

**LUANA GRAZIELA BATISTA**

**ESTUDO CLÍNICO DE PACIENTES COM DEFEITOS DE  
FECHAMENTO DO TUBO NEURAL NA CIDADE DE  
FLORIANÓPOLIS, NO PERÍODO DE 01/01/2000 A 31/12/2004.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**LUANA GRAZIELA BATISTA**

**ESTUDO CLÍNICO DE PACIENTES COM DEFEITOS DE  
FECHAMENTO DO TUBO NEURAL NA CIDADE DE  
FLORIANÓPOLIS, NO PERÍODO DE 01/01/2000 A 31/12/2004.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira  
Professor Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Eliana Ternes Pereira  
Co-orientador: Dra. Carla Marchesini**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por mais esta conquista.

À minha mãe Leonete Angela Krüger Batista, pela sua força e otimismo.

Ao meu paizinho, Lair Silvio Batista, sinto muito a sua falta.

Ao meu irmão Lair Silvio Batista Junior, que atravessou todas as barreiras.

À minha irmã Licien Melissa Batista pela alegria e ajuda.

Gostaria de agradecer também aos meus avós, familiares e amigos.

À minha amiga Julianna, em especial, por estar sempre disposta a ajudar.

Aos meus amigos André Basgal, Ariana Lebsa Weber e Elisa Julieta Dias pelo companheirismo durante o curso.

À minha colega Ana Beatriz Cechinel Souza, pela colaboração com o trabalho.

Aos meus colegas de turma por tornarem inesquecíveis os anos em que passei na Universidade.

À minha orientadora Dra. Eliana Ternes Pereira pela oportunidade de ter realizado este trabalho. Por sua competência e seriedade, seu compromisso com o ensino. Exemplo de profissionalismo e dedicação à Medicina.

À minha co-orientadora Dra. Carla Marchesini pela colaboração para que este trabalho pudesse ser realizado.

Aos companheiros do ECLAMC, Dra. Clarisse Salete Fontana, Dra. Yara Regina Pacheco, Dra. Áurea Gomes Nogueira, pela maneira tão cordial com que me receberam no programa ECLAMC em Florianópolis.

Aos profissionais do Laboratório de Citogenética Márcio Bello Cordeiro e José Luis de Almeida, pela amizade.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística, Biblioteca Setorial da Medicina e Xerox do Hospital Universitário pela atenção e presteza na recuperação de dados e prontuários.

Aos médicos e funcionários do Centro Obstétrico, do Serviço de Neonatologia, do Alojamento Conjunto do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e do Berçário de Alto Risco da Maternidade Carmela Dutra pela paciência e por estarem sempre dispostos a ajudar.

Aos médicos e funcionários do Hospital Infantil Joana de Gusmão pela acolhida.

Ao professor Ronaldo José Melo da Silva pela colaboração com o trabalho.

Aos recém-nascidos e às suas famílias que, muitas vezes, em momentos de dor e angústia, não se recusaram a contribuir com o estudo e que me ensinaram a amar ainda mais os pacientes e as crianças.

## RESUMO

**Introdução:** As malformações congênitas das estruturas que recobrem o sistema nervoso central são chamadas de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN). Os DFTN incluem a anencefalia, iniencefalia, espinha bífida e cefalocele.

**Objetivos:** Descrever a frequência, fatores associados, evolução clínica e morbimortalidade de pacientes com DFTN.

**Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e transversal de pacientes com DFTN entre os recém-nascidos da Maternidade do Hospital Universitário da UFSC e da Maternidade Carmela Dutra em Florianópolis, no Estado de Santa Catarina, Brasil, no período de 01/01/2000 a 31/12/2004. O seguimento clínico dos pacientes com DFTN foi realizado através da análise dos registros de prontuários médicos no Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

**Resultados:** De um total de 29.310 recém-nascidos examinados, em 51 pacientes foram diagnosticados DFTN. A frequência geral de DFTN foi de 17,4/10.000 nascimentos. As taxas encontradas para espinha bífida foram de 12,96/10.000, para cefalocele foram de 1,70/10.000 e para anencefalia e craniorraquisquise foi de 2,04/10.000. Foi realizado estudo descritivo sobre o acompanhamento clínico destes pacientes. As frequências foram comparadas com o Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).

**Conclusões:** As taxas encontradas para espinha bífida e cefalocele estavam dentro do limite esperado. O número de casos de anencefalia e craniorraquisquise observados foi menor do que o esperado (IC = 99%,  $p \leq 0,01$ ), com significância estatística. Neste estudo, apenas uma das 51 mães de pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural fez uso pré-concepcional de ácido fólico. De 51 pacientes, seis (11,76%) eram natimortos e oito (17,77%) dos pacientes nativos vieram a óbito precoce. No total, 38 pacientes foram submetidos à cirurgia para correção do defeito e 28 pacientes necessitaram de derivação ventrículo-peritoneal. As alterações mais frequentemente encontradas foram ortopédicas, urológicas e neurológicas e estavam de acordo com o que é descrito na literatura.

## ***ABSTRACT***

**Introduction:** The human malformations of the structures that recover the central nervous system are called neural tube defects (NTD). The NTD include the anencephaly, iniencephaly, spina bifida and encephalocele.

**Objectives:** Describe the frequency, associated factors and morbimortality of patients with NTD.

**Methods:** A retrospective, descriptive and transversal study was carried out to evaluate the patients with NTD between the births of the Maternity of the University Hospital of the UFSC and the Maternity Carmela Dutra in Florianópolis, in the State of Santa Catarina, Brazil, in the period of 01/01/2000 to 31/12/2004. The follow up study analysed the clinical records of the Joana de Gusmão Hospital in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

**Results:** The general frequency of NTD was of 17,4/10.000 births. The rates found for spina bifida had been of 12,96/10.000, for encephalocele had been of 1,70/10.000 and for anencephaly and craniorachischisis it was of 2,04/10.000. A descriptive study on the clinical follow up of these patients was carried out. Frequencies were compared with the Colaborative Study of Congenital Malformations in Latin America.

**Conclusions:** The rates found for spina bifida and encephalocele were inside of the waited limit. The number of cases of anencephaly and craniorachischisis observed was lesser of the waited (IC = 99%,  $p \leq 0,01$ ), with statistical significance. On this study, only one of 51 mothers of patients with NTD has used acid folic before get pregnant. It was found that 11.76% of the 51 patients were stillborn and 17.77% of the newborn had come to death. In totality, 38 patients had been submitted to the surgery for correction of the defect. These, 28 patients had needed ventriculoperitoneal shunts. The alterations more frequently found had been orthopedic, urological and neurological and were inside of that is described in literature.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Anencefalia .....	1
<b>Figura 2</b> – Fotografia da vista dorsal de um recém-nascido com iniencefalia e craniorraquisquise associada .....	2
<b>Figura 3</b> – Tipos de espinha bífida aberta com protrusão dos conteúdos da medula .....	3
<b>Figura 4</b> – Encefalocele occipital .....	3
<b>Figura 5</b> – Embrião aos 24 dias (vista dorsal) .....	4
<b>Figura 6</b> – Distribuição dos casos conforme o local de nascimento – Maternidade do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e Maternidade Carmela Dutra .....	13
<b>Figura 7</b> – Distribuição dos casos com defeitos de fechamento do tubo neural conforme o tipo de defeito .....	14
<b>Figura 8</b> – Distribuição dos recém-nascidos com defeitos de fechamento do tubo neural em porcentagem conforme o sexo.....	17
<b>Figura 9</b> – Porcentagem de mães de pacientes com DFTN que fizeram diagnóstico pré-natal por imagem através de ultrassonografia .....	18
<b>Figura 10</b> – Heredograma do caso número 5 .....	19
<b>Figura 11</b> – Heredograma do caso número 12 .....	19
<b>Figura 12</b> – Heredograma do caso número 16 .....	20
<b>Figura 13</b> – Heredograma do caso número 19 .....	20
<b>Figura 14</b> – Heredograma do caso número 49 .....	20
<b>Figura 15</b> – Mortalidade de pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural .....	21
<b>Figura 16</b> – Incidência de anencefalia por países nas Américas .....	27
<b>Figura 17</b> – Incidência de espinha bífida por países nas Américas .....	28
<b>Figura 18</b> – Ultrassonografia fetal mostrando a identificação frontal ou “sinal do limão” associado a mielomeningocele .....	30

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Total de nascimentos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e Maternidade Carmela Dutra no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 .....	12
<b>Tabela 2</b> – Frequência de defeitos de fechamento do tubo neural considerando o local de nascimento e a divisão entre recém-nascidos nativos e natimortos e a frequência geral de defeitos de fechamento do tubo neural .....	13
<b>Tabela 3</b> – Frequência de defeitos de fechamento do tubo neural segundo o tipo de defeito .....	14
<b>Tabela 4</b> – Monitorização das frequências dos casos de anencefalia, espinha bífida e cefalocle na Maternidade Carmela Dutra e Maternidade do Hospital Universitário da UFSC no período de 01/01/2000 a 31/12/2004. Análise estatística segundo a Distribuição de Poisson .....	15
<b>Tabela 5</b> – Número do caso, condição de nascimento (nativo ou natimorto), tipo de defeito, sexo, peso de nascimento, idade gestacional e escore de Apgar .....	16
<b>Tabela 6</b> – Distribuição dos recém-nascidos com defeitos do fechamento do tubo neural segundo os intervalos de faixa etária materna .....	17
<b>Tabela 7</b> – Descrição dos casos de recém-nascidos afetados com história familiar positiva para defeitos de fechamento do tubo neural e consangüinidade parental .....	18
<b>Tabela 8</b> – Mortalidade intra-hospitalar de recém-nascidos vivos com DFTN por tipo de defeito e malformações associadas, a causa da morte, idade da ocorrência e realização de autópsia .....	22
<b>Tabela 9</b> – Apresentação dos defeitos de fechamento do tubo neural e divisão em nativos e natimortos .....	23
<b>Tabela 10</b> – Condição de nascimento (nativo ou natimorto), tipo de DFTN e descrição do defeito com as malformações associadas .....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP	Alfafetoproteína
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DFTN	Defeitos de fechamento do tubo neural
DVE	Derivação externa
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênicas
FO	Ferida operatória
GAMM	Grupo de Apoio a Pacientes Mielodisplásicos
HU – UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IG	Idade Gestacional
ITU	Infecção do Trato Urinário
LCQ	Luxação congênita do quadril
MCD	Maternidade Carmela Dutra
MM	Mielomeningocele
MMIIs	Membros inferiores
OMA	Otite média aguda
OMS	Otite média supurada
PTC	Pé torto congênito
PT	Pé torto
RVU	Refluxo vésico-ureteral
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
Tto	Tratamento

## SUMÁRIO

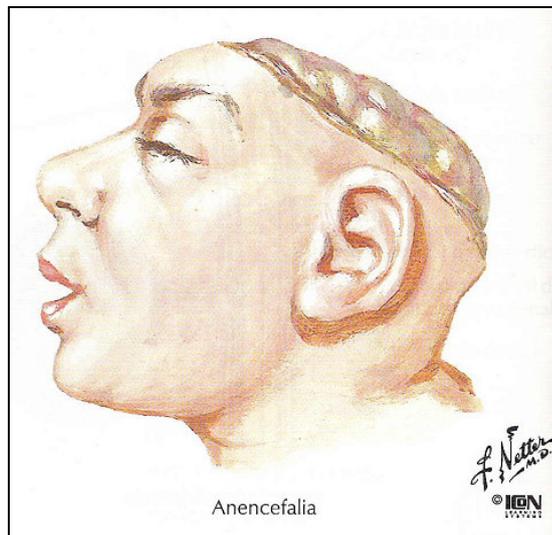
<b>FALSA FOLHA DE ROSTO</b> .....	i
<b>FOLHA DE ROSTO</b> .....	ii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iii
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	ix
<b>SUMÁRIO</b> .....	x
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	8
<b>3 MÉTODOS</b> .....	9
<b>4 RESULTADOS</b> .....	12
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	26
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	36
<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	38
<b>APÊNDICES</b> .....	39
<b>ANEXOS</b> .....	46

## 1 INTRODUÇÃO

As malformações congênitas das estruturas que recobrem o sistema nervoso central (meninges, arcos vertebrais, músculos e pele) são chamadas de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN).<sup>1,2</sup>

Os DFTN incluem a anencefalia, iniencefalia, espinha bífida e cefalocele.<sup>3,4</sup> Os DFTN podem afetar qualquer parte do neuroeixo.<sup>5</sup>

A anencefalia é definida como a ausência completa (holo) ou parcial (mero) do cérebro, causada por uma falha no fechamento do tubo neural cefálico, resultando na protrusão de tecido cerebral através do defeito na calvária (exencefalia) e na sua degeneração<sup>3,4</sup> (**Figura 1**).<sup>6</sup>



**Figura 1** – Anencefalia.

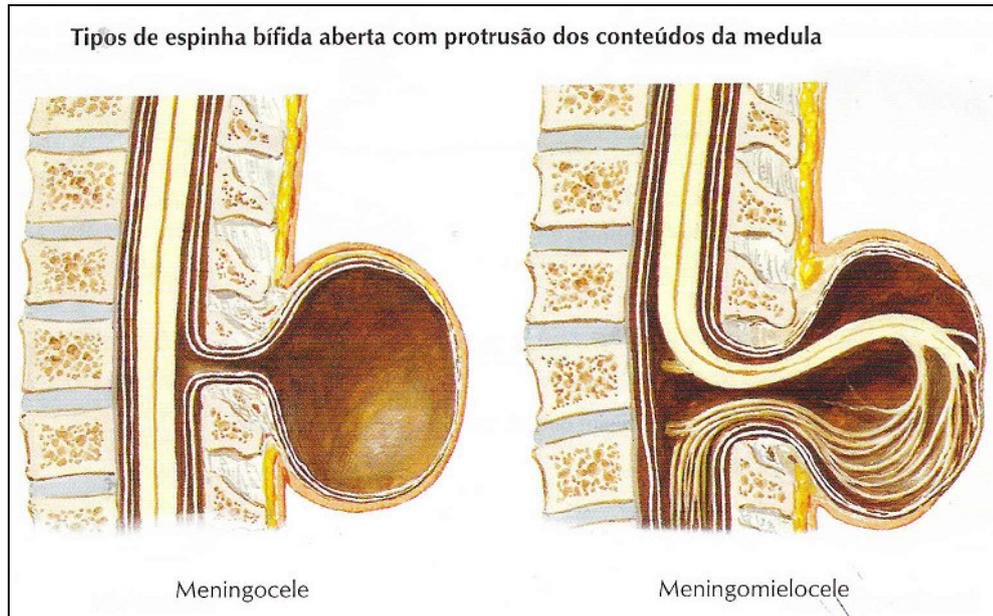
Iniencefalia é um processo disráfico da região occipital, onde o forame magno é contínuo com a região normal da fontanela posterior e o occipital defeituoso pode ser contínuo com a vértebra abaixo. A cabeça está severamente retrofletida, e há lordose cervical e torácica e pescoço ausente<sup>3,4</sup> (**Figura 2**).<sup>3</sup>



