

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**O aconselhamento genético como prática clínica:
a anencefalia em foco**

Aline Teixeira da Costa

Rio de Janeiro, Maio de 2010



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

O aconselhamento genético como prática clínica: a anencefalia em foco

Aline Teixeira da Costa

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de concentração da Saúde da Criança e da Mulher.

Orientadoras:

Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso e Maria Auxiliadora Monteiro Villar

Rio de Janeiro, Maio de 2010

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

0837 Costa, Aline Teixeira da
O aconselhamento genético como prática clínica: a anencefalia em
foco / Aline Teixeira da Costa. - 2010.

vi. ; 69f. ; il. ; tab.

Dissertação (Mestre em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto
Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2010.

Orientador: Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso
Co-orientador: Maria Auxiliadora Monteiro Villar

Bibliografia: f. 64-69.

1. Aconselhamento genético. 2. Anencefalia. 3. Defeitos do tubo
neural. I. Título.

CDD - 20a ed. 618.3

À minha grande família

AGRADECIMENTOS

Estes dois anos de mestrado talvez tenham sido os dois anos mais tumultuados de minha vida pessoal. Neste período tive algumas desilusões, uma fratura de pé e dois surtos psicóticos, sendo que no primeiro deles necessitei de internação em clínica psiquiátrica por dois meses, e, além disso, cursei o mestrado. Várias turbulências sacudiram a minha vida, mudaram minha forma de ver o mundo e, no entanto, passados os furacões, vejo que continuo uma pessoa diferente na mesma pessoa, o que mudou além do meu olhar foi a minha forma de eu me situar e atuar no mundo. A mesma pessoa diferente agora maculada. Para isso precisei me reinventar, me adaptar a novas realidades descobertas neste mundo de loucuras. Isso só foi possível com a ajuda de algumas pessoas as quais continuamente agradeço:

A todos os meus familiares, em especial minha mãe Maria Teixeira da Silva, meu pai José Augusto Gomes da Costa, minhas irmãs Janine Teixeira da Costa, Ilane Teixeira da Costa, Michele Teixeira da Costa, meu irmão José Augusto Gomes da Costa Filho, minha avó Alice Gomes de Andrade, minhas tias Jaqueline Teixeira da Silva e Creuza Maria Teixeira de Araújo.

Aos meus padrinhos Jamar Gusso e Fátima Gusso

Aos meus amigos Heloisa Biscaia, Patrícia Zanelato, Estela Rabito, Fábio Molinari, Liliante Tiepolo, Oliverio Toth, Laura Zaiden, Priscila Schwan, Welida Salles Portela, Maria Angélica de Lima Faria, Carmen Lia, Renata Arantes, Daniel Xavier, Daniel Canavese.

Aos mestres do meu caminho: Dra Ailema Luvson Frank (*in memoriam*), Dr Luiz Collaço, Dra Maria Augusta Karas, Dra Thelma Laroca, Dr Gilberto Pascolati, Dr Jose Leon Zindeluk, Dr José Weninger, Dr Juan Clinton Llerena Junior.

Aos amigos da Pediatria de Campo Grande: Carla Dall Olio, Luciana Canela, Michele Martins, Bruno Gottsalch, Erika Vargas, Lincoln Penetra, Michele Viegas Rocha, Leandro Souza Giro, Carolina Melo de Queiros, Andrei Neves, Dayse Mary Medeiros, Camila Flavia Brejão, Bruno Guimarães Cerqueira, Rafael Engel Gomes, Thais Junqueira Pontes.

Aos psiquiatras do caminho: Dr Guilherme Denoruson, Dr Eli Cheniaux

Aos psicólogos do caminho: Dra Neide Querolin, Dra Marisa de Meneses

Aos anônimos caminhantes do caminho

À minhas orientadoras e grandes amigas, ou melhor, grandes amigas e orientadoras: Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso e Maria Auxiliadora Monteiro Villar

Obrigado a todos por acreditar.

Roquenrol.

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi discutir o aconselhamento genético (AG) como prática clínica, focalizando a anencefalia que é um defeito de fechamento de tubo neural (DFTN) aberto, acometendo 1:1000 nascimentos, e sua associação com outras malformações maiores. Para tanto foi empreendido o levantamento de laudos de necropsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, entre 2000 e 2008, e dos respectivos prontuários das gestantes dos quais constava o resultado dos achados da ultrasonografia gestacional (USG). A análise dos dados foi feita utilizando o Epi-Info/ANOVA. Os resultados apontaram: a) 74 necropsias realizadas no período, das quais 56,7% indicaram anencefalia isola, 14,9% mostraram outro DFTN e 28,4% associada com outras malformações; b) as malformações mais frequentemente associadas com a anencefalia foram: raquisquise, fenda labial ou e palatina, onfalocele, hérnia diafragmática e baço acessório; c) o diagnóstico da USG mostrou anencefalia isolada em 87,4% dos casos; associada com outro DFNT em 2,8% e múltiplas malformações em 9,8%, das quais as mais frequentes foram: raquisquise, onfalocele, defeito de parede tóraco-abdominal com ectopia cordis; d) a maioria das gestantes tinha segundo grau completo, eram primigestas, com história familiar de DFTN em 9,4% dos casos, sendo que em 6,7% deles houve exposição a teratogênos e 20% tiveram complicações gestacionais, sendo a polidraminia a mais frequente; e) em nenhum dos casos achou-se referência ao uso de ácido fólico pré e periconcepcional; f) após a confirmação diagnóstica, 49,3% gestantes decidiram pela interrupção judicial da gravidez e 50,7% evoluíram para o parto (36% natimortos e 64% nativos) e, por fim, g) 42% das gestantes realizou consulta no ambulatório de AG pósnatal, depois do desfecho da gestação. Concluiu-se que diante do diagnóstico de anomalia tão grave e incompatível com a vida extra-uterina, as demais malformações perdem significado no momento da USG, o tem repercussões para o direcionamento do AG relacionado às opções reprodutivas futuras. Por outro lado reiterou-se a importância da suplementação oral de ácido fólico no período pré e periconcepcional como medida de prevenção primária e de promoção da saúde.

PALAVRAS CHAVE: Anencefalia; aconselhamento genético; defeito do tubo neural

ABSTRACT:

The aim of this investigation was to discuss genetic counseling as a clinical practice, focusing on anencephaly, which is an open neural tube defect that affects 1:1000 births, and its relation to other major malformations. For this purpose, we undertook a survey of autopsy reports, performed at the pathology department of Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ between 2000-2008, and medical charts of the related mothers, where data on the obstetric ultrasound was registered. Data analysis was performed with Epi-Info/ANOVA. The results point to: a) 74 autopsies were executed during this period; 56,7% revealed isolated anencephaly, 14,9% were associated to other neural tube defects, and 28,4% were associated to other malformations; b) malformations most frequently associated were: rachischisis, cleft lip and/or palate, omphalocele, diaphragmatic hernia, and accessory spleen; c) obstetric ultrasound showed isolated anencephaly in 87,4% of the cases; association to other neural tube defects in 2,8%, and multiple malformations in 9,8%, the most frequent being rachischisis, omphalocele, thoraco-abdominal wall defect, and *ectopia cordis*; d) the majority of pregnant woman had completed high school and were pregnant for the first time; family history for neural tube defect was positive in 9,4% of the cases, of which 6,7% were associated to teratogen exposure, and 20% presented with pregnancy complications, mostly polyhydramnios; e) we found no record of folic acid use before or peri-conception; f) after diagnosis, 49,3% of pregnant women decided for pregnancy interruption, and 50,3% delivered their babies (36% stillbirths, 64% newborns), and g) genetic counseling was given to 42% of women. We come to the conclusion that facing such a serious, and deadly anomaly, all other malformations loose their value, what reflects upon genetic counseling and reproductive choices. Besides, we emphasize the need of folic acid use before and peri-conception as a primary prevention and health promotion measure.

KEY WORDS: Anencephaly; genetic counseling; neural tube defect.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO I: REFERENCIAL TEÓRICO	04
CAPÍTULO II: OBJETIVOS, HIPÓTESE E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	22
CAPÍTULO III: MATERIAIS E MÉTODOS	24
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	26
CAPÍTULO V: DISCUSSÃO	41
CAPÍTULO VI: TECENDO ALGUMAS CONSIDERAÇÕES	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1 – Introdução

Os defeitos abertos de fechamento do tubo neural (DFTN) estão entre os defeitos congênitos (DCs) de ocorrência mais freqüente e são considerados como uma malformação congênita (MFC) maior do sistema nervoso central. Apresentam um espectro clínico variável englobando a anencefalia até a espinha bífida, sendo a primeira delas a forma mais grave e letal (Santos e Pereira, 2007). A origem da palavra anencefalia vem do grego, onde “ ” significa sem e “ ” significa encéfalo (Vargas, 2004).

A anencefalia é a ausência completa ou parcial do cérebro e do crânio. É uma MFC incompatível com a sobrevivência extrauterina e, portanto, todos os anencéfalos são natimortos ou morrem pouco tempo após o nascimento (Aguiar, 2003).

Os DFTN têm na maioria das vezes etiologia heterogênea - considerando a intersecção entre causa e patogenia. O termo causa faz referência ao fator inicial ou evento relacionado a um DC; enquanto a palavra patogenia deve ser usada quando há necessidade de se referir a uma cascata de eventos, conhecida ou presumida, durante o desenvolvimento pré-natal e pós-natal. Os DFTN podem se apresentar de forma isolada ou em associação a outros DCs.

As MFCs maiores referem-se ao desenvolvimento estruturalmente anormal de um órgão, parte de um órgão ou de regiões maiores do corpo. Podem resultar em comprometimento funcional significativo (que requer tratamento médico-cirúrgico) ou que representam impacto estético como, por exemplo, um defeito do septo ventricular ou uma fenda labial (Guideline Justification, s.d.).

Uma MFC menor é uma anormalidade estrutural que tem um efeito mínimo na função ou comprometimento estético, como um apêndice pré-auricular, por exemplo. A presença de duas ou mais anomalias menores sinalizam para a possibilidade da existência de um defeito maior. As MFCs menores são relativamente frequentes, com incidência de 15% entre os nascidos vivos. Já uma variante do desenvolvimento é uma variação estrutural funcional, cosmeticamente insignificante, que pode ser uma característica familiar como, por exemplo, um

quinto quirodáctilo levemente encurvado (clinodactilia) (Guideline Justification, s.d.; Baldasso, 2002).

No caso da anencefalia, a sua ocorrência isolada é considerada de etiologia multifatorial, o que implica num risco de recorrência baixo (em torno de 5%) para a prole futura do casal; contudo, possíveis outras etiologias devem ser consideradas quando a anencefalia associa-se a outros DCs, o que pode implicar em um risco de recorrência maior (Birnbacher et al., 2002). Além disso, alguns trabalhos têm sugerido que mesmo nos casos dos DFTN isolados pode-se detectar alguma anormalidade cito-molecular e tal possibilidade é maior quando o DFTN ocorre em associação com outros DCs. Portanto, a presença de DCs associados pode modificar o diagnóstico etiológico e, assim, o aconselhamento genético (AG) da família por implicar em riscos de recorrência diferentes daqueles esperados para os casos de anencefalia de ocorrência isolada e de presumida etiologia multifatorial, nos quais fatores genéticos e ambientais interagem para a ocorrência do DC (Lynch, 2005).

O AG, além de estipular riscos de recorrência, tem um papel na prevenção de DCs, seja através de intervenções em nível primário, como por exemplo através da suplementação pré e periconcepcional de ácido fólico, ou em nível secundário com a interrupção da gestação. No Brasil, como o aborto é proibido por lei, no que tange à gestação de fetos anencéfalos, há necessidade de permissão judicial para que esta última forma de prevenção se efetue.

Ao cumprir suas incumbências, o AG pode ser caracterizado como uma prática clínica em senso estrito, uma vez que através da anamnese e exame físico, assim como munido de exames complementares, estabelece um diagnóstico e a partir dele procura oferecer aos que o procuram as informações mais fidedignas e apropriadas para cada caso.

O presente estudo pretende retratar e discutir a ocorrência da anencefalia em associação com outras malformações maiores considerando que o AG é norteado pelos achados morfológicos da ultrassonografia gestacional (USG) e do estudo anatomopatológico do feto e para tanto, optou-se por apresentá-lo na forma de uma dissertação tradicional, dividindo-a em cinco capítulos, a saber:

- Capítulo I: refere-se aos antecedentes teóricos que embasaram a pesquisa, assim como a(s) justificativa(s) para sua realização. Compreende uma introdução ao objeto de estudo com uma apreciação sobre defeitos congênitos e medidas preventivas. Após é feita uma descrição sobre a fisiopatologia da anencefalia, seguida de uma discussão sobre a etiologia das doenças genéticas e da definição de AG. Posteriormente é descrita a conduta tomada em casos de anencefalia num centro de referência para acompanhamento de gestações com defeitos congênitos.
- Capítulo II: define os objetivos e a hipótese que conduziram o trabalho, assim como os aspectos éticos que o delineamento do projeto de pesquisa colocou.
- Capítulo III: descreve os materiais e métodos utilizados para se atingir os objetivos propostos e referendar a hipótese elaborada.
- Capítulo IV: descreve os resultados desta pesquisa e enfoca, principalmente, as malformações associadas à anencefalia encontradas nos laudos das necropsias, comparando-os com os achados descritos nas USGs realizadas durante a gestação. Destaca também os achados referentes ao estudo de 21 casos, distribuído em dois grupos. O primeiro refere-se ao DFTN em questão associado a uma malformação congênita maior e, o segundo, ao DFTN associado a duas ou mais malformações maiores.
- Capítulo V: abarca a discussão dos resultados à luz do conhecimento sistematizado e publicado sobre a anencefalia, e discute possíveis hipóteses causais para os 21 casos estudados.
- Capítulo VI: tece as considerações despertadas pela elaboração do estudo, sublinhando o que se julgou relevante no âmbito da saúde pública. Nesse momento, se reforça a noção do aconselhamento genético como prática clínica, no qual a semiologia é um pilar de construção do raciocínio clínico que deve, sem dúvida, fazer uso dos cálculos e probabilidades, encarando-os como ferramentas instrumentais e não fins em si mesmos.

Capítulo I – Referencial Teórico

O impacto dos defeitos congênitos (DCs) no Brasil vem aumentando progressivamente, passando da quinta para a segunda causa de mortalidade infantil em menores de um ano de idade entre os anos de 1980 e 2000. Esse dado aponta para a necessidade de estratégias específicas na política de saúde pública para tratar dos DCs (Horovitz, 2003).

A operacionalização dos avanços tecnológicos no campo da genética por meio das estratégias adotadas, tanto em nível individual quanto organizacional, comunitário e político, tem se refletido positivamente na saúde pública. Esses benefícios podem ser obtidos por meio de prevenção primária, que minimiza a exposição aos fatores de risco (como, por exemplo, a suplementação alimentar pré e periconcepcional com ácido fólico como medida preventiva para os DFTN); de prevenção secundária, com o diagnóstico precoce e tratamento de condições genéticas específicas (como a correção cirúrgica intraútero de hidronefrose obstrutiva e a interrupção seletiva da gestação de feto anencéfalo); e de prevenção terciária, pela reabilitação, prevenindo complicações e, conseqüentemente, melhorando o prognóstico (Kloetzel, 1986).

Contudo, no momento em que se verifica um salto do conhecimento sobre as características genéticas do indivíduo e sua relação com condições patológicas, a etiologia da maioria dos DCs ainda permanece desconhecida (40% a 60%). Dentre aqueles em que há uma causa definida, em 20% a 25% dos casos, ela é multifatorial; em 15% a 25% é genética (10% a 15% cromossômica e 2% a 10% monogênica) e, em 8% a 12% é ambiental (Stevenson, 1993).¹

O termo DC inclui toda “variação anatômica ou funcional do padrão normal na espécie humana” (Optiz e Wilson, 1997, p. 156). Corresponde a grupos

¹ Na etiologia multifatorial, ocorre interação entre os fatores genéticos predisponentes, presentes desde a concepção, com fatores ambientais desencadeantes que operam durante a vida fetal ou pós-natal. Na etiologia genética são consideradas as condições monogênicas, que são causadas por mutação de alelos em um único e seguem os padrões de herança mendelianos clássicos – autossômico (dominante e recessivo) e ligado ao X (dominante e recessivo); e as anomalias cromossômicas caracterizadas por um desequilíbrio quantitativo do material genético. Os fatores ambientais são considerados como etiologia quando há relação direta entre exposição pré-natal específica e a ocorrência do DC, sem relação com alteração nos genes.

heterogêneos de diagnósticos, cada qual com morfogêneses distintas classificados em: malformação, deformação, disrupção e displasia. A malformação é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou de uma região mais ampla do corpo resultado de um desenvolvimento intrinsecamente anormal. A disrupção é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou de uma região maior do corpo, resultante de um dano externo que interfere no desenvolvimento de um processo originariamente normal. A deformação reflete uma aparência, forma ou posição anormal de uma parte do corpo, resultante de forças mecânicas que atuam durante o desenvolvimento do conceito normal. A displasia é uma organização anormal de células em tecidos e seu resultado morfológico.

Todas as malformações que surgem durante a blastogênese ou organogênese são por definição defeitos do campo do desenvolvimento - portanto heterogêneas - sendo vistas, cedo ou tarde, como anomalias teratogênicas, mutações mendelianas ou síndromes com anomalias cromossômicas numéricas. Muitas delas parecem ser representadas como traço multifatorial associado a um baixo risco de recorrência. Em casos raros, deve-se considerar a possibilidade de mutação mitocondrial. Muitos defeitos da blastogênese, especialmente as múltiplas anomalias em campos politópicos (como as associações e as malformações, por exemplo), são altamente letais e não mostram alteração com a distribuição por gênero (quando excluídas as hipospádias). Tais DCs apresentam baixo risco de recorrência e por definição afetam predominantemente as estruturas em linha média (Opitz ., 2002).

O defeito estrutural de um órgão é geralmente consequência de defeito na organogênese, enquanto que defeitos envolvendo grandes regiões corporais dizem respeito à anormalidade da blastogênese. Entretanto, uma vez que o desenvolvimento do embrião é um processo dinâmico, um erro localizado em um primórdio pode produzir malformações em muitas estruturas derivadas, resultando em sequências ou em defeitos de campo do desenvolvimento (Opitz e Wilson, 1997).

