UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA EM BELÉM-PARÁ NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2005 A MARÇO DE 2008.

ANDRÉ LUIS BORBA LIMA
FABIANA BARROS DE OLIVEIRA

Belém – Pará
2008

ANDRÉ LUIS BORBA LIMA
FABIANA BARROS DE OLIVEIRA

MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA EM BELÉM-PARÁ NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2005 A MARÇO DE 2008.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Beltrão Duarte

Belém – Pará
2008

ANDRÉ LUIS BORBA LIMA
FABIANA BARROS DE OLIVEIRA

MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA EM BELÉM-PARÁ NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2005 A MARÇO DE 2008.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

BANCA EXAMINADORA

_____
Regina Célia Beltrão Duarte (Orientadora)

_____
Nome / Instituição

_____
Nome / Instituição

Julgado em ____/____/_____

Conceito: _____

Agradeço a Deus pela oportunidade de ser médico.
Aos meus pais, familiares e amigos pela força para ultrapassar obstáculos.
À minha menina pela luz que ilumina meus dias.
Tudo isso fundamental para seguir nesta jornada.

André Luis Borba Lima

Agradeço a Deus pela oportunidade concedida.
Aos meus pais pelos sacrifícios inauditos e exemplo de vida.
Aos meus irmãos, "meninos", familiares e amigos pelo incentivo fundamental.
Ao André por toda felicidade que sua presença trouxe em minha vida.

Fabiana Barros de Oliveira

AGRADECIMENTOS

À Profa. Regina Célia Beltrão Duarte pela amizade e orientação, que foram valiosos pilares para o êxito deste trabalho e para nosso crescimento pessoal e profissional;

À Profa. Silvia Arias Bahia pelo desprendimento em nos ajudar sempre que preciso;

Aos funcionários do Departamento de Arquivos Médicos e Estatísticos do Hospital Universitário João de Barros Barreto e do Hospital Ofir Loyola por sempre estarem com um sorriso nos lábios;

Aos pacientes e seus responsáveis pela participação desinteressada e contribuição para o conhecimento científico;

À todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste.

"Não devemos desprezá-las com pensamentos vãos ou com palavras vãs como 'curiosidades' ou 'acasos'. Cada uma tem um significado; cada uma poderia tornar-se o começo de um excelente conhecimento, caso pudéssemos responder à pergunta – por que é tão rara, ou, sendo rara, por que aconteceu neste caso?"

James Paget, Lancet 2:1017, 1882

RESUMO

Introdução: As malformações do Sistema Nervoso Central (SNC) acometem 5 a 10 crianças para 1.000 nascidos vivos. A alta prevalência se deve ao fato do SNC ser afetado com maior freqüência que os demais órgãos, já que o seu desenvolvimento é complexo e prolongado, refletindo a alta morbimortalidade das crianças acometidas. **Objetivo:** Avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos das malformações do SNC, correlacionando com o padrão anatômico apresentado em crianças e adolescentes atendidos em dois hospitais de referência em Belém-Pará. **Casuística e Métodos:** Estudo observacional e transversal de malformações do SNC em 239 crianças e adolescentes atendidos no setor de neuropediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto e Hospital Ofir Loyola, Belém-Pará, no período de janeiro de 2005 a março de 2008. **Resultados:** O perfil dos pacientes foi de sexo masculino (61,1%), lactente (35,0%), sem história familiar positiva para malformação do SNC e/ou doença neuropsiquiátrica (66,9%). O grupo Malformações Associadas foi o mais prevalente (28,0%), sendo a principal doença a hidrocefalia (18,4%). As principais manifestações clínicas foram convulsões (64,9%), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (52,7%), déficit motor (39,3%), déficit de aprendizagem (25,5%) e déficit sensorial e sensitivo (4,2%). Observou-se em todos os grupos de distúrbio história de aborto anterior à gestação do paciente, correspondendo a 22,2% ($p = 0,0223$). Em quatro casos os pais eram consangüíneos. A maioria das mães (64,9%) realizou pré-natal. Observou-se que 6,1% das mães eram tabagistas ($p = 0,0135$); 7,9% ingeriram bebidas alcoólicas; 1,2% eram usuárias de drogas ilícitas; 20,1% utilizaram alguma medicação no período da gestação; 14,2% relataram doenças infecciosas e 31,0% apresentaram intercorrências pré-natais. Os neonatos apresentaram intercorrências natais e pós-natais em 9,2% e 18,8%, respectivamente. A via vaginal de parto foi realizada em 60,2% dos casos. A maioria dos neonatos nasceu a termo (85,2%) ($p = 0,0045$) e com peso médio ao nascimento de 2.903 gramas. A ressonância nuclear magnética de crânio foi o exame diagnóstico mais solicitado (73,2%) e o tratamento clínico foi o de maior freqüência (85,8%). **Conclusão:** As malformações congênitas ganharam grande repercussão no campo de saúde pública, gerando a necessidade de estudos mais abrangentes sobre esse tema, buscando definir melhor os fatores de risco e as repercussões clínicas dessas patologias, bem como procurar melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Malformação do Sistema Nervoso Central, perfil clínico e epidemiológico, pediatria.

ABSTRACT

Introduction: The Central Nervous System (CNS) affects 5-10 children per 1,000 newborns. The high prevalence is for the reason that CNS could be more affected than others organs because your long and complex development, which reflects an increased illness and mortality of that children. **Objective:** Assess the clinics and epidemiologic aspects of CNS malformations and comparing to the anatomical pattern which occur in children and teenagers taken care in two medical centers at Belém, Pará. **Methodology:** A study of 239 children and teenagers with CNS malformation diagnosed taken care in neuropediatrics clinic of *Hospital Universitário João de Barros Barreto* e *Hospital Ofir Loyola* in Belém, Pará, since January 2005 until March 2008. **Results:** The patients were male (61.1%), infant (35.0%), no CNS malformation or psychiatric disease familiar history (66.9%). The Associated Malformation was the most important like group (28.0%) and hydrocephalus as specified disease (18.4%) at study. The main sings and symptoms were seizures (64.9%), neuropsychomotor development delay (52.7%), motor deficit (39.3%), learning deficit (25.5%) and sensorial-sensibility deficit (4.2%). All the groups showed abortion report before the patient's pregnancy, that match 22.2% ($p = 0.0223$). The parents were consanguineous in four cases. Most of the mothers did prenatal (64.9%). It was observed that 6.1% smoked ($p = 0.0135$), 7.9% drank, 1.2% was addicted, 20.1% used some prohibited medicine in pregnancy, 14.2% reported infectious disease and 31.0% prenatal complications. The newborn did natal and postnatal complications in 9.2% and 18.8% of the cases, respectively. Vaginal way was done in 60.2%. Most of newborn born between 37-42 pregnancy weeks (82.2%) ($p = 0.0045$) and the weight average at born was about 2,903g. The skull magnetic resonance was requested in 73.2% and medicine's was prescribed in 85.8%. **Final Considerations:** The congenital malformation earn a big repercussion in public health getting multicenter study to search better risk factors, signs and symptoms as a intention to up grade the life quality of patients.

KEY-WORDS: Central Nervous System, clinics and epidemiologic pattern, pediatrics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 01 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o período embrionário, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....83

FIGURA 02 – Manifestações clínicas dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....86

FIGURA 03 – História familiar positiva para malformações do SNC e/ou doenças neuropsiquiátricas, segundo pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....89

FIGURA 04 – Gestação programada, desejada e aceita, segundo pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....90

FIGURA 05 – Realização de pré-natal durante a gestação dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....91

FIGURA 06 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o tipo de parto, dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....92

FIGURA 07 – Intercorrências natais e pós-natais dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....94

FIGURA 08 – Acompanhamento multiprofissional dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....95

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as doenças, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....84

TABELA 02 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o sexo, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....85

TABELA 03 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a faixa etária, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....85

TABELA 04 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as manifestações clínicas (déficit de aprendizagem, déficit sensorial-sensitivo e déficit motor), em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....86

TABELA 05 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as manifestações clínicas (convulsão, atraso DNPM e outras), em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....87

TABELA 06 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a faixa etária materna, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....87

TABELA 07 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a faixa etária paterna, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....88

TABELA 08 – Escolaridade dos pais de pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....88

TABELA 09 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a história gestacional anterior, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....89

TABELA 10 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo os hábitos maternos durante a gestação, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....90

TABELA 11 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo doença infecciosa na gestação, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....91

TABELA 12 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as intercorrências pré-natais, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....92

TABELA 13 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a idade gestacional, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....93

TABELA 14 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o peso ao nascimento, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....93

TABELA 15 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo os principais exames confirmatórios, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....94

TABELA 16 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o tipo de tratamento, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.....95

LISTA DE ABREVIATURAS

CMV – Citomegalovírus

DAME – Divisão ou Departamento de Arquivos Médicos e Estatísticos

DM – Deficiência Mental

DNPM – Desenvolvimento Neuropsicomotor

DTN – Defeito do Tubo Neural

DVP – Derivação Ventriculoperitoneal

EEG – Eletroencefalograma

ET – Esclerose Tuberosa

HIC – Hipertensão Intracraniana

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HOL – Hospital Ofir Loyola

HPC – Holoprosencefalia

HUJBB – Hospital Universitário João de Barros Barreto

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LIS – Lisencefalia

NF1 – Neurofibromatose Tipo I

NF2 – Neurofibromase Tipo II

NIH – *National Institutes of Health*

PMG – Polimicrogiria

RN – Recém-nascido(s)

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

SBH – Bandas Heterotópicas Subcorticais

SN – Sistema Nervoso

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia Computadorizada

USG – Ultra-sonografia

VHL – von Hippel-Lindau

VLDL – Ácidos Graxos de Cadeia muito Longa (do inglês, *very-long-chain fatty acid*)

α-FP – Alfa-fetoproteína

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....14
1.1 OBJETIVO GERAL.....16
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....16
2. REVISÃO DA LITERATURA.....18
2.1 EMBRIOGÊNESE.....18
2.1.1 Neurulação.....18
2.1.2 Diferenciação.....19
2.1.3 Proliferação Neuronal.....20
2.1.4 Migração Neuronal.....20
2.1.5 Organização.....21
2.1.6 Mielinização.....21
2.2 MALFORMAÇÕES SEGUNDO A EMBRIOGÊNESE.....21
2.2.1 Defeitos da Neurulação.....22
2.2.1.1 Anencefalia.....24
2.2.1.2 Encefalocele.....25
2.2.1.3 Espinha Bífida.....27
2.2.2 Defeitos da Diferenciação.....30
2.2.2.1 Malformação do Corpo Caloso.....30
2.2.2.2 Malformação do Septo Pelúcido.....31
2.2.2.3 Holoprosencefalia.....32
2.2.2.4 Malformações da Fossa Posterior.....34
2.2.3 Defeitos da Proliferação Neuronal.....40
2.2.3.1 Microcefalia.....40
2.2.3.2 Macroencefalia.....42
2.2.3.3 Facomatoses.....43
2.2.4 Defeitos da Migração Neuronal.....52
2.2.4.1 Disgenesias Focais Cerebrocorticais.....54
2.2.4.2 Esquizencefalia.....55
2.2.4.3 Heterotopias Neuronais.....57
2.2.4.4 Lisencefalia.....59
2.2.4.5 Paquigiria.....61

2.2.4.6 Polimicrogiria.....61
2.2.5 Defeitos da Organização.....63
2.2.6 Defeitos da Mielinização.....65
2.2.7 Outras Malformações.....66
2.2.7.1 Hidrocefalia.....66
2.2.7.2 Cranioestenose.....69
2.3 Efeitos Teratogênicos ao Sistema Nervoso Central.....70
2.3.1 Drogas.....71
2.3.1.1 Drogas Anticonvulsivantes.....71
2.3.1.2 Álcool.....73
2.3.1.3 Drogas Ilícitas.....73
2.3.1.4 Isotretinoína.....75
2.3.2 Infecções Materna.....75
2.3.3 Pesticida.....76
2.3.4 Radiação Ionizante.....76
3. Casuística e Método.....77
3.1 Desenho do Estudo.....77
3.2 População de Estudo.....77
3.2.1 Critérios de Inclusão.....77
3.2.2 Critérios de Exclusão.....78
3.3 Definições.....79
3.4 Coleta de Dados.....81
3.5 Análise dos Dados.....82
3.6 Aspectos Éticos.....82
4. Resultados.....83
5. Discussão.....96
6. Conclusão.....101
Referências.....103
Apêndices.....109
Anexos.....114

1. INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central (SNC) humano é um tecido bastante complexo, servindo ao organismo como um centro processador que o liga ao mundo externo (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1412).

As malformações do SNC apresentam alta prevalência, acometendo 5 a 10 crianças para 1.000 nascidos vivos (NORONHA et al, 2000, p. 890), já que há uma complexidade em sua história embriológica. Podem ser observadas anomalias decorrentes de alterações na morfogênese ou na histogênese do tecido cerebral (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 454).

As malformações, em geral, apresentam incidência variando entre 1,2 a 3,6% dos nascidos vivos, das quais cerca de 21% acometem o Sistema Nervoso (SN) (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 845).

Estimativas atuais sugerem que cerca de 1 a 2% da população possui algum tipo de alteração do desenvolvimento, o que reflete a importância do estudo da neuropatologia do desenvolvimento humano (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418).

Durante a vida intra-uterina, o SNC é afetado com maior freqüência que os demais órgãos devido o seu complexo e prolongado desenvolvimento, o que reflete a alta morbimortalidade das crianças acometidas (NORONHA et al, 2000, p. 890).