**Figura 2** – Fotografia da vista dorsal de um recém-nascido com iniencefalia e cranioraquisquise associada.

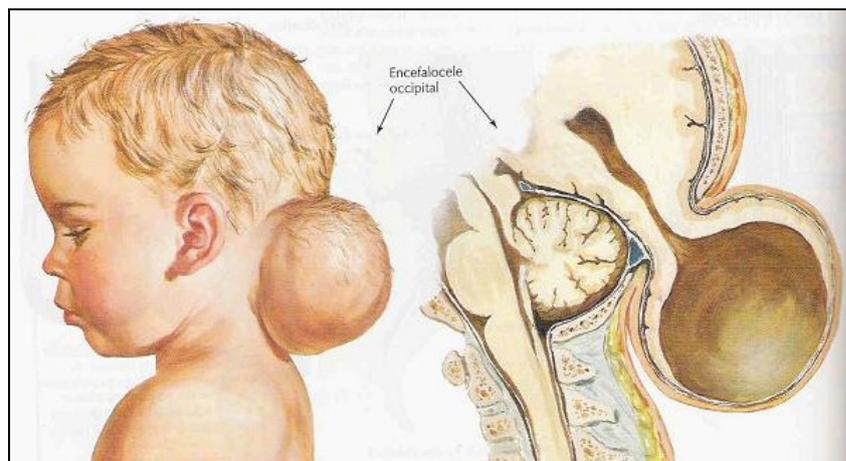
Espinha bífida (raquisquise) é um defeito de fechamento ósseo, geralmente posterior, da coluna vertebral. O defeito pode ser recoberto por pele normal (oculta) ou estar associada com um saco protruso (cística). Um saco contendo meninges e líquido cerebrospinal é denominada meningocele; um saco contendo elementos da medula espinhal e/ou nervos é uma mielomeningocele. Mielosquise ocorre quando o tubo neural não é recoberto e então fica aberto ao exterior<sup>3</sup> (**Figura 3**).<sup>6</sup>

Quanto à apresentação da mielomeningocele, a junção toraco-lombar é a localização mais comumente afetada (45%), seguida pela lombar (20%), lombossacra (20%) e sacral (10%). Localizações mais rostrais estão envolvidas em somente 5% dos casos.<sup>5</sup>



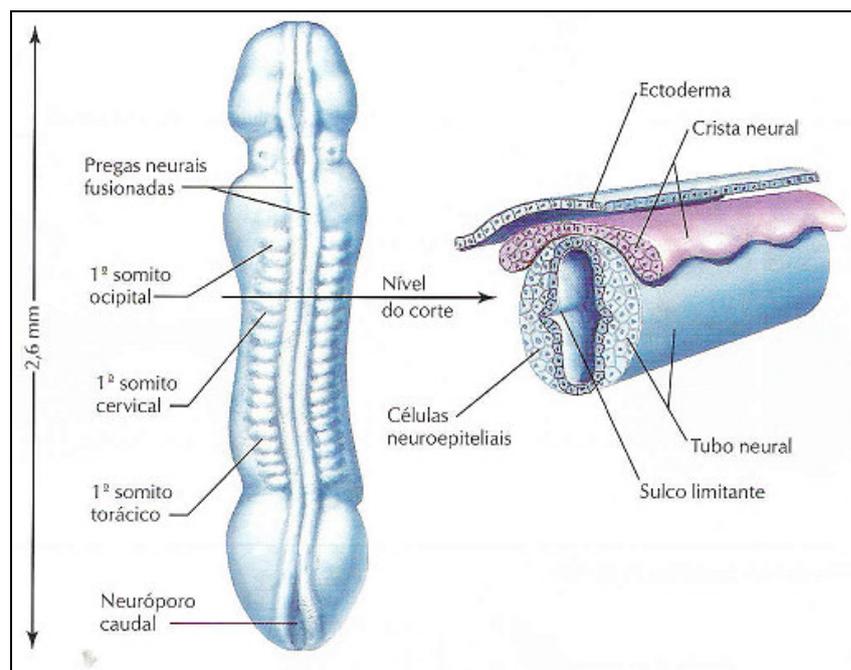
**Figura 3** – Tipos de espinha bífida aberta com protrusão dos conteúdos da medula.

Cefalocelo é a herniação do cérebro (encefalocelo) ou de um saco não contendo tecido cerebral (meningocele craniana) através de uma abertura congênita do crânio. A protrusão é recoberta por pele intacta ou epitélio fino a menos que ocorra uma deterioração secundária<sup>3,4</sup> (**Figura 4**).<sup>6</sup>



**Figura 4** – Encefalocelo occipital.

Os defeitos de fechamento do tubo neural ocorrem devido a uma falha no processo da neurulação, que consiste na formação da placa neural e pregas neurais e fechamento destas pregas para formar o tubo neural. A neurulação começa por volta do 18º dia do desenvolvimento embrionário na região do quarto ao sexto pares de somitos. Neste estágio, os dois terços cefálicos da placa e do tubo neural até o quarto par de somitos representam o futuro encéfalo, enquanto o terço caudal da placa e do tubo neural representam a futura medula espinhal. A fusão das pregas neurais avança em direção cefálica e caudal até que somente pequenas áreas permaneçam abertas em ambas as extremidades. Nestes locais, a luz do tubo neural - canal neural - comunica-se livremente com a cavidade amniótica. A abertura cranial, o neuroporo rostral, fecha-se por volta do vigésimo quinto dia; o neuroporo caudal fecha-se dois dias mais tarde. As paredes do tubo neural se espessam para formar o encéfalo e a medula espinhal. O canal neural é convertido no sistema ventricular do encéfalo e no canal central da medula espinhal<sup>2</sup> (**Figura 5**).<sup>6</sup>



**Figura 5** – Embrião aos 24 dias (vista dorsal).

Os defeitos de fechamento do tubo neural são comuns e variam em prevalência conforme a origem étnica, geográfica e socioeconômica.<sup>1-3,7</sup> Em geral, eles afetam 10/10.000 nascidos vivos no mundo, com taxas elevadas na China (espinha bífida: 6,67/10.000 nascimentos), no México (anencefalia: 5,50/10.000 nascimentos) e Emirados Árabes (espinha bífida: 13,09/10.000 nascimentos).<sup>4</sup> Na América do Sul, os registros mostram

anencefalia ocorrendo em 6,99/10.000 nascimentos, espinha bífida em 9,72/10.000 nascimentos e encefalocele em 2,73/10.000 nascimentos.<sup>4</sup>

Estudos familiares sugerem um risco de recorrência para parentes de primeiro grau de indivíduos afetados de aproximadamente 1 em 30. Para parentes de segundo grau (filhos dos irmãos ou irmãs da mãe) o risco é de aproximadamente 1:220. Mães afetadas parecem ter uma chance de 0,5 a 1% de terem um filho afetado por DFTN. Porém, ainda não há consenso sobre as taxas de recorrência entre parentes.<sup>8</sup>

O Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênicas (ECLAMC), fundado em 1967, é um programa de investigação de malformações congênicas e suas causas, sendo reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como centro colaborador para a prevenção de malformações congênicas. Abrange 173 hospitais na América Latina, entre eles, a Maternidade Carmela Dutra e Maternidade do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.<sup>9</sup>

Conforme o ECLAMC<sup>10</sup>, a espinha bífida é o defeito mais freqüente, seguido da anencefalia e depois da encefalocele. O ECLAMC<sup>10</sup> encontrou no período de 1982-2003, para anencefalia, a taxa de 5,53/10.000 nascimentos na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e de 3,21/10.000 na Maternidade do HU-UFSC. Para a espinha bífida, as taxas registradas foram de 8,54/10.000 na MCD e de 7,49/10.000 no HU –UFSC. O mesmo estudo encontrou para cefalocele a taxa de 1,44/10.000 na MCD e de 2,14/10.000 nascimentos no HU.

Os defeitos de fechamento do tubo neural ocorrem de forma isolada ou associada a outras malformações. Os casos isolados são de origem multifatorial e as formas associadas podem fazer parte de síndromes monogênicas ou cromossômicas.<sup>3,7</sup> Pode-se citar algumas síndromes que podem incluir DFTN, como anomalias cromossômicas (anencefalia ocorrendo em trissomia do 18, trissomia do 21, espinha bífida ocorrendo em triploidias, tetraploidias) e outras síndromes como a síndrome de CHILD, Goldberg, Kousseff, Waardenburg, Meckel-Gruber e outras.<sup>3</sup> Alguns estudos sugerem que, em algumas famílias, a herança possa ser monogênica autossômica dominante com penetrância incompleta, autossômica recessiva ou ligada ao X.<sup>11</sup> Existem genes responsáveis pelo fechamento do tubo neural mapeados através de exames citogenéticos e que foram localizados em 1q43, 5p15.3-p15.2.<sup>11</sup>

Vários estudos mostram a existência de fatores ambientais envolvidos na etiologia dos DFTN, como hipotermia, baixo padrão sócio-econômico, uso de carbamazepina, ácido valpróico, deficiências nutricionais e deficiências vitamínicas.<sup>1,3</sup> A relação entre o uso periconcepcional de ácido fólico e a redução da incidência DFTN tem sido sugerida nos últimos 30 anos por vários autores.<sup>12</sup> O ácido fólico é uma vitamina do complexo B que ajuda a

prevenir alguns tipos de malformações congênitas, entre elas, os defeitos de fechamento do tubo neural.<sup>13</sup>

Em um estudo sobre defeitos de fechamento do tubo neural no Chile, com pesquisa populacional baseada no ECLAMC, foi verificado que as taxas de incidência para espinha bífida e anencefalia diminuíram com a suplementação nutricional com ácido fólico, sem a interferência de tendências seculares.<sup>14</sup>

A suplementação diária com ácido fólico, se realizada adequadamente antes e após engravidar, previne a ocorrência de 50 a 75% dos casos de defeitos de fechamento do tubo neural e também diminui as taxas de recorrências dos defeitos. O CDC (*Center for Disease Control*) recomenda a ingestão de 0,4 mg por dia de ácido fólico no período periconcepcional, ou seja, antes e após engravidar, para mulheres sem antecedentes de gestação afetada por DFTN. Para as mulheres com história familiar positiva para DFTN, diabéticas, ou que estejam fazendo uso de ácido valpróico ou carbamazepina, a dose recomendada é de 4 mg/dia.<sup>13</sup>

O diagnóstico pré-natal pode ser feito pelo exame ultrassonográfico. A ultrassonografia pode servir tanto de triagem como de diagnóstico. O diagnóstico bioquímico é sugerido pela dosagem de alfafetoproteína (AFP) e/ou da acetilcolinesterase no líquido amniótico. A AFP é produzida no fígado fetal. Na presença de um defeito aberto, extravasa para o líquido amniótico para o sangue materno. Entre a 16ª e 18ª semanas de gestação, os níveis séricos maternos são cerca de quatro vezes maiores do que seriam em gestações não afetadas.<sup>15,16</sup>

A anencefalia é a forma mais severa de DFTN, incompatível com a vida, por isso, nenhum tratamento pós-natal é indicado, e a sobrevivência destes pacientes é limitada a poucas horas ou dias.<sup>3,14</sup> O DFTN mais comum e compatível com a vida é a mielomeningocele.<sup>17</sup>

Para os casos de espinha bífida e encefalocele, o tratamento é cirúrgico e estes pacientes devem ser submetidos ao fechamento do defeito após o nascimento. O fechamento envolve técnicas clássicas de neurocirurgia. Os pacientes que desenvolvem hidrocefalia requerem derivação ventrículo-peritoneal. A apresentação clínica é variável, podendo ocorrer formas assintomáticas (nos casos de espinha bífida oculta) ou várias seqüelas dependendo do tipo de defeito, como assimetria de membros inferiores, pé torto, deformidades da coluna vertebral, como escoliose, déficit neurológico progressivo, incontinência urinária e/ou fecal, déficit motor e/ou sensitivo, paraplegia, entre outros, como meningite, especialmente em DFTN abertos.<sup>17</sup>

Devido à complexidade dos problemas apresentados na abordagem dessas crianças, é necessária uma equipe multidisciplinar constituída por pediatras, neurocirurgiões, ortopedistas e urologistas para lhes fornecer uma melhor assistência.<sup>5</sup>

A mielomeningocele é uma das primeiras malformações não letais tratada por cirurgia fetal em humanos.<sup>18</sup> A malformação de Arnold-Chiari do tipo II e a hidrocefalia ocorrem em até 90% dos casos<sup>3,5</sup> e parecem derivar da exposição anormal da medula e, mais especificamente, da perda de pressão no território caudal de circulação do líquido, com possível herniação de estruturas mais craniais, tais como o cerebelo.<sup>18</sup> Quando ocorre mielomeningocele, a simples exposição da medula ao líquido amniótico e a trauma local é um dos fatores responsáveis pela fisiopatologia das anormalidades motoras, autonômicas e esqueléticas presentes nestes pacientes.<sup>19</sup>

Estão sendo descrito na literatura relatos de experiências com cirurgia fetal para mielomeningocele humana intra-útero, através de histerotomia ou histeroscopia. Este tipo de tratamento, inclusive, pode diminuir o grau de herniação do tecido nervoso em pacientes com mielomeningocele e diminuir a morbidade associada com a malformação de Chiari II que inclui disfunção, hidrocefalia e seringomielia.<sup>19,20</sup>

Nos Estados Unidos, o custo médio durante toda a vida de um paciente com espinha bífida é em torno de 636.000 dólares. Este é somente o custo médio por criança, e para algumas famílias o custo total pode ser acima de 1.000.000 de dólares. Além disso, o nascimento de uma criança com defeito de fechamento do tubo neural onera a família sob vários aspectos, principalmente físicos e emocionais.<sup>13</sup>

Existe pouca literatura sobre o acompanhamento clínico de pacientes com DFTN no nosso meio. É importante para os serviços clínicos conhecer as características clínicas responsáveis pelo prognóstico dos pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural. O levantamento epidemiológico da incidência e morbimortalidade de defeitos de fechamento do tubo neural nas comunidades a serem estudadas pode fornecer dados para futuras atividades de planejamento em saúde, como por exemplo, campanhas para informação, prevenção e diagnóstico precoce de defeitos de fechamento do tubo neural.