Denomina-se sequência um padrão de múltiplas anomalias derivadas de

um defeito primário, seja ele uma única malformação ou um fator mecânico. Os indivíduos podem ser erroneamente classificados como tendo uma síndrome de múltiplas malformações, se a conexão embriológica entre os defeitos não é reconhecida. Portanto, uma sequência representa uma cascata de eventos consequentes a uma única malformação primária ou a uma disrupção. Sequências, assim como malformações isoladas, estão geralmente associadas com herança multifatorial ou são casos esporádicos (Opitz e Wilson, 1997; Baldasso, 2002).

Síndrome é um conjunto de anomalias congênitas que se repetem em um padrão constante e usualmente apresenta uma etiologia comum, história natural similar e risco de recorrência conhecido. Entretanto, pode haver uma grande variabilidade na sua apresentação fenotípica, em diferentes casos, mesmo que estes apresentem a mesma síndrome, sendo que a etiologia de muitos deles permanece ainda desconhecida (Kumar, 2008).

Associação é a ocorrência não aleatória, de dois ou mais defeitos morfológicos, cuja ligação entre as alterações não é suficiente para ser definida como síndrome. Não há uma base genética definida ou um agente teratogênico identificado (Kumar, 2008).

Considerando que todas as mudanças evolutivas da estrutura final refletem mudanças da morfogênese e que toda morfogênese ocorre no campo do desenvolvimento, conclui-se que os campos do desenvolvimento são as unidades fundamentais da evolução e do desenvolvimento (Opitz et al., 2002).

Os defeitos de campos do desenvolvimento resultam de danos, não disruptivos, em uma área específica do tecido embrionário que dará origem a múltiplas estruturas morfológicas relacionadas umas com as outras, ou seja, um grupo de primórdios embrionários que reagem de forma idêntica a diferentes causas dismorfogenéticas. Os defeitos de campo de desenvolvimento evidenciam a grande quantidade de genes - denominados genes do desenvolvimento - que interagem para governar o desenvolvimento das regiões embrionárias e podem explicar como certas malformações, aparentemente, não relacionadas, ocorrem simultaneamente (Opitz e Wilson, 1997; Baldasso, 2002).

Algumas malformações parecem ser monotópicas e aparentemente surgem durante a blastogênese. Configuram como exemplo deste tipo de malformação os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) (Opitz ., 2002).

Os DFTN abertos estão entre os DCs mais frequentes (Muñoz ., 2005) Apresentam um espectro clínico variável e englobam a anencefalia e a espinha bífida.

A espinha bífida resulta do não fechamento da porção caudal do tubo neural e pode, em sua manifestação mais branda, ser recoberta por pele normal sem gerar comprometimento neurológico. Pode não ser detectável ao exame físico, de modo que os indivíduos afetados são assintomáticos (espinha bífida oculta). Num outro espectro, pode associar-se a uma protusão cística contendo desde meninges e líquido cefalorraquidiano (meningocele) até elementos da medula espinhal e nervos (mielomeningocele), resultando, dependendo da extensão da lesão, em danos medulares geralmente significativos e permanentes (Santos e Pereira, 2007).

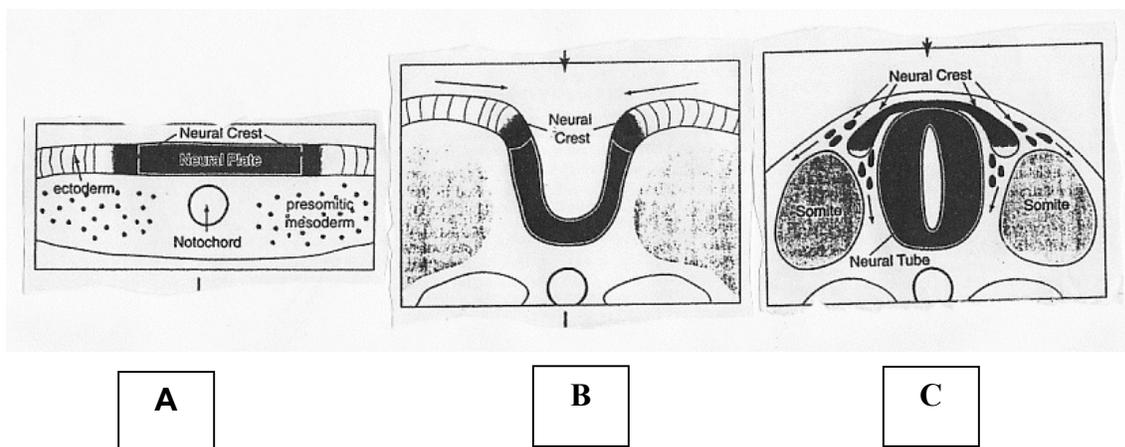
Já a anencefalia é a ausência completa ou parcial do cérebro e do crânio (Aguiar ., 2003) e é secundária a defeito na neurulação primária. A neurulação é o processo de formação do tubo neural de onde deriva o sistema nervoso central.

A neurulação em mamíferos ocorre em duas fases, chamadas de neurulação primária e secundária. Na neurulação primária ocorre a formação dos neuroporos cranial e caudal. Durante este processo, que se inicia no 18º dia após a fertilização, o ectoderma dorsal da linha média espessa-se e forma a placa neural (Figura 1A). Após, dá-se a mudança em seu formato cranialmente, para posteriormente diferenciar-se em direção caudal. As bordas da placa se espessam e movimentam-se para cima formando a prega neural. A placa neural torna-se estreita e alongada e de elíptica transforma-se em uma estrutura em formato de fechadura (Figura 1B). Esta transformação ocorre pelo movimento polarizado das células em direção medial, com intercalação na linha média. No 19º dia, as bordas da placa neural tornam-se gradualmente mais pronunciadas e elevadas, então a placa neural dobra-se longitudinalmente, ao longo da linha média, para formar a

crista neural. No 23º dia, após a concepção, as pregas crescem dorsalmente, aproximando-se e finalmente formando um tubo aberto em ambas as extremidades (Figura 1C). Com a fusão das pregas neurais, as células adjacentes à placa neural também se fundem ao longo da linha média e se tornam a epiderme sobrejacente. Permanecem como aberturas a região cranial e caudal, chamadas de neuroporos, que são melhor distinguíveis no 23º dia. Os neuroporos cranial e caudal fecham tardiamente, no 26º e 28º dias de gestação, respectivamente (Detrait, 2005). A anencefalia ocorre por defeito de fechamento do neuroporo cranial.

A neurulação secundária é limitada aos animais com cauda e ocorre além do neuroporo caudal.

FIGURA 1: Formação do tubo neural



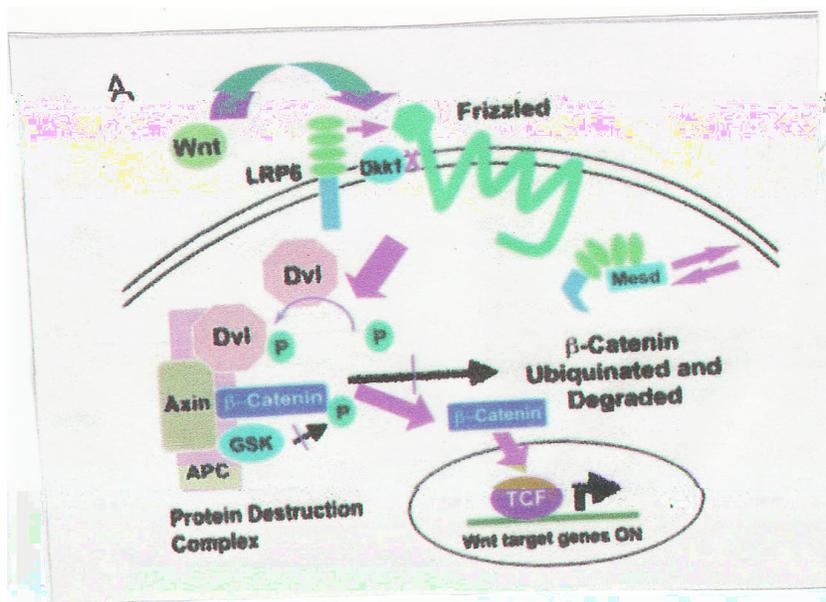
A complexidade dos DFTN de causa genética é ilustrada pelo fato de que em ratos, 200 ou mais genes diferentes, resultam em fenótipo de DFTN, que pode ocorrer naturalmente, ser induzido ou decorrer de mutações alvo. Muitas das mutações causadoras de DFTN em ratos ocorrem, especificamente, nas vias alternativas de sinalização do gene *Wnt3*, responsável pela manutenção do ciclo celular, regulação de actina no citoesqueleto, organização da cromatina e modificações epigenéticas incluindo metilação e acetilação.

Uma vez que processos epigenéticos são sensíveis a mudanças, estes representam excelentes alvos para explicar como fatores ambientais modificam a

sua expressão gênica, o seu ponto de sinalização precoce e como eles podem contribuir para defeitos congênitos (Han et al., 2009). O processo de neurulação primária, cuja falha decorre em DFTN, pode ser considerado como um processo epigenético.

O maior avanço no entendimento da base genética da neurulação foi a descoberta de que o início do fechamento do tubo neural, na região posterior do cérebro e cervical (primeiro centro de fechamento), requer sinalização na via alternativa de *Wnt*, chamada via de polaridade planar celular, a qual foi definida originalmente em *Drosophila*, como uma cascata de eventos envolvendo o receptor transmembrana *Frizzled* e a proteína citoplasmática *Dvl*, mas sem a necessidade de beta-catenina, que é uma proteína de sinalização nuclear. Nesta situação, a sinalização é feita pelo íon cálcio e configura uma via não padrão de sinalização (Sheldahl e Moon, 2004). Na via padrão de sinalização, a ativação do gene *Wnt* através do receptor transmembrana *Frizzled*, ocorre ativação de *Dvl*, o qual forma complexo com a beta-catenina, e após sua ativação se dá sua liberação aumentando a concentração desta proteína no citoplasma, para a sinalização nuclear (Figura 2). Em vertebrados, as vias de sinalização alternativas de *Wnt* são altamente conservadas e têm como função orientar a polaridade tecidual e celular durante a morfogênese em diversos sistemas como, por exemplo, a gastrulação e a orientação coordenada de esteriocílios na orelha interna (Greene et al., 2009).

FIGURA 2: Vias de sinalização do gene *Wnt**



*Retirada de Carter e colaboradores, 2005.

A sinalização da via de desempenha diversos papéis durante a embriogênese e a carcinogênese (Monga et al., 2002). Recentemente, demonstrou-se que genes da família são capazes de ativar uma série de vias que durante muitos anos ficaram conhecidas como “vias de sinalização do”. O evento mais significativo desta via pode ser observado pelo aumento dos níveis da proteína beta-catenina, na via conhecida como “via do /beta-catenina” (Epstein et al., 2004).

Monga e colaboradores (2002) demonstraram a associação com metionina (Met) e beta-catenina endógenos, em estudos realizados em células de fígado normal, concluindo que é requerido Met intacto para uma ótima associação beta-catenina-Met.

Em modelos animais aviários, as moléculas de homocisteína, lítio e inibem os genes moduladores e da sinalização do -beta-catenina na região cardiogênica. Em trabalho de Han e colaboradores (2009), foi relatado que o ácido fólico repõe a expressão gênica normal de (gene) e (gene homoeodomínio) e protege contra os defeitos congênitos que são induzidos por três fatores: lítio, ou homocisteína. O pulso aumentado da sinalização

de pode estar relacionado a defeitos congênitos. O achado de que o ácido fólico pode salvar a indução por de defeitos embrionigênicos indica que o metabolismo de ácido fólico interage com o por suprimir o potencial da sinalização inibitória do , permitindo uma indução normal na expressão de e . Esta ação foi observada na cardiogênese, mas além do desenvolvimento cardíaco, a via de sinalização do é importante no desenvolvimento neural, tanto na especificação como na diferenciação da crista neural (Han ., 2009). A sinalização tem sido fortemente implicada na indução da crista neural. Múltiplos membros da família são expressos em locais apropriados que afetam a indução da crista neural, e a especificidade dos membros da família desse gene pode variar entre diversos organismos (Lang ., 2004). Uma possível associação entre homocisteína, deficiência de ácido fólico e a via da -beta-catenina foi previamente sugerida pela análise empregando a técnica de (Han ., 2009)².

Alguns estudos em humanos sustentam alguma evidencia na implicação de mutação no em DFTN em humanos (Greene ., 2009). é um membro da família de fatores de transcrição e é expressa na região dorsal do tubo neural e também na crista neural de todos os vertebrados. Embriões de ratos com a perda funcional do têm defeitos no tubo neural e deficiência grave da crista neural, além de defeitos cardíacos que podem ser prevenidos repondo a função do na crista neural pré-migratória. O papel crítico do nas células da crista neural cardíacas em mamíferos foi confirmado pelo uso da abordagem transgênica (Lang ., 2004). A possível contribuição da interação gene-gene e gene-ambiente indica que estudos em larga escala podem ser necessários antes que o papel do 3 em DFNT em humanos seja esclarecido (Greene ., 2009).

² *Microarray* é uma técnica empregada na biologia molecular que busca medir os níveis de expressão, em larga escala, de transcritos que acontecem simultaneamente. É realizado utilizando o DNA *microarray* ou DNA-*chip*, que consiste num arranjo pré definido de moléculas de DNA (fragmentos de DNA genômico, cDNAs ou oligonucleotídios), quimicamente ligadas a uma superfície sólida – usualmente de lâminas de microscópio revestidas com compostos que conferem carga positiva. A leitura é realizada através de isótopos marcadores que podem indicar o desequilíbrio da expressão gênica (www.wikipedia.org, s.d.).

A crista neural é composta por uma intrigante população de células e dá origem a múltiplos tipos celulares através do corpo. Uma das marcas das células da crista neural é a habilidade de migrar para locais distantes, através do desenvolvimento do embrião, e pode estar associada a uma grande variedade de desordens do desenvolvimento humano (Lang et al., 2004).

Um dos DCs associados à falha de migração de células da crista neural é a anencefalia, que é relacionada à falha primária do fechamento da porção cranial do tubo neural e caracterizada pela ausência completa ou parcial do cérebro – uma vez que a caixa craniana deficiente expõe o tecido cerebral que degenera pelo contato direto com o líquido amniótico. Trata-se de DC grave e incompatível com a vida extra-uterina, com incidência estimada de 1:1000 nascimentos ocorrendo com maior frequência no sexo feminino (2:1) (Moore e Persaud, 2000).

As terminologias acrania e anencefalia são frequentemente confundidas, uma vez que em ambos ocorre um defeito nos ossos da calvária. Assim, postula-se que a acrania pode ser o precursor embriológico do desenvolvimento da anencefalia. Nestes casos, o tecido cerebral que se desenvolveria normalmente, devido à acrania, fica exposto ao trauma mecânico e químico pela exposição ao líquido amniótico e assim é destruído, resultando no cérebro rudimentar encontrado na anencefalia (Bianca et al., 2005).

A anencefalia pode ocorrer como um defeito congênito isolado ou pode vir associada a outras malformações congênitas. Ela é facilmente detectada por ultrassonografia gestacional (USG), porém, nem sempre as outras malformações congênitas associadas são percebidas por este método.

Em geral, o rastreamento ultrasonográfico para anomalias fetais é preferencialmente realizado entre 18^a e 20^a semanas de gestação, através da USG morfológica (D'Alton e Cleary-Goldman, 2005).

A USG é um método de triagem neonatal, cada vez mais importante no diagnóstico prénatal, para a avaliação fetal e para detecção de anomalias morfológicas. No entanto, como a USG é um método de diagnóstico indireto, até um obstetra experiente pode detectar apenas 70% de todos os DCs, mesmo quando o exame é realizado entre a 18^a e a 20^a semanas de gestação (D'Alton e

Cleary-Goldman, 2005).

Entre todas as ocorrências de DCs, aquelas relacionadas ao desenvolvimento do tubo neural estão entre as mais facilmente identificadas durante o pré-natal por USG. Já na 10^a semana, após a concepção, o aspecto facial humano normal já é reconhecido (Reece, 1999). A utilização de USG de alta resolução, por especialista em medicina fetal, pode diagnosticar a acrania no final do primeiro trimestre da gestação pela não visualização do crânio devido à ausência da abóboda craniana, enquanto a face, incluindo as órbitas, pode ser facilmente identificada com sensibilidade próxima a 100% (Aubry e Cleary-Goldman, 2005). O diagnóstico de anencefalia pode ser realizado na 20^a semana de gestação, com a demonstração de ausência da abóboda craniana e dos hemisférios cerebrais (D'Alton e Cleary-Goldman, 2005).

No primeiro trimestre de gestação muitos DCs ainda não são identificáveis, o que dificulta a diferenciação entre ocorrência de anencefalia isolada ou associada a outras malformações, tais como polidactilias, cardiopatias, dentre outras. A definição de múltiplas malformações refere-se à concorrência de duas, ou mais, malformações maiores diferentes numa mesma pessoa (Czeizel, 1981).

A maioria dos DFTN – aproximadamente 70 – acontece isoladamente e pode ser considerada como herança multifatorial. Alguns trabalhos têm sugerido que entre 2-16% dos DFTN isolados apresentam alguma anormalidade citogenética e quando o DFTN ocorre em associação com outra malformação, pode-se encontrar anormalidade citogenética em 24% dos casos. Nos casos de abortamento espontâneo com DFTN, a anormalidade no cariótipo é encontrada em 53% dos casos (Lynch, 2005). Além disso, os DFTN podem ocorrer em associação com outras anomalias congênitas, sem apresentar alteração citogenética, sendo considerados como DFTN sindrômicos (relacionados à herança mendeliana, genômico, mutação mitocondrial, dissomia uniparietal ou síndrome de genes contíguos)³. Também pode relacionar-se com

³ O *imprinting* genômico é causado por uma alteração na cromatina e afeta a expressão de um gene, sem alterar a sequência do DNA. A mutação mitocondrial refere-se às mutações ocasionadas no DNA mitocondrial. Já a dissomia uniparental é definida como a presença de uma linhagem celular dissômica contendo dois cromossomos, ou parte deles, herdados de um genitor. Por fim, a síndrome de genes contíguos

ocorrência esporádica (como resultado de efeito teratogênico ou mutação nova). Uma das causas de efeito teratogênico é a diabetes materna que, quando mal controlada, aumenta em até 20 vezes a chance de DFTN. Também já está comprovada a ação teratogênica de diversos medicamentos na produção de DFTN, tais como carbamazepina e valproato. Daí a importância em se conhecer a história clínica materna.