Essas malformações envolvem um elevado número de patologias, que têm como gênese, fatores que alterem os principais eventos que compõem a embriologia do SNC, sendo que, esses fatores devem obrigatoriamente anteceder o fim do desenvolvimento de cada etapa do processo (GHERPELLI, 2005, p. 417). Portanto, o padrão anatômico da malformação sugere o estágio de desenvolvimento do SNC no momento do insulto (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418).

Apesar da etiopatogenia das malformações do SNC ser em grande parte desconhecida, fatores ambientais e genéticos apresentam claramente certo papel nessas enfermidades e têm sido alvos constantes de pesquisas científicas na atualidade (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418).

Dentre as principais causas conhecidas incluem-se infecção intra-uterina, utilização de drogas e medicamentos, exposição às radiações ionizantes, isquemia intra-uterina e mutações cromossômicas (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2759; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 848; GHERPELLI, 2005, p. 417).

É sabido que fatores ambientais participam ativamente da patogênese das malformações do SNC e, portanto, passíveis de prevenção. Pesquisas recentes sugerem que a maioria dos casos de defeitos do tubo neural pode ser prevenida com uma adequada dieta durante o período de fechamento do tubo neural (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002, p. 177).

Segundo Barkovich e Kuzniecky (2005, p. 2759), a disfunção neurológica depende diretamente da dimensão da área do SNC acometido, sendo um achado freqüente a epilepsia.

A semiologia neuropediátrica deve ser vista de maneira complexa, já que na criança a doença causa não somente os efeitos diretos de uma lesão, como ocorrem no adulto, mas também pode interromper o processo evolutivo das funções neurológicas (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 72).

O diagnóstico pré-natal tem sido facilitado por novos métodos de imagem e testes de triagem com elevação dos níveis de alfa-fetoproteína (α-FP) no sangue materno (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418). A ultra-sonografia (USG) demonstra grande capacidade de detectar algumas dessas lesões a partir do segundo trimestre de gestação como a hidrocefalia, microcefalia e espinha bífida, por exemplo. Entretanto, as malformações são mais bem evidenciadas pela ressonância nuclear magnética (RNM) (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2759; CORRANDINI et al., 2003, p. 289).

Com o controle das infecções intra-uterinas e das afecções maternas durante a gestação, as malformações congênitas ganharam grande repercussão no campo de saúde pública, gerando a necessidade de estudos mais abrangentes sobre esse tema (NORONHA, 2000, p. 894).

O aumento da incidência das malformações devido ao avanço de técnicas diagnósticas pré e pós-natais associado à alta taxa de mortalidade perinatal, seqüelas físicas e mentais, o alto custo do tratamento e reabilitação do paciente e o grande impacto emocional do mesmo e dos seus familiares ditam a relevância do tema (CORRADINI et al., 2003, p. 281).

O melhor esclarecimento da epidemiologia das malformações do SNC pode elucidar o papel dos fatores ambientais e genéticos na sua etiologia, podendo levar às medidas preventivas de sucesso, ao diagnóstico precoce e controle das mesmas (MATUSHITA, 2005, p. 795).

Portanto, diante da relevância das malformações do SN e da existência de poucos estudos abrangentes sobre este tema, aliado à necessidade de se conhecer a realidade de nosso meio, este trabalho visa estudar os aspectos clínicos e epidemiológicos das malformações do SNC em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) e do Hospital Ofir Loyola (HOL), em Belém-Pará, no período de janeiro de 2005 a março de 2008, buscando delinear os aspectos importantes para um adequado reconhecimento e manejo destas doenças.

1.1. Objetivo Geral

Estudar os aspectos clínicos e epidemiológicos das malformações do Sistema Nervoso Central, correlacionando com o padrão anatômico apresentado em crianças e adolescentes atendidos em dois hospitais de referência em Belém-Pará no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

1.2. Objetivos Específicos

- Identificar e determinar a incidência de cada malformação do SNC na população estudada, bem como o período embrionário em que ocorreu o insulto;
- Identificar os aspectos demográficos, os antecedentes pessoais e familiares da população estudada;
- Identificar os principais sinais e sintomas apresentados pela população de estudo;
- Identificar a associação de síndromes com as malformações;

- Correlacionar as principais manifestações clínicas com as malformações apresentadas;
- Identificar os principais métodos diagnósticos que confirmaram o tipo de malformação;
- Identificar o tratamento instituído na população estudada e a assistência de outros profissionais de saúde.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O Sistema Nervoso se apresentará malformado ao nascimento devido injúrias ocorridas durante o período embrionário e fetal (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 843). O desenvolvimento normal do SNC ocorre em etapas distintas e subseqüentes, sendo, portanto, necessário o conhecimento das principais etapas e sua época de ocorrência para melhor entendimento sobre as malformações e suas particularidades (GHERPELLI, 2005, p. 417; VOLPE, 1995, p. 03).

2.1 EMBRIOGÊNESE

Todo sistema nervoso é derivado da placa neural (ectoderma), sendo que o SNC inteiro desenvolve-se a partir das paredes de um tubo formado em um estágio inicial da embriogênese (tubo neural). É este tubo que se transformará no sistema ventricular do adulto e no canal central da medula espinhal (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002, p. 175-177; MOORE; PERSAUD, 2000, p. 465).

Os principais eventos do desenvolvimento do SNC são neurulação, desenvolvimento prosencefálico, proliferação, migração, organização e mielinização (VOLPE, 1995, p. 03). As etapas de organização e mielinização podem ser afetadas mesmo após o nascimento (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854).

2.1.1 Neurulação

A neurulação é processo no qual a placa neural se transforma em tubo neural, ocorrendo precocemente, ao redor de 3 a 4 semanas após a fecundação. A primeira fusão da placa neural ocorre ao nível caudal da medula oblonga, sendo que o fechamento prossegue em direção cranial e caudal, que ocorre ao redor do 24º e 26º dia, respectivamente. Este processo

termina com o fechamento do neuróporo caudal e é denominado neurulação primária (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002, p. 177; GHERPELLI, 2005, p. 417-418).

Após a neurulação primária, começa a se formar, entre as porções finais do tubo neural e da notocorda, uma massa celular caudal que é a origem da medula espinhal distal à 2ª vértebra sacral (cone medular e *filum terminale*); esse processo é menos organizado e denomina-se neurulação secundária (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 760).

Os distúrbios dessa etapa resultarão em falha do fechamento apropriado do tubo neural, como por exemplo, anencefalia, encefalocele, mielomeningocele, *mielosquisis* e *craniosquisis totalis*; essas malformações podem ser acompanhadas por hidrocefalia, defeitos do esqueleto axial, pele, meninges e vasos (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002, p. 177; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 851; GHERPELLI, 2005, p. 417-418).

2.1.2 Diferenciação

A diferenciação é o processo em que as estruturas tornar-se-ão mais elaboradas e especializadas, ocorrendo por volta da 8ª e 12ª semana de formação do ovo. Essa etapa tem início com o desenvolvimento das vesículas primárias, que são três dilatações da região rostral do tubo neural, origem de todo o encéfalo (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002, p. 178). As três vesículas encefálicas primárias formam o encéfalo anterior (prosencéfalo), médio (mesencéfalo) e posterior (rombencéfalo). Posteriormente, o prosencéfalo se divide em telencéfalo (primórdios dos hemisférios cerebrais) e diencéfalo (origem do epitálamo, tálamo e hipotálamo) e; o encéfalo posterior se divide em metencéfalo (origem da ponte e cerebelo) e mielencéfalo (futuro bulbo). O mesencéfalo não se divide e o restante do tubo neural se transformará na medula espinhal (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 443-448; 465).

É nessa fase que ocorre a formação do corpo caloso, a maior das comissuras cerebrais e o responsável por unir áreas neocorticais. Posteriormente, o corpo caloso se distende e origina o septo pelúcido, que é uma fina placa de tecido cerebral. Além disso, os nervos ópticos se formam nesse momento a partir da parede evaginada do encéfalo anterior (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 454; 463).

As principais alterações que caracterizam essa fase são a holoprosencefalia e as malformações do corpo caloso, septo pelúcido e nervos ópticos (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854).

É importante ressaltar que é no final desse período que ocorre a formação do vérmis e tentório cerebelar, teto do quarto ventrículo e espaço subaracnóideo da cisterna magna. Portanto, as malformações da fossa posterior podem ser incluídas nesse grupo de patologias (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1216).

2.1.3 Proliferação Neuronal

A proliferação neuronal ocorre entre o 2º e o 4º mês do desenvolvimento intra-uterino (GHERPELLI, 2005, p. 417) caracterizada por proliferação neuronal e glial intensa (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 858).

Apesar de pouco se conhecer sobre essa etapa do desenvolvimento do SN, ela apresenta como distúrbios mais característicos a microcefalia e macroencefalia (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 858).

2.1.4 Migração Neuronal

A migração neuronal ocorre por volta do 3º e 5° mês de gestação (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854; GHERPELLI, 2005, p. 417) e caracteriza-se por uma máxima migração celular das zonas ventriculares e subventriculares para a superfície, seguindo os guias radias gliais. As colunas neuronais do córtex cerebral são formadas nessa etapa, sendo que os primeiros neurônios ocupam as posições mais profundas do córtex e, em seguida, os demais seguem para ocupar posições mais superficiais; processo denominado “padrão de dentro para fora” (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854; 860).

As malformações associadas a essa etapa são esquizencefalia, lisencefalia, paquigiria, polimicrogiria, heterotopias e disgenesias focais cerebrocorticais (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854; 860).

2.1.5 Organização

A etapa organizacional acontece do 5º mês de gestação estendendo-se após o nascimento e se caracteriza pelo alinhamento, orientação e formação de camadas dos neurônios corticais, bem como o crescimento neural com ramificações axonais e dendríticas, sinaptogênese, morte celular com eliminação seletiva de processos neuronais e de sinapses e, a proliferação e diferenciação da glia (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854).

2.1.6 Mielinização

A mielinização se processa principalmente no primeiro ano de vida extra-uterina, porém já se inicia no quarto mês de gestação. Esse processo pode se estender até o sétimo ano de vida a depender do grau de complexidade da área encefálica. É caracterizada pela proliferação, diferenciação e alinhamento oligodendrial, formando as bainhas de mielina (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 845).

2.2 MALFORMAÇÕES SEGUNDO A EMBRIOGÊNESE

A classificação das malformações do SN é uma questão ainda muito discutível dentro da comunidade científica, sendo incompletas as classificações baseadas na etiologia, clínica ou genética, visto que um único agente causador poderá produzir diversas anomalias a depender da fase do desenvolvimento acometido e; uma mesma anomalia poderá ser causada

por diversos agentes. Além disso, existe uma interação entre os fatores causais, o que dificulta a sistematização do estudo das malformações do SN (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 848-851).

Portanto, a descrição das malformações cerebrais segundo o período embrionário é a forma de sistematização mais utilizada atualmente, apesar de diferentes mecanismos, primários e/ou secundários, serem responsáveis pela gênese das doenças (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 851).

2.2.1 Defeitos da Neurulação

Os defeitos do tubo neural (DTN's) constituem um grupo complexo e heterogêneo de anomalias congênitas do SNC e, em conjunto, estas são as malformações mais comuns desse sistema. Todos são caracterizados por anormalidades que englobam alterações de tecido neural, ossos, meninges e/ou tecidos moles suprajacentes. Os DTN's resultam de defeitos estruturais que ocorrem em qualquer lugar ao longo do neuroeixo – do cérebro em desenvolvimento até o sacro – e, geralmente, promovem exposição de tecido neural ou por deficiência de fechamento ou por reabertura de uma região após fechamento bem sucedido (FREY; HAUSER, 2003, p. 04; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418; PADMANABHAN, 2006, p. 55).

A verdadeira magnitude dos DTN's se revela no impacto na qualidade de vida dos pacientes com essa malformação e dos seus familiares (BLANCO-MUNÕZ; LACASANÃ; BORJA-ABURTO, 2006, p. 210).

Há multifatores envolvidos na gênese desses distúrbios, englobando fatores genéticos e ambientais. A preponderância do sexo feminino, diferenças étnicas, consangüinidade dos pais, história familiar e concordância em gêmeos univitelinos são fatores que sugerem uma influência genética. Já a localização geográfica, classe social, época do ano e deficiências nutricionais são fatores que sugerem uma influência ambiental (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418; GHERPELLI, 2005, p. 420).

Segundo Nazer et al. (2001, p. 1168), o fechamento do tubo neural é dependente da função adequada da gonadotrofina coriônica humana e o feto feminino, por necessitar de maior quantidade desse hormônio, estaria mais suscetível a essas malformações.

A taxa de recorrência global de um DTN foi estimada em 4 a 5% em gestações subseqüentes, sendo a deficiência de folato durante as primeiras semanas de gestação um fator de risco possivelmente relacionado; portanto, é necessária uma prevenção primária através de uma suplementação deste nutriente antes da concepção e durante o primeiro trimestre de gestação (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418; GHERPELLI, 2005, p. 421).

Segundo Li et al. (2006, p. 44; 49-50), são fatores de risco para os DTN´s: baixo nível educacional materno; história prévia de gestações com malformações; história de febre no início da gestação; uso de anticonvulsivantes, sedativos, antibióticos, analgésicos e antipiréticos antes e durante o início da gestação; fumo passivo; consumo de vegetais em conserva e; residência em zona rural. Padmanabhan (2006, p. 61) inclui como fatores que aumentam a incidência dos DTN's os distúrbios maternos, tais como diabetes, hipotireoidismo, hipervitaminose A, fenilcetonúria e obesidade e; exposição à radiação, mercúrio orgânico, chumbo, pesticidas, agentes anestésicos, solventes orgânicos, tintas, talidomida, hormônios androgênicos e abuso de álcool durante a gestação.