## **2 OBJETIVOS**

Os objetivos deste trabalho foram:

1. Realizar um estudo epidemiológico descritivo de defeitos de fechamento do tubo neural entre os recém-nascidos da Maternidade do Hospital Universitário e da Maternidade Carmela Dutra em Florianópolis, no Estado de Santa Catarina, Brasil, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004.
2. Descrever a frequência, fatores associados, evolução clínica e morbimortalidade de pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural.
3. Verificar as frequências de defeitos de fechamento do tubo neural obtidas no Hospital Universitário e Maternidade Carmela Dutra, no Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) e em outros estudos epidemiológicos.
4. Apresentar estudo clínico-evolutivo dos pacientes afetados.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e transversal para avaliar a frequência, fatores associados e morbimortalidade dos pacientes com DFTN.

### 3.2 Amostra dos pacientes e local

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos afetados por DFTN na Maternidade do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e na Maternidade Carmela Dutra (MCD) em Florianópolis, Brasil, entre 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e registrados pelo Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênicas (ECLAMC). Critérios de exclusão: abortos (fetos de peso menor que 500 gramas) e as crianças cujos pais ou responsáveis não foram encontrados.

### 3.3 Procedimentos

Todos os recém-nascidos foram examinados por neonatologistas vinculados ao estudo em triagem realizada na sala de parto. Os médicos e os estudantes do Curso de Medicina responsáveis pela coleta de dados foram comunicados da presença de pacientes portadores de DFTN e, fazendo uso de fichas do ECLAMC (**Apêndice 1**), realizaram entrevista com as mães dos recém-nascidos com DFTN antes da alta hospitalar, e também com as mães dos recém-nascidos normais considerados controles, conforme o manual operacional do ECLAMC. Previamente à entrevista foi solicitada a autorização das mães para a inclusão do recém-nascido no estudo, sendo explicados a natureza e objetivos do ECLAMC. Algumas crianças que nasceram com DFTN foram transferidas para o Hospital Infantil Joana de Gusmão para a realização de cirurgia. Os dados referentes à internação e dados das crianças encaminhadas para consulta ambulatorial foram recuperados através da revisão dos prontuários das crianças naquele hospital. Os dados não contidos nos registros hospitalares foram obtidos por via telefônica. Foram utilizadas também informações contidas no banco de dados do Núcleo de Genética Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

### **3.4 Coleta de dados**

Foi consultado o arquivo de fichas do ECLAMC (**Apêndice 1**) das duas maternidades, para a seleção e revisão dos pacientes afetados por DFTN e seus controles. Foi elaborado um novo protocolo de investigação para coleta dos dados das crianças que apresentaram DFTN e de seus pais (**Apêndice 2**).

Além disso, foram colhidos mensalmente, nos livros de registro de nascimentos, dados referentes a todos os nascimentos ocorridos, subdivididos em nativos e natimortos. Utilizando-se estes dados, foram preenchidos os “Informes Mensais de Nascimentos” do ECLAMC (**Apêndice 3**). Foram avaliados no presente estudo o número total de nascimentos e o número total de recém-nascidos com DFTN.

### **3.5 Comitê de ética**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina e pelo Comitê de Ética do Hospital Infantil Joana de Gusmão e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Constam em anexo os pareceres consubstanciados (**Apêndices 4 e 5**) e a aprovação pelo CONEP (**Apêndice 6**).

### **3.6 Análise das variáveis**

Os recém-nascidos malformados foram distribuídos em tabelas, utilizando o programa Microsoft<sup>®</sup> Excel 2000, para avaliar a frequência das variáveis entre o grupo de afetados. As frequências foram calculadas em relação ao número total de nascimentos de cada hospital. Foram considerados os totais úteis, sendo desprezados dados não especificados. No estudo de morbidade, os natimortos foram excluídos dos totais. No estudo clínico foi verificada a frequência de cada variável estudada, quando cabível, bem como feita uma análise da evolução clínica observada no grupo de afetados.

### **3.7 Variáveis epidemiológicas e de morbidade**

Em relação ao protocolo de investigação de malformações, o presente estudo avaliou os dados abaixo relacionados:

1. Total de nascimentos;
2. Distribuição dos casos conforme o local de nascimento;
3. Tipo de DFTN encontrado ao nascimento;
4. Frequência dos defeitos;
5. Condição de nascimento: vivo ou morto;

6. Sexo e peso de nascimento;
7. Idade gestacional;
8. Escore de Apgar no primeiro e quinto minutos;
9. Idade materna no momento do nascimento;
10. Uso de ácido fólico antes da gestação;
11. Diagnóstico pré-natal e o método mais utilizado;
12. Presença de outros afetados por DFTN na família;
13. Consangüinidade entre os pais do probando;
14. Malformações associadas.

### **3.7 Estudo clínico**

A evolução dos três tipos de DTN foi investigada. Foram avaliados:

1. Realização de cirurgia;
2. Avaliação do seguimento ambulatorial;
3. Realização de fisioterapia.

### **3.8 Indicadores de mortalidade**

Foi investigada a ocorrência de óbitos, a causa da morte, a idade do óbito em horas e dias e a realização de autópsia.

### **3.9 Análise estatística dos resultados**

A análise estatística de frequência foi realizada com o método da Distribuição de Poisson para a anencefalia, espinha bífida e cefalocele tomando como frequências de base as frequências globais do Documento Final de 2004 do ECLAMC para a América Latina no período de 1982 a 2003.<sup>10</sup>

## 4 RESULTADOS

O estudo da epidemiologia de malformações congênitas avaliou 29.310 recém-nascidos na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC) no período de 01/01/2000 a 31/12/2004. Deste total, 51 recém-nascidos (RN) apresentaram defeitos de fechamento do tubo neural.

No período estudado, ocorreram 29.310 nascimentos, sendo 29.020 recém-nascidos nativos e 290 recém-nascidos natimortos. A amostra total de recém-nascidos pelo local de nascimento é mostrada na **Tabela 1**.

**Tabela 1** – Total de nascimentos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e Maternidade Carmela Dutra no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004.

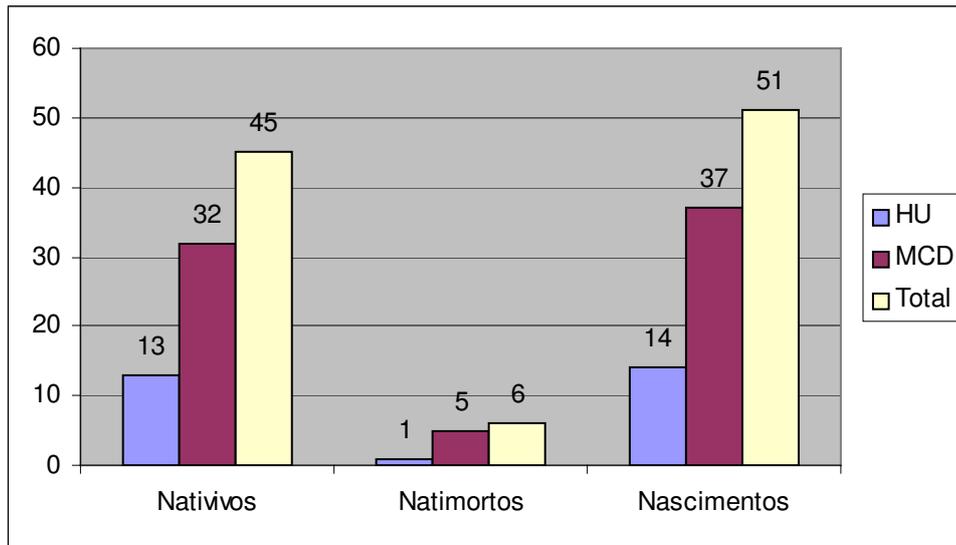
População	HU		MCD		Total	
	n	%	n	%	n	%
Nativos	8056	98,9	20964	99,1	29020	99
Natimortos	94	1,1	196	0,9	290	1
Total de nascimentos	8150	100	21160	100	29310	100

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

n: número de casos.

No total, foram diagnosticados 51 casos de defeitos de fechamento do tubo neural. No Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina foram registrados 14 casos de DFTN, sendo 13 recém-nascidos vivos e 1 recém-nascido morto. Na Maternidade Carmela Dutra, foram registrados 37 casos de DFTN, sendo 32 recém-nascidos nativos e 5 recém-nascidos natimortos. A distribuição dos casos conforme o local de nascimento é mostrada na **Figura 6**.

A freqüência dos defeitos é mostrada na **Tabela 2**, calculada considerando o número total de nascimentos e a distribuição dos recém-nascidos em nativos e natimortos.



**Figura 6** – Distribuição dos casos conforme o local de nascimento –  
Maternidade do Hospital Universitário da Universidade  
Federal de Santa Catarina e Maternidade Carmela Dutra.

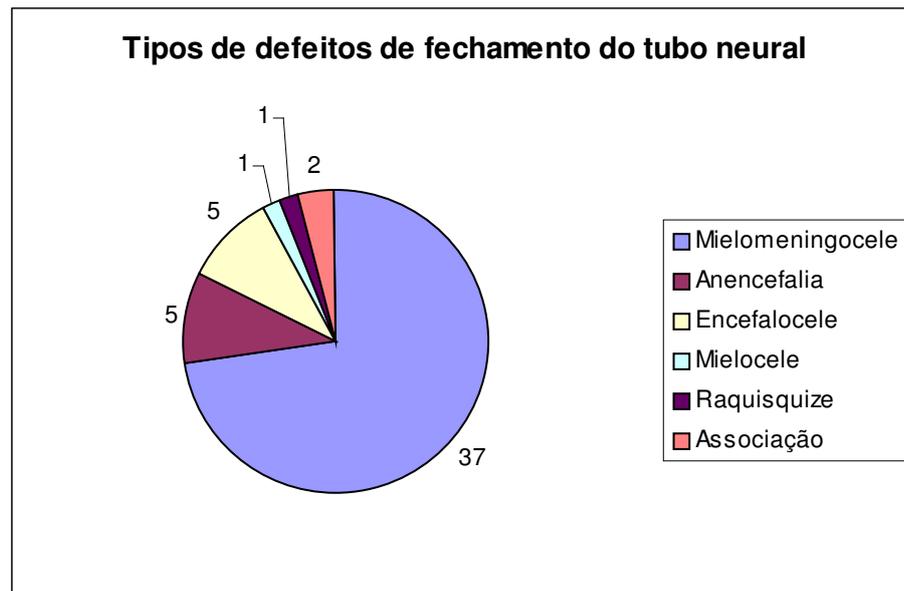
Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

**Tabela 2** – Frequência de defeitos de fechamento do tubo neural considerando o local de nascimento e a divisão entre recém-nascidos nativos e natimortos e a frequência geral de defeitos de fechamento do tubo neural.

Frequência de DFTN	Nativos	Natimortos	Nascimentos
HU	15,95:10.000	1,22:10.000	17,17:10.000
MCD	15,12:10.000	2,36:10.000	17,48:10.000
<b>Total</b>	15,35:10.000	2,04:10.000	17,40:10.000

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

Dos 51 casos de DFTN, 37 (72%) foram de pacientes com mielomeningocele, 5 (9%) de pacientes com anencefalia, 5 (9%) de pacientes com encefalocele, 1 (2%) de paciente com mielocelo, 1 (2%) de paciente com raquisquis, e dois casos (3,92%) de pacientes com associação entre dois tipos de DFTN (encefalocele + meningocele e craniorraquisquis + anencefalia). A **Figura 7** mostra a distribuição dos casos de DFTN por tipo de defeito.



**Figura 7** – Distribuição dos casos com defeitos de fechamento do tubo neural conforme o tipo de defeito.

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

A **Tabela 3** apresenta a frequência absoluta e relativa de defeitos de fechamento do tubo neural segundo o tipo de defeito, calculadas considerando o número total de nascimentos.

**Tabela 3** – Frequência de defeitos de fechamento do tubo neural segundo o tipo de defeito.

<b>Tipo de defeito</b>	<b>n</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>Frequência</b>
Mielomeningocele	37	72,55%	12,62:10.000
Anencefalia	5	9,80%	1,70:10.000
Encefalocele	5	9,80%	1,70:10.000
Mielocele	1	1,96%	0,34:10.000
Raquisquize	1	1,96%	0,34:10.000
Associação	2	3,92%	0,68:10.000

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

n: número de casos

A **Tabela 4** demonstra a monitorização das frequências dos casos de anencefalia e craniorraquisquize, espinha bífida (mielomeningocele e meningocele) e cefalocele na Maternidade Carmela Dutra e na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC no período

de 01/01/2000 a 31/12/2004, calculadas segundo a Distribuição de Poisson e intervalo de confiança de 99%.

**Tabela 4** – Monitorização das freqüências dos casos de anencefalia, espinha bífida e cefalocele na Maternidade Carmela Dutra e Maternidade do Hospital Universitário da UFSC no período de 01/01/2000 a 31/12/2004. Análise estatística segundo a Distribuição de Poisson.

Malformação	MCD / HU-UFSC		ECLAMC		n* esperado ( $\lambda$ )	IC 99%
	Taxa/10.000	(n)*	Taxa/10.000	(n)*		
Anencefalia + Craniorraquisquize	2,04	6	6,94	2787	20	9 a 33
Espinha bífida	12,96	38	8,3	3333	24	11 a 39
Cefalocele	1,70	5	2,16	867	6	0 a 14

Total de nascimentos do ECLAMC (1982 a 2003): 4.016.255.

Total de nascimentos na Maternidade Carmela Dutra de 01/01/2000 a 31/12/2004: 21.160.

Total de nascimentos no Hospital Universitário da UFSC de 01/01/2000 a 31/12/2004: 8.150.