Além da história clínica materna, a análise citogenética e o estudo anatomopatológico do feto são partes essenciais no processo diagnóstico. Esta investigação irá ajudar a determinar a etiologia do DFTN, isto é, se ela é ambiental, multifatorial ou genética (Lynch, 2005).

As alterações cromossômicas mais frequentemente associadas com DFTN são: trissomias 18 e 21; mosaicismo de trissomia 11 e 20; triploidia; as duplicações 2p23-2ter e 20pter-p12; as deleções 5p15-ter, 7q32-qter, 7q36, 13q-13q33-34, Xpter-p22.1; e anel de 18 (Lynch, 2005).

Existem 16 síndromes associadas com anencefalia, de acordo com o banco de dados . Destas, cinco são devidas a causas ambientais, incluindo diabetes materna, hipertermia e valproato de sódio (Lynch, 2005).

Desse modo o diagnóstico etiológico da anencefalia envolve um raciocínio complexo que depende de todo um conhecimento já sistematizado, de vários níveis, tais como embriologia, anatomia, biologia do desenvolvimento, funcionamento dos diversos órgãos e sistemas orgânicos, teratologia, patologia clínica e genética humana. Contudo, ainda que seja imprescindível que este conhecimento tenha cunho científico, o diagnóstico envolve ainda outro tipo de saber diretamente dependente da experiência, e engloba toda uma habilidade em realizar anamnese e ordenar as informações numa narrativa coerente, além de associá-la aos achados de necropsia e avaliação citogenética; e, finalmente, agregar todos os dados numa série de eventos lógicos, recorrendo ao conhecimento já construído sobre a patologia em questão. Desta forma possibilita-se a definição de um quadro clínico, na leitura do caso individual, para a

diz respeito a alterações genômicas (que causam rearranjo no DNA) associadas a micro-deleções específicas relacionadas a manifestações fenotípicas (Nussbaum *et al*, 2004).

formulação de hipótese(s) diagnóstica(s). Assim, o objetivo do raciocínio clínico é essa conjugação do conhecimento já sistematizado (saber) e a leitura do caso individual. Trata-se em última instância de inferir a(s) causa(s) a partir do(s) efeito(s) (Ginzburg, 2001) e assim definir o diagnóstico para direcionar a conduta.

No caso da anencefalia, invariavelmente letal, a conduta refere-se ao AG. Nesse sentido, deve-se ressaltar que pela particularidade de uma gestação na qual é detectado DC, há predileção para o acompanhamento das gestantes em centros de referência, nos quais o acompanhamento prénatal, realizado por equipe multidisciplinar, inclui o aconselhamento genético (AG).

Em 1975, a Sociedade Americana de Genética Humana publicou sua primeira definição de AG: “O AG é um processo de comunicação que lida com problemas humanos associados à ocorrência (ou risco de ocorrência) de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a: 1) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável história natural da doença e o plano terapêutico disponível; 2) apreciar a maneira pela qual a hereditariedade contribui para a ocorrência de doença, além do risco de recorrência em determinados familiares; 3) dimensionar as alternativas para lidar com o risco de recorrência; 4) eleger a decisão (ação) que pareça mais apropriada, baseando-se no seu risco, e nos objetivos familiares, preceitos (padrões) éticos e religiosos para agir de acordo com tal decisão; 5) adaptar-se, da melhor forma possível, à situação imposta por uma doença genética na família, bem como estimar o risco de recorrência da condição” (Resta, 2006, p. 272).

Esta definição deixa explícitos os princípios da nova genética⁴, que entende que os benefícios da oferta de informações aos indivíduos e suas famílias, de maneira particularizada, é acompanhada de uma “liberdade de escolha”, particularmente relacionada às opções reprodutivas.

Diante do diagnóstico prénatal de anencefalia, através do sinal ultrassonográfico de ausência de calota craniana, por exemplo, o médico

⁴ A genética impulsionada pelo Projeto Genoma Humano e as novas tecnologias a ela correlacionadas apontando uma nova espécie de saúde pública baseada na prédetecção das doenças de acordo com cálculos de risco.

geneticista explica para a família sobre a formação do tubo neural e de que maneira um defeito nesse processo leva a um DC grave e incompatível com a vida extrauterina, mesmo quando sua ocorrência não é associada a outros DCs. O fato da anencefalia ocorrer isoladamente ou de estar associada a outros DCs não modifica sua implicação na sobrevivência fetal, contudo pode transformar a impressão sobre a chance de recorrência deste DC na família e modificar suas decisões reprodutivas futuras. Daí a importância em complementar a avaliação do feto anencéfalo com estudo citogenético, e necropsia – esta considerada padrão-ouro para identificação de DCs, e assim contribuir com o diagnóstico e o entendimento do padrão de recorrência destes. Um minucioso exame clínico e análise citogenética e ou biomolecular são requeridos para diagnóstico em todos os casos, antes da determinação do risco de recorrência (Lynch, 2005).

A maioria dos DFTN tem como prevenção primária a suplementação oral de ácido fólico (Jaquier et al., 2006). O CDC (CDC) recomenda para mulheres que estejam planejando uma gravidez, com história familiar negativa de DFNT, a dose de 0,4mg/dia. Para mulheres com alto risco, com história prévia de filhos com DFTN, a recomendação é de 4mg/dia (Aguilar et al., 2003).

Diante dessas questões, o objeto desta pesquisa é a anencefalia e o AG, focalizando, sobretudo, a possibilidade de ocorrência de DCs associados que possam passar despercebidos diante da imagem ultrassonográfica.

A idéia desta pesquisa veio do período em que, como médica residente de Genética Médica no Instituto Fernandes Figueira, tive a oportunidade de atender mulheres e casais cujas gestações eram de fetos anencéfalos, em diferentes momentos: no momento do inesperado diagnóstico pré-natal e após o nascimento ou interrupção da gestação.

Na consulta durante o pré-natal eram discutidos: a fisiopatologia da anencefalia; a diferença entre ocorrência de anencefalia isolada e ou associada a outros DCs; as opções relacionadas à condução da gestação frente à inviabilidade fetal; a importância da necropsia para o estabelecimento do diagnóstico morfológico e do estudo citogenético complementar (que era particularmente

indicado quando o laudo do USG já identificava a presença de outros DCs associados à anencefalia); além da necessidade de consulta subsequente, após desfecho da gestação no Ambulatório de AG, visando continuidade e conclusão do processo de comunicação do AG.

No ambulatório de AG, a avaliação do risco de recorrência do DC, na futura prole de um casal com antecedente de anencefalia isolada, é complementada por estudo radiológico da coluna vertebral dos pais, na tentativa de identificar um possível sinal menor de defeito do fechamento do tubo neural, como uma espinha bífida oculta. Também, neste momento, reitera-se a importância da suplementação oral pré e periconcepcional de ácido fólico como medida eficaz na prevenção de DFTN de etiologia multifatorial⁵. Quando a avaliação anatomopatológica, citogenética e/ou molecular orientam outra etiologia para esse DC, os riscos de recorrência específicos são estabelecidos, podendo variar entre desprezível (como nos casos relacionados à brida amniótica, portanto, um processo disruptivo de etiologia ambiental) até 25% (para aqueles casos cuja associação de DCs não permite que seja descartada a possibilidade de condição de etiologia genética de herança monogênica autossômica recessiva). Ressalta-se que algumas vezes, quando o cariótipo fetal está alterado, há a necessidade de investigação citogenética dos pais pela possibilidade de um deles apresentar uma translocação cromossômica balanceada que possa estar relacionada à anormalidade no cariótipo do feto - nestas circunstâncias, o risco de recorrência é aumentado.

Para efeito desse estudo, os DCs foram tratados numa perspectiva morfogênética, aonde a autópsia fetal tem tanta importância para o AG quanto à autópsia pós-natal, pois a documentação adequada do padrão e mecanismo do defeito congênito é necessária para o estabelecimento da análise causal. A correta interpretação da natureza biológica do DC requer conhecimento de morfologia e genética, estudo da placenta, cuidadosa análise anatômica e histológica, fotos e medidas suplementadas por testes laboratoriais (citogenética,

⁵ 70% dos defeitos de tubo neural de ocorrência isolada são relacionados à etiologia multifatorial, sem relação com alteração genética específica e com chance de recorrência minimizada pela suplementação oral de ácido fólico.

bioquímica, análise de DNA), sem jamais desconsiderar a história clínica. O estudo do desenvolvimento fetal, suas anormalidades detectadas no pré-natal e estudo pós-natal, associados à anamnese, permite uma avaliação final para o AG, o qual representa uma atividade multidisciplinar com a missão de assistência, ensino e pesquisa subordinada à responsabilidade primeira, que é com a família. É imperativo que os vários serviços e centros de referência trabalhem no campo da patologia fetal para atingir um consenso nos padrões metodológicos, segurança na qualidade e revisão dos programas de atendimento. Isso é vital para atingir um maior nível de qualidade e confiança (Optiz e Wilson, 1997).

O AG e as opções no pós-natal, para a família com gestação de feto com DC, dependem da acurácia do diagnóstico anatomopatológico. A documentação da anatomia fetoplacentária, da histologia e a subsequente interpretação correta das anomalias são passos integrais no processo diagnóstico (Optiz e Wilson, 1997).

Os defeitos congênitos isolados são comumente associados ao modelo multifatorial. Múltiplos defeitos congênitos são mais comumente associados à herança cromossômica ou mendeliana, particularmente se eles compreendem um padrão gestáltico esperado para síndromes. A classificação por mecanismos é também útil, como os distúrbios extrínsecos do desenvolvimento (disrupções e deformações) que podem levar a implicações congênitas sérias, tanto quanto aquelas em que o desenvolvimento do órgão ou célula é anormal desde o início da formação (malformações e displasias) (Optiz e Wilson, 1997). Portanto, existe diferença no AG de casos de anencefalia isolada e aquela que é associada com múltiplas malformações.

No caso da anencefalia, sua ocorrência isolada é considerada de etiologia multifatorial e o enfoque de sua prevenção deve se basear em medidas de prevenção primária, como a suplementação oral com ácido fólico no período pré e periconcepcional. Tal medida tem se mostrado eficaz para diminuição da ocorrência e recorrência de DFTN nos países em que foi adotada, sendo observada redução de 50%-70% na prevalência de DFTN (Pacheco et al., 2009). Dada a associação observada entre ácido fólico e DFTN, não é surpresa que tem

havido substancial interesse na relação entre os genes envolvidos na via metabólica do ácido fólico e DFTN. Há evidência de que genes relacionados com folato podem exercer sua influência no risco de DFTN, via interação gene-gene e gene-ambiente, e que tais genes podem atuar tanto no genótipo materno quanto no do embrião (Mitchell, 2005). Os genes mais estudados relacionados a esta malformação são os associados ao metabolismo do ácido fólico, particularmente, uma mutação no gene da enzima 5,10 metileno-tetra-hidrofolato redutase, e entre os fatores de risco maternos para esta anomalia, citam-se: uso de ácido valpróico durante a gestação, obesidade materna, hipertermia e deficiência de ácido fólico (Pacheco et al., 2009). A suplementação oral com ácido fólico configura método de prevenção primária para DFTN. No entanto, quando a anencefalia se associa com outras malformações, outras etiologias – genéticas e ambientais –, conforme já assinalado, devem ser consideradas (Birnbacher et al., 2002).

Deste modo, além da gama de etiologias possíveis para o mesmo DC, chamou-me a atenção a diferença entre o número de atendimentos de casais com gestação de anencéfalos no ambulatório de AG pré-natal e no ambulatório de AG⁶, sendo maior o número de consultas no primeiro ambulatório. Foi desta experiência que surgiu a pergunta que norteia essa pesquisa, ou seja: o diagnóstico ultrassonográfico pré-natal de anencefalia ofusca a presença de outros DCs que implicam em diferentes riscos genéticos e podem influenciar o processo de AG?

O Instituto Fernandes Figueira (IFF) é a unidade materno-infantil da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e realiza atividades em pesquisa, ensino e assistência no âmbito da saúde da criança, do adolescente e da mulher. Nesta unidade, foi fundado, em 1961, o Departamento de Genética, hoje denominado internamente e em diretório de pesquisa registrado no CNPq, Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida (em homenagem a seu fundador), referência no Estado do Rio de Janeiro para diagnóstico, tratamento, AG e

⁶ O ambulatório de AG no pré-natal assiste a gestantes/casais cuja gestação apresenta risco elevado para ocorrência de DC e/ou foi realizado o diagnóstico pré-natal de DC na gestação em andamento. No ambulatório de AG, as mulheres/casais recebem informação quanto ao risco de ocorrência/recorrência de DC com base em sua história familiar.

acompanhamento clínico dos indivíduos (e famílias) com doenças genéticas. O IFF é também referência para o tratamento de diversas doenças de alta complexidade em nível terciário.

Nas últimas décadas, ocorreu mudança expressiva no perfil do atendimento hospitalar na maternidade do IFF, que se tornou referência em gravidez de alto risco fetal para DCs, no município do Rio de Janeiro. Paralelamente, foi organizado o serviço de Medicina Fetal, que incorporou recursos humanos especializados e métodos modernos de imagem, como a USG, ecocardiografia e tococardiografia fetais, gerando uma mudança no perfil da demanda pré-natal.

Neste ambiente, faz-se natural o conhecimento sobre o processo de AG pelos médicos que lidam diretamente com o diagnóstico pré-natal de DCs. É através do conhecimento e da prática deles que as famílias assistidas vão racionalizar a gestação de feto com DC e tomar suas decisões, em especial, nos casos em que durante o acompanhamento pré-natal é identificado DC grave como a anencefalia, para o qual há precedente legal para solicitação de interrupção da gestação, medida considerada prevenção secundária do DC.

No Brasil, a interrupção da gestação de feto anencéfalo encontra respaldo jurídico desde 1991. Neste ano foi emitido o primeiro alvará judicial, na cidade de Rio Verde (MS), autorizando o abortamento de um feto com anencefalia baseado no argumento da inviabilidade de vida extrauterina (Diniz, 2005). Por este precedente, ao longo dos anos, vários alvarás judiciais foram emitidos descaracterizando, em cada caso julgado, a ilicitude da interrupção da gestação de feto anencéfalo. Desde então tem aumentado o número de sentenças favoráveis à interrupção nestes casos, mas até hoje, tal intervenção levanta muitas discussões sobre os aspectos éticos relacionados à prevenção secundária de DC grave e incompatível com a vida fora do útero materno.

O precedente para interrupção legal de gestação de anencéfalo, aliado às características do IFF, gerou um aumento significativo na demanda, espontânea ou referida, por atendimento no serviço de gestantes cujos fetos tinham recebido o diagnóstico ultrassonográfico de anencefalia, e que desejavam interromper sua

gestação.

No entanto, pouco é publicado em relação ao AG de famílias com antecedente de gestação de feto com anencefalia. Em revisão no PubMed, realizada em agosto de 2008, foram listados 3283 artigos quando utilizada a palavra-chave . Quando o descritor foi , foram relacionados 334 artigos. A pesquisa por identificou 211 artigos, dos quais um referente à casuística brasileira. Quando a busca relacionou apenas 71 artigos foram listados, sendo um deles baseado na experiência brasileira.

Nesse sentido, esse estudo se reveste de caráter estratégico, na medida em que a partir de um centro de referência reconhecido pela qualidade não só do atendimento que presta, mas do conhecimento que gera por meio das pesquisas que realiza, poderá oferecer subsídios à estruturação de modelos semelhantes de serviços de AG pré e pós-natal, enfrentando as questões pertinentes às mudanças que os avanços da nova genética, indubitavelmente, vêm impondo em termos de se pensar a formulação de políticas públicas que promovam a saúde populacional em todos os níveis de organização do Sistema Único de Saúde.

Capítulo II – Objetivos, hipóteses e considerações éticas.

II. a - Objetivo Geral:

Identificar a ocorrência de DCs associados à anencefalia e analisar os casos em que há associação com MFC maiores para assim considerar sua etiopatogênia e melhor nortear o AG.

II. b -Objetivos Específicos:

- Identificar a ocorrência de DCs associados à anencefalia.
- Analisar os laudos ultrassonográficos das gestantes de fetos anencefálos levando em consideração o período da gestação em que tal exame foi realizado.
- Verificar o perfil das gestantes assistidas com fetos anencéfalos e que realizaram necropsia.
- Analisar os casos de associação de anencefalia com MFC maiores considerando o diagnóstico etiológico, sindrômico e nosológico.

II. c -Hipótese

A detecção da anencefalia, por ser uma condição incompatível com a vida extrauterina, tende, por parte dos profissionais envolvidos na detecção e encaminhamento dos casos, a se sobrepor à análise mais aprofundada de outros possíveis DCs que possam ser identificados ao USG e, assim sendo, reduz a amplitude do AG e de seu papel na promoção da saúde.

II.d – Questões éticas:

A pesquisa se baseou em revisões dos laudos de necropsia de anencéfalos, entre 2000 e 2008, e dos respectivos prontuários das gestantes assistidas no IFF. Neste sentido, a pesquisa não ofereceu qualquer risco aos sujeitos nela envolvidos.

No que diz respeito ao levantamento de dados nos prontuários das gestantes, foram seguidos todos os trâmites preconizados, sendo requisitada licença institucional para pesquisá-los, e apresentado o projeto de pesquisa para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa Com Seres Humanos do IFF. O projeto foi aprovado com o número de protocolo 0065/09.

Por tratar-se de uma pesquisa retrospectiva, com base em informações contidas nos prontuários e laudos de necropsia, a maior preocupação ética foi de manter em sigilo o nome das gestantes envolvidas.

No que diz respeito à coleta de dados, a pesquisadora tinha conhecimento da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e agiu respeitando todos os seus postulados.

Os benefícios decorrentes do presente estudo são de ordem científica e prática, podendo fornecer subsídios para uma possível reavaliação de uma prática assistencial não só no âmbito institucional, mas também capaz de entender a necessidade de propostas como a integração de serviços de genética clínica ao SUS.

Capítulo III – Materiais e Métodos

2.1 – Classificação da pesquisa

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo.

Foram fontes da pesquisa os laudos de necropsia de fetos, natimortos e neomortos anencéfalos e os respectivos prontuários das gestantes, nos quais constava o laudo da USG que detectou o DC.