Os DTN's, classicamente, segundo Frey e Hauser (2003, p. 04), são divididos em dois grandes grupos: defeitos que afetam as estruturas cranianas (anencefalia e encefalocele) e defeitos que envolvem estruturas espinhais (mielomeningocele). Além desses, existe ainda a craniorraquisquise total e a mielosquise, que correspondem à falha total no processo de fechamento e à falha no fechamento da porção caudal do tubo neural, respectivamente; ambas incompatíveis com a vida (abortos precoces e natimortos), devido a exposição do tecido neural, já que não há formação de coberturas ósseas nem cutâneas (GHERPELLI, 2005, p. 418).

Vale a pena citar que existem malformações esqueléticas a exemplo da 1) vertebralização do occipital, que decorre de uma parada no desenvolvimento embriológico, caracterizando-se por assimilação incompleta do esclérotomo cervical inferior à base do crânio; 2) occipitalização do atlas, no qual há fusão atlantooccipital; 3) subluxação congênita da apófise odontóide devido a defeitos da constituição óssea e dos ligamentos, permitindo o

deslocamento ósseo e, conseqüentemente, compressão cervicobulbar; 4) displasias occipitais de graus variados; 5) impressão basilar que consiste na protrusão, para o interior da fossa posterior, do contorno ósseo do forame magno e; 6) síndrome de Klippel-Feil, caracterizada pela malformação das vértebras cervicais, que podem estar fundidas ou em número reduzido. Essas patologias são pouco freqüentes e, a exemplo da vertebralização do occipital e da occipitalização do atlas, podem se apresentar somente através de hipertensão intracraniana (HIC) (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 853). As malformações da junção craniovertebral estão presentes em aproximadamente 1% dos neonatos; entretanto, as manifestações clínicas podem surgir apenas na vida adulta (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 398).

2.2.1.1 Anencefalia

O termo anencefalia (do grego, sem encéfalo), apesar de bastante utilizado, é errôneo, já que o encéfalo não está totalmente ausente (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 70).

Essa malformação congênita é decorrente da falha do fechamento da porção cranial do tubo neural, tendo como período limite para tal ocorrência o 24° ao 26º dia de gestação. O resultado é a ausência ou defeito na formação dos hemisférios cerebrais, bem como a ausência do desenvolvimento dos ossos do crânio, caracterizando uma criança com fácies aberrante (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 855; GHERPELLI, 2005, p. 418).

Há uma formação inadequada do prosencéfalo, permanecendo em seu lugar uma área cerebrovascular, isto é, uma massa de tecido conjuntivo vascular e esponjoso, colágeno, cistos, plexos coróides irregulares, glias, canais de sangue e hemorragias, sendo coberta por um saco epitelial (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 855). As estruturas da fossa posterior podem estar preservadas, porém os tratos descendentes relacionados com as estruturas comprometidas estão ausentes (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418).

A anencefalia apresenta prevalência variável e uma menor incidência em regiões como a América do Sul. Acomete principalmente a população branca e o sexo feminino. A sua etiologia permanece desconhecida, porém é sabido que múltiplos fatores podem estar envolvidos na patogênese, principalmente os ambientais; o fator genético é bem menos evidente (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 855).

Essa malformação resulta em abortos espontâneos ou mortalidade neonatal e é relativamente comum (GHERPELLI, 2005, p. 418). A criança nasce fora do termo e pode apresentar-se sem testa, nariz longo e aquilino, boca pequena, orelhas de baixa implantação, pescoço curto, base de crânio diminuída, globos oculares protuberantes, fenda palatina, anomalias das vértebras cervicais e, glândulas adrenais e hipofisária hipoplásicas. O recém-nascido (RN) apresenta quase todos os reflexos primitivos, além de responder a estímulos auditivos, vestibulares e dolorosos (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856).

Estudos mostram que mulheres com história de abortos espontâneos em gestações anteriores possuem um risco cerca de 4,5 vezes maior de ter uma criança com anencefalia. Vale ressaltar que o aborto espontâneo não é necessariamente a causa da anencefalia, podendo existir fatores associados aos dois eventos. Portanto, mulheres com história de perdas fetais devem fazer parte do grupo prioritário na prevenção dos DTN's (BLANCO-MUNÕZ; LACASANÃ; BORJA-ABURTO, 2006, p. 210).

O diagnóstico da anencefalia é realizado intra-útero através da USG ou da dosagem aumentada da α-FP no soro materno ou no líquido amniótico por volta do 2º trimestre da gestação. É achado freqüente o polidrâmnio durante a gravidez. Não há tratamento e o grande interesse no desenvolvimento e sobrevida dessas crianças consiste na possibilidade de serem doadores potenciais de órgãos (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; GHERPELLI, 2005, p. 418).

Essa patologia pode ser parte integrante de síndromes específicas como a síndrome de Meckel e algumas cromossomopatias (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856).

2.2.1.2 Encefalocele

A encefalocele, cuja patogenia ainda não é bem esclarecida, caracteriza-se por uma projeção de estruturas intracranianas (meninges, líquor e parte do encéfalo) através do crânio bífido (defeito no fechamento dos ossos da calota craniana) resultante de um defeito restrito da neurulação da porção anterior do tubo neural por volta do 25° dia de gestação (GHERPELLI, 2005, p. 418-419; MATUSHITA, 2005, p. 773; PIANETTI et al., 2002, p. 216).

O tecido neural que compõe a encefalocele apresenta uma estrutura neural típica da estrutura acometida, sendo conectada ao cérebro subjacente através de um pedículo de tecido neural (GHERPELLI, 2005, p. 418-419; MATUSHITA, 2005, p. 773).

As encefaloceles possuem freqüência de 10 a 20% de todos os disrafismos cranioespinhais; malformação, portanto, bem menos comum que a espinha bífida. A incidência varia de 1 por 5.000 – 10.000 nascimentos a depender da população estudada. Ocorre preferencialmente no sexo feminino se as lesões forem occipitais (lesões de melhor prognóstico) e no masculino se as lesões forem anteriores (PIANETTI et al., 2002, p. 216). Contudo, observa-se que a localização mais freqüentemente acometida é a região occipital (GHERPELLI, 2005, p. 419; ROWLAND et al., 2006, p. 918).

Classifica-se as encefaloceles de duas maneiras, a idealizada por Matson (valoriza a localização regional da malformação no crânio) e a proposta por Suwanwela (descreve topograficamente a lesão). A classificação de Matson é mais simples e divide as encefaloceles em occipital, parietal, frontal, nasofaríngea e nasal (PIANETTI et al., 2002, p. 216-217).

As encefaloceles quase sempre ocorrem na linha média, mantendo relação com as fontanelas e as suturas cranianas. Essa malformação caracteriza-se por possuir tamanho variado, ser recoberta por pele e se apresentar pediculada ou séssil; pode ocorrer a associação de hipertricose, hemangiomas, fontanela abaulada, hipertelorismo e defeitos oculares (PIANETTI et al., 2002, p. 217).

As crianças com encefalocele podem se apresentar assintomáticas ou sintomáticas quanto às manifestações neurológicas, dependendo da gravidade dessa malformação. As manifestações neurológicas podem se caracterizar por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), espasticidade, convulsões, amaurose e retardo mental (MATUSHITA, 2005, p. 776).

O diagnóstico da encefalocele ocorre principalmente no período perinatal através da ectoscopia na sala de parto ou USG fetal (MATUSHITA, 2005, p. 782; PIANETTI et al., 2002, p. 217). Contudo, a utilização de exames complementares é auxiliar no planejamento cirúrgico. A transiluminação avalia a relação líquido-tecido cerebral na lesão; a USG transfontanela avalia a presença de hidrocefalia ou outras malformações relacionadas; os raios-X de crânio mostram o defeito ósseo; a tomografia computadorizada (TC) de crânio permite identificar o defeito ósseo, hidrocefalia, outras malformações associadas e o melhor

acesso cirúrgico; a RNM de crânio estuda as alterações do parênquima cerebral e; o exame rinolaringológico identifica pequenas lesões na cavidade orofaríngea ou nasal (PIANETTI et al., 2002, p. 217).

A suspeita de encefalocele deve ocorrer sempre que uma criança apresentar meningites de repetição, disfagia, fístulas liquóricas, dificuldade respiratória e presença de massa em cavidade oral ou nasal durante exame de rotina, já que as lesões que ocorrem na base do crânio podem não ser identificadas nos primeiros anos de vida (PIANETTI et al., 2002, p. 217).

Essa malformação geralmente associa-se com microcefalia, hidrocefalia, agenesia do corpo caloso e hipoplasia do cerebelo (GHERPELLI, 2005, p. 418-419; PIANETTI et al., 2002, p. 217). A síndrome de Meckel está comumente associada a esta malformação, caracterizando-se por encefalocele occipital, microcefalia, microftalmia, fenda labial e palatina, polidactilia, rins policísticos, genitália ambígua e outras deformidades (VOLPE, 1995, p. 08).

O tratamento cirúrgico é o de escolha, excetuando-se os casos com grave lesão encefálica, microcefalia severa, infecção da lesão e meningite. A cirurgia consiste na exérese da lesão com reconstrução e síntese da pele e dura-máter; a hidrocefalia se associada deve ser corrigida através de derivação ventriculoperitoneal (DVP) após correção da encefalocele (PIANETTI et al., 2002, p. 218).

Já o prognóstico depende da extensão da lesão, quantidade de tecido cerebral herniado e existência ou não de outras malformações associadas (GHERPELLI, 2005, p. 419; PIANETTI et al., 2002, p. 218).

2.2.1.3 Espinha Bífida

A espinha bífida ou mielomeningocele é causada por um defeito restrito do fechamento de parte ou de toda a porção posterior do tubo neural, o que gera alterações internas e externas da raque, tecido subcutâneo, pele e ocasionalmente do SN. Ocorre principalmente em nível lombar, tendo como período limite de ocorrência dessa malformação

o 26º dia de gestação (CORRADINI et al., 2003, p. 289; GHERPELLI, 2005, p. 419; PIANETTI et al., 2002, p. 211). É a apresentação mais comum de DTN's em neonatos (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418) e uma das principais doenças congênitas responsáveis por paralisia motora de membros inferiores (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 759).

O tecido neural na mielomeningocele está deslocado dorsalmente e se projeta no interior do saco da meningocele, já que a região dorsal da placa neural apresenta-se com um maior comprometimento que a ventral. Além disso, a coluna vertebral subjacente é malformada e a pele que recobre o saco é composta por tecido friável, sendo comum a ruptura deste durante o parto com a exposição de tecido neural (GHERPELLI, 2005, p. 419).

A espinha bífida possui etiologia multifatorial com uma mistura de alterações genéticas e geoambientais ainda não esclarecidas. Sabe-se que essa malformação ocorre mais comumente no sexo feminino, na raça branca e nas classes sociais menos favorecidas. A sua prevalência varia de 0,5 a 4 casos por 1.000 nascidos vivos e a história familiar ocorre em aproximadamente 10% dos casos (PIANETTI et al., 2002, p. 211). Segundo Sbragia et al. (2004, p. 487), registraram-se 2,28 casos por 1.000 nascimentos no Programa de Genética Perinatal da Universidade Estadual de Campinas no período de 1982 a 2001.

A ingestão de ácido valpróico, fenobarbital ou carbamazepina na gestação; deficiência materna de ácido fólico, vitamina A e zinco; uso de contraceptivos orais e estimulantes da ovulação; diabetes materno; radiação e hipertermia; fungos presentes em alimentos e infecções virais são fatores que possivelmente contribuem para essa malformação (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 761; PIANETTI et al., 2002, p. 211).

O disrafismo espinhal pode ser um defeito ósseo assintomático ou com sintomas menos evidentes (espinha bífida oculta) ou uma severa anomalia com desorganização e achatamento da medula espinhal, bem como evaginação sobrejacente da meninge (mielomeningocele) (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418).

O quadro clínico oriundo desse tipo de malformação é resultante do comprometimento do controle espinhal da motricidade e sensibilidade das áreas abaixo da lesão, ocorrendo mais comumente na região lombossacra; pode haver ainda uma infecção sobreposta que se inicia a partir da pele delgada sobrejacente (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418;

GHERPELLI, 2005, p. 419). Segundo Sbragia et al. (2004, p. 489), cerca de 60% dos pacientes com mielomeningocele apresentam déficit do DNPM.

A espinha bífida oculta está freqüentemente associada a alterações cutâneas como manchas, angiomas, hipertricose, seio dérmico, apêndice caudal na linha média e lipoma subcutâneo (HENRIQUES et al., 2004, p. 703; PIANETTI et al., 2002, p. 214).

Observam-se, em geral, outras malformações associadas à mielomeningocele, tais como siringomielia e hidromielia, hérnias abdominais, palatosquise, luxação coxofemoral, cifoescoliose, pé torto, cardiopatias e malformações do trato geniturinário e intestinos (PIANETTI et al., 2002, p. 212). A malformação de Arnold-Chiari e a hidrocefalia são as mais freqüentes (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 759; 765; ULSENHEIMER et al., 2004, p. 965). Segundo Ulsenheimer et al. (2004, p. 964), agenesia de corpo caloso, colpocefalia, holoprosencefalia e defeitos do septo pelúcido também podem estar associados à mielomeningocele.

O diagnóstico pré-natal da espinha bífida é feito através da dosagem da α-FP (soro materno e líquido amniótico) e da acetilcolinesterase (líquido amniótico) e do USG que permite o acompanhamento da lesão durante a gestação assim como o planejamento obstétrico (indicação de parto cirúrgico). Após o nascimento, um exame físico minucioso da coluna vertebral, da motricidade e sensibilidade do esfíncter vesical e anal, medidas diárias do perímetro cefálico e avaliação ortopédica contribuem para o diagnóstico. Exames de imagem da coluna como a radiografia simples, TC e RNM devem ser realizados (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 766; PIANETTI et al., 2002, p. 212).