$p \leq 0,01$ ; IC (intervalo de confiança): 99%

n\*: número de casos

A **Tabela 5** demonstra o número do caso (para fins de identificação), a condição de nascimento, o tipo de defeito, sexo, peso de nascimento e idade gestacional de cada paciente incluído no estudo (idade gestacional aferida pelo método de Capurro somático no caso de recém-nascidos a termo e método de Ballard no caso de recém-nascidos pré-termo) e escore de Apgar no primeiro e quinto minuto.

A **Figura 8** mostra a distribuição em porcentagem dos recém-nascidos com defeitos de fechamento do tubo neural conforme o sexo. O estudo mostrou que 19 pacientes (37,25%) eram do sexo masculino, 30 pacientes (58,82%) eram do sexo feminino e dois pacientes (3,92%) foram classificados como sexo indeterminado. Considerou-se portador de sexo indeterminado aquele recém-nascido com malformações severas que impossibilitaram a definição de sexo ao exame clínico externo no momento do nascimento.

A **tabela 6** demonstra a distribuição dos recém-nascidos com DFTN segundo a faixa etária materna.

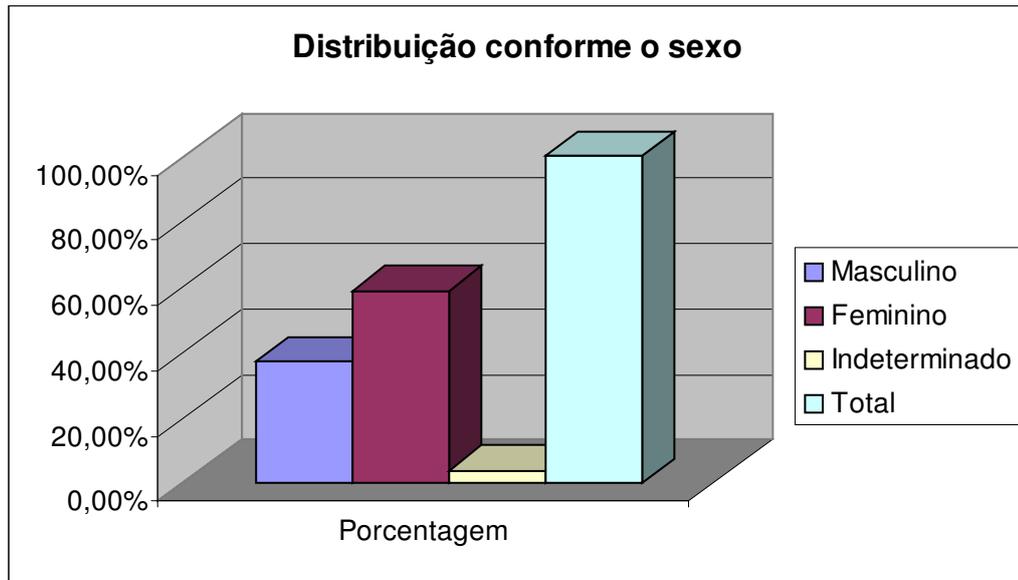
Com relação aos dados maternos, foi registrada a presença de uma mãe de paciente com encefalocele que possuía diagnóstico de toxoplasmose materna, sendo que o paciente nasceu com toxoplasmose congênita. Também foi incluído um paciente com diagnóstico de encefalocele e meningocele cuja mãe tinha diagnóstico pré-natal de *diabetes mellitus* e este paciente nasceu com 4100g.

**Tabela 5** – Número do caso, condição de nascimento (nativo ou natimorto), tipo de defeito, sexo, peso de nascimento, idade gestacional e escore de Apgar.

Número	Nascido	Tipo de defeito	Sexo	Peso	IG	APGAR
Caso 1	Morto	Craniorraquisquise	Feminino	1685	39	0.0
Caso 2	Vivo	Mielomeningocele	Indeterminado	1600	34	7.8
Caso 3	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2900	39	3.8
Caso 4	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3485	40	8.8
Caso 5	Vivo	Encefalocele	Feminino	2540	39	8.9
Caso 6	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	2550	37	8.9
Caso 7	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2990	42	8.9
Caso 8	Vivo	Encefalocele	Feminino	2890	38	1.1
Caso 9	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2865	38	8.9
Caso 10	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	2995	39	9.9
Caso 11	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	3720	37	7.8
Caso 12	Vivo	Encefalocele	Feminino	3085	39	9.10
Caso 13	Vivo	Encefalocele / mielomeningocele	Feminino	4100	36	6.9
Caso 14	Vivo	Encefalocele	Feminino	1460	28	1.1
Caso 15	Morto	Mielomeningocele	Feminino	680	NE	0.0
Caso 16	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2610	38	8.8
Caso 17	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2900	39	7.8
Caso 18	Vivo	Raquisquise	Masculino	3130	38	3.7
Caso 19	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	3130	39	8.9
Caso 20	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2920	38	8.9
Caso 21	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	900	31	2.4
Caso 22	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3670	38	9.9
Caso 23	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2780	NE	NE
Caso 24	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	4860	34	8.8
Caso 25	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	2680	39	9.9
Caso 26	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3350	37	4.8
Caso 27	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2840	39	8.9
Caso 28	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	1550	34	8.9
Caso 29	Morto	Anencefalia	Feminino	730	27	0.0
Caso 30	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	4110	37	8.8
Caso 31	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3030	NE	8.9
Caso 32	Morto	Anencefalia	Masculino	2460	39	0.0
Caso 33	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	3570	38	NE
Caso 34	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2910	38	8.8
Caso 35	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3190	34	2.6
Caso 36	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3070	39	9.9
Caso 37	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	2965	38	8.9
Caso 38	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	2225	37	8.9
Caso 39	Morto	Anencefalia	Feminino	570	26	0.0
Caso 40	Vivo	Cefalocele	Feminino	3455	37	8.9
Caso 41	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3500	38	NE
Caso 42	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	3710	39	8.9
Caso 43	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	2895	37	2.6
Caso 44	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	3090	39	8.9
Caso 45	Vivo	Mielomeningocele	Feminino	3080	36	8.9
Caso 46	Vivo	Anencefalia	Masculino	1270	31	2.0
Caso 47	Morto	Anencefalia	Indeterminado	708	24	0.0
Caso 48	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	3280	38	8.9
Caso 49	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	4195	39	8.5
Caso 50	Vivo	Mielomeningocele	Masculino	4030	37	8.8
Caso 51	Vivo	Meningocele	Feminino	3420	39	NE

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

NE: não especificado.



**Figura 8** – Distribuição dos recém-nascidos com defeitos de fechamento do tubo neural em porcentagem conforme o sexo.

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

**Tabela 6** – Distribuição dos recém-nascidos com defeitos do fechamento do tubo neural segundo os intervalos de faixa etária materna.

Intervalos de idade materna	Número	Porcentagem
15-19 anos	8	15,60%
20-24 anos	17	33,33%
25-29 anos	15	29,41%
30-34 anos	5	9,80%
35-39 anos	6	11,76%
Total	51	100%

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

A **Figura 9** mostra a porcentagem de mães de pacientes com DFTN que fizeram diagnóstico pré-natal da malformação. O método de diagnóstico pré-natal utilizado pelas mães de pacientes com DFTN foi por imagem através da ultrassonografia durante o pré-natal. Uma das mães de pacientes com DFTN realizou diagnóstico pré-natal com ultrassonografia e ressonância magnética.



**Figura 9** – Porcentagem de mães de pacientes com DFTN que fizeram diagnóstico pré-natal por imagem pela ultrassonografia.

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

As histórias familiares de pacientes com DFTN incluídos no estudo foram investigadas e as informações sobre outros casos de defeitos de fechamento do tubo neural na família e consangüinidade obtidas estão apresentadas na **Tabela 7**. Neste estudo não foi registrada a presença de gemelaridade.

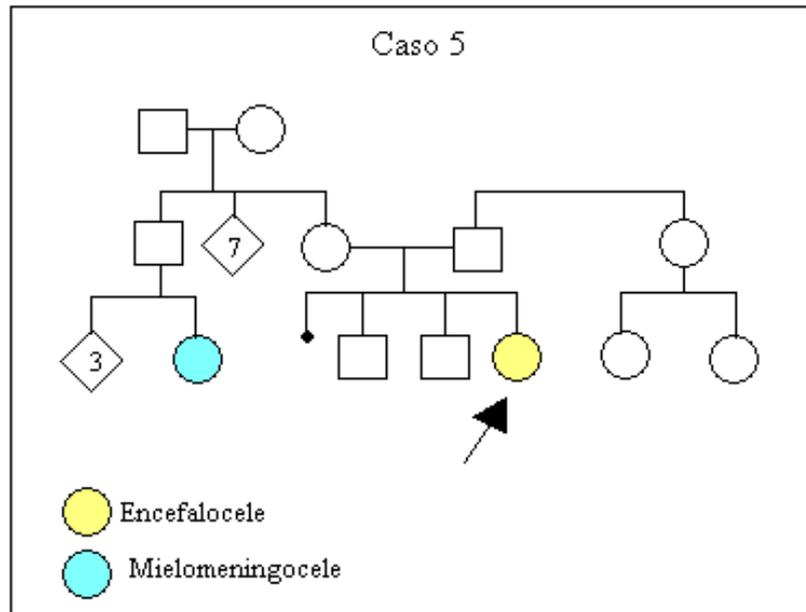
De 51 pacientes incluídos na amostra, cinco (9,8%) apresentaram outros casos de DFTN na família e dois deles (3,92%) apresentaram consangüinidade parental.

**Tabela 7** – Descrição dos casos de recém-nascidos afetados com história familiar positiva para defeitos de fechamento do tubo neural e consangüinidade parental.

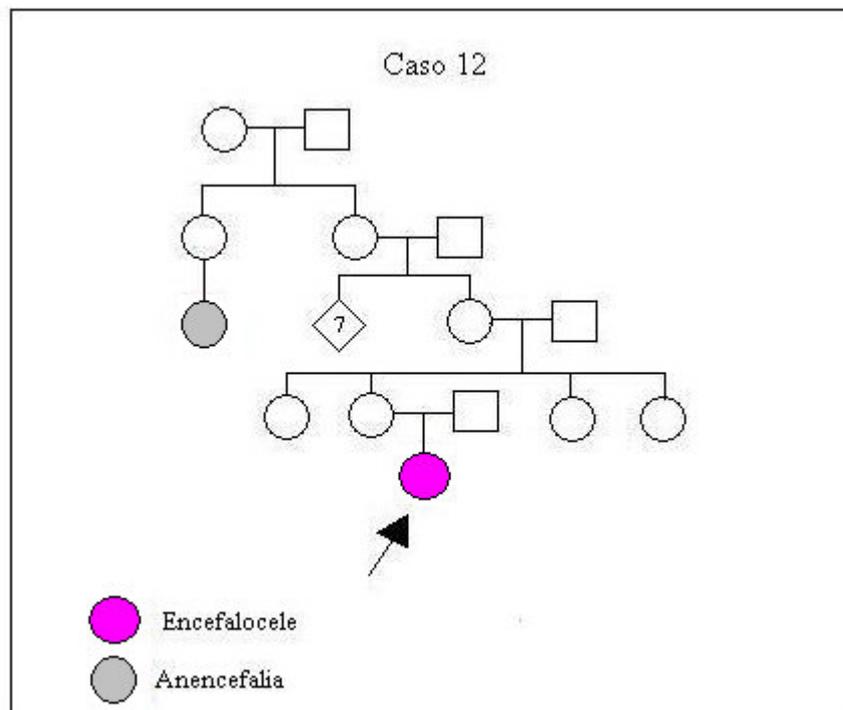
Número	Diagnóstico	Outros casos de DFTN na família	Consangüinidade
Caso 5	Encefalocele	Sim Mielomeningocele	Não
Caso 12	Encefalocele	Sim Anencefalia	Não
Caso 16	Mielomeningocele	Sim Mielomeningocele	Não
Caso 19	Mielomeningocele	Sim Mielomeningocele	Não
Caso 32	Anencefalia	Não	Sim
Caso 49	Mielomeningocele	Sim Anencefalia	Sim Primos 3º grau

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

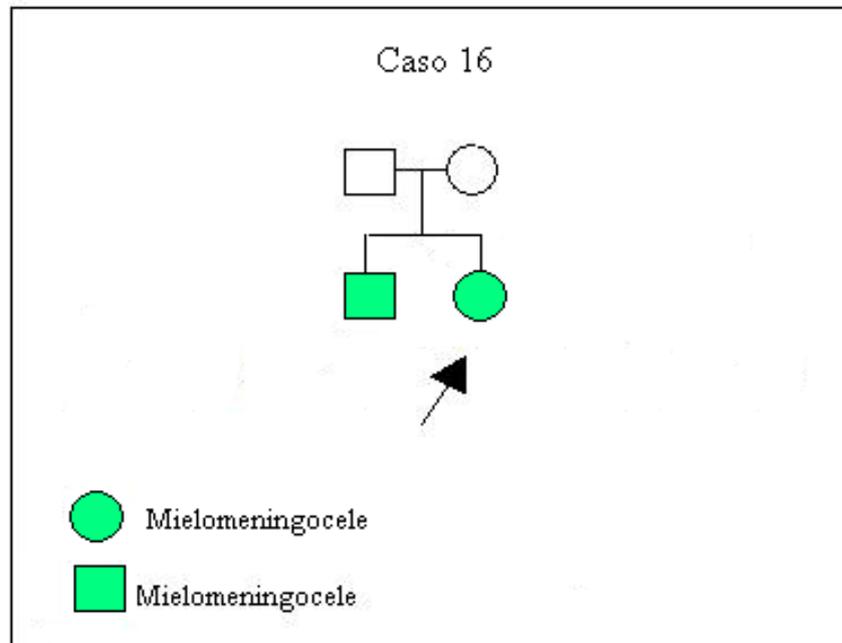
O heredograma dos casos familiares estão apresentados abaixo (**Figuras 10, 11, 12, 13 e 14**).



