prudente e desejável uma política voltada à prevenção. Certamente, as ações daí decorrentes não só transcenderiam às medidas paliativas, mas contribuiriam provavelmente para diminuir os custos de tais procedimentos. Atualmente, em todas as áreas da medicina, a prevenção tem sido muito valorizada. Parece, no entanto, que a adesão na orientação quanto à prevenção das malformações fetais tem sido esquecida.

Os DFTN tiveram uma prevalência considerada alta no período estudado (1,39:1000 nascidos vivos). O número reduzido da amostra impossibilita análises mais pormenorizadas dos tipos de defeitos e fatores associados, entretanto, justifica medidas para investigação e prevenção durante o pré-natal.

Referências

1. Gelineau-van Waes J., Finnell R. H. Genetics of neural tube defects. *Semin Pediatr Neurol* 2001;8(3):160-4.
2. Pinar H., Tatevosyants N., Singer D. B. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1: 42-8.
3. Northrup H., Volcik K. A. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr* 2000;30(10):313-32
4. Drugan A., Weissman A., Evans M. I. Screening for neural tube defects. *Clin Perinatol* 2001;28(2):279-87.
5. Hunter G. W. A. Brain and Spinal Cord. In: Stevenson E. R., Hall J. G., Goodman R. M., Human malformations and related anomalies. Vol.1. Oxford: Oxford University Press; 1993: 109-31.
6. Botto L. D., Moore C. A., Khoury J. M., Erickson J. D. Neural tube defects - Review articles. *Medical Progress* 1999;341(20):1509-17.
7. Ames M. D., Schut L. Results of treatment of 171 consecutive myelomeningoceles - 1963 to 1968. *Pediatrics* 1972; 50:466-70.
8. Pérez-Escamilla R. Periconceptional folic acid and neural tube defects: Public health issues. *Bull of PAHO* 1995; 29:250-61.
9. On Line Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM NUMBERS: # 601634 e # 601635. Disponível na World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Acessado em 18/08/2004.

10. Melvin C. E., George T. M., Worley G., Franklim A., Mackey J., Viles K., et al. Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg* 2000;32:1-9.
11. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 1991; 338:131-7.
12. Czeizel A. E., Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-5.
13. Nazer H. J., 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* 2001;129:531-9.
14. Dolk H., De Wals P., Gillerot Y., Lechat M. F., Ayme S., Cornel M., et al. Heterogeneity of neural tube defects in Europe: the significance of site of defect and presence of other major anomalies in relation to geographic differences in prevalence. *Teratology* 1991;44:547-59.
15. Stevenson R. E., Allen H. P., Pai G. S., Best R., Seaver L. H., Dean J., et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000;106:677-83.
16. Victora, Cesar Gomes e Barros, Fernando Celso. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *São Paulo Medical Journal - Revista Paulista de Medicina* 2001; 119(1):33-42.
17. Silva, R.J.M da, et al. Defeitos do tubo neural e hidrocefalia congênita: Por que conhecer suas prevalências?. *J. Pediatr (Rio J)* mar./abr. 2003; 79(2): 105-6.
18. Ogata AJN, Camano L, Brunoni D. Perinatal factors associated with neural tube defects (anencephaly, spina bifida and encephalocele). *Rev Paul Med* 1992;147-51.
19. Aguiar, M.J.B., Campos, A. S., Aguiar, R.A.L.P. et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J. Pediatr (Rio J)*. 2003; 79(2):129-34.
20. Pereira, E. T., Nogueira A. G. Estudo dos Defeitos de Fechamento do Tubo Neural na Maternidade Carmela Dutra. *Revista Pesquisa Médica*. 95ª edição, outubro de 2004.

Endereço para correspondência:

Ana Adeline Bridi
Rua 7 de setembro, nº. 267, Ed. Costa Azul, apt 102.
CEP: 89.500-000, Caçador-SC.
Fone: 49-35631979
e-mail: anaadeline@hotmail.com