A hidrocefalia é uma complicação observada em 60 a 90% dos casos, sendo, portanto, a USG de crânio um exame auxiliar neste diagnóstico, devendo ser realizada em todo RN com mielomeningocele (GHERPELLI, 2005, p. 419).

O tratamento da mielomeningocele é cirúrgico e visa essencialmente realizar plásticas das meninges e da pele que recobre a malformação (GHERPELLI, 2005, p. 419) e seu emprego, na forma oculta, visa interromper as forças de pressão ou tração que ocasionam a progressiva destruição das vias motoras, sensitivas e viscerais. Associa-se ainda a correção da hidrocefalia através da DVP (VOLPE, 1995, p. 21).

A cirurgia deve ser realizada o mais precocemente possível após o diagnóstico que, em geral, é ao nascimento. Contudo, cirurgia precoce não significa melhor prognóstico funcional ou mais chances de reabilitação; significa menor incidência de infecção (PIANETTI et al., 2002, p. 213).

O prognóstico da mielomeningocele depende da localização, extensão da herniação e da presença de malformações associadas (CORRADINI et al., 2003, p. 289). A avaliação multidisciplinar é primordial e objetiva minimizar as complicações das diversas intercorrências sofridas por essas crianças e avaliar possíveis síndromes genéticas associadas (dentre as quais a trissomia do cromossomo 13 e 18). Além disso, o aconselhamento genético deve abranger todos os pais de crianças com essa malformação, informando o risco de recorrência, medidas de prevenção, recursos diagnósticos e de tratamento (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 759; 766).

As cirurgias fetais se mostram opções bastante atrativas para o futuro (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 770), oferecendo a possibilidade de diminuir as seqüelas da hidrocefalia e de melhorar a função motora dos membros inferiores (SBRAGIA et al., 2004, p. 487; WALSH; ADZICK, 2003, p. 198).

2.2.2 Defeitos da Diferenciação

2.2.2.1 Malformação do Corpo Caloso

As malformações do corpo caloso consistem em agenesia, hipogenesia (ou agenesia parcial), disgenesia, hipoplasia ou destruição. A exata incidência dessas malformações é desconhecida, porém estima-se que ocorre em 0,2 a 0,7% na população geral e em 3% dos pacientes com deficiência mental (DM) (GLENN, 2006, p. 10).

A agenesia do corpo caloso é uma anomalia relativamente comum com incidência estimada de 1 por 20.000 indivíduos e ocorre devido a inibição do desenvolvimento do sistema comissural do cérebro anterior parcial ou completamente, isto é, os feixes de

substância branca que levam projeções corticais de um hemisfério a outro estão danificados e adquirem uma orientação paralela à cisterna inter-hemisférica (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 858; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 226).

A etiologia dessa malformação permanece desconhecida, não havendo evidências de que seja herdada (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 459).

Os pacientes com esse tipo de malformação, *per se*, apresentam-se assintomáticos ou com apenas mínimas deficiências, estando o aparecimento de convulsões, manifestações motoras, oligofrenia, hidrocefalia e puberdade precoce relacionadas a outras malformações associadas como microcefalia e distúrbio da migração neuronal (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 858; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 226).

Os exames radiológicos de imagem confirmam o diagnóstico, mostrando ventrículos laterais com forma "em asa de morcego", dilatação dos trígonos e cornos posteriores (colpocefalia), arestas angulares, bordas medianas côncavas e separação marcada desses ventrículos e; extensão e dilatação dorsal do terceiro ventrículo. Além disso, podem-se observar feixes de substância branca orientados no sentido ântero-posterior, nas reconstituições dos cortes coronais (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 858; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419).

2.2.2.2 Malformação do Septo Pelúcido

O septo pelúcido é uma fina membrana que separa os dois ventrículos laterais. Essa desordem tem início em torno da 20ª semana de gestação e é caracterizada pela ausência exclusiva do septo pelúcido que não promove quadros neurológicos específicos. A clínica está associada a outras malformações concomitantes, principalmente distúrbios do prosencéfalo ou da neurulação. O paciente poderá apresentar atraso global no desenvolvimento com ou sem déficits motores (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 858; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 227).

2.2.2.3 Holoprosencefalia

A holoprosencefalia (HPC) é uma malformação complexa que ocorre durante o 21° ao 25° dia de gestação, resultante da falha total na clivagem do prosencéfalo sagitalmente em dois hemisférios; horizontalmente em bulbos olfatório e óptico e; transversalmente em telencéfalo e diencéfalo. A HPC é caracterizada por uma única estrutura ventricular e cerebral (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 225; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 42).

A prevalência estimada de HPC é de 5 a 12 por 100.000 nascimentos, com predominância do sexo feminino (proporção de 3 para 1) (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; KINSMAN; PLAWNER; HAHN, 2000, p. 127).

A etiologia da HPC é heterogênea, sendo encontrados na literatura diversos indicadores de uma gestação anormal como sangramento no primeiro trimestre; dieta com baixa caloria; fenilcetonúria; uso de drogas anti-epilépticas, sulfassalazina e ácido retinóico e; infecção materna por citomegalovírus (CMV). Contudo, a única influência ambiental confirmada foi com mães diabéticas (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; KINSMAN; PLAWNER; HAHN, 2000, p. 127; JOÓ et al., 2003, p. 162). Geneticamente, pode ser decorrente da trissomia do cromossomo 13, 18 e, mais raramente do 21; apesar de 75% dos casos apresentarem cariótipo normal (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 226).

Essa enfermidade pode sofrer gradações conforme o grau de severidade (alobar, semilobar e lobar) e se associa a vários graus de dismorfia facial com ciclopia, etmocefalia, cebocefalia e agenesia pré-maxilar. Pode apresentar também ausência do vômer, etmóide, osso lacrimal, porção média do esfenóide e do sistema de canais lacrimais; língua bífida, micro/aglossia; micro/astomia; hipo/aplasia das conchas nasais ou; polidactilia, sindactilia e pé torto. Malformações cardiovasculares e urogenitais, onfalocele e estenose anal podem ainda estar associadas (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; JOÓ et al., 2003, p. 161; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 42).

A HPC é sugerida, freqüentemente, quando há hipotelorismo, isto é, o neonato apresenta os olhos anormalmente próximos (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 460).

A HPC alobar é caracterizada por estrutura cerebral esférica com superfície cerebral com padrão giral, ausência dos bulbos e tratos olfatórios, hipoplasia dos nervos ópticos e ventrículo único por ausência de fissura inter-hemisférica e foice cerebral; os tálamos não estão separados e o aqueduto sai de um ventrículo comum. O tronco cerebral, cerebelo e medula são pequenos, mas com anatomia preservada. Com exceção dos nervos olfatórios, os demais pares cranianos estão presentes (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 226).

Na semilobar, a fissura inter-hemisférica e a foice estão formadas parcialmente, porém as regiões anteriores permanecem fundidas (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 226).

Os lobos estão normalmente fechados na HPC lobar e há hipoplasia dos cornos frontais dos ventrículos; o terceiro ventrículo e os ventrículos laterais são contínuos, mas separados pelos cornos temporal e occipital. A metade do corpo caloso está formada; a formação hipocampal apresenta-se normal; o neocórtex frontal está fundido além da linha média e; a fissura inter-hemisférica estende-se até a área frontal (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 226).

Clinicamente, os pacientes apresentam, além das dismorfias faciais, crises convulsivas, déficit de crescimento, episódios apnéicos, refluxo gastro-esofágico, constipação intestinal, diplegia espástica, hidrocefalia, picilotermia e atraso neuropsicomotor. Essas crianças são seres controlados essencialmente pelo tronco cerebral. Os pacientes com HPC lobar podem ter hipo/anosmia, trigonocefalia, retardo mental e lábio e/ou palato fendidos. Os com HPC semilobar apresentam geralmente DM severa e, raramente, conseguem ter algum grau de inteligência que os permitam viver em sociedade. Já os com HPC alobar apresentam DM severa e anemia com sobrevida média de 6 meses (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856-857; KINSMAN; PLAWNER; HAHN, 2000, p. 128).

Os pacientes com HPC podem sofrer de doenças endócrinas críticas como disfunção hipotalâmica e hipofisária, diabetes insipidus central, deficiência do hormônio do crescimento, hipocortisolismo e hipotireoidismo (KINSMAN; PLAWNER; HAHN, 2000, p. 128).

O risco de recorrência é alto em casos de famílias com HPC, por isso se faz necessário o aconselhamento genético dos pais e acompanhamento cuidadoso da gestação (KINSMAN; PLAWNER; HAHN, 2000, p. 128).

A sensibilidade da USG para diagnóstico intra-uterino é incerto, mas há diversos relatos de diagnóstico ultra-sonográfico das formas graves de HPC ainda no primeiro trimestre. O uso de imagens de RNM pré-natal pode ser útil para os casos de HPC lobar (KINSMAN; PLAWNER; HAHN, 2000, p. 128). O diagnóstico após o nascimento é realizado pelos sinais somatoscópicos, dismorfismos faciais e outras malformações associadas, além da utilização de TC, RNM e eletroencefalograma (EEC), principalmente na HPC lobar e semilobar (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 857; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1420).

O tratamento dos casos de HPC é apenas para o controle dos sintomas apresentados (WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 42).

2.2.2.4 Malformações da Fossa Posterior

As malformações da fossa posterior constituem um espectro de malformações do SNC que possuem repercussões importantes na infância, como hipotonia, microcefalia, hidrocefalia e atraso do desenvolvimento (NIESEN, 2002, p. 320).

Essas malformações são representadas pelas malformações císticas da fossa posterior, que são malformação de Dandy-Walker, hipoplasia do vérmis cerebelar, megacisterna magna e cisto de aracnóide (KOLLIAS; BALL; PRENGER, 1993, p. 1211) e malformação de Chiari e disgenesias pontinas, essas últimas bastante raras (NIESEN, 2002, p. 320).

2.2.2.4.1 Malformação de Chiari

A malformação de Chiari, primeiro descrita por Hans Chiari em 1891, caracteriza-se por herniação das amígdalas cerebelares através do forame magno com descida do tronco cerebral e/ou tração dos nervos cranianos. É a patologia mais comum da fossa posterior. Essa malformação classifica-se em quatro tipos, segundo o grau de prolapso. Os tipos III e IV são

lesões fatais, já que há herniação completa do cerebelo associada ao defeito do osso occipital e hipoplasia cerebelar, respectivamente (GÁLVEZ et al., 2002, p. 99).

A malformação de Chiari ocorre em ambos os sexos e, em geral, associa-se a outras malformações, principalmente ósseas. Acredita-se que decorra de uma hipoplasia primária da fossa posterior, o que leva à herniação cerebelar e do tronco cerebral (GÁLVEZ et al., 2002, p. 102).

2.2.2.4.1.1 Malformação de Chiari I

A malformação de Chiari I consiste numa ectopia das amígdalas cerebelares, que estão rebaixadas a cinco milímetros do forame magno, sendo freqüentemente incidental e assintomática. Quando as manifestações clínicas estão presentes, caracterizam-se por sintomas relativos à obstrução do líquido cefalorraquidiano (LCR) e compressão do bulbo que são passíveis de tratamento neurocirúrgico (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1420; GÁLVEZ et al., 2002, p. 99).

Essa malformação associa-se à siringomielia em 40 a 65% dos casos e à hidrocefalia em aproximadamente 7% (COPPA; KIM; MCGRAIL, 2006, p. 769). A siringomielia caracteriza-se por uma cavidade excêntrica na medula espinhal composta por LCR. Sugerem-se origem genética para a associação siringomielia e malformação de Chiari I (ROBENEK; KLOSKA; HUSSTEDT, 2006, p. 783-784).

2.2.2.4.1.2 Malformação de Chiari II

A malformação de Arnold-Chiari ou Chiari II é a causa mais comum de anomalia envolvendo o cerebelo e caracteriza-se por uma fossa posterior pequena e um alongamento caudal do cerebelo e da parte inferior do tronco cerebral através do forame magno. Essa malformação ocorre em um por 1.000 nascimentos (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; MOORE; PERSAUD, 2000, p. 461).

É comum a sua associação com mielomeningocele lombar e hidrocefalia, sendo os sintomas resultantes da disfunção do tronco cerebral, cerebelo e medula. Podem estar presentes ainda heterotopias de substância cinzenta, anomalias do corpo caloso, estenose de aqueduto, hidromielia, siringomielia, polimicrogiria, craniolacunia, deslocamento caudal do bulbo e malformação do teto mesencefálico (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1420; MATUSHITA, 2005, p. 800; MCLONE; DIAS, 2003, p. 541-542).

Clinicamente, a malformação de Arnold-Chiari gera disfunção da porção caudal do tronco cerebral e dos nervos cranianos, caracterizando-se como disfagia, estridor, regurgitação, paralisia das cordas vocais, nistagmo, opistótono, crises de cianose e apnéia, pneumonias de repetição, ataxia e alterações da marcha (MATUSHITA; PINTO, 2005, p. 765).

O tratamento consiste na resolução da hidrocefalia e mielomeningocele, além de descompressão cervical óssea quando necessário (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1420; MATUSHITA, 2005, p. 800).

O prognóstico depende do nível e extensão da mielomeningocele, bem como da presença e gravidade de anomalias cerebrais associadas (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1420; MATUSHITA, 2005, p. 800). A prevenção da mielomeningocele ou seu reparo precoce pode eliminar ou diminuir a gravidade da malformação de Arnold-Chiari (MCLONE; DIAS, 2003, p. 547).