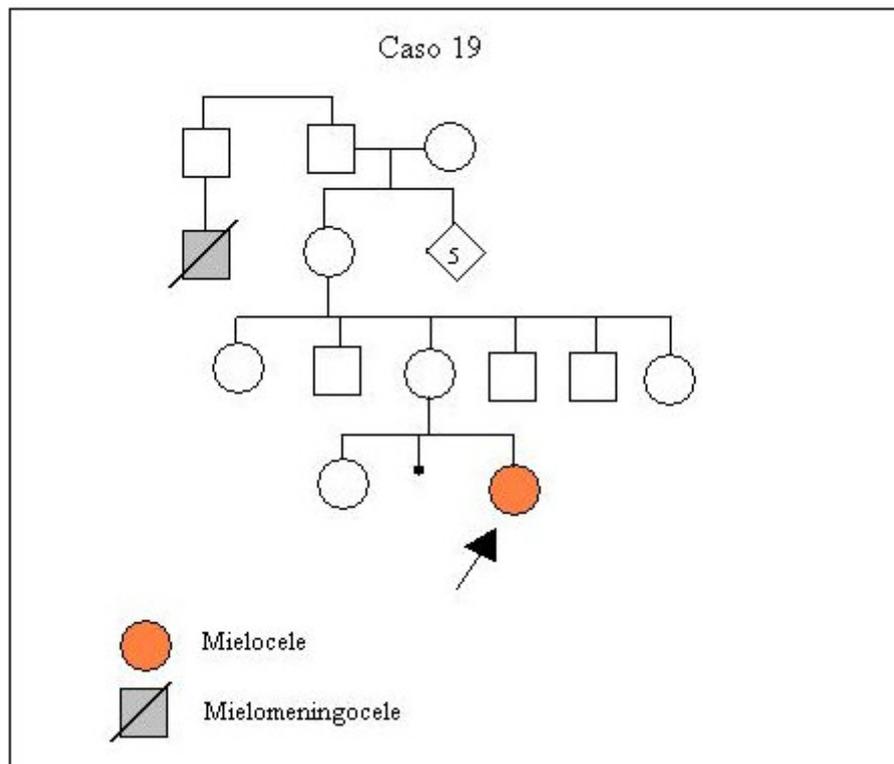
**Figura 10** – Heredograma do caso número 5.



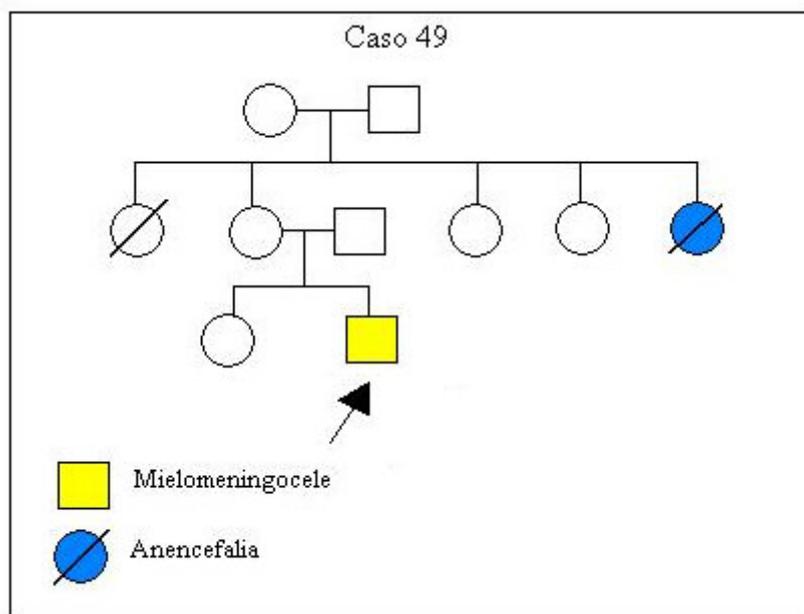
**Figura 11** – Heredograma do caso número 12.



**Figura 12** – Heredograma do caso número 16.



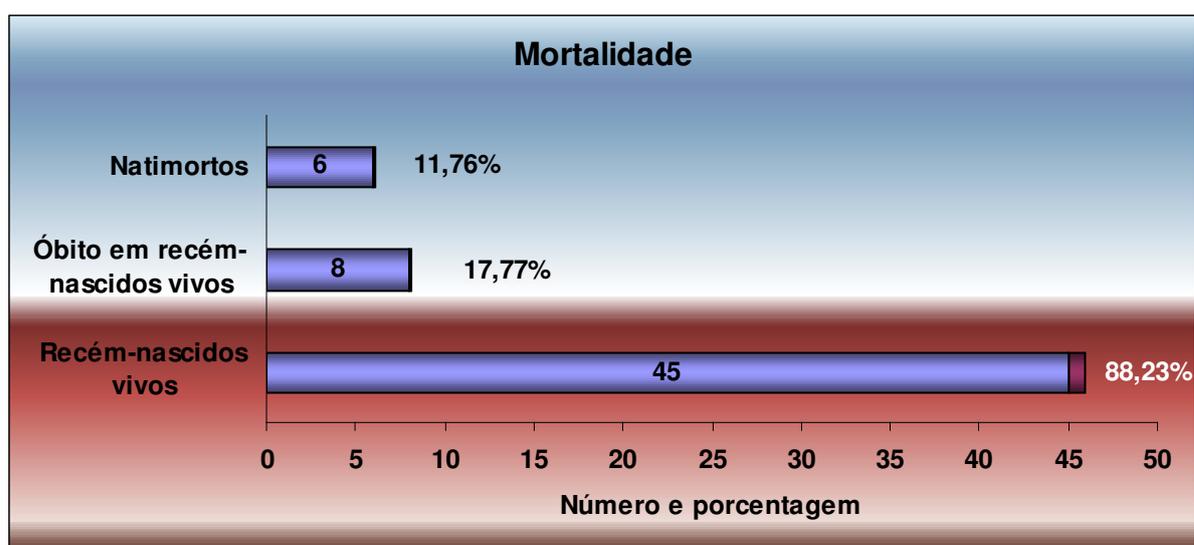
**Figura 13** – Heredograma do caso número 19.



**Figura 14** – Heredograma do caso número 49.

Neste estudo, apenas uma das 51 mães de pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural fez uso pré-concepcional de ácido fólico.

A **Figura 15** mostra informações sobre a mortalidade de pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural. Dos 51 pacientes com DFTN incluídos no estudo, 45 pacientes eram recém-nascidos vivos (88,23%) e 6 pacientes eram natimortos (11,76%). Ocorreram 8 óbitos em recém-nascidos vivos (17,77%).



**Figura 15** – Mortalidade de pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural.

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

A **Tabela 8** registra os dados sobre mortalidade intra-hospitalar de recém-nascidos vivos com DFTN por tipo de defeito, a causa da morte, a idade da ocorrência e a realização de autópsia. Das oito ocorrências, os casos 30, 34 e 50 foram óbitos pós-cirúrgicos.

**Tabela 8** - Mortalidade intra-hospitalar de recém-nascidos vivos com DFTN por tipo de defeito e malformações associadas, a causa da morte, idade da ocorrência e realização de autópsia.

Número	Diagnóstico	Causa da morte	Idade da ocorrência	Autópsia
Caso 2	Mielomeningocele lombo-sacra, rota, medindo 6,2 x 3,8 cm Genitália ambígua Displasia renal Pé torto congênito	Choque séptico Sepses Broncopneumonia	5 dias	Não
Caso 8	Encefalocele rota Ausência de calota craniana Ausência de globo ocular bilateral Ausência de ponte nasal Fenda labial e palatina medial Polidactilia em pé direito 46, XX, 16 qh+	Insuficiência respiratória Malformações congênitas múltiplas	3 horas	Não
Caso 14	Encefalocele occipital até a metade da região dorsal, 15 x 15 cm, conteúdo líquido Hérnia diafragmática Lobo esquerdo do fígado, baço e estômago se encontram no tórax	Não especificado	55 minutos	Sim
Caso 21	Mielomeningocele - região torácica até região sacra Microcefalia	Pneumotórax hipertensivo bilateral Doença da membrana hialina	6 dias	Não
Caso 30	Mielomeningocele lombo-sacra, +/- 8 cm, saco meníngeo íntegro Macrocefalia e hidrocefalia Pé torto congênito bilateral Hidronefrose à direita, rim esquerdo não visualizado	Choque séptico Gastroenterite aguda Hidrocefalia	5 meses e 26 dias	Não
Caso 34	Mielomeningocele lombo-sacra, plana, 6 x 4 cm, íntegra, com exposição de tecido neural Hidrocefalia (Arnold-chiari II) Pé torto congênito à esquerda	Encefalopatia hipóxico isquêmica Choque hipovolêmico Insuficiência respiratória Diarréia aguda	51 dias	Não
Caso 46	Anencefalia	Não especificado	1 minuto	Sim
Caso 50	Mielomeningocele toraco-lombar, 12 cm, membranas rotas, Herniação de tecido nervoso Pé torto congênito bilateral Hidrocefalia Artéria umbilical única Rim ectópico	Choque séptico Ventriculite Insuficiência renal aguda	13 dias	Não

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

Entre os 45 recém-nascidos vivos com DFTN, 10 (22,22%) apresentaram o defeito como anomalia única (9 casos com mielomeningocele e 1 caso com anencefalia). Três recém-nascidos vivos com DFTN (6,66%) apresentavam o defeito como parte de uma síndrome ou

associação (um caso de triploidia – 69, XXY; um caso de síndrome de Jarcho-Levin e um caso de síndrome de Goldenhar). Vinte pacientes (43,44%) apresentaram associados ao DFTN anomalias de outros órgãos e sistemas, acometendo principalmente o sistema locomotor e gênito-urinário. Em um destes casos (encefalocele) a paciente apresentava polimorfismo cromossômico (46, XX, 16 qh+). O qh+ é uma variação cromossômica normal. Neste caso o cariótipo dos pais da paciente não foram realizados. Em um caso (2,22%), o DFTN fazia parte de um padrão de anomalias múltiplas, sem diagnóstico sindrômico definido (síndrome genética a esclarecer). Em onze casos (24,44%), o DFTN estava associado com outras anomalias do sistema nervoso central, sendo um caso de associação de encefalocele e meningocele.

Entre os 6 casos de recém-nascidos mortos com DFTN, quatro (66,66%) apresentaram o DFTN como malformação isolada, todos com anencefalia. Em um caso houve associação de anencefalia com cranioraquisquise com malformações em outros sistemas (onfalocele e prolapso vaginal). Em um caso (16,66%) foi encontrado o DFTN (mielomeningocele) associada a malformações de outros órgãos e sistemas.

A **Tabela 9** demonstra a apresentação dos defeitos de fechamento do tubo neural em nativos e natimortos.

**Tabela 9** – Apresentação dos defeitos de fechamento do tubo neural e divisão em nativos e natimortos.

<b>Forma de apresentação</b>	<b>Nativos (n = 45)</b>	<b>Natimortos (n= 6)</b>
DFTN com defeito único	10 (22,22%)	4 (66,66%)
DFTN em uma síndrome malformativa	3 (6,66%)	0
DFTN associado a deformações ou malformações de outros órgãos e sistemas	21(44,44%)	2 [1*] (33,33%)
DFTN em um padrão de anomalias múltiplas sem diagnóstico sindrômico definido	1(2,22%)	0
DFTN associado a outras malformações do sistema nervoso central	11 (24,44%)	1* (16,66%)

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

\*: significa o mesmo paciente

n: número de casos

A **Tabela 10** apresenta detalhadamente a condição de nascimento (nativo ou natimorto) e o tipo de associação do DFTN com outras malformações.

**Tabela 10** – Condição de nascimento (nativo ou natimorto), tipo de DFTN e descrição do defeito com as malformações associadas.

Número	Nascido	Malformação	Descrição
Caso 1	Morto	Craniorraquisquise	Craniorraquisquise até o 1/3 médio do dorso, anencefalia, onfalocele acentuada, prolapso vaginal
Caso 2	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombo-sacra, rota, 6,2 x 3,8 cm, genitália ambígua, displasia renal, pé torto congênito
Caso 3	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombo-sacra, rota, com exposição de tecido neural, +/- 6 x 3 cm, pé torto congênito varo, hidrocefalia
Caso 4	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombar medindo +/- 15 x 8 cm, recoberto por pele com área central escoriada, pé torto congênito bilateral
Caso 5	Vivo	Encefalocele	Encefalocele occipital, 11 x 4,5 cm, íntegra, contendo lobos occipitais e cerebelo, CIA
Caso 6	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele rota lombar, hidrocefalia, ectopia moderada do sistema pielocalicial, hidronefrose, pés em talo valgo bilateral
Caso 7	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele tóraco-lombar, íntegra, medindo +/- 8 x 6 cm, pé torto congênito à direita
Caso 8	Vivo	Encefalocele	Encefalocele rota, ausência de calota craniana, ausênica de globo ocular bilateral, ausência de ponte nasal, fenda labial e palatina medial, polidactília em pé direito
Caso 9	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele, íntegra, lombar, 5 x 3 cm, hidrocefalia, Arnold-chiari II
Caso 10	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele ao nível lombar, membrana rota, 10 x 6 cm, dilatação dos ventrículos laterais, artéria umbilical única
Caso 11	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombar com exposição de tecido neural, +/- 3,3 x 3,5 cm, plana, rota, hidrocefalia, Macrocefalia
Caso 12	Vivo	Encefalocele	Encefalocele occipital, íntegra, +/- 8 cm, narina esquerda não era pérvia
Caso 13	Vivo	Encefalocele / meningocele	Encefalocele occipital (occipitocervical) Meningocele/encefalocele occipital com +/- 8,9 cm de diâmetro com saco íntegro
Caso 14	Vivo	Encefalocele	Grande massa lobulada occipital até a metade da região dorsal, 15 x 15 cm, conteúdo líquido Hérnia diafragmática. Lobo esquerdo do fígado, baço e estômago se encontram no tórax
Caso 15	Morto	Mielomeningocele	Mielomeningocele cervical, saco meníngeo roto, medindo 4 cm, ausência de pescoço e ombros, fenda palatina, pé torto congênito à esquerda
Caso 16	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele rota lombo sacra, 8 x 8 cm, com exposição de tecido neural, pé torto congênito à direita
Caso 17	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombo-sacra, saco meníngeo íntegro, medindo +/- 4 cm, pé torto congênito à direita, luxação congênita do quadril
Caso 18	Vivo	Raquisquise	Defeito de fechamento em coluna vertebral região lombar alta até região sacral, medido +/- 10 cm, ausência de herniação, hidrocefalia
Caso 19	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele cervical íntegra, microtia, ausência de conduto auditivo externo
Caso 21	Vivo	Mielomeningocele	Defeito de fechamento de vértebras da região torácica até a região sacra, hidrocefalia
Caso 22	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombo-sacra, rota, +/- 3 cm, hidrocefalia
Caso 24	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombo-sacra, +/- 15 cm, membranas íntegras, macrocefalia e disjunção de suturas, dolicocefalia, crânio lacunar, pé torto congênito
Caso 25	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele toraco-lombar, +/- 12 cm, membranas rotas, herniação de tecido nervoso, pé torto congênito bilateral, hidrocefalia, artéria umbilical única, rim ectópico
Caso 27	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombossacra íntegra, +/- 10 cm de diâmetro, hidrocefalia
Caso 30	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombosacra, +/- 8 cm, saco meníngeo íntegro, macrocefalia e hidrocefalia, pé torto congênito bilateal, hidronefrose à direita, rim esquerdo não visualizado
Caso 33	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombar rota, 8 x 8 cm, hidrocefalia, agenesia de corpo caloso
Caso 34	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombo-sacra, plana, +/- 6 x 4 cm, íntegra, com exposição de tecido neural, hidrocefalia (Arnold-chiari II), pé torto congênito à esquerda
Caso 35	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombossacra, +/- 8 cm, membranas íntegras, macrocefalia, pé torto congênito bilateral, agenesia de septo pelúcido
Caso 36	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombo sacra, 6 cm, membranas íntegras, pé torto congênito à esquerda
Caso 37	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombosacra, medindo +/- 10 cm, membranas íntegras, pé torto congênito bilateral,