O critério de inclusão da pesquisa foi a realização de necropsia em anencéfalo, entre 2000 e 2008, no Departamento de Anatomia-Patológica do IFF, aonde foi identificada a presença de anencefalia isolada ou anencefalia associada a outro DFTN; ou ainda anencefalia em associação com outras malformações. Após verificou-se o laudo da USG realizada no IFF.

A captação de dados foi feita em ficha documental com número de registro de prontuário e contendo a descrição dos achados anatomopatológicos.

Em um segundo momento, realizou-se a análise retrospectiva dos prontuários referentes aos registros de necropsia selecionados. A captação dos dados foi feita em ficha documental, contendo os seguintes itens: idade e escolaridade materna; existência de doenças crônicas maternas; paridade materna; uso materno préconcepcional de ácido fólico; exposição materna à teratógenos; existência de complicações gestacionais; idade gestacional ao diagnóstico ultrassonográfico de anencefalia; idade gestacional em que foi realizado o diagnóstico ultrassonográfico de anencefalia no IFF para confirmação do DC; avaliação do laudo descritivo do último USG considerando, além do achado de anencefalia, os DCs associados; desfecho da gestação (se interrupção judicial ou evolução para parto); diagnóstico etiológico e sindrômico da anencefalia e, por fim, se houve conclusão do AG no pósnatal. Em relação aos anencéfalos observou-se: o peso de nascimento, o gênero, o tempo de sobrevivência dos nativos e a descrição dos DCs associados à anencefalia.

Posteriormente, foram comparados os achados dos laudos de necropsia com os laudos de USG, levando-se em consideração se no período em que o exame do pré-natal foi realizado havia possibilidade de detectar outros DCs que,

por ventura, pudessem estar presentes no exame de necropsia. Os DCs encontrados foram agrupados em: anencefalia isolada, anencefalia associada a outro defeito de fechamento do tubo neural e anencefalia associada a outros DCs. A seguir, os achados foram classificados em 5 grupos, de acordo com a proposta de Antonsson e colaboradores (2008):

- a) Grupo A: completa concordância entre os achados de USG e de necropsia, ou presença de diferenças mínimas que não modificaram o diagnóstico clínico;
- b) Grupo B: a necropsia identifica todos os achados do USG e além disso dispõe de achados adicionais relevantes para um diagnóstico correto;
- c) Grupo C: os achados da USG são identificados somente de forma parcial na necropsia.
- d) Grupo D: ocorre total discrepância entre os achados de necropsia e USG e nenhum dos achados do USG pode ser demonstrado na necropsia.

Também foram compilados os dados maternos na tentativa de relacionar a ocorrência de DC com possíveis etiologias ambientais como diabetes gestacional, uso de anticonvulsivantes e ocorrência de sangramento vaginal durante a gestação, dentre outros.

Finalmente, foi realizado o estudo de cada caso de anencefalia com ou sem raquisquise associada a outras malformações maiores, visando a interpretação da natureza biológica do DC. Para a exposição descritiva destes casos e posterior discussão de hipóteses causais, eles receberam siglas que vão de C1 até C21, compondo, obviamente, uma série de 21 casos.

A análise estatística dos dados quantitativos foi realizada através do EPI/INFO e ANOVA.

Capítulo IV – Resultados

No levantamento das necropsias, nos livros de registro do Departamento de Anatomia Patológica do IFF/FIOCRUZ, identificou-se 85 casos de anencefalia, entre 2000 e 2008. No entanto, somente 74 prontuários foram localizados no Departamento de Arquivo Médico do IFF, e foi com bases neles que se realizou a análise comparativa.

Nos prontuários analisados, a faixa etária da maioria (60%) das mulheres, incluídas na amostra, encontrava-se entre 20 e 30 anos (com média de 23 anos e mediana de 26 anos), enquanto a faixa etária de adolescentes (10 a 19 anos) representou 28%. A faixa etária considerada como idade materna avançada, com 35 anos ou mais, contribuiu com 2,8% de casos.

Em relação ao estado civil, houve predomínio de gestantes solteiras (58,1%) em relação a gestantes casadas.

Quanto à escolaridade, a maioria (44%) completou o segundo grau, conforme pode ser observado no gráfico 1:

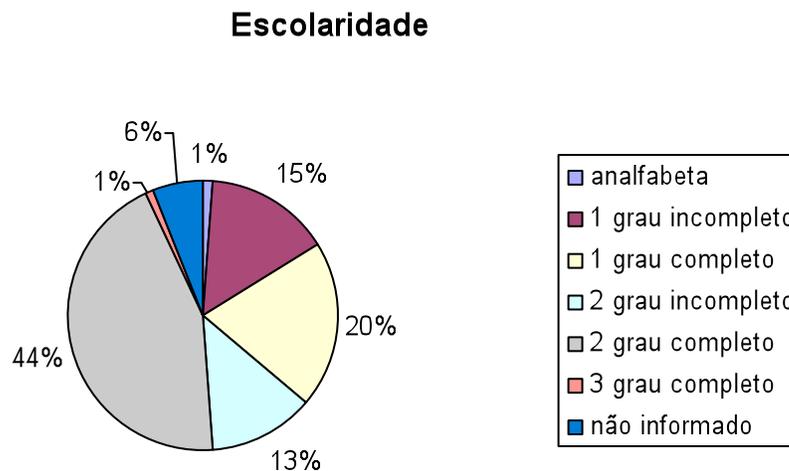


Gráfico 1

A maior parte da amostra foi representada por primigestas (45,94%), sendo que metade delas encontrava-se na adolescência, e dentre as múltiparas 11 tiveram um ou mais abortos espontâneos (14,86%).

Capítulo IV – Resultados

No levantamento das necropsias, nos livros de registro do Departamento de Anatomia Patológica do IFF/FIOCRUZ, identificou-se 85 casos de anencefalia, entre 2000 e 2008. No entanto, somente 74 prontuários foram localizados no Departamento de Arquivo Médico do IFF, e foi com bases neles que se realizou a análise comparativa.

Nos prontuários analisados, a faixa etária da maioria (60%) das mulheres, incluídas na amostra, encontrava-se entre 20 e 30 anos (com média de 23 anos e mediana de 26 anos), enquanto a faixa etária de adolescentes (10 a 19 anos) representou 28%. A faixa etária considerada como idade materna avançada, com 35 anos ou mais, contribuiu com 2,8% de casos.

Em relação ao estado civil, houve predomínio de gestantes solteiras (58,1%) em relação a gestantes casadas.

Quanto à escolaridade, a maioria (44%) completou o segundo grau, conforme pode ser observado no gráfico 1:

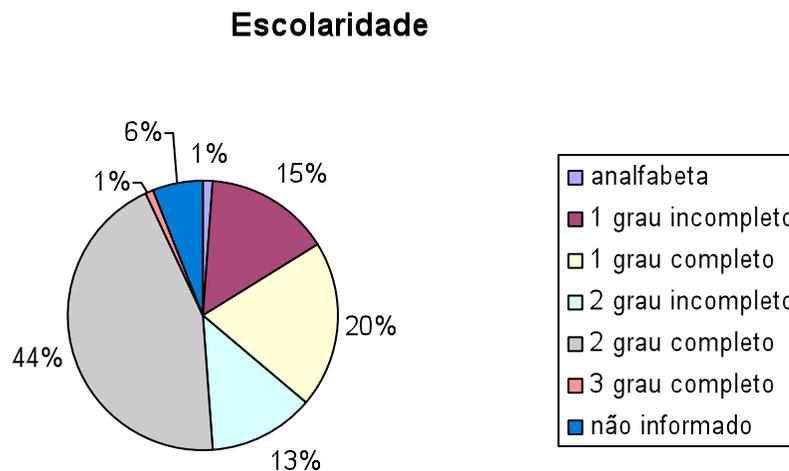


Gráfico 1

A maior parte da amostra foi representada por primigestas (45,94%), sendo que metade delas encontrava-se na adolescência, e dentre as múltiparas 11 tiveram um ou mais abortos espontâneos (14,86%).

Foi observada história familiar de DFTN em 07 (9,45%) das 74 gestantes, como demonstrado no quadro 1.

QUADRO 1: Dados maternos sobre paridade, prole e história familiar

PARIDADE	Nº IRMÃOS NV	Aborto espontâneo	HF de DFTN
GESTA I – 34 (45,94%)	00	00	01
GESTA II – 24 (32,43%)	20	05	04
GESTA III – 11 (14,86%)	14	08	02
GESTA IV – 02 (2,70%)	05	01	00
GESTA V – 02 (2,70%)	07	01	00
GESTA VI – 01 (1,35%)	05	00	00
TOTAL – 74 (99,98%)	51	15	07

NV:nativos; HF: história familiar de DFTN; DFTN: defeito de fechamento do tubo neural

Em nenhum dos prontuários revisados houve referência ao uso préconcepcional de ácido fólico.

No que se refere à exposição a teratógenos, há o registro de exposição a álcool, tabaco, cocaína, fenobarbital, antibiótico e a anticoncepcional hormonal oral (ACHO) na história clínica de 05 pacientes (6,7%) (Tabela 2).

TABELA 2: Exposição a teratógenos durante a gestação

Teratógenos	Nº de pacientes
Álcool	1
Álcool e tabaco	1
Cocaína e tabaco	1
Antibiótico e ACHO*	1
Fenobarbital	1

*ACHO: anticoncepcional hormonal oral.

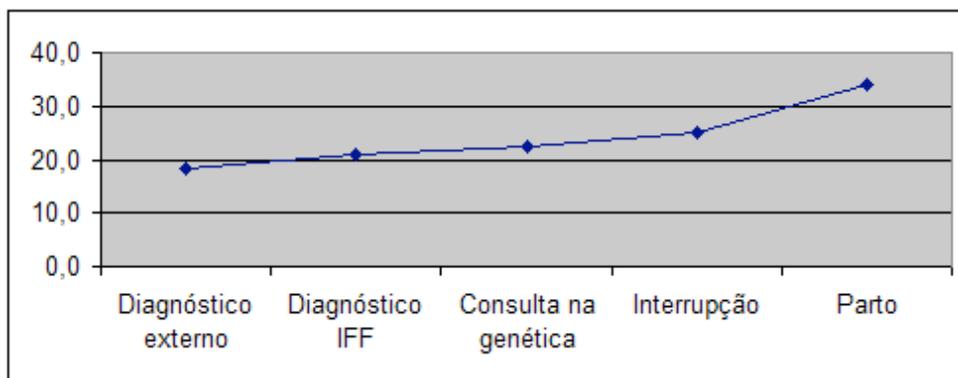
Foram observadas intercorrências clínicas em 15 das 74 gestações (20,2%), sendo polidramnia a complicação obstétrica mais frequente conforme é observado na tabela 3:

TABELA 3: Intercorrências clínicas na gravidez

Intercorrências/complicações obstétricas	Nº gestantes	Porcentagem
Polidramnia	06	8,10%
Doença hipertensiva específica da gravidez	01	1,35%
Doença hipertensiva da gravidez/ polidramnia	01	1,35%
Diabetes mellitus gestacional	02	2,70%
Ruptura prematura de membranas	01	1,35%
Toxoplasmose durante a gravidez	01	1,35%
Dengue durante a gravidez	01	1,35%
Infecção urinária	01	1,35%
Gemelaridade	01	1,35%
Total	15	20,25%

Das 74 gestantes, 03 não realizaram USG para confirmação do diagnóstico de anencefalia no IFF. A maioria das gestantes (92,4%) foi referendada para este hospital após ser identificado ao USG a presença de acrania e/ou anencefalia, que foi detectada entre a 9ª e a 34ª semanas de gestação (média na 16ª e mediana na 18ª), como demonstrado no gráfico 2:

R*: Periodicidade em semanas de gestação do diagnóstico ultrasonográfico de anencefalia ao desfecho.



*O gráfico mostra no eixo das ordenadas as semanas de gestação nas quais ocorreram o diagnóstico externo, diagnóstico no IFF, consulta na genética, interrupção da gestação e parto.

Das 71 gestantes que confirmaram o diagnóstico por USG no IFF, este foi realizado em média na 21ª semana de gestação; sendo que 64 delas (90,14%)

realizaram consulta no AG prénatal, em média na 22,3^a semana de gestação. Após a confirmação do diagnóstico por USG no IFF, 35 (49,3%) gestantes decidiram pela interrupção judicial da gestação, que ocorreu em média na 25^a semana. Trinta e seis gestações (50,7%) evoluíram para parto, o qual ocorreu em média na 33^a semana, dos quais 13 (36%) casos foram de natimortos. Dentre os 23 (63,9%) nascidos vivos, a sobrevivência variou entre 02 minutos a 05 dias. Excluindo-se da amostra estes dois extremos a média de tempo de sobrevivência foi seis horas.

Ao diagnóstico ultrassonográfico, identificou-se anencefalia isolada em 62 casos (87,4%), 02 casos (2,8%) foram associados a outro DFTN e 07 casos (9,8%) associaram-se a outros DCs a seguir discriminados: 04 casos de onfalocele, 02 casos de defeito de parede toracoabdominal com e 01 caso de coluna vertebral encurtada.

A razão entre gêneros de todos os anencéfalos foi de 1,8:1, com predominância do sexo feminino. A média de peso na necropsia foi de 1112,7 gramas.

Não foi observada diferença significativa na procura para conclusão do AG, quando foram comparados o grupo das gestantes solteiras e o grupo das gestantes casadas ($p=0,524$). Quando a comparação foi feita entre o estado civil da gestante e o seu nível de escolaridade, também não foi observada diferença estatisticamente significativa para conclusão do aconselhamento genético ($p=0,5$).

Em 30 casos (42,2%) foi realizada consulta no ambulatório de AG, após o desfecho da gestação, não sendo observada diferença estatisticamente significativa quando este dado foi relacionado com a opção de interrupção da gestação ou evolução para parto ($p=0,1$ e $p=0,5$, respectivamente)

No laudo das necropsias foi observado que em 42 casos (56,7%) tratava-se de anencefalia isolada, em 11 casos (14,9%) a anencefalia era acompanhada de outro DFTN e em 21 casos (28,4,0%), a anencefalia com ou sem outro DFTN estava associada a uma ou mais malformações.

Quando comparados os laudos de USG (total=71) com os de necropsia (total=74), observou-se uma maior frequência de anencefalia isolada ao

diagnóstico ultrassonográfico em relação à identificação de outros DFTN, bem como em relação à identificação de outras malformações. Por outro lado, a avaliação anatomopatológica detectou uma maior associação de malformações com a anencefalia, como demonstrado nos gráficos 3 e 4 respectivamente.

GRÁFICO 3: DCs identificados pela USG

Anencefalia x USG

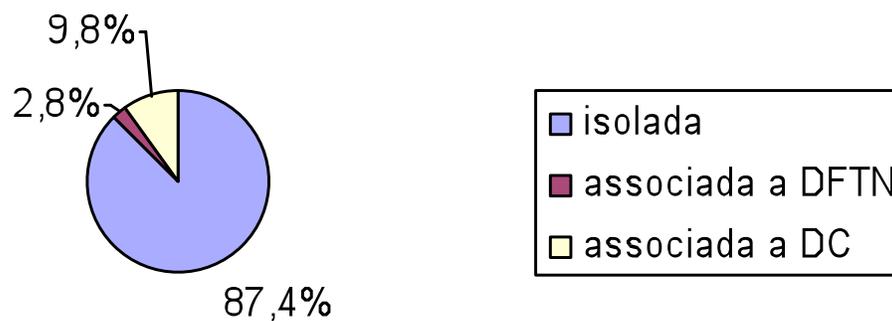
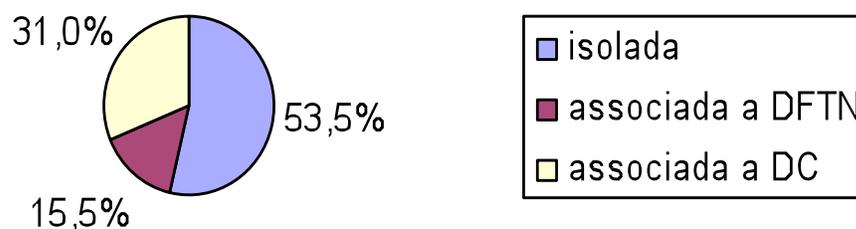


GRÁFICO 4: DCs identificados na necrópsia

Anencefalia x Necrópsia



Alguns defeitos congênitos são considerados anomalias menores, por ser compreendidos como variações do desenvolvimento normal, e só têm valor semiológico na medida em que podem servir como indícios para a pesquisa de outros DCs. Já malformações congênitas maiores referem-se ao desenvolvimento estruturalmente anormal de um órgão, parte de um órgão ou de regiões maiores do corpo, que resultam em comprometimento funcional significativo.

A seguir, listamos na tabela 4, os DCs associados à anencefalia com ou sem outro DFTN, detectadas na necropsia, considerando-se de forma individual a análise dos casos aonde encontrou-se: a ocorrência de artéria umbilical única (03 casos), cordão umbilical com 04 vasos (01 caso) e clinodactilia (09 casos). Os DCs decorrentes da presença de anencefalia como: hipoplasia pulmonar, hipoplasia de suprarenais, hiperplasia tímica, ausência de hipófise e hipoplasia genital não foram aqui considerados uma vez que são uma consequência da formação fetal, sem a coordenação do tecido cerebral.

Neste trabalho, as malformações maiores, encontradas com maior frequência em associação com a anencefalia na necropsia, foram: fenda-labial e/ou palatina, onfalocele, hérnia diafragmática e baço acessório.