2.2.2.4.2 Malformações Císticas da Fossa Posterior

O diagnóstico diferencial entre as malformações que cursam com formação cística na fossa posterior é difícil, entretanto essencial para o tratamento adequado e o aconselhamento genético. A difusão do exame de RNM tem sido de grande valia na elucidação diagnóstica (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1212).

Outra questão que envolve essas malformações é a diversidade de classificações encontradas na literatura (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1212).

2.2.2.4.2.1 Síndrome de Dandy-Walker

A síndrome de Dandy-Walker, protótipo das malformações císticas da fossa posterior, é caracterizada por uma fossa posterior alargada devido às obstruções dos forames de Luschka e Magendie, dilatação cística do quarto ventrículo e vérmis cerebelar ausente ou presente apenas na sua parte anterior. O cisto representa o quarto ventrículo expandido e sem teto, sendo revestido por epêndima contínuo às leptomeninges. A hidrocefalia é um sinal freqüente dessa síndrome. Além disso, as displasias dos núcleos do tronco cerebral estão comumente associadas (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 865; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1420).

A malformação de Dandy-Walker ocorre em 1 para 25.000 a 30.000 nascidos vivos. Não há predileção por sexo. Convulsão, déficit auditivo e visual, atraso do DNPM e alteração motora podem compor o quadro clínico dessa enfermidade (NIESEN, 2002, p. 320; 324). A hidrocefalia ocorre em mais de 80% dos casos (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1218).

A etiologia desta malformação não é conhecida, contudo fatores como infecções congênitas (rubéola, CMV e toxoplasmose) e uso de álcool na gestação podem estar envolvidos (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1218).

As malformações do SNC ocorrem em aproximadamente 70% dos pacientes, sendo a agenesia do corpo caloso e os defeitos de migração neuronal os principais exemplos. Anomalias sistêmicas, como malformações cardíacas e urinárias, podem estar presentes em 20 a 30% dos casos (VOLPE, 1995, p. 34-35). Segundo Kollias, Ball-Júnior e Prenger (1993, p. 1220), a malformação de Dandy-Walker pode estar associada à encefalocele ou mielomeningocele.

O diagnóstico é realizado através dos exames de imagem, principalmente RNM de crânio, e o tratamento consiste na correção da hidrocefalia através dos shunts e/ou excisão do quarto ventrículo alargado. Já o prognóstico depende das malformações do SNC associadas e do tratamento instituído (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1220).

2.2.2.4.2.2 Hipoplasia do Vérmis Cerebelar

A hipoplasia do vérmis cerebelar é comumente caracterizada por uma fossa posterior de tamanho normal, diversos graus de hipoplasia do vérmis cerebelar e espaço retrocerebelar proeminente e preenchido por LCR. É de classificação controversa e várias outras síndromes podem se associar a essa malformação, sendo de extrema importância o aconselhamento genético, já que essas patologias se relacionam à um prognóstico sombrio e possuem uma alta taxa de recorrência genética (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1223; 1230).

A síndrome de Joubert possui herança autossômica recessiva e é uma condição rara caracterizada por agenesia do vérmis cerebelar. Essa patologia manifesta-se já no período neonatal com hipotonia, ataxia, atraso neuropsicomotor e alterações dos movimentos oculares e da respiração. Acomete predominantemente o sexo masculino e tem um prognóstico sombrio (NIESEN, 2002, p. 325).

2.2.2.4.2.3 Megacisterna Magna

A megacisterna magna é uma malformação cística caracterizada por um aumento da cisterna magna secundário à hipoplasia ou atrofia cerebelar. A hipoplasia cerebelar não possui etiologia conhecida, podendo ser de caráter familiar ou esporádica. Já a atrofia pode estar relacionada ao uso materno de anticonvulsivantes (VOLPE, 1995, p. 36).

Essa malformação caracteriza-se por ser assintomática na maioria dos casos, porém podem ser observados hipotonia, tremores e macrocefalia não progressiva (VOLPE, 1995, p. 36).

Hidrocefalia e atraso do desenvolvimento podem ser observados; retardo mental pode estar presente quando há associação dessa malformação com agenesia de corpo caloso, cisto diencefálico ou holoprosencefalia (NIESEN, 2002, p. 324).

2.2.2.4.2.4 Cisto de Aracnóide

O cisto de aracnóide representa o terceiro principal grupo de malformações císticas da fossa posterior, atrás da síndrome de Dandy-Walker e da megacisterna magna (VOLPE, 1995, p. 36). Essa patologia caracteriza-se por ser uma cavidade cística de natureza benigna, contendo LCR e que muito comumente está em contato com o espaço subaracnóideo (GÓMEZ-ESCALONILLA et al., 2001, p. 306).

A apresentação clínica surge geralmente na infância tardia, caracterizando-se por uma massa na fossa posterior ou hidrocefalia (VOLPE, 1995, p. 36). Segundo Gómez-Escalonilla et al. (2001, p. 309), as principais manifestações clínicas são DM e crises epilépticas. O sexo masculino é o mais acometido (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1228).

Gómez-Escalonilla et al. (2001, p. 306) encontraram, em sua série de casos, a agenesia total ou parcial do corpo caloso, hipoplasia de cerebelo, polimicrogiria e esquizencefalia como malformações associadas aos cistos de aracnóide.

Essa malformação pode ser observada ainda intra-útero através da USG (GÓMEZ-ESCALONILLA et al., 2001, p. 309). A TC e a RNM de crânio seriadas mostram que o cisto cresce progressivamente por razões ainda desconhecidas. O tratamento consiste na ressecção cirúrgica ou na derivação cistoperitoneal (GÓMEZ-ESCALONILLA et al., 2001, p. 309; KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1228-1229).

2.2.2.4.3 Outras Anomalias do Cerebelo

Segundo Diament e Cypel (2005, p. 864-865), as anomalias do cerebelo podem ainda ser do tipo displásicas, tais como agiria, alogiria, poligiria, micro e macrogiria e; de natureza microscópica (alterações na citoarquitetura e presença de heterotopias). Os defeitos cerebelares encontrados mais freqüentemente são unilaterais.

A etiologia e patogênese dessas malformações permanecem pouco conhecidas (ENCHA-RAZAVI, 2003. p. 450).

2.2.3 Defeitos da Proliferação Neuronal

Apesar de ser um período pouco conhecido quanto às seqüelas de suas alterações, há descrito formas de defeitos da proliferação neuronal que levam a uma alteração no número (por diminuição, aumento ou proliferação anormal) e na função da população neuronal (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 858; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 230), sendo extremamente difícil definir a natureza e a severidade do dano por técnicas convencionais (VOLPE, 1995, p. 45).

A proliferação neuronal no cérebro ocorre por volta do 2° ao 4° mês de gestação, mas é possível que esse tempo se prolongue nas desordens com proliferação neuronal excessiva ou ocorra uma taxa aumentada do desenvolvimento cerebral mesmo que em um tempo apropriado (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 230; VOLPE, 1995, p. 50).

2.2.3.1 Microcefalia

A microcefalia constitui uma alteração da formação cerebral em que ocorre destruição ou redução da população neuronal, podendo ser primária, por herança autossômica recessiva, ou secundária aos agentes teratogênicos (álcool, radiação, distúrbios metabólicos) ou às infecções congênitas (principalmente as virais) (CORRADINI et al., 2003, p. 289). Está freqüentemente relacionada à síndrome alcoólica fetal e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419). A incidência de consangüinidade chega a 10% dos casos de microcefalia primária (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 859).

Há dois tipos de microcefalia, um decorrente da diminuição do número de unidades proliferativas e outro decorrente da diminuição do tamanho dessas unidades (VOLPE, 1995, p. 46).

A microcefalia radial é uma patologia rara que ocorre no segundo mês de gestação, na qual há diminuição do número das unidades proliferativas neuronais da camada germinativa

periventricular e redução do número de colunas neuronais corticais. Contudo, não há evidência de processo destrutivo e distúrbio na laminação cortical; a formação dos giros é normal. Os achados clínicos não são claros, já que essa patologia é extremamente rara. Os RN geralmente não chegam ao primeiro mês de vida. A diferença com anencefalia é baseada na presença de calota craniana e pele íntegras (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 230; VOLPE, 1995, p. 46).

A microcefalia vera é uma designação para um grupo heterogêneo de desordens que apresentam um tamanho cerebral pequeno devido redução da proliferação celular tardia. É representada por três grandes categoriais etiológicas: 1) familiar (heranças cromossomiais e genéticas); 2) teratogênica devido irradiação, infecção (CMV, HIV) e distúrbios metabólicos associados ao uso de álcool, cocaína, drogas anticonvulsivantes, hipervitaminose A ou hiperfenilalaninemia maternas e; 3) esporádicos (VOLPE, 1995, p. 48-49).

A apresentação clínica do protótipo autossômico recessivo é interessante, porque os RN não apresentam déficits neurológicos ou convulsões importantes, mas o desenvolvimento intelectual é severamente acometido (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 230; VOLPE, 1995, p. 48).

O diagnóstico pré-natal da microcefalia não é preciso, devendo ser confirmado com a medida do perímetro cefálico abaixo do percentil 10, associado aos outros parâmetros antropométricos acima desse percentil logo no pós-parto. É possível observar logo ao nascimento cabeça volumetricamente pequena, fontanelas de tamanho reduzido e fácies típica (fronte pequena, região occipital achatada com evidente desproporção craniofacial). A investigação de cada caso visa diagnosticar infecções congênitas ou outras malformações associadas, utilizando-se para tal, exames sorológicos, radiografias e USG de crânio, exame oftalmológico e análise do LCR (CORRADINI et al., 2003, p. 289; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 859).

O tratamento é realizado somente em determinadas infecções, como na toxoplasmose e herpes, evitando-se uma evolução da doença. Nos casos de microcefalia primária não há tratamento, sendo o prognóstico muito ruim, já que o paciente apresenta retardo mental, defeitos visuais, convulsões e alterações na coordenação motora (CORRADINI et al., 2003, p. 289).

2.2.3.2 Macroencefalia

A macroencefalia ou megalencefalia caracteriza-se por um cérebro de tamanho maior que a média populacional, de proporção e aspectos normais, sem edema ou hidrocefalia associados. É uma doença rara possivelmente associada a uma determinação genética, que ocasiona uma proliferação neural excessiva. A demonstração da ocorrência de um transtorno no desenvolvimento embrionário é evidenciada pela presença, em todos os casos, de alterações histológicas na forma de heterotopias (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 230).

Ocorre com maior freqüência no sexo masculino e, logo após o nascimento, já é notável um volume aumentado da cabeça (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860).

A macroencefalia pode ser divida anatomicamente em dois tipos: 1) cérebros com circunvoluções largas e com número normal e, corpo caloso e gânglios basais pequenos e; 2) cérebros com circunvoluções em dobro, corpo caloso pequeno, substância branca reduzida e córtex cerebral mais espesso, principalmente no lobo occipital (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860).

Almeida e Barros (1964 apud DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860) realizou um estudo com sete pacientes com diagnóstico em vida de megalencefalia. Esses pacientes foram divididos em dois grupos sem diferença estatística: 1) megalencefalia fisiológica, na qual não se observaram alterações cerebrais macro e microscópicas, as manifestações clínicas estavam ausentes e os indivíduos possuíam grau elevado de inteligência e; 2) megalencefalia patológica, na qual se observou alteração morfológica do cérebro e algum grau de comprometimento intelectual.

A macroencefalia cursa com pelo menos cinco grandes grupos de doenças: 1) macroencefalia isolada; 2) associada a distúrbio de crescimento; 3) síndrome neurocutânea; 4) desordens cromossomiais e; 5) macroencefalia unilateral (VOLPE, 1995, p. 50).

A clínica de vários tipos de macroencefalia varia de déficits neurológicos não evidentes, como na macroencefalia isolada, ou convulsões e atraso global do desenvolvimento, como na macroencefalia unilateral. Achados extra-neurais podem ser mais evidentes como na síndrome de Beckwith ou em determinadas síndromes neurocutâneas

(VOLPE, 1995, p. 50). Essa doença demonstra que o tamanho do cérebro e o rendimento de suas funções não estão relacionados diretamente (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860).

A macroencefalia isolada pode ser familiar ou esporádica. O tipo familiar pode ser tanto autossômico dominante quanto recessivo, sendo o primeiro mais comum (VOLPE, 1995, p. 50).

Na forma autossômica dominante da macrocefalia familiar, o perímetro cefálico já se encontra acima do percentil 90 ao nascimento em 50% dos casos e com crescimento contínuo em uma taxa relativamente rápida. Déficits neurológicos são raros e retardo mental pode estar presente em 10% dos casos. O diagnóstico desse tipo de macroencefalia pode ser feito a partir da 34ª semana de gestação em uma mãe com macrocefalia benigna. Os exames de imagem podem mostrar espaço subaracnóideo ou cisterna magna proeminentes, melhor diferenciados pela RNM (VOLPE, 1995, p. 50).

Os raros casos de macroencefalia familiar autossômica recessiva se caracterizam por retardo mental definitivo, déficits motores e epilepsia (VOLPE, 1995, p. 51).

O principal diagnóstico diferencial da macroencefalia se faz com a hidrocefalia através da transiluminação e exames neuroradiológicos (radiografia simples e TC) (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860).

2.2.3.3 Facomatose

As facomatoses ou síndromes neurocutâneas estão associadas com a proliferação celular excessiva do SNC (VOLPE, 1995, p. 51), sendo caracterizadas como distúrbios congênitos de caráter hereditário autossômico dominante, com aparecimento de lesões displásicas e neoplásicas que acometem todo o corpo; há envolvimento especial do SN e pele. Alguns pacientes podem apresentar DM e convulsões (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2761-2762; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1481).