			Criptorquidia à direita
Caso 38	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombosacra, saco meníngeo roto, medindo +/- 10 cm, pé torto congênito bilateral
Caso 40	Vivo	Cefalocele	Encefalocele occipitocervical, íntegra, medido +/- 10 cm, encurtamento do MSD, antebraço medindo +/- 5 cm, desvio medial da mão
Caso 43	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombosacra, +/- 7 cm, membranas rotas, hidrocefalia, macrocefalia
Caso 44	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele toraco-lombar, medindo +/- 7 cm, membranas íntegras, macrocefalia, pé torto Congênito à direita
Caso 45	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombosacra, medindo +/- 10 cm, membranas rotas, macrocefalia
Caso 48	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele lombosacra medindo +/- 4 cm, membranas íntegras, pé torto congênito bilateral
Caso 50	Vivo	Mielomeningocele	Mielomeningocele toraco-lombar, +/- 12 cm, membranas rotas, hidrocefalia, pé torto congênito bilateral

Casos verificados no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC.

Os pacientes com diagnóstico de DFTN foram transferidos para o Hospital Infantil Joana de Gusmão, em Florianópolis, Santa Catarina, para tratamento cirúrgico conforme a necessidade e tratamento clínico, com exceção dos pacientes com anencefalia. A evolução clínica e cirúrgica no Hospital Infantil Joana de Gusmão incluiu pacientes desde o pós-natal imediato até cinco anos de idade.

Com relação ao tratamento cirúrgico de pacientes com defeito de fechamento do tubo neural, foi registrado que todos os pacientes foram submetidos à cirurgia para correção do defeito no Hospital Infantil Joana de Gusmão, com exceção daqueles que eram natimortos, pacientes com anencefalia, pacientes com óbito precoce, um paciente que desenvolveu meningite bacteriana e uma paciente com encefalocele que está em observação com a equipe de neurocirurgia aguardando tratamento cirúrgico. No total, 38 pacientes com DFTN foram submetidos à cirurgia para correção do defeito. Destes, 28 pacientes necessitaram de derivação ventrículo-peritoneal. Três pacientes submetidos à cirurgia para correção do defeito e derivação ventrículo-peritoneal vieram a óbito.

O **Anexo 1** descreve o tratamento cirúrgico de pacientes nativos com defeitos de fechamento do tubo neural, incluindo os casos de derivação ventrículo-peritoneal, a revisão de derivação ventrículo-peritoneal e as complicações cirúrgicas.

Quanto ao seguimento clínico destes pacientes, o estudo avaliou o acompanhamento neurológico, ortopédico, urológico, otorrinolaringológico, oftalmológico, genético, realização de fisioterapia e quanto a outras possíveis complicações. Os dados estão apresentados no **Anexo 2**.

A maioria das crianças que realizaram tratamento no Hospital Infantil Joana de Gusmão foram encaminhadas ao Grupo de Apoio a Pacientes Mielodisplásicos (GAMM).

Neste estudo, trinta pacientes foram submetidos à realização de fisioterapia.

## 5 DISCUSSÃO

O estudo da epidemiologia de malformações congênitas na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC) avaliou 29.310 recém-nascidos no período de 01/01/2000 a 31/12/2004, cuja frequência global foi semelhante a de outros estudos.<sup>10</sup>

A **Tabela 1** mostrou que o número de nascimentos é maior na MCD, justificando o maior número de casos de DFTN encontrados (**Figura 6**).

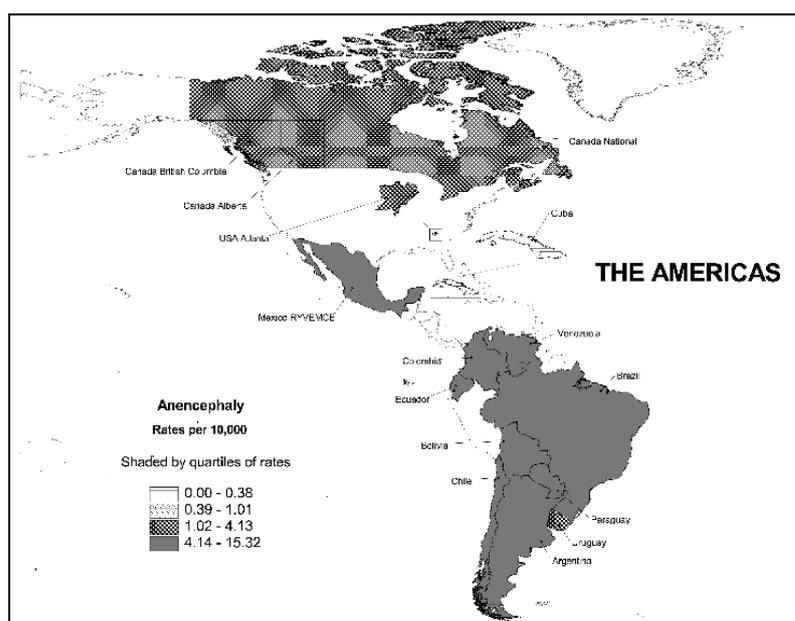
A frequência geral dos defeitos na população estudada foi demonstrada na **Tabela 2**. O número total de defeitos de fechamento do tubo neural correspondeu a uma taxa de 17,4/10.000 nascimentos, o que está dentro do esperado. Considera-se que taxas de DFTN menores que 10/10.000 nascimentos sejam taxas baixas e acima de 30/1.000 indiquem uma frequência elevada.<sup>21</sup> A frequência de nativos com DFTN foi de 15,34/10.000 e de natimortos com DFTN foi de 2,04/10.000. É possível verificar que a taxa de DFTN foi menor em natimortos. A literatura considera que a frequência de natimortos é maior que a encontrada neste trabalho.<sup>3,7</sup> Entretanto, as perdas precoces não foram registradas, sendo a maioria dos casos apresentados de nascimentos em gestações a termo. A frequência de defeitos de fechamento do tubo neural em abortos espontâneos é em torno de 10 vezes maior do que em recém-nascidos a termo.<sup>7</sup> Nos Estados Unidos a incidência é de aproximadamente dez para cada 10.000 nascidos vivos.<sup>5</sup>

A incidência de DFTN é de aproximadamente 10/10.000 nascimentos na Dinamarca, Kênia, Malásia, Índia, Taiwan e África do Sul. Alta prevalência tem sido observada na Irlanda (aproximadamente 30,50-67,90/10.000), nas Ilhas Britânicas (aproximadamente 20-30/10.000), Egito e Líbano. Baixa prevalência (1-6/10.000) tem sido registrada na França, Noruega, Hungria, Tchecoslováquia, Japão e Iugoslávia.<sup>7</sup> O estudo nas Ilhas Britânicas reconheceu que o baixo aporte nutricional na população e levou à identificação do ácido fólico como importante agente de prevenção para os DFTN.<sup>22</sup>

A **Figura 7** e a **Tabela 3** mostraram a distribuição dos casos de DFTN por tipo de defeito. Os achados foram semelhantes à literatura.<sup>26</sup> A mielomeningocele representa o mais importante exemplo clínico dos distúrbios da neurulação, pois a maioria das crianças afetadas sobrevive.<sup>5</sup> Isto implica em uma preocupação maior quanto ao tratamento.

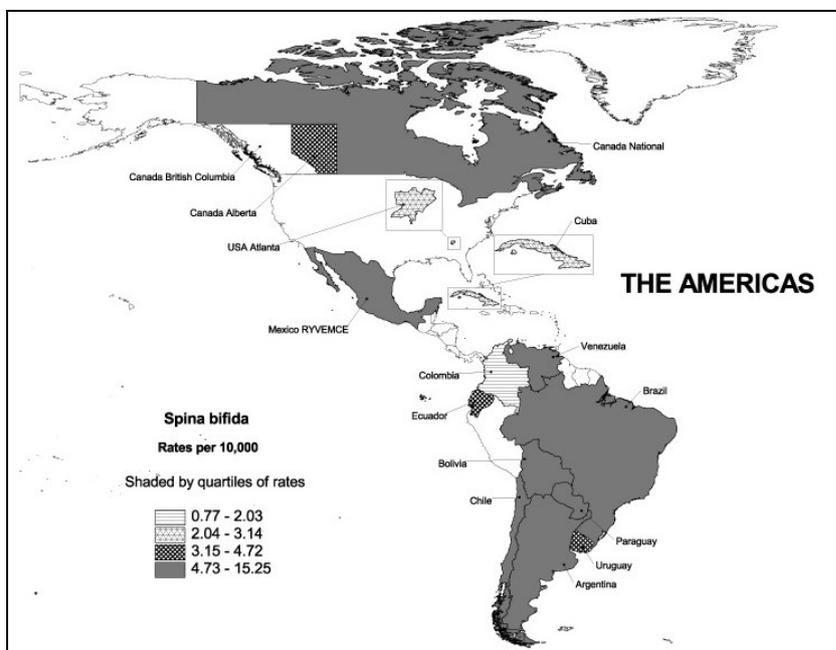
Segundo o ECLAMC<sup>10</sup>, no período de 1982 a 2003, as taxas totais de freqüência de defeitos de fechamento do tubo neural para a América do Sul foram de 6,94/10.000 para anencefalia, 8,30/10.000 para espinha bífida e 2,16/10.000 para cefalocele. A freqüência relativa dos diferentes tipos de DFTN varia, notadamente a encefalocele é menos freqüente do que a anencefalia e a espinha bífida.<sup>9</sup> O ECLAMC utiliza dados de base hospitalar, de centros de referência, por isso mostram taxas de freqüências elevadas, que não refletem as taxas de freqüências em nascimentos gerais nas populações de estudo.<sup>23</sup>

A freqüência dos DFTN apresenta uma variação geográfica importante.<sup>24</sup> Nos registros da Organização Mundial de Saúde, a prevalência de anencefalia entre os nascimentos no Brasil, nos anos de 1993 a 1998, é de 8,62/10.000.<sup>24</sup> O Atlas Mundial de Malformações Congênitas traz os mapas mostrando a distribuição destes defeitos no mundo.<sup>24</sup> A **Figura 16**<sup>24</sup> mostra a incidência de anencefalia por países nas Américas. A fonte de informações de freqüências para o Brasil foi o ECLAMC, pois o registro obrigatório de malformações congênitas no Brasil só foi instituído no ano de 2000, pelo preenchimento do Campo 34 na Declaração de Nascidos Vivos. A vigilância epidemiológica de malformações congênitas é um procedimento compulsório do sistema de saúde de vários países. O preenchimento obrigatório do Campo 34 na Declaração de Nascidos Vivos permitirá que as freqüências dos DFTN possam ser conhecidas em todas as maternidades brasileiras.<sup>25</sup>



**Figura 16** – Incidência de anencefalia por países nas Américas.

Os registros da Organização Mundial de Saúde mostram que a prevalência de espinha bífida entre os nascimentos no Brasil, nos anos de 1993 a 1998, é de 11,39/10.000.<sup>24</sup> A **Figura 17**<sup>24</sup> mostra a incidência de espinha bífida por países nas Américas.



**Figura 17** – Incidência de espinha bífida por países nas Américas.

A **Tabela 4** demonstrou a monitorização das freqüências dos casos de anencefalia e craniorraquisque, espinha bífida (mielomeningocele e meningocele) e cefalocele na Maternidade Carmela Dutra e na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC no período de 01/01/2000 a 31/12/2004. Como o ECLAMC<sup>10</sup> considera a craniorraquisque no mesmo grupo que as anencefalias, o mesmo foi feito aqui. As taxas encontradas para espinha bífida (12,96/10.000) e cefalocele (1,70/10.000) estavam dentro do limite esperado de acordo com as taxas divulgadas no Documento Final do ECLAMC de 2004.<sup>10</sup> A freqüência de anencefalia e craniorraquisque (2,04/10.000) observada neste estudo foi menor do que o número de casos esperado de acordo com o Documento Final do ECLAMC<sup>10</sup>, estando à esquerda do limite de confiança de 99% de Poisson, com significância estatística. O estudo apresentou pequeno número de pacientes com anencefalia, o que podia estar relacionado com falta de notificação do nascimento de pacientes com anencefalia ao grupo de trabalho.

A comparação dos dados epidemiológicos encontrados com a freqüência observada pelo ECLAMC<sup>10</sup>, demonstrou que a freqüência de espinha bífida e cefalocele esteve dentro dos limites de confiança delimitados pela distribuição de Poisson (IC: 99%;  $p \leq 0.01$ ), não sugerindo um fator de risco específico para esta população. Existem variações seculares para

malformações de baixa frequência que não puderam ser avaliadas no período estudado, necessitando de maior tempo de estudo.

A incidência dos DFTN encontrada na Maternidade Carmela Dutra e na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC pode incluir viés de registro na amostra, pois as maternidades são centros de referência local e regional em medicina fetal. Recebem os casos de gestação de alto risco e aqueles em que se suspeita, ou mesmo foi diagnosticada uma anomalia fetal. O Hospital Infantil Joana de Gusmão, em Florianópolis, oferece um serviço de correção cirúrgica das meningoceles, mielomeningoceles e cefalocelos, onde é realizado o tratamento da maioria dos casos de espinha bífida e cefalocelo em Santa Catarina. A evolução dos pacientes incluídos neste trabalho foi descrita a partir de dados pós-natais precoces nas maternidades de origem e de tratamento e evolução mais tardia no Hospital Infantil Joana de Gusmão.