TABELA 4: DCs associados a anencefalia com e sem raquisquise encontrados nas 74 necrópsias

Defeito congênito (DC)	Nº de casos
DC de Membros	9
· Polidactilia.....	2
· Sindactilia.....	1
· Ectrodactilia.....	1
· Hipoplasia de antebraço.....	1
· Pterígio axilar e de cotovelo.....	1
· Encurtamento de membros inferiores.....	1
· Pé-torto.....	1
· Artrogripose.....	1
Cardiopatía Congênita	3
· Comunicação interventricular (CIV).....	1
· Tetralogia de Fallot.....	1
· Outra cardiopatía complexa inespecífica	1
DC do sistema urinário	4
· Hidronefroze.....	1
· Rim em ferradura.....	1
· Rim policístico.....	1
· Atresia de uretra.....	1
Defeito de fechamento de parede toracoabdominal.....	1
Defeito de fechamento de parede abdominal	5
· Onfalocele.....	4
· Gastrosquise.....	1
Outros	19
· Divertículo de Meckel e malrotação intestinal.....	1
· Fenda labial e/ou palatina.....	6
· Hérnia diafragmática esquerda.....	3
· Lobulação anômala do pulmão direito.....	1
· Persistência de veia cava esquerda.....	1
· Baço acessório.....	4
· Persistência do ducto onfalomesentérico.....	1
· Agenesia de genitália externa.....	1
· Atresia de reto... ..	1

OBS: há de se considerar a concomitância de vários DCs no mesmo caso

Os resultados da comparação entre os achados de USG e de necropsia, seguindo a divisão por grupos proposta por Antonsson e colaboradores (2008), estão na tabela 5:

TABELA 5: Comparação entre achados de USG e Necropsia

GRUPO		
A: Completa concordância entre os achados de USG e de necropsia, ou presença de diferenças mínimas que não modificaram o diagnóstico clínico.	42	59,2%
B: A necropsia identifica todos os achados do USG e, além disso, dispõe de achados adicionais relevantes para um diagnóstico correto.	28	39,4%
C: Os achados da USG são identificados somente de forma parcial na necropsia	01	1,40%
D: Ocorre total discrepância entre os achados de necropsia e USG e nenhum dos achados do USG pode ser demonstrado na necropsia	00	0,0%
TOTAL	71	100%

Analisando o grupo B, percebe-se que em 12 dos 28 casos (42,8%) a diferença entre os laudos USG e de necropsia deveu-se a não descrição de raquisquise no laudo da USG – mesmo quando tal defeito era extenso, como no caso de cranioraquisquise. Contudo, o achado adicional de raquisquise, encontrado na necropsia, não teve impacto no AG por tais malformações comungarem do mesmo mecanismo etiopatogênico, ou seja, o defeito de fechamento do tubo neural. Já num caso classificado no grupo C, a USG realizada na 17^a semana de gestação identificou acrania e defeito extenso em parede abdominal e torácica com _____, enquanto na necropsia foram descritos além da anencefalia: raquisquise cervicotoracicolombar; onfalocele volumosa

contendo intestinos, fígado, baço, pâncreas, estômago, pulmões, e coração; além de defeito de diafragma e adesão placentária.

Descrevemos a seguir os 21 casos de anencefalia associados a malformações maiores. Para facilitar a descrição, a série foi dividida em dois grupos – o primeiro com uma malformação maior adicional e o segundo com duas ou mais.

A) Grupo I: DFTN e uma malformação maior adicional

1) Polidactilia: 02 casos (C1 e C2).

C1 era o caso de segunda gestação de mulher jovem que apresentou toxoplasmose durante a gestação, identificada por sorologia; além disso, houve exposição fetal ao álcool. A USG identificou anencefalia na 31ª semana. A gestação evoluiu para parto normal na 33ª semana com feto masculino e neomorto com sobrevida de 25 minutos, no qual se identificou à necropsia: anencefalia, clinocamptodactilia nas mãos e pé esquerdo, prega única de flexão nos terceiros quirodáctilos e duplicação do quinto pododáctilo esquerdo.

C2 tratava-se de gestante adolescente e primigesta. Não se encontrou relato de intercorrências gestacionais. A USG foi realizada na 18ª semana, e descreveu acrania. A gestação evoluiu para interrupção judicial na 25ª semana. Na necropsia identificou-se: feto natimorto, masculino, com 445g de peso, 23 semanas, anencefalia, dedo extranumerário implantado em polegar direito. Neste caso foi realizado o cariótipo que foi 46, XX.

2) Hérnia diafragmática esquerda: 02 casos (C3 e C4).

C3 refere-se à primeira gestação de uma adolescente de 16 anos, que desenvolveu polidramnia durante a gestação. A USG identificou acrania na 13ª semana. A gestação evoluiu para parto normal na 30ª semana com feto feminino, com peso de 800g, natimorto, no qual se identificou à necropsia: anencefalia, cranioraquisquise e hérnia diafragmática à esquerda.

C4 é o caso de uma gestante jovem, primigesta, com diagnóstico de

epilepsia, bem controlada através do uso contínuo de fenobarbital. Não se achou relato de intercorrências gestacionais. A USG foi realizada na 10ª semana, e descreveu anencefalia. A gestação evoluiu para interrupção judicial na 22ª semana. Na necropsia identificou-se: feto natimorto, feminino, pesando 130g, anencefalia, cranioraquisquise e hérnia diafragmática à esquerda.

3) Fenda labial e/ou palatina: 2 casos (C5 e C6)

C5 tratava-se de primeira gestação de mulher jovem, que desenvolveu polidramnia durante a gestação. A USG identificou anencefalia na 17ª semana. A gestação evoluiu para parto normal na 41ª semana com feto feminino, neomorto, que teve uma sobrevida de cerca de 10 minutos, no qual se identificou à necropsia: anencefalia, cranioraquisquise e fenda palatina completa. Foi coletado sangue para realização de cariótipo, mas não houve crescimento celular.

C6 refere-se à gestante jovem, primigesta e obesa. Desenvolveu polidramnia durante a gestação. A USG feita na 20ª semana, e descreveu anencefalia. A gestação evoluiu para parto normal na 27ª semana. Na necropsia identificou-se: feto neomorto, sobrevida de 01 hora, masculino, com 510g de peso, anencefalia, fenda labial e palatina completa à direita e criptorquidia bilateral.

4) Alterações no sistema cardiovascular: 2 casos (C7 e C8)

C7 tratava-se de primeira gestação de uma adolescente de 17 anos. A USG identificou acrania na 24ª semana. A gestação sem intercorrências até a 32ª semana, quando apresentou ruptura prematura de membranas, resultando em parto normal, prematuro, com feto masculino, pesando 765g e natimorto, no qual se identificou à necropsia: anencefalia, cranioraquisquise e tetralogia de Fallot.

C8 é o caso de gestante com 28 anos de idade e que era multípara: teve 03 filhos sadios e um aborto espontâneo no 1º trimestre da gestação anterior àquela em questão. Apesar de jovem, apresentava hipertensão arterial sistêmica e desenvolveu doença hipertensiva específica da gravidez nesta gestação. A USG foi realizada na 11ª semana de gestação, e descreveu acrania. A gestação evoluiu na 42ª semana para parto normal de recém-nascido que sobreviveu por cerca de

05 dias. Na necropsia identificou-se: neomorto, feminino, 2570g de peso, 42 semanas, anencefalia e persistência de veia cava esquerda.

5) Baço acessório: 02 casos (C09 e C10)

C9 tratava-se de segunda gestação de mulher jovem que não apresentou intercorrências durante a gravidez. A USG identificou acrania na 15ª semana. A gestação evoluiu para parto normal na 24ª semana com feto feminino, com 390g de peso, natimorto, no qual se identificou à necropsia: anencefalia e baço acessório.

C10 refere-se à gestante de 33 anos de idade e que se encontrava na quarta gestação. Não tinha história de malformações em sua prole. Nesta quarta gestação evoluiu com polidramnia. A USG foi realizada na 30ª, e descreveu anencefalia e malformação de coluna vertebral. A gestação evoluiu para parto normal na 32ª semana, com recém-nascido prematuro que viveu durante aproximadamente 01 hora. Na necropsia identificou-se: neomorto, masculino, 1060g de peso, 32 semanas, anencefalia, cranioraquisquise e baço acessório.

6) Malrotação intestinal e divertículo de Meckel: 01 caso (C11)

C11 refere-se à primeira gestação de mulher jovem. Apresentou como intercorrências pequeno sangramento vaginal, infecção urinária no 1º trimestre gestacional, que foi tratada com antibiótico do grupo das penicilinas. A USG realizada na 23ª semana de gestação identificou feto anencéfalo e polidraminia acentuada. A gestação evoluiu para parto normal na 32ª semana com recém-nato masculino que viveu por cerca de 01 hora. Na necropsia se identificou: neomorto masculino, pesando 900g, anencefalia, raquisquise cervical, clinodactilia do 4º e do 5º quirodáctilos, divertículo de Meckel e malrotação intestinal. O exame da placenta revelou placentite fungica e alterações circulatórias com a presença de infartos antigos.

B) Grupo II: DFTN com duas ou mais malformações maiores adicionais

1) Fenda labiopalatina e hidronefrose: 01 caso (C12)

C12 é o caso de gestação de uma adolescente de 19 anos que cursou com níveis aumentados de glicose no período gestacional. A USG identificou acrania na 23ª semana. Esta evoluiu para parto normal, na 39ª semana, de recém-nascido que viveu por cerca de três horas e meia. Na necropsia se identificou: neomorto masculino, com peso de 3390g, anencefalia, fenda labial e palatina completa, hidronefrose à direita. A placenta era macrossômica.

2) Fenda palatina e baço acessório: 01 caso (C13)

C13 se refere a um natimorto, produto da 6ª gestação de uma mulher de 32 anos, com histórico de uso de tabaco e cocaína. Não há relato de DC em sua prole até a 5ª gestação. A USG identificou acrania na 25ª semana. A gestação evoluiu para parto normal na 40ª semana. A necropsia identificou: natimorto feminino, pesando 2310g, anencefalia, baço acessório e fenda palatina. A placenta era pequena para idade gestacional e com impregnação meconial de membranas.

3) Fenda palatina e onfalocele: 01 caso (C14)

C14 trata-se de segunda gestação de mulher jovem com histórico de bronquite asmática e uma infecção urinária tratada com cefalosporina no 2º trimestre da gestação. Seu primeiro filho é saudável. A USG identificou acrania na 16ª semana. A gestação evoluiu para parto normal na 34ª semana, de nativo com sobrevivência de 30 minutos. Na necropsia foram descritos: neomorto feminino, 1360g de peso, anencefalia, raquisquise cervical, fenda em palato mole, onfalocele volumosa contendo lobo hepático anômalo e cordão umbilical curto. A placenta era parcialmente marginata e com alterações circulatórias inespecíficas.

4) Onfalocele, rins policísticos e cranioraquisquise: 01 caso (C15)

C15 é o caso de segunda gestação de mulher jovem com história familiar

de DFTN. Não há registro de outras intercorrências na gravidez. A USG identificou acrania, exencefalia e cranioraquisquise na 16ª semana. A gestação evoluiu para parto normal, na 36ª semana, de recém-nascido que viveu por 01 hora. Foi coletado sangue para realização de cariótipo, mas não houve crescimento celular. Na necropsia foram descritos: neomorto feminino, peso de 2000g, anencefalia, cranioraquisquise, rim policístico bilateral e onfalocele contendo fígado.

5) Onfalocele e hérnia diafragmática: 01 caso (C16)

C16 é referente à primeira gestação de mulher jovem. Não há registro de outras intercorrências na gravidez. A USG identificou acrania e defeito de fechamento de parede toracoabdominal com na 15ª semana. A gestação evoluiu para parto normal, na 26ª semana. Na necropsia foram descritos: natimorto feminino, pesando 350g, anencefalia, cranioraquisquise, onfalocele volumosa contendo intestino, fígado, baço, pâncreas, estômago, pulmões e coração, associado a defeito de diafragma e adesão placentária.

6) Onfalocele e eventração diafragmática: 01 caso (C17)

C17 é relativo à primeira gestação de uma adolescente de 16 anos. A USG identificou acrania e onfalocele na 18ª semana. A gestação evoluiu para interrupção judicial na 24ª semana. Cariótipo fetal foi: 46,XX,16qh(+). Na necropsia identificou-se: feto natimorto, feminino, anencefalia, cranioraquisquise, hipoplasia pulmonar e eventração diafragmática à esquerda, contendo baço e rim esquerdo.

7) Gastrosquise, cardiopatia, polidactilia e sindactilia: 01 caso (C 18)

C18 é um natimorto, cuja mãe já estava na 4º gestação, tinha hipertensão arterial e 35 anos, com antecedente de aborto espontâneo no primeiro trimestre. Desenvolveu nesta gravidez. A USG identificou acrania e onfalocele na 22ª semana. A gestação evoluiu para interrupção judicial na 23ª semana. Na necropsia identificou-se: feto natimorto, masculino, com 310g de peso, anencefalia, raquisquise cervical, CIV alto, gastrosquise, artéria umbilical

única, polidactilia, camptodactilia de todos os quirodáctilos com sobreposição do 3º quirodáctilo sobre o 4º e do 1º sobre o 2º à direita e sindactilia entre o 1º e 2º pododáctilo à direita. Placenta pequena para a idade gestacional.

8) Defeito de fechamento de linha média: 01 caso (C19)

C19 relaciona-se à primeira gestação de uma adolescente de 16 anos, sem registro de outras intercorrências na gravidez. A USG identificou acrania, exencefalia, coluna vertebral com ampla desestruturação, extenso defeito de fechamento de parede anterior com exteriorização de estruturas de conteúdo abdominal, e ectopia cordis na 17ª semana. A gestação evoluiu para interrupção judicial na 23ª semana. Na necropsia foram descritos: natimorto feminino, 230g de peso, anencefalia, fenda nasolabial, defeito de fechamento de parede anterior com exposição de vísceras tóraco-abdominais e , além de pterigium axilar e limitação articular do cotovelo esquerdo. A placenta mostrava indícios de eritrofacelmia materna.

9) Hérnia diafragmática, cardiopatia complexa, defeito de membros e outras malformações: 01 caso (C20)

C20 refere-se à primeira gestação de mulher jovem, sem registro de intercorrências na gravidez. A USG identificou acrania na 14ª semana de gestação. Esta evoluiu para parto normal na 21ª semana. Na necropsia foram descritos: natimorto feminino, com 230g de peso, anencefalia, raquisquise cervical e lombosacra, hérnia diafragmática esquerda, lobulação anômala de pulmão direito, hipoplasia do pulmão esquerdo, cardiopatia complexa, rins em ferradura, persistência de ducto onfalomesentérico, artéria umbilical única, hipoplasia de antebraço, eritrodactilia e encurtamento de perna esquerda.

10) Raquisquise, sequência de oligodramnia secundária à síndrome da regressão caudal: 01 caso (C21)

C21 trata-se de primeira gestação de uma adolescente de 16 anos, sem registro de outras intercorrências na gravidez, inclusive mantendo o nível

glicêmico normal. A USG identificou anencefalia, coluna vertebral malformada e volumosa massa cística abdominal, na 27ª semana. Nesta mesma semana, a gestação evoluiu para parto normal. Na necropsia foram descritos: natimorto feminino, pesando 3090g, anencefalia, raquisquise cervicotorácica, sequência de oligodramnia secundária a defeito de períneo (agenesia de genitália externa, atresia de uretra, megabexiga, hipoplasia renal esquerda), atresia de reto com imperfuração anal, intestinos curtos, hipoplasia pulmonar bilateral.

Capítulo V – Discussão

A literatura médica não aponta a idade materna como fator de risco. Neste trabalho, a distribuição da idade das mães dos recém nascidos anencéfalos situou-se na faixa etária onde é maior também a taxa de fertilidade (média de 23 anos e mediana de 26). No trabalho realizado por Joó e colaboradores (2007), com 743 casos de DFTN, sendo 384 deles de anencefalia, a média de idade materna foi de 24,5 anos. Pacheco e colaboradores (2006), estudando a prevalência dos DFTN em recém-nascidos, numa maternidade de Recife, não encontraram nenhuma distribuição particular no que tange à idade materna.

Quanto à escolaridade, a nossa casuística mostra que a maioria terminou o ensino fundamental, o que equivale a mais de 11 anos de estudos. Este resultado deve-se, provavelmente, a um viés de seleção, uma vez que só foi incluído nesta pesquisa o prontuário de mães de anencéfalos que deram autorização para que fosse realizada necropsia, o que pressupõe um melhor entendimento por parte delas da importância do exame.

Em nosso trabalho 45,9% das gestantes era de primigesta, o que está de acordo com os resultados de muitos outros trabalhos, como os de Aguiar e colaboradores (2003) e o de Joó e colaboradores (2007). Neste último, por exemplo, 36% eram primigestas, registrando-se um contingente de primíparas adolescentes parindo anencéfalos. Inúmeros trabalhos têm mostrado resultados semelhantes, e postula-se uma possível relação com as condições nutricionais e de gestações não planejadas entre adolescentes. Outros trabalhos denunciam fatores de morbidade ao binômio mãe/filho comuns a países em desenvolvimento, tais como, baixo nível sócio-econômico, maior incidência de doenças infecciosas e carências, acesso restrito aos serviços de saúde, condições de moradia e de trabalho insalubres, dentre outros, contribuindo para um desfecho desfavorável da gestação, com aumento da morbidade e mortalidade tanto para a mãe quanto para o feto (Pacheco, 2006).

Nossa pesquisa demonstrou poucos casos com registro de história familiar para DFTN (9,5%), o que é condizente com o mecanismo de herança da maioria

dos casos de DFTN, ou seja, herança complexa, multifatorial, com baixo risco de recorrência. Entretanto, algumas famílias segregam DFTN, apontando para uma influência maior do componente genético nestes grupos. Estudos de análise de segregação demonstraram a evidência de um componente genético existente nas famílias com DFTN (Detrait et al., 2005).

O registro do uso periconcepcional de ácido fólico foi negligenciado nos prontuários pesquisados. Tal fato é bastante preocupante, pois sugere que não está sendo devidamente valorizado por parte dos profissionais de saúde o efeito protetor do ácido fólico para os DFTN. Recomenda-se o uso de ácido fólico no período préconcepcional uma vez que a formação do tubo neural ocorre em época muito precoce, antes mesmo da gestação ter sido detectada. No entanto, tal suplementação nem sempre é possível considerando que 50% das gestações não são planejadas. Outros trabalhos, como o de Jaquier e colaboradores (2006), também chamam atenção para o fato de a informação sobre o uso de ácido fólico não ser divulgada de forma sistemática.