Entre as diversas síndromes desse grupo, as mais importantes são neurofibromatose tipo I e II, esclerose tuberosa e síndromes de Sturge-Weber, Louis-Bar e von Hippel-Lindau

(BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2761-2762; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1481).

2.2.3.3.1 Neurofibromatose

A neurofibromatose é a mais freqüente das facomatoses e apresenta grande variabilidade fenotípica (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 641). A principal anomalia proliferativa envolve a glia, particularmente os astrócitos (VOLPE, 1995, p. 51).

Aproximadamente 40% dos neonatos apresentam mais de cinco manchas café-com-leite de mais de 5 milímetros ao nascimento e 20 a 40% dessas crianças apresentam macroencefalia, usualmente após o período neonatal (VOLPE, 1995, p. 51; WEBER; MONTANDON; ROBSON, 2000, p. 1083).

A neurofibromina normalmente age como supressor de proto-oncogenes e, quando inativa pela mutação, pode conduzir a anormalidades proliferativas (VOLPE, 1995, p. 51; WEBER; MONTANDON; ROBSON, 2000, p. 1083).

2.2.3.3.1.1 Neurofibromatose Tipo I

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) foi descrita por Frederick von Recklinghausen e é um dos distúrbios genéticos mais comuns (freqüência de 1 para 3.000 indivíduos). Essa afecção apresenta caráter autossômico dominante com penetrância virtual de 100% até o quinto ano de vida, atingindo ambos os sexos e todas as raças (AL-OTIBI; RUTKA, 2006, p. 01; CASTRO, 2002, p. 662; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 332).

Há uma alteração no desenvolvimento embrionário da crista neural devido uma mutação no cromossomo 17q11.2 (AL-OTIBI; RUTKA, 2006, p. 01; CASTRO, 2002, p. 662).

A NF1 é um distúrbio diagnosticado, segundo o *National Institutes of Health* (NIH), pela presença de pelo menos dois dos sete achados: 1) seis ou mais manchas café-com-leite maiores que 5 milímetros em pré-puberes e maiores que 15 nos pós-púberes; 2) sardas na região inguinal ou axilar; 3) glioma de nervo óptico; 4) dois ou mais neurofibromas ou um neuroma plexiforme; 5) displasia do osso esfenóide ou adelgaçamento do córtex de ossos longos com ou sem pseudo-artrose; 6) dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas de íris) e; 7) parentes de primeiro grau com diagnóstico de NF1. Esses achados devem ser investigados através de exames oftalmológicos, imagens de RNM e radiografia de ossos anuais, além do minucioso exame físico (AL-OTIBI; RUTKA, 2006, p. 02; CASTRO, 2002, p. 663).

Os neurofibromas observados na NF1 são usualmente localizados ou plexiformes; este último mais específico e mais característico da doença. Há nesses pacientes uma propensão para os neurofibromas plexiformes sofrerem degenerações malignas ou ocorrer o aparecimento de tumores malignos da bainha de nervo periférico em uma taxa de 2 a 6% dos casos (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 644; WEBER; MONTANDON; ROBSON, 2000, p. 1083-1084).

As manifestações neurológicas incluem sintomas pelo efeito de massa provocado pelo crescimento do neurofibroma no sistema nervoso periférico e tumores do SNC localizados na via óptica, córtex cerebral, gânglios basais, cerebelo, tronco cerebral ou região da glândula pineal; displasias meníngeas como meningoceles, cistos de aracnóide e ectasias durais; DM; hidrocefalia por estenose do aqueduto de Sylvius; demência com ou sem sintomas autísticos; megaencefalia, principalmente nas meninas e; epilepsia (AL-OTIBI; RUTKA, 2006, p. 02-03).

Observa-se ainda incidência de 45 a 70% de deficiência escolar devido atraso na linguagem, dificuldade no aprendizado da escrita e leitura, distúrbio no comportamento, desatenção e hiperatividade. Estes déficits foram demonstrados por pesquisas recentes, tendo uma relação com a falta de ativação dos astrócitos cerebrais pela neurofibromina, diminuição das conexões sinápticas de consolidação de memória, presença de megalencefalia, epilepsia e distúrbio genético grosseiro herdado da mãe (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 644-645).

A evolução da doença é variável, visto que alguns indivíduos podem ser assintomáticos e outros podem desenvolver uma doença progressiva com lesões desfigurantes, deformidades espinhais, amaurose, paralisia e síndrome de secção medular transversa por

compressão medular (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1481; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 332).

O tratamento mais eficaz nos tumores é a exérese total, principalmente em crianças menores de 6 anos que apresentam crescimento tumoral rápido. O principal objetivo do tratamento dos tumores da via óptica é prevenir a perda visual. Os tumores malignos podem ter um seguimento com radiação e quimioterapia para evitar recidivas (AL-OTIBI; RUTKA, 2006, p. 03; FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 644).

O aconselhamento genético é importante naqueles pacientes que desejam filhos, pois a chance do filho nascer com NF1 é de 50% (CASTRO, 2002, p. 663).

2.2.3.3.1.2 Neurofibromatose Tipo II

A neurofibromatose tipo 2 (NF2) é um distúrbio pelo menos cem vezes menos freqüente que a NF1 (1 para 50.000 indivíduos) e se caracteriza por uma variedade de tumores, tais como schwannomas bilaterais do nervo vestíbulo-coclear, meningiomas múltiplos e gliomas (ependimomas da medula, principalmente). Esses pacientes também podem apresentar lesões não neoplásicas que incluem schwannose, meningoangiomatose e hamartia glial (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1481; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 332).

O gene da NF2 localizado no cromossomo 22q11-q13.1 codifica uma proteína denominada merlina (schwanomina) que tem a função de regular a matriz celular e de supressão tumoral. A perda dessa função ocorrida pela mutação é o principal evento na gênese do schwanoma, que está presente em 90% dos pacientes com NF2 (WEBER; MONTANDON; ROBSON, 2000, p. 1078; 1081).

As manifestações cínicas ocorrem mais comumente nos pacientes do sexo feminino durante a adolescência, o que sugere uma provável relação hormonal na proliferação anormal das células de Schwann (CASTRO, 2002, p. 663; FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 646).

As manchas café-com-leite estão em número mais reduzido, bordas irregulares e mais pálidas que na NF1. As manifestações neurológicas dependem principalmente da presença do tumor acústico bilateral determinando hipoacusia unilateral ou bilateral progressiva, zumbido e distúrbios do equilíbrio (CASTRO, 2002, p. 663; FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 646-647).

A NF2 é diagnosticada por pelo menos um critério proposto pelo NIH. O primeiro critério se refere à presença de imagem de massa tumoral bilateral do VIII par craniano. Já o segundo critério é o achado de parente de primeiro grau com NF2 associado à 1) um dos achados: neurofibroma plexiforme, tumor unilateral do VIII par craniano ou meningiomas múltiplos ou 2) dois dos achados: neurofibroma, glioma, meningioma, schwanoma, opacidade lenticular juvenil e/ou imagem suspeita de massa tumoral raquidiana ou intracraniana (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 642).

O melhor exame de neuroimagem é a RNM. O tratamento de escolha é o uso de anticonvulsivantes e a cirurgia quando há perda auditiva progressiva ou sinais de HIC (CASTRO, 2002, p. 664; FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 647).

Sabe-se que, apesar de 50% das pessoas portadoras de NF2 desenvolverem o distúrbio por uma alteração genética nova (sem história familiar positiva), metade da prole desses pacientes pode ser acometida. Portanto, faz-se necessário o aconselhamento genético e o acompanhamento anual dessa população (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 649).

2.2.3.3.2 Esclerose Tuberosa

A esclerose tuberosa (ET) é uma síndrome neurocutânea complexa que apresenta como principal substrato a proliferação glial e neuronal devido disfunção no gene do cromossomo 9q34 (complexo ET1) ou 16p13.3 (complexo ET2) com expressividade variável e alta penetrância com incidência de 1 para 10.000 indivíduos (BUSTAMANTE, 2002, p. 65; VOLPE, 1995, p. 51).

O principal achado cutâneo desses pacientes é a presença de máculas despigmentadas em forma de folha ou de ponta de lança localizadas no tronco e/ou membros e medindo entre

0,5 e 3 centímetros de diâmetro, presentes geralmente desde o nascimento (VOLPE, 1995, p. 51; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 342).

Encontram-se, não raramente, nódulos em forma de amora na papila ou em outras partes da retina; tumores intracardíacos (rabdomiomas) que podem explicar o achado neurológico compatível com embolia cerebral em alguns casos; adenomas sebáceos em 80% dos pacientes ao redor dos 5 e 7 anos; tumores ou cistos renais (angiomiolipomas); pólipos, angiomas e fibrolipomas intestinais; cistos e fibrose intersticial pulmonar e; hamartomas subependimais dos ventrículos cerebrais, levando à hidrocefalia obstrutiva e tendência ocasional de malignização ou calcificação (VOLPE, 1995, p. 51; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 342). No cérebro, encontra-se também uma anomalia patognomônica, os nódulos tuberoescleróticos, que são o alargamento e endurecimento de algumas circunvoluções (CASTRO, 2002, p. 664).

As manifestações neurológicas são DM em 70% dos casos, podendo ser progressiva e iniciar após os 8 anos de idade e; sintomas psicóticos, atitude de autismo e alterações neurológicas focais decorrentes de lesões vasculares. Epilepsia de difícil controle ocorre em mais de 90% dos casos e é um dos principais fatores para deterioração mental (CASTRO, 2002, p. 665).

No lactente, a epilepsia se apresenta na forma de espasmos infantis com ou sem hipsarritimia no EEG, sendo de pior prognóstico quando mais cedo se manifestar (CASTRO, 2002, p. 665).

O diagnóstico é firmado com dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores propostos pela Conferência sobre Complexo Esclerose Tuberosa de 1998 (BUSTAMANTE, 2002, p. 66).

Os critérios maiores são angiofibromas faciais ou placas fibrosadas, fibromas periungueais ou ungueais não traumáticos, três ou mais máculas hipomelanóticas, placas de chagrém (*nevus* de tecido conjuntivo), hamartomas retinianos nodulares múltiplos, túberes corticais, nódulos subependimários, astrocitoma subependimário de células gigantes, rabdomioma cardíaco único ou múltiplo, linfangiomatose e angiomiolipoma renal (BUSTAMANTE, 2002, p. 66).

Já os critérios menores são representados por manchas múltiplas na dentina, pólipos hamartomatosos retais, cistos ósseos, três ou mais linhas de migração radial na substância branca do SNC, fibromas gengivais, hamartomas não retais, placas retinianas acromáticas, lesões cutâneas em confete e cistos renais múltiplos (BUSTAMANTE, 2002, p. 66).

A TC e a USG de crânio podem ser úteis no diagnóstico precoce, mas a RNM mostra-se mais valiosa para crianças maiores por identificar os túberes corticais. Pode se utilizar ainda a lâmpada de Wood para observar manchas em pacientes de pele clara; fundoscopia para investigação de facomas de retina e; USG cardíaca, abdominal e renal (VOLPE, 1995, p. 52; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 342).

O diagnóstico intra-útero pode ser realizado através da análise do DNA para identificação dos cromossomos envolvidos na doença, porém ainda não é um método disponível em larga escala (BUSTAMANTE, 2002, p. 65).

Não há cura para essa patologia. O tratamento é sintomático com uso de anticonvulsivantes para o controle das convulsões; cirúrgico nos casos de tumores sintomáticos e; eletrocoagulação nas lesões faciais (CASTRO, 2002, p. 666; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1482).

O aconselhamento genético deve ser prioridade para os pacientes de formas frustras, pois seus filhos poderão apresentar a doença. Portanto, os pais de crianças portadoras devem ser investigados do ponto de vista dermatológico, nefrológico, cardiológico e neurológico (CASTRO, 2002, p. 666). Cada filho de portador de esclerose tuberosa tem a probabilidade de 50% de ser afetado e sofrer o fenômeno de antecipação, isto é, apresentar alterações multissistêmicas típicas com intensidade muito maior do que a dos seus genitores (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 649).

2.2.3.3.3 Síndrome de Sturge-Weber

A síndrome de Sturge-Weber é representada por uma anormalidade proliferativa dos vasos leptomeníngeos e se caracteriza por nevo hemangiomatoso simples de face de cor vinhosa. O nevo possui predileção pelo território do nervo trigêmeo e se associa a um

angioma na leptomeninge e coróide. Não existe predisposição familiar e a incidência é de 1 para 230.000 indivíduos (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 654; VOLPE, 1995, p. 51; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 356).

À tríade clássica da doença (angioma facial, calcificações corticais e crises epilépticas) se associam DM, estrabismo, atrofia óptica, hemianopsia homônima, glaucoma, heterocromia irídica, coloboma da íris, bufoftalmo e hemangiomas principalmente em língua e gengivas (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 655).

A incidência de glaucoma e crises convulsivas nos pacientes que apresentam o angioma facial em vinho do porto é de 6% nas lesões unilaterais e 24% nos pacientes que apresentam a mancha bilateralmente na face (VOLPE, 1995, p. 51).

A identificação de lesões intracranianas em crianças é difícil, sendo as calcificações intracranianas evidenciadas esporadicamente em neonatos através de TC. A calcificação geralmente aparece após o sexto mês de vida (VOLPE, 1995, p. 51).