A **Tabela 5** demonstrou a condição de nascimento, o tipo de defeito, sexo, peso de nascimento e idade gestacional de cada paciente incluído no estudo e escore de Apgar no primeiro e quinto minuto. A maioria dos recém-nascidos eram produtos de gestações a termo. Em 40 recém-nascidos a idade gestacional estava entre 37 e 40 semanas e 11 recém-nascidos eram prematuros. O peso de nascimento foi adequado à idade gestacional na maioria dos casos de DFTN. Apenas um recém-nascido com craniorraquisquise apresentou extremo baixo peso. Na literatura consta que os defeitos de fechamento do tubo neural são mais frequentes entre os recém-nascidos vivos de baixo peso ( $\leq 2.500\text{g}$ ),<sup>26</sup> possivelmente não presentes na amostra deste estudo. O índice de Apgar no primeiro minuto foi associado com asfixia perinatal e indicou uma pior condição clínica de nascimento.

A **Figura 8** mostrou que 19 pacientes (37,25%) eram do sexo masculino, 30 pacientes (58,82%) eram do sexo feminino e dois pacientes (3,92%) foram classificados como sexo indeterminado. Muitos trabalhos mostram uma frequência maior de anencefalia em mulheres do que em homens, dados não corroborados em outros estudos.<sup>7</sup> A magnitude da maior prevalência em mulheres pode variar inversamente de acordo com a prevalência total de DFTN.<sup>7</sup>

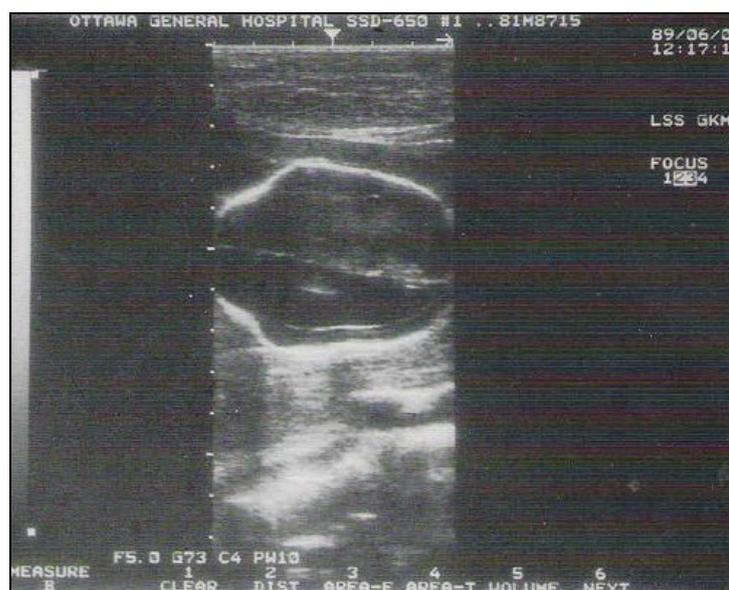
A **Tabela 6** demonstrou que o maior número de casos ocorreu na faixa etária materna de 20 a 24 anos (33,33% dos pacientes) e 25 a 29 anos (29,41% dos pacientes), o que corresponde a maioria dos nascimentos totais. A literatura sugere que a idade materna e a paridade não podem ser consideradas independentemente<sup>3</sup>. Muitos estudos descrevem uma associação em forma de U com a paridade materna e em forma de J com a idade materna,<sup>3</sup>

implicando fatores de maturidade materna ou nutricionais na época da gestação, além de predisposição genética.

Em relação aos dados maternos, foi incluído um paciente com diagnóstico de encefalocele e meningocele cuja mãe tinha diagnóstico pré-natal de *diabetes mellitus* tipo 1. O diabetes materno aumenta o risco de DFTN e outros defeitos estruturais. A mãe pode apresentar tanto o *diabetes* tipo 1 quanto o tipo 2, e a hiperglicemia interfere com a organogênese por mecanismos não bem conhecidos. A interferência na expressão de genes que controlam os processos essenciais de desenvolvimento, como o gene p-53, é sugerida. A expressão do gene Pax 3, um gene necessário para o fechamento do tubo neural, é significativamente reduzida pela descompensação do *diabetes* materno, e associada com aumento significativo de DFTN.<sup>26</sup>

Ainda com relação aos dados maternos, foi registrado um recém-nascido com encefalocele e toxoplasmose congênita. A exposição viral ou parasitária intra-uterina é uma causa bem conhecida de malformações do sistema nervoso central, estando o citomegalovírus e a toxoplasmose relacionados muitas vezes à hidrocefalia congênita.<sup>5</sup>

A **Figura 9** mostrou que 78% das mães de pacientes com DFTN fizeram diagnóstico pré-natal da malformação e o método mais utilizado foi por imagem pela ultrassonografia durante o pré-natal. A detecção das espinhas bífidas pelo exame ultrassonográfico é feita pelo reconhecimento de alguns sinais: 1) pequeno diâmetro biparietal; 2) pinçamento da região frontal, formando a imagem de um limão (**Figura 18**)<sup>3</sup> adelgaçamento do cerebelo, que faz com que os hemisférios cerebelares adotem a forma de uma banana.<sup>15</sup>



**Figura 18** – Ultrassonografia fetal mostrando a indentação frontal ou “sinal do limão” associado a mielomeningocele.

As histórias familiares de pacientes com DFTN incluídos no estudo foram investigadas e as informações sobre outros casos de defeitos de fechamento do tubo neural na família e consangüinidade obtidas foram apresentadas na **Tabela 7**. De 51 pacientes incluídos na amostra, cinco (9,8%) apresentaram outros casos de DFTN na família e dois deles (3,92%) apresentaram consangüinidade parental, o que aumenta o risco de ocorrência e recorrência de defeitos de origem multifatorial. Os heredogramas dos casos familiares foram apresentados nas **Figuras 10, 11, 12, 13 e 14**.

Este estudo mostrou que apenas uma das 51 mães de pacientes com defeito de fechamento do tubo neural fez uso pré-concepcional de ácido fólico.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 5 de dezembro de 2002, consolidou a consulta pública nº 51/02, que determina a adição de ácido fólico às farinhas de trigo e de milho no Brasil, fixando o prazo de 18 meses para as empresas produtoras destes alimentos se adequarem à legislação. A ANVISA determina que cada 100g destas farinhas contenham 150 microgramas de ácido fólico.<sup>24</sup>

Vários estudos sugerem que a dose diária de 4 mg pré-concepcional para uma efetiva prevenção do defeito, independentemente da ocorrência prévia de DFTN na prole. A efetividade das medidas da ANVISA dependem do consumo diário de farinhas e do hábito alimentar, além da predisposição genética individual. A experiência do Chile<sup>14</sup> é fundamental para ser considerada na população brasileira. Naquele país, o grande consumo de farinhas, principalmente no pão, é uma característica da população.

Com exceção dos 4 casos com anencefalia e um caso com cranioraquisquise, apenas um caso de paciente com mielomeningocele que veio a óbito com idade gestacional precoce foi natimorto (**Figura 15 e Tabela 8**). Segundo *Stevenson* (1993),<sup>3</sup> dos pacientes com anencefalia que nascem vivos, dois terços vêm a óbito em 3 horas, 84% com 12 horas e todos em 48 horas vêm a óbito, mas também refere estudos que mostraram que 43% dos pacientes com anencefalia sobreviveu por 24 horas, 13% por 3 dias e 5% por 7 dias.

No presente estudo foi utilizada a definição mais simples de malformação múltiplas, que corresponde à presença de deformações ou malformações associadas num mesmo recém-nascido.<sup>27</sup> Estudos mostram que pacientes com DFTN podem apresentar também retroflexão espinhal, escoliose, pés tortos (equinovaros ou calcaneovalgos), diâmetro antero-posterior do tórax aumentado, diafragma alto, eventração do diafragma, agenesia do diafragma, forame oval patente, hipoplasia cardíaca, vários outros defeitos cardíacos, pulmões com lobulações anormais, hipoplasia pulmonar, hidroureter, hidronefrose, hipertrofia da parede da bexiga, hipoplasia de ureteres e/ou bexiga, onfalocelo, intestino curto, e divertículo de Meckel, entre

outros achados<sup>7</sup>. Ocorrências semelhantes foram encontradas neste estudo. A **Tabela 9** e a **Tabela 10** demonstraram nos casos estudados que os achados de exame físico foram variáveis, expressão das formas isoladas ou associadas a outros defeitos.

As encefaloceles são comumente associadas a outras anomalias intracranianas, como agenesia parcial ou completa do corpo caloso, malformação de Dandy-Walker, hidrocefalia e holoprosencefalia<sup>5</sup>, presentes em alguns dos casos descritos (**Anexo 2**).

Os pacientes com diagnóstico de DFTN foram transferidos para o Hospital Infantil Joana de Gusmão, em Florianópolis, Santa Catarina, para tratamento cirúrgico (**Anexo 1**) e tratamento clínico (**Anexo 2**).

Segundo *Townsend et all* (2005)<sup>5</sup>, os objetivos cirúrgicos para tratamento de mielomeningocele incluem a resolução da fístula liquórica, a preservação da função neural e a prevenção de infecção. O procedimento utilizado para o fechamento inclui a separação do placódio neural do tecido epitelial adjacente, seguida pela identificação e mobilização da dura-máter. O fechamento da fásia e da pele completa o procedimento. Nos casos de encefalocele, a intervenção neurocirúrgica é indicada na maioria das situações, com exceção dos pacientes com grandes defeitos e associados à microcefalia. O conteúdo da encefalocele é reposicionado no crânio ou ressecado. Realiza-se um fechamento impermeável da dura, e o crânio e a pele são reconstruídos para um resultado estético aceitável. O objetivo do tratamento para hidrocefalia é a prevenção e/ou a reversão de lesões neurais que possam ocorrer como consequência da distorção de estruturas intracranianas normais ou da elevação da pressão intra-craniana. Aproximadamente 5 a 10% das cirurgias de derivação são complicadas por infecção, obstrução do cateter, desconexão ou danificação do sistema de drenagem, hematomas cerebrais e peritonite.<sup>5</sup>

Os pacientes com espinha bífida e encefalocele são submetidos a vários procedimentos cirúrgicos e podem apresentar alergia ao látex. Em um estudo na Espanha, *Pamies et all* (2006)<sup>29</sup> realizaram um estudo para analisar os padrões de reconhecimento do alérgeno do látex em crianças sensibilizadas à cola natural do látex, pela quantificação da resposta através da dosagem de imunoglobulina E. O grupo de estudo incluiu 31 crianças sensibilizadas ao látex, entre estas, 26 foram submetidas a pelo menos dois procedimentos cirúrgicos, 20 delas apresentavam espinha bífida, uma criança realizou apenas uma cirurgia e três crianças atópicas que não foram operadas. O anticorpo Hev b 5 induziu uma resposta quantitativamente maior de imunoglobulina E em crianças com múltiplas cirurgias e sensibilizadas ao látex.<sup>29</sup> No presente estudo, o desenvolvimento de alergia ao látex em crianças com defeitos de fechamento do tubo neural não foi avaliado.

O estudo clínico de pacientes com DFTN demonstrou que as alterações mais freqüentemente encontradas foram ortopédicas, urológicas e neurológicas e estavam de acordo com o que é descrito na literatura.<sup>3,5,7</sup>

No acompanhamento neurológico, foi registrado atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de graus variáveis, crises epiléticas, microcefalia, malformação de Arnold-chiari tipo II, dilatação do sistema ventricular, atraso no desenvolvimento motor, desenvolvimento de hidrocefalia (monitorizada através do índice de Evans), crise convulsiva, hipoatividade, hipotonia muscular, paraplegia, medula ancorada, hidroseringomielia e seio dérmico (**Anexo 2**).

A maioria das crianças que realizaram tratamento no Hospital Infantil Joana de Gusmão foram encaminhadas ao Grupo de Apoio a Pacientes Mielodisplásicos (GAMM), constituído por uma equipe multidisciplinar que inclui pediatra, ortopedista, neurologista, urologista, pedagoga e enfermeira e que funciona no ambulatório do Hospital Infantil Joana de Gusmão. As consultas são agendadas em um dia único, reunindo todas as especialidades de que a criança necessita, garantindo acesso facilitado ao atendimento médico. Os retornos foram marcados a cada seis meses ou antes se o paciente apresentou alguma intercorrência.

No acompanhamento ortopédico, foram registrados o desenvolvimento de mielocifose, presença de pé eqüino, necessidade do uso de órteses, imobilidade em membros inferiores, pés em talo valgo, paralisia flácida em membros inferiores, abscesso em joelho, luxação congênita de quadril, paraplegia, pé torto, tornozelos valgus, déficit motor em membros inferiores, uso de aparelhos ortopédicos, hipotrofia de musculatura de membros inferiores, cifoescoliose torácica, pé plano, cifose toracolombar, pés eqüinos, pé plantígrado, pé supinado, luxação congênita de joelho, hipertonia espástica de membros inferiores, mão torta radial com agenesia radial, *genu recurvatum*, escoliose e quadris em flexão.

No acompanhamento urológico, foram registrados o desenvolvimento de refluxo vésico-ureteral de graus variáveis, infecção urinária, infecção urinária de repetição, bexiga neurogênica, dilatação de pelve renal, necessidade de cateterismo, micção intermitente, bexiga espástica, hidronefrose, duplicidade ureteral, opacidade da próstata à ultrassonografia, incontinência urinária, bexiga neurogênica hipotônica, rim único, rim ectópico, espasmo esfinteriano, detrusor arreflexo, criptorquidia e hidrocele.

No acompanhamento otorrinolaringológico, foi registrado o desenvolvimento de otite média aguda, ausência de resposta otoacústica e hipertrofia amigdaliana.

No acompanhamento oftalmológico, foi registrado o desenvolvimento de estrabismo, incoordenação ocular e um paciente que não fixava o olhar.

O acompanhamento genético deu-se a fim de realizar o aconselhamento genético para a família, investigação de síndromes genéticas e pedido de cariótipo para investigação diagnóstica conforme a necessidade do caso.