Quanto ao uso de agentes potencialmente teratogênicos, não houve relação entre as exposições descritas durante a gestação das mulheres, incluídas nesta pesquisa, e a ocorrência de DFTN. Os agentes teratogênicos citados foram: álcool, tabaco, anticoncepcional não hormonal, fenobarbital, antibiótico da classe das penicilinas e cocaína. Apesar de não haver trabalhos ligando diretamente a cocaína com a ocorrência de anencefalia, tal droga pode associar-se, em uma pequena porcentagem de casos, a perdas gestacionais e DCs vasculares do tipo disruptivo (Brent, 2004)

No que se refere a intercorrências na gravidez, no prontuário de 03 gestantes (4,0%), há o registro de doenças maternas ocorridas durante a gestação, diabetes em duas e toxoplasmose em uma. Infecção intra-útero por *Toxoplasma gondii*, embora possa acarretar malformação do SNC, não há evidências na literatura associando-a à anencefalia. Por outro lado, diabetes mal controlado durante a gestação é fator de risco comprovado para DFTN. Loeken (2005) estudou a relação entre DFTN e diabetes na gestação, e para tanto desenvolveu um modelo de gestação diabética em camundongos. O autor

concluiu que o aumento na incidência de DFTN correlacionava-se com expressão reduzida de *Wnt3*, um gene requerido para o fechamento do tubo neural. Em síntese, seu trabalho mostrou que diabetes mal controlado na gravidez aumenta a concentração de glicose na circulação materna. E esta, por sua vez, é transportada livremente para as células do embrião. O aumento da glicose, absorvida pelas células do embrião, leva a um aumento no metabolismo oxidativo num estágio do desenvolvimento embrionário. Neste estágio, os mecanismos de eliminação de radicais livres são imaturos, assim como as vias bioquímicas que contribuem para as atividades homeostáticas redutoras, causando um estresse oxidativo no embrião. Este, por sua vez, diminui a expressão do *Wnt3*, um gene necessário para o desenvolvimento da crista neural e do neuroepitélio. A produção diminuída de *Wnt3* aumenta a estabilidade e a síntese da proteína p53 e, assim, ativa o mecanismo de apoptose, o qual aborta o processo de fechamento do tubo neural. Parece ser função do *Wnt3* no fechamento do tubo neural a inibição da apoptose dependente de p53.

Nesta pesquisa, a polidramnia foi a complicação gestacional mais freqüente. Sabe-se que a polidramnia é um sinal indireto de DC no feto, indicando, predominantemente, MFC do SNC e obstrução intestinal. Estudos como o de Jaquier e colaboradores (2006), realizado com 211 gestantes, mostraram que a polidramnia também foi a complicação mais frequente, acometendo 27% das gestantes. Segundo Hunter (2005) polidramnia é registrada em cerca de 75% dos casos, sendo que a história natural da condição resulta em natimortos ou neomortos, geralmente prematuros com média de 37 semanas de idade gestacional e, quanto mais prematuro, menos provável a presença de polidramnia.

Os laudos das USGs, realizadas no IFF, estão de acordo com a literatura que mostra um predomínio de anencefalia isolada, que de fato é a forma de apresentação mais comum desta MFC. Quando foi detectada, na USG, anencefalia associada a outras malformações, os DCs mais frequentemente encontrados foram defeito de parede toracoabdominal com *Wnt3*, onfalocele e raquisquise. No trabalho de Ceylaner e colaboradores (2006), as malformações mais comumente associadas à anencefalia ao USG foram

onfalocele, gastrosquise, raquisquise e Pentalogia de Cantrel⁷. Em nossa casuística, também predominou raquisquise, onfalocele e defeito de parede toracoabdominal com . Anencefalia, raquisquise de coluna vertebral, defeitos de fechamento de parede abdominal e toracoabdominal são malformações maiores facilmente visíveis à USG morfológica.

O fluxo das consultas médicas entre a medicina fetal e o ambulatório de AG pré-natal do IFF está funcionando a contento, com a grande maioria das gestantes comparecendo à consulta no ambulatório de aconselhamento genético prenatal já cientes de que seu feto é anencéfalo e que a esta condição é incompatível com a vida extrauterina. O avanço nas técnicas de imagem, aplicadas ao diagnóstico pré-natal, tem possibilitado a identificação de malformações, muitas delas graves como a anencefalia, o que tem acarretado desdobramentos éticos, tanto no campo médico quanto jurídico, no que tange ao tratamento intraútero e à interrupção de gestação. Na nossa série, quase a metade das gestantes optou pela interrupção da gestação e todas obtiveram sentença favorável na justiça. Nas gestações que seguiram sua evolução natural, o trabalho de parto ocorreu prematuramente, em média na 33^a semana. 64% dos fetos nasceram vivos, eram pequenos para a idade gestacional (PIG) e faleceram em algumas horas. Resultados semelhantes são descritos na literatura. No trabalho de Jaquier e colaboradores (2006), o desfecho das 211 gestações estudadas foi de natimortos em 20% dos casos, com 72% nascendo vivos.

Em relação ao gênero dos anencéfalos, na nossa amostra preponderou o gênero feminino. A maioria dos estudiosos do assunto concorda que o gênero feminino é o predominante nos casos de anencefalia (Joó ., 2007; Jaquier ., 2006; Hunter, 2005). Contudo, alguns autores como Pinar e colaboradores (1998), advogam não haver diferença de gênero na anencefalia. A observação de que ocorre um grande percentual de perdas gestacionais, que acontece qualquer MFC maior e grave, é discutido se a preponderância de meninas que nascem com

⁷ Pentalogia de Cantrel é a denominação ao conjunto das seguintes malformações: defeito de fechamento de parede toracoabdominal ou abdominal associado a ectopia cordis com defeito da porção inferior do esterno, de diafragma e onfalocele (Gilbert-Barness, 2007).

DFTN reflete uma diferença verdadeira na incidência ou uma perda seletiva de embriões masculinos (Hunter, 2005).

No que diz respeito à consulta no ambulatório de AG pósnatal a frequência no comparecimento ainda está bem inferior à desejada, embora quase a metade das pacientes tenha marcado consulta. A prevenção de recorrência neste grupo tem que ser individualizada com orientação para suplementação oral pré e periconcepcional de ácido fólico em doses maiores que as orientadas para a população geral. Se a anencefalia foi o único defeito presente e não há história familiar de DFTN é mais provável que se trate de caso esporádico com mecanismo de herança multifatorial. Entretanto, deve-se pesquisar espinha bífida oculta nos progenitores, porque geralmente este DFTN é assintomático e não detectável ao exame físico. Estudos, como o de Aguiar e colaboradores (2003), mostram que parentes de primeiro grau possuem maior risco de DFTN. Uma história parental de perdas gestacionais implica na realização do cariótipo do casal, caso o feto anencéfalo não tenha estudo citogenético, uma vez que entre 2% a 16% dos casos de anencefalia isolada apresentarão alguma anormalidade citogenética. Esta possibilidade aumenta para cerca de 24% na presença de malformação maior associada (Lynch, 2005). Portanto, diante do diagnóstico de anencefalia associada a outro DC, o estudo citogenético do feto deve ser considerado mandatório, pois orientará a necessidade ou não de estudo parental. Por outro lado, anencefalia associada a outras malformações maiores pode resultar de mutações monogênicas e todos os tipos de herança mendeliana já foram relatados nestes casos. Muitas pesquisas vêm sendo realizadas na busca de genes que possam estar implicados nos DFTN. Assim, estudo citogenético e de necropsia são importantes, porque a identificação de uma anomalia cromossômica ou o diagnóstico de uma síndrome permite maior acurácia na realização do AG. Na nossa amostra, não foi realizada de forma sistemática a coleta de sangue para análise citogenética convencional e/ou biomolecular, mesmo quando a USG identificou outros DCs além da anencefalia. E, dada a evolução nas pesquisas voltada à identificação de genes candidatos, a coleta de sangue para extração de DNA poderá ser uma ferramenta útil para se prosseguir

na investigação dos DFTN sindrômicos. Finalmente, mas não menos importante, a prevenção depende também do controle dos fatores de risco relacionados à saúde da mulher, tais como desnutrição, diabetes, outras doenças crônicas e infecciosas e o uso de medicamentos potencialmente teratogênicos.

No presente trabalho, a necropsia identificou como anencefalia isolada 56,7% dos 74 casos estudados. Quando ocorreu associação a malformações diferentes de DFTN, as mais frequentes foram: fenda labial e/ou palatina, onfalocele, hérnia diafragmática e baço acessório. Associação de anencefalia com outras malformações é relativamente comum. Aproximadamente 20% das crianças afetadas por DFTN apresentam algum outro defeito congênito associado (Botto et al., 1999). Vários autores publicaram séries de casos de anencefalia, nas quais outras malformações foram identificadas numa proporção maior ou menor de casos (Joó et al., 2007; Jaquier et al., 2006; Nielsen et al., 2006; Pinar et al., 1998). Também são achadas publicações comunicando a diminuição do risco para algumas malformações, não apenas DFTN, em mulheres que consomem diariamente ácido fólico em suas dietas. Shaw e colaboradores (1995), encontraram diminuição, entre 25% a 50%, no risco para o nascimento de crianças afetadas com fissuras orofaciais com o uso pré e periconcepcional de ácido fólico, De-Kun Li e colaboradores (1995) demonstraram diminuição no risco para malformações urinárias e Yang e colaboradores (1997) mostraram diminuição dos riscos para defeitos de redução de membros.

Vale ressaltar a experiência do Chile, primeiro país da América do Sul a consolidar um programa de fortificação da farinha de trigo com ácido fólico, objetivando diminuir a frequência de DFTN, o que foi realizado a contento. A diminuição foi de 51,9% para DFTN. Em estudo comparativo entre o período pré fortificação com ácido fólico e pós fortificação, no Chile, com o intuito de estabelecer taxas de prevalência ao nascimento de algumas malformações congênicas maiores, Julio Nazer e colaboradores (2007) tiveram a oportunidade de comprovar uma diminuição muito significativa ($p < 0,001$) nas taxas de prevalência, não só para os DFTN, mas também de hérnia diafragmática, o que fortalece a evidência de que alguns defeitos, quando ocasionados precocemente no

desenvolvimento embriológico, podem também ser parcialmente prevenidos com o uso do ácido fólico.

O ácido fólico tem papel fundamental na biossíntese de purinas e pirimidinas e, conseqüentemente, na formação de DNA e RNA, aspecto indispensável ao desenvolvimento fetal (Mezzomo et al., 2007).

A comparação, entre os laudos das USGs e os das necropsias, mostram que a primeira é insuficiente para embasar o aconselhamento genético. Neste trabalho, muitos laudos referentes a USG acusando de anencefalia isolada estavam incompletos. Naqueles detectados na USG, como associados a outras malformações, também a necropsia pode ampliar os achados do primeiro exame. É esperado que na necropsia, os DCs relacionados à morfogênese sejam mais bem identificados. Neste exame, se observa diretamente o natimorto e se descreve minuciosamente as características anatômicas, portanto ele se configura como o padrão ouro para identificação de alterações morfológicas. A USG, além de ser um exame indireto e sujeito a interpretações, é dificultado se há oligodramnia ou polidramnia acentuada. Ele depende da idade gestacional em que é realizado e da estática fetal no momento do exame, uma vez que o desenvolvimento fetal é um processo dinâmico.

Entretanto, o que se quer chamar a atenção é que além de todas as dificuldades acima mencionadas, nos parece que há ainda um outro fator. Diante do diagnóstico de uma anomalia tão grave, fatal, como a anencefalia, todos os outros DCs perdem significado no momento da detecção ultrassonográfica. A certeza da inviabilidade fetal que deverá ser comunicada à gestante, é passível de ofuscar os profissionais, envolvidos na detecção e encaminhamento dos casos, se sobrepondo à análise mais aprofundada de outros possíveis DCs presentes na imagem. Isto explicaria porque na nossa amostra não foi detectada nenhuma das hérnias diafragmáticas encontradas na necropsia, acrescidas de muitos casos considerados como anencefalia isolada que, no entanto, apresentavam malformações facilmente visíveis na USG, tais como cranioraquisquise, polidactilia e/ou fenda labiopalatina, dentre outras malformações.

A análise causal dos 21 anencéfalos que apresentaram outras malformações maiores ilustra bem a complexidade e heterogeneidade dos defeitos do campo do desenvolvimento. Estes defeitos ocorrem precocemente no desenvolvimento embrionário, durante a blastogênese, e por isso suas repercussões geralmente afetam múltiplos campos morfogênicos e de forma letal. A seguir passamos a expor as possibilidades de hipóteses, baseadas no estudo dos DCs encontrados nas necropsias.

Dos casos reunidos no **grupo I**, aqueles nos quais a anencefalia associa-se a uma outra malformação maior, nos dois primeiros casos, C1 e C2 (DFTN e polidactilia), a hipótese mais provável é que correspondam a uma associação de malformações, por tratar-se de duas malformações localizadas em campos pleiotrópicos diferentes. Contudo, como a associação de anencefalia com polidactilia é um achado comum na Síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13), não se pode desconsiderar esta hipótese no C1, uma vez que não foi realizado o estudo citogenético.

Já, no que diz respeito a C3 e C4 (DFTN e hérnia diafragmática esquerda) podemos considerar que o defeito de fechamento de linha média acarreta um defeito de lateralidade, ao se supor a importância da estrutura mediana como barreira de sinalização entre o mesoderma do lado direito e esquerdo (Bisgrove, 2001). Em C3, além da hipótese aventada, podemos ponderar ser um caso de síndrome de Fryns, pela associação de hérnia diafragmática com defeito de linha média (OMIN, s.d.). Saliente-se que em C4 houve exposição fetal ao fenobarbital, mas não está descrito efeito teratogênico desta droga quando utilizada nas doses habituais, a não ser quando ingerida em altas doses (Timmerman et al., 2009).

No que se refere a C5 e C6 (DFTN, fenda labial e/ou palatina), a princípio é passível suspeitar que se trata de provável associação de malformações por ocorrerem em campos pleiotrópicos diferentes. Porém, tal como no C4, a gestante era obesa, somos levados a questionar se a obesidade materna por si só justificaria esta associação ou se poderia estar indicando um estado de pré diabetes que cursa com hiperinsulinismo ou mesmo um franco estado de diabetes gestacional. O diabetes materno, como já discutido, têm comprovado efeito

teratogênico em campos pleiotrópicos distintos. Além disso, é relatada associação de obesidade materna com DFTN a qual também pode relacionar-se com malformações cardiovasculares, fenda palatina, hidrocefalia e redução de membros (Stothard et al., 2009).

O caso C7 (DFTN e alterações no sistema cardiovascular), mais uma vez, nos leva a considerar a hipótese de associação de malformações por estas se apresentarem em campos pleiotrópicos diferentes. Entretanto, vale ressaltar que as malformações descritas (DFTN e malformação cardíaca) podem estar relacionadas com alteração no gene *SH3BP2*, o qual se expressa na região dorsal do tubo neural e na crista neural em todos os vertebrados. A perda de função deste gene, em embriões de ratos, resulta em defeito de tubo neural e alteração grave na crista neural, o que também inclui defeitos cardíacos. Estes defeitos podem ser prevenidos repondo-se a função do *SH3BP2* nas células pré-migratórias da crista neural em ratos – o que confirma o papel crítico deste gene na migração das células da crista neural para o coração (Lang et al., 2004).

Em C8 (DFTN e alterações no sistema cardiovascular) temos um defeito de linha média (DFTN) associado a um defeito de lateralidade (persistência de veia cava esquerda). Acrescente-se que a gestante era hipertensa crônica, e não achamos qualquer registro em seu prontuário sobre uso de anti-hipertensivos. Contudo, sabe-se que algumas drogas usadas no tratamento da hipertensão arterial e coadjuvantes, como a aspirina por exemplo, podem acarretar defeito de linha média (Vijnikka, 1993).

No que tange C9 e C10 (DFTN, baço acessório), consideramos, novamente, a associação de malformações por se tratar de malformações em campo pleiotrópicos diferentes. Todavia, a associação entre defeito de linha média com defeito de lateralidade (representado pela poliesplenia) pode, como já discutido anteriormente, ser decorrente somente do defeito de linha média, uma vez que esta se configura como uma barreira para as diferentes sinalizações entre o lado direito e esquerdo.

C11 (DFTN, malrotação intestinal e divertículo de Meckel), à primeira vista, é sugestivo de associação de malformações por elas estarem identificadas em

campos pleotrópicos diferentes. Quanto a ocorrência de divertículo de Meckel na 10ª semana gestacional, é possível correlacioná-la ao evento que o precedeu: a má rotação intestinal. Na 5ª semana de gestação acontece o retorno das alças intestinais da onfalocele fisiológica para a cavidade abdominal, através de movimento rotacional em sentido horário. Em consequência da má rotação intestinal, não acontece adequadamente a interação de fatores locais, o que pode predispor a não reabsorção do ducto vitelínico, ocasionando o divertículo de Meckel. No caso em questão, em que pese a história materna de sangramento e de infecção urinária, não nos parece haver influência destes fatores.

Em continuação, para o **Grupo II**, aquele que compreende anencefalia com mais de uma malformação maior adicional, outras hipóteses causais são passíveis de ser levantadas.

C12 (DFTN, fenda labiopalatina e hidronefrose) é um caso cuja influência de hiperglicemia, devido à diabetes materna, é a possibilidade mais verossímil a ser pensada. Neste caso, inclusive, é possível observar uma seqüência de malformações, envolvendo a linha média, decorrentes da exposição teratogênica durante a blastogênese (Optiz , 2002). Além dos DCs de linha média, também a malformação renal pode estar relacionada a esta exposição (Nielsen, 2005). A hipótese de efeito teratogênico decorrente da diabetes materna, ainda é mais reforçada pela presença de macrossomia placentária.

No que tange a C13 (DFTN, fenda labiopalatina e baço acessório), mais uma vez, consideramos a associação de malformações, pela constatação da presença de DCs em campos pleotrópicos diferentes. Provavelmente, a malformação decorrente de defeito de lateralidade (poliesplenia) é consequente ao defeito de linha média. Assim sendo, pode-se também suspeitar deste caso como uma seqüência de DCs. Entretanto, também deve ser lembrada a possibilidade do defeito no palato ser resultante de efeito teratogênico pelo uso de cocaína durante a gravidez. No prontuário, contudo, não há informações detalhadas quanto a esta exposição, tais como dose, frequência, época da gestação em que a droga foi utilizada, para que se possa fazer alguma inferência. Mas se este fosse o caso, o melhor termo a ser empregado seria associação de malformações (Van Gelder,

2009).