As imagens de RNM são úteis no primeiro ano de vida e os principais achados são alterações corticais e na substância branca secundários a angiomatoses leptomeníngeas, alterações angiomatosas do calvarium e congestão atípica das veias cerebrais profundas, melhor identificadas depois de injetado meio de contraste gadolínio (VOLPE, 1995, p. 51).

Crianças com doença cerebral bilateral têm prognóstico ruim, sendo que apenas 8% apresentam algum desenvolvimento intelectual. Enquanto que, as crianças com lesão unilateral apresentam freqüência de 45% de desenvolvimento intelectual adequado (VOLPE, 1995, p. 51).

O tratamento para as convulsões é, além de drogas anticonvulsivantes, cirúrgico para os casos com lesões intracranianas extensas, DM progressiva e alterações psiquiátricas (CASTRO, 2002, p. 667; FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 655; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 256).

Para o glaucoma, utiliza-se a combinação de medicação tópica e criocoagulação do corpo ciliar e terapia com laser de argônio com finalidade estética (CASTRO, 2002, p. 667; FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 655).

2.2.3.3.4 Síndrome de von Hippel-Lindau

A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) tem freqüência de 1 para 30.000-40.000 e é composta pela associação de hemangioblastomas capilares nos hemisférios cerebelares (tumor de Lindau) e hemangioblastoma retiniano (tumor de von Hippel). Pode se observar ainda outros hemangioblastomas de tronco cerebral e medula, além de cistos comprometendo outros órgãos como pâncreas, fígado, rins e epidídimo e adenomas hepáticos, renais e adrenais (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 657; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1482).

A síndrome ocorre por uma herança autossômica dominante causada pela deleção ou mutação do gene supressor tumoral localizado no cromossomo 3p25-26, responsável por codificar a proteína pVHL que exerce um papel na regulação da função celular (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1482).

A clínica é decorrente da presença do tumor no cerebelo (ataxia cerebelar global e sinais de HIC) ou na retina (inflamação retiniana, dor ocular, deslocamento de retina, uveíte, catarata e glaucoma) com início entre 18 e 50 anos de idade. As tumorações viscerais são assintomáticas, com exceção do tumor de adrenal, que vai levar ao quadro de feocromocitoma em 70% dos casos e determinar a classificação das famílias (VHL1 quando não há feocromocitoma e VHL2, quando este presente) (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 657-659).

O diagnóstico é feito pela história familiar positiva e a presença de hemangioblastoma único retiniano ou cerebelar. Os exames laboratoriais podem apresentar policitemia e eritrocitose, que retornam aos valores de referência após ressecção do tumor (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 657; 659).

Após o diagnóstico, o acompanhamento por neuroimagem permite a identificação de novos tumores assintomáticos em 75% dos casos (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 657; 659).

O tratamento é direcionado para as neoplasias sintomáticas, incluindo ressecção cirúrgica para os tumores cerebelares e a laser para os retinianos (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1482).

O prognóstico da doença não é animador e as políticas de prevenção devem ser voltadas para os familiares das pessoas afetadas com aconselhamento genético e rastreamento periódico com exames de imagens (FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 659).

2.2.3.3.5 Síndrome de Louis-Bar

A síndrome de Louis-Bar ou ataxia-telangiectásica é uma doença hereditária autossômica recessiva com 3 a 5% dos casos apresentando aberrações estruturais do cromossomo 14. Nessa síndrome há alteração neurológica progressiva, principalmente no cerebelo, devido disfunção e rarefação das células de Purkinge e, posterior surgimento de tecido cicatricial glial (CASTRO, 2002, p. 667; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 524).

É caracterizada por ataxia cerebelar, telangectasias ocular e cutânea e imunodeficiência – tríade da doença. Baixa estatura, distúrbio da maturação sexual e outras anormalidades endócrinas e distrofia podem estar associados (CASTRO, 2002, p. 667; WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 524).

O diagnóstico é firmado pela clínica, neuroimagem mostrando atrofia cerebelar mais intensa na região verminiana e laboratório que poderá apresentar linfopenia, deficiência de IgA e IgE e aumento dos níveis de α-FP (WIEDEMANN; KUNZE; DIBBERN, 1992, p. 524).

O tratamento é de suporte, compreendendo fisioterapia, antibióticos e quimioterapia (CASTRO, 2002, p. 667; FERREIRA; DIAMENT, 2005, p. 655).

2.2.4 Defeitos da Migração Neuronal

Nesse período observa-se a migração de milhões de células da matriz germinativa para a superfície, principalmente entre o 3° e o 5° mês de gestação, quando poderão acontecer as

anomalias típicas dessa fase por se tratar de um processo complexo (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419).

A migração neuronal ocorre por dois mecanismos distintos, a via radial e a tangencial. A via radial foi extensivamente estudada (postulada por Ramon e Cajal na década de 1890 e delineada experimentalmente nas décadas de 1960 e 1970) e explicada pela migração ortogonal dos neurônios das zonas proliferativas para a superfície cerebral ao longo da orientação das fibras gliais (NADARAJAH; PARNAVELAS, 2002, p. 423; PILZ; STOODLEY; GOLDEN, 2002, p. 01).

A descoberta de interneurônios corticais, como os interneurônios GABAérgicos, seguindo a via tangencial de migração neuronal foi feito há pelo menos 10 anos, estando em fase inicial o entendimento do envolvimento dessa via de migração com o desenvolvimento do SNC (NADARAJAH; PARNAVELAS, 2002, p. 431; PILZ; STOODLEY; GOLDEN, 2002, p. 04).

Há, nessa fase do desenvolvimento, uma delicada interação entre os neurônios que estão migrando através de moléculas difusíveis, as vias de sinalização intracelular e a população celular na superfície do córtex em desenvolvimento (células de Cajal-Retzius) (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419; NADARAJAH; PARNAVELAS, 2002, p. 424).

Identificaram-se, como base para diversas alterações da migração neuronal, mutações nos genes que codificam as proteínas envolvidas nessas interações, tais como o fator de transcrição Pax6 (fator intrínseco crítico para número, morfologia, função e ciclo celular da glia radial) e a participação importante do glutamato, GABA e fatores de crescimento no processo de migração neuronal (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 860; FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419; NADARAJAH; PARNAVELAS, 2002, p. 424).

As desordens da migração neuronal em ordem decrescente de severidade são esquizencefalia, lisencefalia, paquigiria, polimicrogiria, heterotopias e disgenesias focais cerebrocorticais. Agenesia de corpo caloso, anormalidades do septo pelúcido e colpocefalia podem acompanhar essas afecções (VOLPE, 1995, p. 59; 68).

A lisencefalia e a heterotopia nodular periventricular são claramente representantes dos defeitos de migração. Contudo, malformações como a polimicrogiria necessitam que sua patogênese seja elucidada (PILZ; STOODLEY; GOLDEN, 2002, p. 04).

2.2.4.1 Disgenesias Focais Cerebrocorticais

As disgenesias focais cerebrocorticais ou displasias corticais começaram a ser descritas a partir da análise anatomopatológica ou imagem de RNM de crânio de pacientes com DM que apresentavam microdisgenesias cerebrocorticais ou displasia cortical difusa. Porém essas alterações podem ser encontradas em até 26% de cérebros normais autopsiados (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 863).

As displasias corticais apresentam uma incidência de 12 a 40% em vários estudos cirúrgicos de epilepsia, sendo a focal o achado neuropatológico mais encontrado (RICKERT, 2006, p. 821).

A disgenesia focal cerebrocortical é uma desordem esporádica não sendo identificada concordância em gêmeos monozigóticos. Contudo, sabe-se que insultos ambientais como exposição à radiação ionizante e infecção intra-uterina estão implicados na gênese da patologia (RICKERT, 2006, p. 821).

As mutações quanto ao tipo de células que constituem a displasia são a característica principal da displasia, podendo apresentar neurônios dismórficos, células em balão (presentes em dois terços dos casos) e células com fenótipo intermediário. As células em balão da displasia focal cortical sugerem um distúrbio associado à diferenciação celular, entre a linhagem glial e neuroblástica, e são indistinguíveis das células que caracterizam a esclerose tuberosa histologicamente (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 233; RICKERT, 2006, p. 823).

As displasias focais cerebrocorticais estão relacionadas à topografia da lesão e manifestam-se através de convulsões iniciadas dentro das duas primeiras décadas de vida, DM, distúrbios disléxicos, desorientação esquerdo-direita, assimetria da atividade elétrica cerebral, hemiparesia, mioclonia focal, disartria, disfagia e hemianopsia congênita (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2759; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 863; VOLPE,

1995, p. 69). Há relação também de displasias corticais de leve a moderada intensidade com esclerose mesial temporal (MOHAMED et al., 2001, p. 1643).

O diagnóstico é realizado através da anatomopatologia de espécimes cirúrgicos e exames de imagem do cérebro. À RNM, a displasia cortical focal se apresentará como imagem de espessamento cortical na área afetada, borramento da transição córtico-subcortical nas imagens ponderadas em T_1 e zona de hipersinal situada imediatamente subjacente à lesão nas imagens FLAIR ou obtidas em T_2 (em até 30-60% dos pacientes) (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2759; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 233).

O tratamento consiste no controle clínico das convulsões, porém a ressecção cirúrgica do foco epileptogênico tem se mostrado benéfica na remissão completa das crises, já que são freqüentemente causa de epilepsia resistente a drogas (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2759; RICKERT, 2006, p. 821).

2.2.4.2 Esquizencefalia

Esquizencefalia é uma rara malformação do SNC descrita pela primeira vez, em 1859, por Haeschl, porém com definição mais moderna apresentada por Yakovlev e Wadsworth em 1946 (AMARAL et al., 2001, p. 245; OH et al., 2005, p. 648; 652).

A esquizencefalia corresponde a uma lesão ampla devido mutação de todo o manto cortical por falha segmentar na migração de neuroblastos primitivos ou na formação da porção da matriz germinativa, levando a formação de fendas cerebrais uni ou bilaterais. Essas fendas se estendem da superfície pial até a ependimária com as bordas revestidas por substância cinzenta (AMARAL et al, 2001, p. 245; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861).

Há duas divisões dessa patologia: tipo I – esquizencefalia “com lábios fechados”, isto é, com as duas corticais justapostas e; tipo II – esquizencefalia “com lábios abertos”, na qual a fenda é preenchida por líquor em comunicação com o ventrículo (AMARAL et al, 2001, p. 245; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861).

A sua etiologia é incerta, mas têm sido relatados casos familiares de esquizencefalia, sendo 5-10% mais freqüentes nos casais com um filho doente, o que sugere uma provável origem genética (mutação do gene *EMX*2, por exemplo). Além disso, há relatos de associação de esquizencefalia com injúrias pré-natais precoces relacionadas a abuso de drogas, trauma abdominal e infecção pelo CMV, o que poderia explicar uma maior incidência de lesões peri-silvianas, já que essa área corresponde ao maior território vascular do cérebro (AMARAL et al., 2001, p. 245; 248; OH et al., 2005, p. 652).

Clinicamente, essa malformação se apresenta como um variável estágio de atraso do DNPM, epilepsia e déficits motores com sinais piramidais. Entretanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos e a doença ser um achado ao exame de imagem do crânio (AMARAL et al., 2001, p. 244; BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760).

A severidade dos déficits motor e mental depende diretamente da extensão da lesão; o nível de função intelectual depende do volume de córtex cerebral envolvido; o comprometimento de habilidades neurocomportamentais, de acordo com a área afetada; a presença ou severidade da epilepsia, com o tipo de fissura e não à extensão do defeito (OH, 2005, p. 653-654; 657).

A esquizencefalia de lábio aberto quando bilateral ocasiona, geralmente, danos mais significativos, enquanto que, a fissura quando unilateral determina o fenótipo clínico menos severo da doença (AMARAL et al., 2001, p. 246; OH et al., 2005, p. 654).

Há relatos de prováveis associações de esquizencefalia com polimicrogiria, heterotopias nodulares subependimárias, atrofia ou hipoplasia do tálamo e septo pelúcido incompleto ou ausente. Os gânglios da base, tronco cerebral e cerebelos são geralmente normais (AMARAL et al., 2001, p. 246).

A RNM é o padrão-ouro para diagnosticar anomalias de migração neuronal, visto que tem a capacidade de diferenciar melhor substância branca e cinzenta e produzir imagens multiplanares da anatomia da lesão. Além disso, esse exame consegue identificar outras malformações associadas (AMARAL et al., 2001, p. 244; OH et al., 2005, p. 655).

Contudo, a TC, por ser mais disponível no serviço médico público, pode ser útil se os aspectos típicos da esquizencefalia forem reconhecidos (AMARAL et al., 2001, p. 244; OH et al., 2005, p. 655).

Estes achados de imagem característicos são: defeito que se estende da superfície pial à parede ventricular; presença de fendas circundadas por substância cinzenta anormal; ventrículo com configuração triangular adjacente à fenda; vaso anômalo entre as superfícies corticais da fenda; ausência de septo pelúcido em 2/3 dos casos; corpo caloso podendo estar focalmente afilado ou ausente; polimicrogiria e heterotopia são comuns e; uma membrana cobrindo o defeito é infreqüente de ser visualizada (AMARAL et al., 2001, p. 248; OH et al., 2005, p. 652).

O diagnóstico diferencial de esquizencefalia se faz com cisto de aracnóide, ventriculomegalia, monoventriculo em holoprosencefalia, agenesia de corpo caloso com cisto interhemisférico, cisto porencefálico e hidranencefalia (OH et al., 2005, p. 655).

O tratamento consiste basicamente no controle das convulsões (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861), porém se deve atentar para a simetria do defeito, visto que, os unilaterais, geralmente cursam com epilepsia resistente a drogas (OH et al., 2005, p. 654).