Neste estudo, os pacientes com DFTN também desenvolveram outras complicações como recidiva de mielomeningocele, medula presa, monilíase oral, desconforto respiratório, disfunção valvular, fístula liquórica, infecção de ferida operatória, ventriculite, tumor de fígado, hemangiotelioma, escara de decúbito, hidrocefalia, fratura de fêmur, distúrbio de deglutição, esfíncteres incompetentes, incontinência fecal e meningite bacteriana.

O tratamento de pacientes com espinha bífida e encefalocele permitiu que os portadores destes defeitos possam ter um futuro com melhores perspectivas na vida social e familiar.

## 6 CONCLUSÕES

O estudo da epidemiologia de malformações congênitas na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC) avaliou 29.310 recém-nascidos no período de 01/01/2000 a 31/12/2004.

Entre todos os nascimentos, 51 recém-nascidos apresentaram algum tipo de defeito de fechamento do tubo neural, o que corresponde a uma taxa de 17,4:10.000 nascimentos. A frequência de DFTN entre os nativos foi de 15,35:10.000 e entre os natimortos foi de 2,04:10.000.

As taxas encontradas para espinha bífida (12,96/10.000) e cefalocèle (1,70/10.000) estavam dentro do limite esperado de acordo com as taxas divulgadas no Documento Final do ECLAMC de 2004. A frequência de anencefalia e craniorraquisquise (2,04/10.000) observada neste estudo foi estatisticamente significativa e o número de casos encontrados foi menor do que o número de casos esperado de acordo com o Documento Final do ECLAMC de 2004, estando à esquerda do limite de confiança de 99% de Poisson.

Neste estudo, apenas uma das 51 mães de pacientes com defeitos de fechamento do tubo neural fez uso pré-concepcional de ácido fólico.

Com relação à mortalidade, com exceção dos 4 casos com anencefalia e um caso com craniorraquisquise, apenas um caso de paciente com mielomeningocèle que veio a óbito com idade gestacional precoce foi natimorto.

No total, 38 pacientes com DFTN foram submetidos à cirurgia para correção do defeito. Destes, 28 pacientes necessitaram de derivação ventrículo-peritoneal.

Os achados demonstraram que as alterações mais frequentemente encontradas foram ortopédicas, urológicas e neurológicas. O acompanhamento clínico incluiu portadores de DFTN até a idade de 5 anos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ellenbogen RG, Springer SC, Konop R, Carter, BS, Wagner CL, Finer, NN. Neural tube defects in the neonatal period [atualizada em 2004 Nov 06; acesso em 2005 Aug 29]. Disponível em: <http://www.emedicine.com/ped/topic2805.htm>.
2. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
3. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. Human malformations and related anomalies. New York: Oxford University Press; 1993.
4. ICBDMs. Annual report. Italy: International Centre for Birth Defects; 2004.
5. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Tratado de cirurgia. 17ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 2171-76.
6. Cochard LR. Atlas de embriologia humana de Netter. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
7. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin SL. Syndromes of the head and neck. 3ª ed. New York: Oxford University Press; 1990.
8. Shurtleff DB. Epidemiology of neural tube defects and folic acid. Cerebrospinal Fluid Research, 1:5. 10.1186/1743-8454-1-5, 2004 Dec 10.
9. ECLAMC [homepage na Internet] [atualizada em 2005 Oct 20; acesso em 2005 Nov 03]. Disponível em [www.eclamcnet.net](http://www.eclamcnet.net).
10. Documento Final XXXVI ECLAMC 2003. Angra dos Reis: ECLAMC; 2004.
11. On Line Mendelian Inheritance in Man, OMIM TM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM NUMBERS: 182940 e %206500 [site na Internet]. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Acessado em 10 de outubro de 2005.
12. Margotto, PR. Assistência ao recém-nascido de risco. 2ª ed. Brasília: Anchieta; 2005.
13. CDC. Folic acid. Department of health and human services. Atlanta, Center for disease control and prevention; 2005.
14. Lopez-Camelo JS, Orioli IM, da Graca Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Castilla EE *et al*. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. Am J Med Genet. Part A. 135(2):120-5, 2005 Jun 1.
15. Wald NJ, Kennard A. Prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 3ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. p.545-62.
16. Wald N, Cuckle H. Antenatal screenin and diagnosis. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford: Oxford University Press, 1992. p. 711-26.

17. Jallo G, Becske T. Neural tube defects. [atualizada em 2005 Oct 13; acesso em 2005 Nov 09]. Disponível em: <http://emedicine.com/NEURO/topic244.htm>.
18. Maksoud JG. Cirurgia Pediátrica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 1412.
19. Olutoye OO, Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele. *Semin Perinatol.* 1999 Dec;23(6):462-73.
20. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Bohem FH, Walsh WF, Silva SR, *et all.* Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA.* 1999 Nov17;282(19):819-25.
21. Little J, Elwood H. Geographical variations. In: Elwood M, Little J, Elwood H. *Epidemiology and control of neural tube defects.* Oxford: Oxford University Press, 1992a. p 96-145.
22. Lima FT. Defeitos de fechamento do tubo neural: frequência, fatores de risco e morbimortalidade. São Paulo, 1999.
23. Grillo E, Silva RJM. Defeitos do tubo neural e hidrocefalia congênita. Por que conhecer suas prevalências? *J. Pediatr* 2003;79(2):105-6.
24. World Health Organization. *World atlas of birth defects.* 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO Graphics; 2003.
25. *Vigilância epidemiológica. Manual de procedimentos do sistema de informações sobre nascidos vivos.* 1ª ed. Ministério da Saúde: Brasília, 2001.
26. Loeken MR. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. *Am J Med Genet.* 2005 May 15; 135 (1): 77-87.
27. Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RM, Babelo, LT. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J. Pediatr (Rio J)* vol.79 no.2 Porto Alegre Mar./Apr. 2003.
28. Khoury MJ, Botto L, Mastroiacovo P, Skjaerven R, Castilla EE, Erickson JD. Monitoring for multiple congenital anomalies: an international perspective. *Epidemiol Rev* 1994; 16:335-50.
29. Pamies R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M, Riths HP, Barber D, Boquete M *et all.* Patterns of latex allergen recognition in children sensitized to natural rubber latex. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Feb;17(1):55-9.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.



## APÊNDICE 2

**PROCOLO DE PESQUISA**  
**PACIENTES COM DEFEITO DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL**

Nome da mãe \_\_\_\_\_ Número \_\_\_\_\_  
 Residência \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_  
 Município \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_  
 Hospital \_\_\_\_\_ Data de nascimento \_\_\_\_\_ Número do prontuário \_\_\_\_\_  
 Idade materna \_\_\_\_ anos

Escolaridade	M	P	Ocupação	M	P	Antepassados
Não lê	1		Do lar	1		Eur latinos
Lê	2		Desocupado	2		Eur ã latinos
1 incompleto	3		Ope ã qualif.	3		Judeu
1 completo	4		Ope qualif.	4		Nativo
2 incompleto	5		Ope indep.	5		Turco
2 completo	6		Empregado	6		Negro
U incompleto	7		Patrão	7		Oriental
U completo	8		Prof / Exec.	8		Outros

Pré-natal Sim ( ) Não ( ) Número: \_\_\_\_\_ consultas Ultra som Sim ( ) Não ( ) Número \_\_\_\_\_

Antecedentes da Gravidez				Pré	1º Trim.	2º Trim.	3º Trim.
	Sim	Não	Especificações				
Imunizações							
Sinais e sintomas							
Doenças agudas			1.				
			2.				
Doenças crônicas							
Fatores físicos							
Medicamentos			1.				
			2.				
			3.				
			4.				
Metrorragia							
Fuma			Nº médio de cigarros diários				
Bebe			Se embriagou nunca ( ) ocasional ( ) severo ( )				
			Alcoolismo severo ( ) não ( ) sim				
Droga: cocaína, etc.							

Estava em uso de ácido fólico antes da gestação? Sim ( ) Não ( )

Gesta \_\_\_\_\_ DUM \_\_\_\_\_ Parto espontâneo ( ) Cesárea ( ) Fórceps ( )

Diagnóstico pré-natal \_\_\_\_\_ Natal \_\_\_\_\_ Pós-natal \_\_\_\_\_

Resultados do diagnóstico pré-natal

Clínica ( ) Radiológica ( ) Cirúrgica ( ) Autópsia ( ) US pré-natal ( ) US pós-natal ( ) Ecocardio ( ) Citogenética

Nome do RN \_\_\_\_\_ Prontuário do RN \_\_\_\_\_

Diagnóstico ao nascimento

IGDUM \_\_\_\_\_ Capurro \_\_\_\_\_

Pré termo \_\_\_\_\_ Termo \_\_\_\_\_ Pós Termo \_\_\_\_\_ Nascido vivo ( ) morto ( ) aborto ( )

Sexo M ( ) F ( ) I ( ) NE ( ) Peso \_\_\_\_\_ g PIG ( ) AIG ( ) GIG ( )

Apresentação Cefálico ( ) Podálico ( ) Pélvico ( ) Outros ( )

Gemelar sim ( ) não ( ) Apgar 1' \_\_\_\_\_ 5' \_\_\_\_\_

Heredograma

Consangüinidade parental Sim ( ) Não ( )  
DFTN na família Sim ( ) Não ( )

Malformações associadas Sim ( ) Não ( ) Síndrome Diagnóstica Sim ( ) Não ( ) \_\_\_\_\_

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

Tratamento pós-natal \_\_\_\_\_ Prontuário HIJG \_\_\_\_\_

Cirurgia Sim ( ) Não ( ) Número:

Data(s): \_\_\_\_\_ Idade(s): \_\_\_\_\_ Hospital: \_\_\_\_\_

Reparo

Data \_\_\_\_\_ Técnica \_\_\_\_\_ Complicação \_\_\_\_\_ Revisão \_\_\_\_\_

Shunt

Data \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Complicação \_\_\_\_\_ Revisão \_\_\_\_\_

Derivação ventrículo-abdominal: \_\_\_\_\_ Resultado cirúrgico: \_\_\_\_\_

#### SEGUIMENTO NEUROLÓGICO ( )

Total: \_\_\_ consultas

Retrocolis \_\_\_ Opistótono interm \_\_\_ Irritabilidade \_\_\_ Dor local reparo \_\_\_ Cefaléia \_\_\_ Tontura \_\_\_ Desmaio \_\_\_

Chiari II \_\_\_ Hidrocef \_\_\_ Hidrosiringomielia \_\_\_ Sind med ancorada \_\_\_ Hidromielia \_\_\_ Diastematomielia \_\_\_

Deterioração neurol \_\_\_ RDNPM/RM \_\_\_ Déficit motor \_\_\_ Asc \_\_\_ Desc \_\_\_ Prog \_\_\_ Est \_\_\_ Ne \_\_\_

#### DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

Adequado para a idade ( ) Retardo no DNPM ( )

Data do diagnóstico:

#### FUNÇÃO MOTORA

Sem restrição \_\_\_ Mono \_\_\_ Para \_\_\_ Paresia Mono \_\_\_ Para \_\_\_ Plegia

Deambulação livre \_\_\_ Comunitária \_\_\_ Cadeira \_\_\_ Cama \_\_\_ Uso aparelhos ortopédicos Sim ( ) Não ( )

#### SEGUIMENTO ORTOPÉDICO ( )

Total: \_\_\_ consultas

Escoliose \_\_\_ Mielocifose \_\_\_ Luxação ( ) Subluxação ( ) do quadril

#### SEGUIMENTO UROLÓGICO ( )

Total: \_\_\_ consultas

Continência Total ( ) Social ( ) Ausente com choro/esforço ( ) Ausente ( )

ITU não \_\_\_ eventual \_\_\_ repetição \_\_\_ Bexiga neurogênica \_\_\_ RVU \_\_\_ Hidronefrose \_\_\_ Alt. Renal \_\_\_

Tratamento não \_\_\_ sim \_\_\_ cirurgia \_\_\_ cateterização intermitente \_\_\_ mediação anticolin \_\_\_ restrição hídrica \_\_\_

#### OUTROS SEGUIMENTOS ( )

Total: \_\_\_ consultas

Continência anal total \_\_\_ Social \_\_\_ Ausente com choro/esforço \_\_\_ Ausente \_\_\_

Inabilidade sucção \_\_\_ Alt deglutição \_\_\_ Regurgitação líquido no nariz \_\_\_

Alt respiratórias não \_\_\_ estridor \_\_\_ infecção \_\_\_

#### FISIOTERAPIA

Sim \_\_\_ Não \_\_\_

#### OUTRAS CIRURGIAS ( ) sim ( ) não

Número: \_\_\_\_\_

Motivo

Tratamento realizado

Óbito

Sim ( ) Não ( ) Motivo \_\_\_\_\_ Idade da ocorrência \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ dias

Autópsia Sim ( ) Não ( )

## APÊNDICE 3

E C L A M C			
INFORME MENSAL DE NASCIMENTOS			
HOSPITAL		MES	ANO
[ ][ ] [ ][ ]		[ ][ ]	[ ][ ] [ ][ ]
			Dr. _____
S E X O	MASCULINO	NATIVOS	NATIMORTOS
	FEMININO		
	INTERSEXO		
	NÃO ESPECIF.		
	TOTAL		
		NATIVOS	NATIMORTOS
		ALTA VIVO	//////
		ALTA MORTO	//////
		SEM ALTA	//////
		TOTAL	//////
		AUTOPSIAS	
		MALFORMADOS	
P E S O	< 500		//////
	500-1000		
	1001-1500		
	1501-2000		
	2001-2500		
	2501-3000		
	3001-3500		
	3501-4000		
	4001-4500		
	4501-5000		
5001- +			
NÃO ESPECIF.			
TOTAL			
G R Á V I D A	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
	9		
	10 ou MAIS		
NÃO ESPECIF.			
TOTAL			
I D A D E M A T	≤ 14		
	15-19		
	20-24		
	25-29		
	30-34		
	35-39		
	40-44		
45- +			
NÃO ESPECIF.			
TOTAL			
		NATIVOS	NATIMORTOS
RN GEMEOS			
Especifique-os abaixo por tipo de Pares			
Pares Masc/Masc			
Pares Fem/Fem			
Pares Masc/Fem			
Outros pares			
TRIPLOS			
QUADRUPLOS			
QUINTUPLOS			

## APÊNDICE 4

## APÊNDICE 5

## APÊNDICE 6