C14 (DFTN, fenda palatina e onfalocele) sugere provável defeito de linha média que tem como diagnósticos diferenciais:

a) Síndrome toracoabdominal (THAS), com modo de herança dominante ligado ao X (Xq25-q26.1), incidindo, com isso, em ambos os gêneros. Nesta condição podem estar presentes, mas não são obrigatórios, os seguintes achados: hidrocefalia, **anencefalia, fenda palatina e/ou labial**, higroma cístico, defeito de fusão em esterno, hérnia diafragmática, defeitos cardíacos congênitos (transposição dos grandes vasos da base, ducto arterioso patente, ectopia cordis), hérnia ventral em abdome, **onfalocele**, agenesia renal e hipospádia (OMIN, s.d.).

b) Síndrome de Patau ou trissomia 13, cujas características mais freqüentes são: holoprosencefalia, microcefalia, aplasia cútis, **anencefalia**, ausência de filtro nasal, **fenda palatina mediana**, micrognatia, pescoço curto com excesso de pele na nuca, malformações cardíacas, **onfalocele**, polidactilia pósaxial, calcanhar proeminente dentre outras (Jones, 1998).

c) Síndrome de Edwards ou trissomia 18, que tem como características frequentes: dolicocefalia, **anencefalia, fenda palatina, raquisquise**, externo curto, micrognatia, malformação cardíaca, **onfalocele**, mãos cerradas, defeito em membros, dorsiflexão de háluces, hipoplasia ungueal, pés em mataborrão com calcanhar proeminente, padrão de cristas dérmicas em arco baixo (Jones, 1998).

Em C15 (DFTN, onfalocele, rins policísticos e cranioraquisquise) podemos pensar na possibilidade de síndrome de Meckel-Gruber, cujo modelo de herança é autossômico recessivo, com genes já mapeados em 17q21-q24 e 11q13. Nela são descritos os seguintes achados: oligodramnia, **anencefalia/microcefalia**, encefalocele, microftalmia, **raquisquise**, fenda palatina e/ou labial, malformação cardíaca, **onfalocele**, **rins policísticos**, polidactilia pós-axial e genitália ambígua (Jones, 1998). Mas, também não se deve descartar outras anomalias cromossômicas, tais como as síndromes de Patau e Edwards, acima caracterizadas.

Em relação a C16 (DFTN, onfalocele e hérnia diafragmática) podemos suspeitar de um possível defeito em campo primário do desenvolvimento, envolvendo defeito de linha média associado a defeito de lateralidade. Porém outros diagnósticos diferenciais devem ser contemplados:

a) Síndrome Toracoabdominal (THAS).

b) Sequência disruptiva membro-parede: o achado de adesão placentária sugere o diagnóstico de sequência da brida amniótica de forma equivocada, uma vez que as adesões amnióticas são passíveis de ser complicadas por ruptura do âmnio, acarretando defeitos de amputação como a diástase torácica e/ou abdominal, a exencefalia, a encefalocele e a fenda palatina. Tal padrão de malformações já foi designado, anteriormente, como parte integrante da sequência da ruptura amniótica, mas atualmente é designado como complexo membro-parede, o qual tem outro mecanismo patogênético. Na sequência disruptiva membro-parede pode ocorrer em algumas vezes **ruptura precoce do âmnio**, porém é melhor sustentada a hipótese de que os DCs sejam decorrentes de disrupção vascular. O mais provável é que o complexo membro-parede seja heterogêneo do ponto de vista etiológico e patogênético. Entretanto, o reconhecimento de que os defeitos associados são originados por disrupções vasculares leva a supor que o risco de recorrência é negligenciável. O diagnóstico do complexo membro-parede baseia-se na presença de duas ou três das seguintes características: exencefalia/, encefalocele com **fendas faciais**, toracosquise, abdominosquise, toracoabdominosquise (Jones, 1998).

c) Síndrome de Edwards ou trissomia do 18, pela presença de **anencefalia, raquisquise, hérnia diafragmática e onfalocele**, também pode ser considerada como hipótese diagnóstica.

No caso C17 (DFTN, onfalocele e eventração diafragmática), consideramos a possibilidade de defeito em campo primário do desenvolvimento, envolvendo defeito de linha média, representados pela onfalocele e DFTN. A eventração diafragmática congênita (EDC) pode ter o mesmo mecanismo patogênético da hérnia diafragmática e, sendo assim, haveria também um defeito

de lateralidade. Em grande EDC, como neste caso, embora a musculatura diafragmática esteja presente na sua distribuição normal, ela é atenuada e fraca, sendo clinicamente indistinguível da hérnia diafragmática no que se refere aos sinais na USG e a sintomatologia, inclusive, com hipoplasia pulmonar (Stolar e Dilon, 1998). Finalmente, não se pode descartar a síndrome toracoabdominal, já mencionada, mas anomalias cromossômicas que podem se apresentar com estas malformações, tal como trissomia do 13 ou do 18, podem ser excluídas uma vez que o cariótipo fetal foi normal.

C18 (DFTN, gastrosquise, cardiopatia, polidactilia e sindactilia) nos fez cogitar fortemente sobre a possibilidade de ser um caso de síndrome de Edwards, porque além das malformações maiores presentes (anencefalia, fenda palatina, cardiopatia, raquisquise) serem descritas nesta síndrome, outros DCs manifestos formatam este caso num padrão de malformação bastante sugestivo: apresentação da clinocamptodactilia com sobreposição dos dedos (no jargão médico é costumeiro chamar esse sinal somático de “mãos de Edwards”), e artéria umbilical única, acrescidas do fato da placenta ser pequena para a idade gestacional. Todavia, devemos ponderar não ser factível descartar trissomia do 13 (síndrome de Patau), uma vez que encontramos anencefalia, fenda palatina, cardiopatia e polidactilia. E, também, apontar ser passível suspeitar de associação de malformações, sem anormalidade citogenética, sendo este um caso exemplar de quanto o estudo citogenético, por si só, poderia ter contribuído para um diagnóstico. Por fim, sublinhamos que o histórico de diabetes materna, em C18, provavelmente, não teve influência direta, pois o exame anatomopatológico não observou alterações placentárias indicativas, como, por exemplo, a macrossomia.

C19 (DFTN e defeito de fechamento de linha média) é um caso muito parecido com C16, e toda a discussão e os diagnósticos diferenciais de síndrome toracoabdominal e, principalmente, de sequência disruptiva membro-parede se aplicam também a ele. Vale ressaltar, a provável associação dos eventos disruptivos com a eritrofalcemia materna, que pode levar a infartos placentários.

C20 (DFTN, hérnia diafragmática, cardiopatia complexa, defeito de membros e outras malformações) aponta para um defeito de campo do

desenvolvimento primário, com associação de defeitos de linha média e de lateralidade. Este último, representado pela hérnia diafragmática, lobulação anômala de pulmão direito e artéria umbilical única. Como já mencionamos, estes defeitos da blastogênese são bastante heterogêneos no que tange à etiologia. Contudo, especificamente, neste caso, a hipótese diagnóstica de Síndrome de Edwards ou trissomia 18 também é muito plausível, pelo fato do natimorto ser bem pequeno para a idade gestacional, apresentar DFTN, cardiopatia complexa, hérnia diafragmática, defeito em membros, artéria umbilical única, rins em ferradura e persistência de ducto onfalomesentérico. Assim sendo, ele se configura noutro exemplo da importância de realizar estudo citogenético, como passo ao descarte de possível aneuploidia.

C21 (DFTN, sequência de oligodramnia secundária à síndrome de regressão caudal), constitui o último caso a ser discutido. A associação entre DFNT e regressão caudal permite aventar a hipótese de um defeito no campo primário do desenvolvimento. Os campos primários do desenvolvimento, como dito anteriormente, se estabelecem durante a blastogênese, englobando desde a união do material genético materno e paterno até o estabelecimento da linha média e eixos corpóreos, incluindo os eventos iniciais da gastrulação, com a formação do endoderma e mesoderma definitivos, e a segmentação para-axial com o estabelecimento dos somitos, culminando com a formação da eminência caudal (Optiz, . 2002). Na sequência da regressão caudal, os defeitos estruturais podem se apresentar em graus variáveis incluindo: desenvolvimento incompleto do sacro e das vértebras lombares numa menor expressão; rotura da medula espinhal distal com comprometimento neurológico; agenesia renal; ânus imperfurado; lábio leporino; fenda palatina; microcefalia e, por fim, meningocele. Por outro lado, DFTN e sequência de regressão caudal são frequentemente associados ao diabetes materno (cerca de 16% dos casos). Indica-se nesses casos o acompanhamento, atentando-se para os exames realizados durante o pré-natal de modo a afastar o diabetes materno como etiologia. A maioria dos casos são esporádicos, portanto, com baixo risco de recorrência e de etiologia desconhecida (Jones, 1998).

Contudo, o estudo dos casos não se limitou a nos fornecer tais hipóteses, pois também mostrou a frequência com que se associou defeito de linha média com defeitos de lateralidade. Segundo Optiz, o reconhecimento da associação de defeitos de linha média com outras anomalias resultantes de defeito de lateralidade sugere que a formação da linha média durante a blastogênese, é um momento crucial na morfogenética de embriões de mamíferos (Gilbert-Barnes, 2001).

A estabilidade que determina os sítios do corpo, e que atravessa as espécies de vertebrados, implica em que a especificação do eixo direito e esquerdo é controlada por vias de sinalização altamente conservadas. Em todos os vertebrados, o estabelecimento do eixo esquerdo-direito envolve a transferência de informação entre os tecidos de linha média e laterais ocorrendo em quatro fases (Bisgrove, 2001)

A primeira delas é a quebra inicial na simetria bilateral. Em sapos, isto pode acontecer tão precocemente quanto o primeiro ciclo celular, durante a reorganização dos microtúbulos, e coordenada com o estabelecimento do eixo dorsal e ventral. Na maioria dos vertebrados o eixo esquerdo-direito é, provavelmente, lábil até o estágio de blástula. Tratamentos que interferem com a interação entre as células, assim como com a interação entre elas e a matriz intercelular, antes da gastrulação, podem levar a uma disrupção na orientação normal esquerda-direita (Bisgrove, 2001).

Num segundo momento, a expressão de padrões em genes assimétricos é estabelecida a partir do nódulo de Hensen, durante o início da gastrulação. Em embriões de ratos, a expressão precoce de genes assimétricos, no nódulo, pode ser estabelecida pelo batimento rotacional de monocílios, associado ao nódulo, conduzindo, assim, a uma distribuição assimétrica nos determinantes esquerdo-direito (Bisgrove, 2001).

A terceira etapa refere-se aos sinais assimétricos que são transferidos do nódulo de Hensen⁸ para a placa lateral do mesoderma. Em galináceos ou em ratos, a expressão assimétrica de genes na placa lateral do mesoderma é notada durante os estágios de gástrula ou neurula, enquanto em sapos e no peixe, a expressão assimétrica de genes na placa lateral do mesoderma surge depois - durante a somitogênese. Estudos genéticos realizados em ratos e peixe, têm mostrado que os genes relacionados ao nódulo de Hensen são essenciais para a gênese do mesoderma na formação de vertebrados (Bisgrove, 2001).

E finalmente, na quarta etapa, a informação da posição é transferida para o órgão primordial. É fortemente sugerido que a sinalização nodal é central na determinação dos eixos esquerdo-direito em todos os vertebrados (Bisgrove, 2001). Os tecidos de linha média incluem: a placa précordal de mesoderma anterior, a notocorda e a região espinhal na região do tronco (derivada da região que direciona a formação do eixo anterior-posterior durante a gastrulação) e, posteriormente, determina o eixo esquerdo-direito (Bisgrove, 2001).

Estes estudos sugerem que a linha média funciona como uma barreira física para prevenir a passagem de sinais assimétricos contralaterais, e assim, prevenir que placa lateral direita do mesoderma adquira a identidade do lado esquerdo. É também sugerido que a linha média pode funcionar como a origem de moléculas, que podem expressar-se diretamente ou inibir a expressão gênica em tecidos adjacentes (Bisgrove, 2001).

As malformações que surgem durante a blastogênese ou organogênese poderão ser causadas por uma infinidade de mecanismos, desde síndromes com anomalias cromossômicas numéricas, mutações mendelianas, teratógenos como o diabetes materno mal controlado ou drogas antagonistas do ácido fólico, até traços multifatoriais com baixo risco de recorrência. Daí a importância de uma

⁸ O nódulo de Hensen refere-se à região que surge no mesoderma a partir de uma condensação destas células no embrião e que controla o desenvolvimento e a diferenciação descoberta por Hans Spemann.

análise mais aprofundada de outros possíveis DCs associados à anencefalia, ao exame ultrassonográfico gestacional, para orientar a investigação diagnóstica, explicando à família a real importância de exame citogenético do feto e da realização de necropsia, para que posteriormente se possa realizar um AG adequado.

Portanto, o AG não é uma simples comunicação à família de um número mágico e probabilístico, consultado em alguma tabela, mas sim uma atividade clínica/prática que exige toda a lógica de um raciocínio particular: o raciocínio clínico

Capítulo VI: Tecendo algumas considerações

O estabelecimento de um diagnóstico, como o de anencefalia, tem como objetivo principal caracterizar a doença, detalhar todas as lesões presentes, bem como sua evolução temporal, tentando reconstruir o desenrolar cronológico da doença presumida, e idealmente chegando às causas originais (Camargo Jr, 2003).

Comumente pensa-se no termo **causa original** como sinônimo de **etiologia**. Porém, tradicionalmente, a origem causal refere-se à causa, enquanto a origem formal faz referência à patogenia. Quando um fator inicial ou evento determina um defeito congênito – como, por exemplo, as mutações mendelianas, as alterações cromossômicas, os agentes teratogênicos (vírus, radiação ionizante, reagentes químicos) – a palavra causa deverá ser usada, e não a palavra etiologia. Por sua vez, quando é necessário fazer referência a uma cascata de eventos conhecida ou presumida a partir da causa, tanto no período do desenvolvimento pré-natal quanto pós-natal, a palavra patogenia – e não etiologia – deverá ser usada. No entanto, quando é impossível distinguir a causa da patogenia (como nas associações de malformações) o uso da palavra etiologia é o mais correto (Gilbert-Barness ., 2007).

A análise causal de um DC pode ser inferida a partir da avaliação anatomopatológica e refinada com a avaliação citogenética e biomolecular – o que pode trazer um novo desdobramento do raciocínio clínico, visando uma melhor explicação das alterações morfológicas identificadas ao exame físico. A importância da necropsia pôde aqui ser notada quando comparados seus achados com aqueles encontrados ao exame de USG, realizado no pré-natal. Conforme já relatado, houve preponderância de 21,1% de DCs associados à anencefalia registrados nos laudos da necropsia (desconsiderando outros DFTN). Daí a importância de se considerar todas as etapas da atividade clínica que, no âmbito do AG de casos de anencefalia, de forma resumida, pode ser caracterizada pelos seguintes passos: anamnese, exame físico (necropsia), exames complementares (cariótipo e ou emprego de técnicas citogenéticas moleculares e biomoleculares) e

diagnóstico, no intuito de elaborar todo um processo que culmine na possibilidade de, finalmente, baseando-se em evidências mais consistentes, informar as opções de conduta reprodutiva mais adequada a cada caso.

Detalhando melhor: diagnosticar é formar um quadro clínico coerente com os sinais e sintomas apreendidos do paciente – a leitura do caso – e articulá-lo com a grade conceitual das doenças conhecidas. Do conjunto das informações obtidas pela anamnese e exame físico são selecionados os elementos-chaves, os indícios para o diagnóstico. Estes elementos-chaves são articulados entre si constituindo o quadro clínico do paciente, que por sua vez é correlacionado com o saber médico sobre as doenças, a fim de construir hipóteses diagnósticas. Nesta fase, quando necessário, faz-se uso dos exames complementares (Camargo Jr., 2003).

A realização do diagnóstico implica no conhecimento de todo um saber já sistematizado sobre as diversas patologias, além do conhecimento sobre o funcionamento dos diversos aparelhos e sistemas orgânicos, e técnicas para detecção de sinais que não se oferecem espontaneamente ao olhar. No entanto, há outra modalidade de saber envolvido na diagnose e que diz respeito à escolha das pistas, dentre o conjunto de sinais e sintomas, que servirão para a construção do diagnóstico. A apreensão desta realidade oculta implica a “leitura” dos indícios, isto é, uma decifração. Para tanto, é necessário que o observador disponha as pistas/sinais de modo a reconstruir uma série coerente de eventos que permita inferir as causas a partir dos efeitos. Esse é o método que Ginzburg (2001) denominou “indiciário” e que envolve operações complexas tais como análises, comparações e classificações, “através de elementos pouco notados ou despercebidos, nos detritos ou refugos da nossa observação” (p. 167). Trata-se de um tipo de saber antigo, caracterizado pela capacidade de remontar uma realidade complexa, não experimentável diretamente, a partir de sinais aparentemente negligenciáveis.

Só há sinal, entretanto, a partir do momento em que se acha conhecida a possibilidade de uma reação de substituição entre dois elementos já conhecidos. Ele só se constitui por um ato de conhecimento. A constituição do sinal é, pois,

inseparável da análise e é seu resultado, já que sem ela não poderia aparecer. É também seu instrumento, já que uma vez definido e isolado o sinal, ele pode ser reportado a novas impressões, desempenhando em relação a elas como que o papel de um crivo (Foucault, 1999).

Em outras palavras, o médico, necessariamente, utiliza os quadros nosográficos para a análise dos fenômenos anatomofisiopatológicos individuais, inserindo-os dentro de uma série de fenômenos comparáveis, mantendo a sua estratégia de conhecimento centrada no caso singular. Para isso, pressupõe-se o domínio prévio de um campo de saber, que permite o reconhecimento minucioso de uma realidade, através de operações mentais complexas e, de modo quase instantâneo, descobrir pistas/indícios de eventos não diretamente experimentáveis pelo observador. Este é um tipo de conhecimento que nasce da concretude da experiência (Ginzburg, 2001).

Não importa quão sólida seja a ciência ou quão precisa a tecnologia que os médicos usam, a medicina clínica permanece ainda uma prática interpretativa. Não é uma ciência exata, nem uma habilidade técnica por si só, mas capacidade de trabalhar e agregar regras gerais – princípios científicos, diretrizes clínicas, resultados epidemiológicos e bioestatísticos – aplicadas ao paciente. O raciocínio clínico permite ao médico combinar a informação científica, habilidade clínica e experiência coletiva aplicando-as a um único paciente. É, assim, que caminha para dar sentido às particularidades da doença que se manifesta em cada um, e melhor determinar a ação a tomar, com o intuito de aliviar o sofrimento ou curar. Ao assumirem o cuidado de um paciente, os médicos, por mais científicos que sejam – e, aqui, especificamente, reportando-nos àqueles voltados para o AG como atividade clínica –, não estão engajados numa ciência só quantitativa, mas sim numa prática racional e interpretativa. (Montgomery, 2006)

O raciocínio clínico precisa ter, necessariamente, dois aspectos: generalização e particularização. A generalização, com os seus riscos pendentes, responde pela necessidade humana de categorizar. Já a particularização é secundária cronologicamente e metodologicamente à generalização. “Agregar” necessariamente precede “separar”. Uma compreensão do individual à luz do

geral é, ao cabo, o nó central da clínica (Montgomery, 2006), o que se patenteou, nesse estudo, especificamente, quando da montagem dos estudos de caso e respectivas hipóteses causais.

Contudo, quem raciocina só de forma prática, em qualquer estágio de especialização em que se encontre, pode cometer o erro, frequentemente inconsciente, de generalizar a partir de poucos exemplos ou a partir de evidências maculadas ou insuficientes (Montgomery, 2006)

Esses modos opostos – agrupar e separar – se alteram, em tensão, à medida que quem raciocina se move entre eles. A negociação entre o geral e o particular dá a medicina clínica sua impressionante tensão intelectual (Montgomery, 2006). Nesse processo, novamente, chama a atenção, como se pode caracterizar o AG como conduta dentro da prática clínica por depender da anamnese, exame físico e diagnóstico específico, sendo este norteado pelo diagnóstico morfológico, o qual permite conhecer a origem causal e fisiopatologia do DC.

No AG pré-natal, a mulher grávida recebe informações que são tardias em termos de possibilidades de prevenção primária. Neste momento, o médico geneticista (baseado na história familiar e no diagnóstico obstétrico do DC fetal) esclarece para a família o significado do diagnóstico e prognóstico do DC, bem como a importância de avaliações complementares, após o nascimento ou óbito do feto, para a confirmação do diagnóstico realizado no pré-natal. Tendo em vista as limitadas perspectivas de intervenções terapêuticas da medicina fetal, o AG, realizado durante a gravidez em curso, é marcado por tensões e dilemas, referidos à defasagem entre uma progressiva ampliação da realização de testes e exames diagnósticos, cada vez mais potentes, e o limitado espectro de possibilidades terapêuticas (Correa, 2006).

Como já discutido, há que ressaltar que diante de uma USG indicativa de anencefalia, condição incompatível com a vida extraútero, é provável que os especialistas envolvidos no exame, tendo que reportar a notícia aos pais, acabem ofuscados pelo achado maior, o que culmina por minimizar outros indícios não tão

impactantes, porém importantes ao direcionamento do AG no que tange a decisões reprodutivas futuras.

O AG é um dos grandes desafios da nova genética. Pautado em premissas da cultura liberal dos direitos humanos, mais particularmente, centrado nos princípios da autonomia, da tolerância e do pluralismo moral, é um dos carros-chefe da entrada da nova genética na saúde pública (Diniz, 2006) e, introduz elementos de aparente escolha e responsabilidade individual em áreas da vida que, anteriormente, eram considerados de interesse público (Petersen, 2002).

O componente preventivo da nova genética, no momento atual, é um dos elementos que apontam para o que Nikolas Rose (2007) chama de uma “inovação notável” (p.148), ou seja, a tendência contemporânea dos médicos e cientistas formarem alianças com seus pacientes para empreenderem, em conjunto, ações que direcionem não só as pesquisas científicas, como também a prevenção, organização e gerenciamento do cuidado que as doenças requerem. A ampliação e divulgação do AG direcionados ao diagnóstico dos DCs constituem exemplo de tal inovação.

Nesse trabalho, discutimos um aspecto que consideramos fundamental que é a face clínica da medicina, inclusive, na genética médica. Nos casos de anencefalia, por exemplo, deve-se considerar a história clínica materna, dando atenção a exposição a teratógenos, a deficiência de ácido fólico, aos anticonvulsivantes (ácido valproico e carbamezepina), a hiperglicemia materna, a deficiência de zinco e a hipertemia materna, sempre recolhendo também a história de possíveis antecedentes familiares de DFTN.

Por outro lado, na análise morfológica, realizada no exame anatomopatológico, além da anencefalia, deve ser considerada a possibilidade da presença de malformações associadas, assim como procurar estabelecer a etiologia de tais malformações. Esta, na maior parte dos DFTN, é, como já inúmeras vezes frisado neste trabalho, considerada multifatorial, decorrente, portanto, da interação entre fatores genéticos e ambientais. Os genes mais estudados no envolvimento desta malformação são os associados ao metabolismo

do ácido fólico, particularmente, uma mutação no gene da enzima 5,10 metileno-tetra-hidrofolato redutase (Pacheco et al., 2009).

Estudos relatam a importância do ácido fólico na prevenção dos DFTN, apesar de seu mecanismo de atuação ainda ser pouco compreendido, havendo indícios de relação com os genes do desenvolvimento (principalmente os ligados a via de sinalização do gene *PCYT2* por esta estar relacionada ao metabolismo da metionina através da beta-catenina). Por este motivo, não há como deixar de tecer uma última consideração, mesmo consciente da repetição reiterada: **a orientação para a suplementação pré e peri-concepcional com ácido fólico é a medida de prevenção primária mais eficaz para evitar a ocorrência de anencefalia.**

Referências Bibliográficas:

Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RL, Beбето LT. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79 (2):129-34.

Antonsson P, Sundberg A, Kublickas M, Pilo C, Ghazi S, Westgren M. Correlation between ultrasound and autopsy findings after 2nd trimester terminations of pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2008; 36: 59-69.

Aubry MC, Aubry JP, Dommergues M. Sonographic prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:391-402.

Baldasso E. Dismorfologia: termos e conceitos. In: Tópicos em defeitos congênitos. Júlio César Loguercio Leite; Luciane Nardi Comunello; Roberto Giuliane, organizadores. Porto Alegre: Editora da Universidade UFRGS; 2002. p. 32-39.

Bianca S, Ingegnosi C, Auditore S, Reake A, Galasso MG, Bartoloni G et al. Prenatal and postnatal findings of acrania. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 256-258

Birnbacher R, Messerschmidt AM, Pollak AP. Diagnosis and prevention of neural tube defects. *Curr Opin Urol* 2002; 12:461-464.

Bisgrove BW, Yost J. Classification of left-right patterning defects in zebrafish, mice, and humans. *American Journal of medical Genetics* 2001; 101: 315-323.

Botto LD, Moore CA, Khoury JM, Erickson JD. Neural Tube Defects – Review articles. *Medical Progress* 1999;341 (20): 1509-17.

Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in Dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004; 113 (Suppl 4): 957-68.

Camargo Jr KR. Biomedicina, saber & ciência – uma abordagem crítica. São Paulo: Editora HUCITEC; 2003. p 96-134.

Carter M, Chen X, Slowinska B, Minnerath S, Glickstein S, Shi L, . Crooked tail (Cd) model of human folate-responsive neural tube defects is mutated in Wnt coreceptor lipoprotein receptor-related protein 6. *PNAS*, 2005; 102(36): 12843-12848.

Ceylaner S, Ceylaner G, Günyeli I, Ekici E, Tug M, Taner D . Postmortem evaluation of 220 prenatally diagnosed fetuses with neural tube defects: detection of associated anomalies in a Turkish population. *Prenat Diagn* 2006; 26: 147-153.

Correa MCDV, Guilam MCR. O discurso do risco e o aconselhamento genético pré-natal. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(10):2141-2149.

Czeizel A. Definition of multiple congenital abnormalities. *Acta Morphologica Acad Sci Hung* 1981; 29 (2-3): 251-258.

D'Alton ME, Cleary-Goldman J. Additional benefits of first trimester screening. *Semin Perinatol* 2005; 29:405-411.

De-Kun Li, Daung JR, Mueller BA, Hickoc DE, Fantel AG, Wess NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995; 6: 212-8

Detrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicology and teratology* 2005; 27:515-524.

Diniz D, Guedes C. Informação genética na mídia: a anemia falciforme em questão. *Ciência e Saúde Coletiva* 2006, 11 (4): 1055-1062.

Diniz D, organizadora. Admirável nova genética: bioética e sociedade. Brasília: Letras livres; 2005.

Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A. Inborn erros of development. The molecular basis of clininal disorders of morphogenesis. Oxford: Oxford University Press; 2004

Foucault M. As Palavras e as Coisas: uma arqueologia das ciências humanas. São Paulo: Editora Martins Fontes. 1999. p. 84.

Greene NDE, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects 2009. *Human Molecular Genetics*; 18(2): 113-129.

Gilbert-Barness E, Debich-Spicer D, Cohen MM, Optiz, JM. Evidence for the "midline" hypothesis in associated defect of laterality formation and multiple midline anomalies. *American Journal of Medical Genetics* 2001; 101:382-387.

Gilbert-Barness E, Oligny L, Kapur RP, Oligny LL, Siebert JR, editors. Potter's pathology of the fetus, infant and child. London: Elsevier Science; 2007.

Ginzburg C. Sinais: raízes de um paradigma indiciário. In: Mitos, emblemas, sinais. Morfologia e história. São Paulo: Companhia das Letras; 2001. p. 143-79.

Guideline Justification. Evaluation and management of newborns with one or more malformations. Disponível em <http://www.health.state.ny/nysdoh>. (Acessado em 19 de abril de 2008).

Han M, Serrano MC, Lastra-Vicente R, Brinez P, Acharya G, Huhta JC, et al. Folate rescues lithium-,homocysteine- and Wnt 3A- induced vertebrate cardiac anomalies. *Disease Models & Mechanisms* 2009; 2: 467-478.

Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2001; 153 (10): 961-968.

Horovitz DGD. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: propostas para estruturação e integração da abordagem no sistema de saúde [Dissertação de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro; 2003.

Hunter AGW. Disorders of neural tube closure. In: *Human malformations and related anomalies*. Stevenson RE, Hall JGH, editors. New York: Oxford University Press; 2005. p. 715-757.

Jaquier M, Klein A, Boltshauser E. Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly. *BJOG* 2006; 113:951-953.

Jones, KL. Padrões reconhecíveis de malformações congênitas. São Paulo. Editora Manole; 1998.

Joó JG, Beke A, Papp C, Tóth-Pál E, Csaba Á, Szigeti Z. Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn* 2007; 27:912-921.

Julio Nazer H, Lucia Sifuentes O, Alfredo Aguila R, maria Eugenia Juarez H, Maria Pia Cid r, Maria loreto Godoy V, Karen Garcia A, Francisco Melbosky R. Effects of folic acid fortification in the rates of malformations at birth in Chile. *Rev Med Chile* 2007; 135: 198-204].

Kloetzel K. O que é medicina preventiva. Brasília: Editora Brasiliense; 1986

Kumar P. Dysmorphology. In: *Congenital Malformations. Evidence-based evaluation and management*. Kumar P e Burton BK editors. McGraw-Hill Companies; 2008, 3-11.

Lang D, Brown CB, Epstein JA. Neural Crest Formation and Craniofacial Development In: Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, organizadores. *Inborn Errors of Development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*. Oxford: Oxford University Press; 2004, 67-74.

Loeken MR. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. *Am J Med Genetic* 2005; 135C:77-87/135C:69-76.

Lynch SA. Non-multifactorial neural tube defects. *Am J Med Genetic* 2005; 135C:69-76.

Mezzomo CLS, Garcias GL, Scowitz ML, Scowitz IT, Brum CB, Fontana T, Unfried RI. Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2007. Rio de Janeiro, 23(11):2716-26

Mitchell LE. Epidemiology of Neural Tube Defects. *American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)* 135C:88-94 (2005)

Monga SPS, Mars WM, Pediaditakis P, Bell A, Mulé K, Bowen WC, et al. Hepatocyte growth factor induces Wnt-independent nuclear translocation of beta-catenin after met-beto-catenin dissociation in hepatocytes. *Cancer research* 2002; 62: 2064-2071.

Montgomery K. *How doctors think. Clinical judgment and practice of medicine.* New York: Oxford University Press; 2006.

Moore K, Persaud T. *Embriologia Clínica;* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Muñoz JB, Lacasaña M, Aburto VHB, Sánchez LET, García AMG, Carrillo LL. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a mexican population: A case-contol study. *Public Health Reports* 2005; 120:39-45.

Nielsen LAG, Maroun LL, Broholm H, Laursen H, Gram N. Neural tube defects and associated anomalies in a fetal and preinatal autopsy series. *APMIS* 2006; 114:239-46.

Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothmant KJ, Sorensen HT, Czelzelt AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabetic Medicine* 2005; 22:692-695.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine.* Los Angeles: Saunders; 2004.

OMIN. %313850. Thoracoabdominal syndrome; THAS. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (acessado em 24/10/2009).

OMIN. %229850. Fryns syndrome; FRNS. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (acessado em 01/04/2009).

Opitz JM, Wilson GN. Causes and pathogenesis of birth defects. In: Gilbert-Barness E, editor. *Potter's Pathology of fetus and infant*. London: Mosby. 1997. p. 44-64

Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF, Gilbert-Barness E. Defects of blastogenesis. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 115:269-286.

Pacheco SS, Souza AI, Vidal S A, Guerra GVQL, Batista Filho M, Baptista EVP e Melo MIB. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP: 2000-2004. *Ver. Brás. Saúde Matern. Infant., Recife*, 6 (Supl 1): 535-542, 2006

Pacheco SS, Cynthia B, Souza AI, Figueiroa JN. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43 (4): 565-571.

Petersen A, Bunton R. *The new genetics and the public's health*. London: Routledge; 2002.

Pinar H, Tatevosyants N, Singer DB. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. *Pediatric and Developmental Pathology* 1998; 1: 42-48.

Reece EA. First trimester prenatal diagnosis: embryoscopy and fetoscopy. *Semin Perinatol* 1999; 23 (5): 424-433.

Resta RG. Defining and redefining the scope and goals of genetic counseling. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2006; 142C:269-275.

Rose N. *The politics of life itself. Biomedicine, power and, subjectivity in the twentieth century*. Princeton: Princeton University Press; 2007.

Santos LMP, Pereira MZ. The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects. *Cad. Saude Pública (Rio J)*, 2007; 23(1):17-24.

Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, Omaley CC, Tolarova MM. Risk of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *Lancet* 1995; 345: 393-6

Sheldahl LC, Moon R. The Wnt (Wingless-Type) signaling pathway. In: Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, organizadores. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*. Oxford: Oxford University Press; 2004, p 272-78.

Stevenson RE. The genetic basis of human anomalies. In: Stevenson R, Hall JG. *Human Malformations and related anomalies*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 115-135.

Sthotard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009; 301(6):636-50.

Stolar CJH, Dilon PW. Congenital Diaphragmatic Hérnia and Eventration. In: O' Neill JA, Rowe MI, Jay L, Grosfeld JL, Frankalsrud EW, Coran AG, editors. Pediatric Surgery. St Louis: Mosby-Year Book; 1998.

Van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, Weler MM, Druschel CM, Roeleveld N . Maternal periconceptional illivit drug use and the risk of cengenital malformations. Epidemiol 2009 20(1): 60-6.

Vargas DS. A prestação jurisdicional brasileira frente ao aborto anencefálico. Trabalho de conclusão. Cruz Alta, 2004.

Vijnikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100(9):809-15

Wikipedia. Microarray. Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/microarray>. (Acessado em 23 de março de 2010).

Yang Q, Koury M, Olney R, Mulinari J. Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring? Teratology 1997; 8: 157-61.]

diagnóstico ultrassonográfico em relação à identificação de outros DFTN, bem como em relação à identificação de outras malformações. Por outro lado, a avaliação anatomopatológica detectou uma maior associação de malformações com a anencefalia, como demonstrado nos gráficos 3 e 4 respectivamente.

GRÁFICO 3: DCs identificados pela USG

Anencefalia x USG

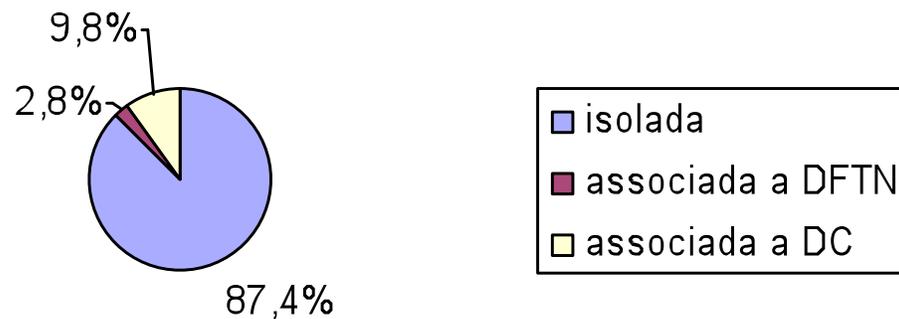
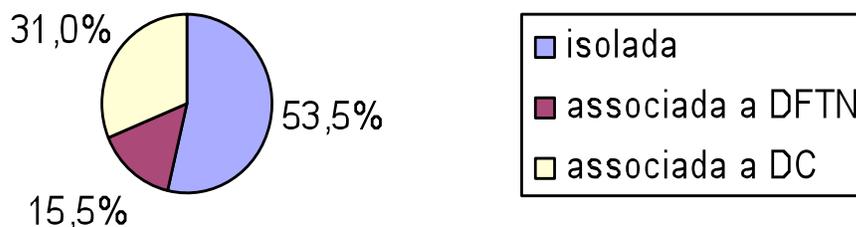


GRÁFICO 4: DCs identificados na necrópsia

Anencefalia x Necrópsia



Alguns defeitos congênitos são considerados anomalias menores, por ser compreendidos como variações do desenvolvimento normal, e só têm valor semiológico na medida em que podem servir como indícios para a pesquisa de outros DCs. Já malformações congênitas maiores referem-se ao desenvolvimento estruturalmente anormal de um órgão, parte de um órgão ou de regiões maiores do corpo, que resultam em comprometimento funcional significativo.

A seguir, listamos na tabela 4, os DCs associados à anencefalia com ou sem outro DFTN, detectadas na necropsia, considerando-se de forma individual a análise dos casos aonde encontrou-se: a ocorrência de artéria umbilical única (03 casos), cordão umbilical com 04 vasos (01 caso) e clinodactilia (09 casos). Os DCs decorrentes da presença de anencefalia como: hipoplasia pulmonar, hipoplasia de suprarenais, hiperplasia tímica, ausência de hipófise e hipoplasia genital não foram aqui considerados uma vez que são uma consequência da formação fetal, sem a coordenação do tecido cerebral.

Neste trabalho, as malformações maiores, encontradas com maior frequência em associação com a anencefalia na necropsia, foram: fenda-labial e/ou palatina, onfalocele, hérnia diafragmática e baço acessório.