Tal como várias malformações, os casos mais severos de esquizencefalia freqüentemente já são identificados intra-útero e como não há opções terapêuticas de cura, a detecção precoce ainda durante o pré-natal, por USG, pode auxiliar no manejo da gravidez e orientação aos pais quanto às manifestações clínicas da doença e suas implicações práticas (OH et al., 2005, p. 647).

2.2.4.3 Heterotopias Neuronais

As heterotopias neuronais são aglomerados de corpos celulares na substância branca subcortical ao longo do trajeto da migração radial da zona germinal perive ntricular (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 234). O período de ocorrência dessa afecção não está bem estabelecido, mas se presume ser no final do 5° mês de gestação (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 234).

Há três variantes principais de heterotopia neuronal: subependimária; nodular focal ou laminar difusa (na substância branca) e; córtico-leptomeninge superficial (VOLPE, 1995, p. 67).

A heterotopia nodular subependimária, que pode estar ligada ao cromossomo Xq28, consiste em múltiplos nódulos de substância cinzenta bilateralmente nas paredes dos ventrículos laterais (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760). Essa entidade quando apresenta letalidade perinatal de fetos masculinos está associada a uma severa mutação do gene *FLN1* (PILZ; STOODLEY; GOLDEN, 2002, p. 09).

As bandas heterotópicas subcorticais (SBH) são originadas a partir do acometimento à migração neuronal; um acometimento parcial pode ocasionar nódulos heterotópicos na região da substância branca ou, de forma mais generalizada, originar o córtex duplo, uma camada extra de substância cinzenta subcortical. A forma generalizada usualmente é acompanhada de desordens da migração neuronal mais severas, tendendo ter um prognóstico mais desfavorável (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 234; VOLPE, 1995, p. 68).

As heterotopias córtico-leptomeninge superficiais são divididas em: 1) heterotopias que se apresentam microscopicamente como herniação da camada II do córtex no espaço leptomeníngeo (displasia verrucosa) e; 2) ectopia de neurônios e astrócitos, podendo ser associada com defeitos migracionais mais severos e à síndrome alcoólica fetal (VOLPE, 1995, p. 67).

O quadro clínico inclui, principalmente, vários graus de DM e convulsões iniciados em qualquer idade e mais graves em homens. As convulsões estão presentes nas três variantes de heterotopias. As anormalidades nas funções motoras e cognitivas são mais comumente relacionadas com as heterotopias na substância branca do que as subependimárias. Enquanto que, discretas heterotopias intracorticais são relacionadas a pacientes que sofrem com dislexia ou esquizofrenia (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; CHEVASSUS-AU-LOUIS et al., 1998, p. 10263; VOLPE, 1995, p. 67-68).

As heterotopias de substância cinzenta podem contribuir para as crises epileptogênicas por formar circuitos desinibitórios entre as regiões corticais e subcorticais (CHEVASSUS-AU-LOUIS et al., 1998, p. 10268).

O diagnóstico é feito pela RNM. A TC e outros exames de imagem são insensíveis para detectar essas anormalidades (VOLPE, 1995, p. 67).

O tratamento consiste em aconselhamento genético e agentes antiepiléticos (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760).

A partir de estudos anatomopatológicos, tem sido sugerido a relação de lisencefalia, paquigiria e heterotopia laminar difusa como variantes, quanto à severidade, de um mesmo processo (PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 234).

2.2.4.4 Lisencefalia

A lisencefalia (LIS) ou agiria consiste na ausência de giros, isto é, um cérebro liso, com grande componente genético envolvido resultante de transtornos na migração neuronal. Pode ocorrer anomalia em graus variados, sendo o mais grave o complexo agiria-paquigiria (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861; ENCHA-RAZAVI, F., 2003. p. 450).

A maioria das crianças com a afecção tem mutações no cromossomo 17p13.3, que origina uma malformação cortical grave da parte posterior do cérebro ou a síndrome de Miller-Dieker. O acometimento do cromossomo Xq22 ocasiona malformações mais graves da parte anterior do cérebro e é mais freqüente em filhos de mães que apresentam bandas heterotópicas (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760).

A expressão clínica é, em geral, grave, com a maioria dos pacientes apresentando severo atraso no DNPM e sensorial, hemiplegia, microcefalia, convulsões refratárias e morte prematura (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861).

Conceituam-se três tipos de lisencefalia. A LIS tipo I ocorre devido a uma diminuição ou retardo da migração neuronal e se caracteriza por regiões agíricas ou paquigíricas formadas por um córtex com quatro camadas, semelhante ao cérebro de um feto com 12 semanas. Esse tipo se associa à mutação no cromossomo 17 e cromossomo X, além de anomalias do núcleo olivar inferior, cerebelo e trato corticoespinhal (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861; ENCHA-

RAZAVI, F., 2003. p. 451; PILZ; STOODLEY; GOLDEN, 2002, p. 04; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 233-234; VOLPE, 1995, p. 61).

A LIS tipo II é devido a uma migração acelerada e se caracteriza por um córtex espessado, sem organização em camadas (córtex cobblestone). É associada à distrofia muscular congênita de Fukuyama, doença músculo-cérebro-olhos, síndrome de Walker-Warburg, lisencefalia não classificada e paquigiria. Agenesia do corpo caloso, displasia cerebelar e malformação de Dandy-Walker são freqüentes na síndrome de Walker-Warburg (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861; ENCHA-RAZAVI, F., 2003. p. 451; PILZ; STOODLEY; GOLDEN, 2002, p. 07; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 233-234; VOLPE, 1995, p. 61).

Encha-Razavi (2003. p. 451) cita ainda um terceiro tipo de LIS que se associa a síndrome de Neu-Laxova. A principal alteração morfológica é a presença de uma severa microcefalia. Deformidades articulares e alterações de pele também podem fazer parte do quadro.

Os achados clínicos da LIS tipo I são perímetro cefálico normal ao nascimento, mas evolução com microcefalia no primeiro ano de vida; hipotonia; pobreza de movimentos; mandíbula curta; distúrbios da deglutição; convulsão neonatal, espasmos infantis ou síndrome de Lennox-Gastaut. Enquanto que, as manifestações clínicas típicas da LIS tipo II são anormalidades retinianas, cerebelares e musculares. As crises epilépticas e o retardo mental são comuns a LIS I e II, porém, o severo acometimento muscular, associado a elevados índices de creatinoquinase, acentua a hipotonia e a fraqueza muscular (VOLPE, 1995, p. 63-64).

Atualmente, graças a estudos genéticos e moleculares, reconhecem-se seis padrões de lisencefalia, segundo os graus de intensidade de LIS e SBH. Os graus 1 a 4 estão relacionados às diferentes severidades de LIS; o grau 5, à associação paquigiria-SBH e; o grau 6, à SBH isolada. Encontram-se associados ventrículos aumentados, persistência do cavum do septo pelúcido, hipoplasia do corpo caloso e, menos freqüentemente, hipoplasia do cerebelo (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861).

O diagnóstico é realizado pela RNM, que identifica com maior superioridade as alterações no parênquima cerebral. A LIS I apresenta anormalidade do parênquima e dos giros corticais e; colpocefalia com dilatação do trígono, cornos occipital dos ventrículos laterais (devido hipoplasia ou agenesia do corpo caloso e falha no desenvolvimento do sulco

calcarino) e cornos temporais (devido a falha na inversão hipocampal) (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861; VOLPE, 1995, p. 63-65).

A LIS II, além de apresentar as mesmas alterações da LIS I, ainda apresenta lesões caracteristicamente indistinguíveis como hipoplasia ou agenesia do vérmis cerebelar; malformação de Dandy-Walker; encefalocele posterior e dilatação ventricular com acometimento de terceiro e quarto ventrículos (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861; VOLPE, 1995, p. 63-65).

O tratamento baseia-se no controle das convulsões e no aconselhamento genético (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2760; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861).

A expectativa de vida é relativamente curta, sendo o óbito no primeiro ano de vida muito comum (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 861; VOLPE, 1995, p. 63).

2.2.4.5 Paquigiria

Na paquigiria observa-se modificação externa dos hemisférios cerebrais, já que as circunvoluções estão anormalmente planas, amplas e com redução do número de sulcos, semelhante às de um feto com seis a sete meses de gestação. Os achados encontrados são similares aos de lisencefalia, mas menos marcantes (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 863; VOLPE, 1995, 61).

Essa enfermidade pode ser localizada ou acometer todo o cérebro e, clinicamente, manifesta-se através de DM, epilepsia, síndrome piramidal e paralisia pseudobulbar. O diagnóstico pode ser feito através da RNM (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 863).

2.2.4.6 Polimicrogiria

A polimicrogiria (PMG) corresponde a perda do contorno externo típico das circunvoluções que se mostram numerosas, pequenas e irregulares à macroscopia.

Paradoxalmente, a superfície cortical poderá apresentar-se lisa devido à ausência da camada molecular externa. Essa afecção ocorre por volta do 4° e 5° mês de gestação (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 235; VOLPE, 1995, p. 65-66).

Há duas variedades de PMG de acordo com o período de início. A tipo I ou PMG sem camadas tem a suposta camada molecular contínua, não permitindo o contorno das circunvoluções. Os neurônios subjacentes mantêm uma distribuição radial, porém sem organização laminar. É geralmente associada a diversas malformações cerebrais, heterotopias ou desordens genéticas, como a deleção do cromossomo 22q11.2, e representa um distúrbio precoce de migração neuronal. Enquanto isso, a tipo II é pós-migracional (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 235; ROBIN et al., 2006, p. 2421; VOLPE, 1995, p. 65).

Os dois tipos de polimicrogiria podem coexistir em áreas corticais contínuas, o que sugere que ambas fazem parte de um mesmo espectro (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08).

A PMG migracional é principalmente localizada e atinge áreas simétricas dos hemisférios cerebrais, podendo ser frontal, perisylviana, parietal ou occipital (CLARK; PITT; NEVILLE, 2006, p. 842; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 234).

As manifestações clínicas dependem da extensão e localização da lesão e caracterizam-se por epilepsia, paralisia pseudobulbar (facial e faringeal) e quadro cognitivo variável associados a atraso e/ou dificuldade na fala (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08).

O aumento dos níveis dos ácidos graxos de cadeia muito longa (VLDL, do inglês, *very-long-chain fatty acid*) no plasma é útil para o diagnóstico neonatal, além da RNM. Os VLDL são importantes constituintes da membrana plasmática do cérebro e seu acúmulo pode interferir com as propriedades normais de membrana, o que poderia ser crucial para a migração neuronal ao longo das fibras gliais radiais (VOLPE, 1995, p. 66).

A RNM particulariza aspectos da distribuição, variação e espessura de sulcos corticais, permitindo o reconhecimento de diferentes padrões de PMG. Entretanto, quando os giros são muito pequenos ou fundidos é difícil a detecção nos exames de RNM ou pode ter confusão

com paquigiria, se os giros forem amplos e de aparência fina (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08-09).

À RNM, a PMG difusa mostra-se como um córtex fino com superfície interna e externa irregular, ventrículos alargados e substância branca hipomielinizada. A PMG perisylviana bilateral congênita apresenta imagens radiológicas variáveis, necessitando de seqüências específicas e cortes finos em T_1 para visualização apropriada e diagnóstica (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08-09).

Os achados clínicos dos casos esporádicos de PMG ainda não estão bem definidos. Contudo, as convulsões têm sido bastante relatadas (VOLPE, 1995, p. 67).

2.2.5 Defeitos da Organização

Os eventos organizacionais ocorrem de aproximadamente o quinto mês de gestação até anos após o nascimento. Os maiores achados do desenvolvimento desse período incluem o estabelecimento e diferenciação neuronais; realização de uma boa orientação em camadas dos neurônios; elaboração das ramificações dendríticas e axonais; sinaptogênese; apoptose neuronal e; proliferação e diferenciação glial (VOLPE, 1995, p. 69).

As principais doenças relacionadas com esse tipo de defeito da embriogênese são DM, síndrome do X frágil, síndrome de Angelman, autismo infantil, síndrome de Down, distrofia muscular de Duchenne, ausência congênita de fibras corticoespinhais e polimicrogiria tipo II (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854; VOLPE, 1995, p.75).

Anormalidades no desenvolvimento axonal e dentrítico podem representar a neuropatia essencial da síndrome de Down. As anormalidades nessa síndrome são alterações na laminação cortical e redução das ramificações e espinhas dendríticas. Sabe-se que os neurônios das camadas corticais II e IV, que utilizam o GABA como neurotransmissor, estão deficientes em número. Conseqüentemente, há diminuição da atividade inibitória do córtex cerebral, que, associado aos distúrbios nos canais de íons e no formato das espinhas dendríticas, podem explicar a incidência de 5 a 10% de convulsões nesses pacientes (VOLPE, 1995, p. 77).

A síndrome do X frágil é a forma mais comum de herança de retardo mental em homens. Descrições recentes, pela técnica de Golgi, evidenciaram alterações na morfologia das espinhas dendríticas nesses pacientes. O diagnóstico é baseado no achado citogenético de um locus frágil no cromossomo X, induzido por deficiência de ácido fólico e tiamina (VOLPE, 1995, p. 77).

A síndrome de Angelman é identificada, geralmente, após o sexto mês de vida quando são evidentes os achados de atraso no desenvolvimento, ataxia, convulsões, hipotonia, macrostomia e prognatia. Essa desordem é associada em 60% dos casos com uma microdeleção no braço longo do cromossomo 15. A análise pela técnica de Golgi em mulheres afetadas evidencia uma proeminente diminuição na arborização dendrítica dos neurônios piramidais e no número de espinhas dendríticas das camadas III e V (VOLPE, 1995, p. 78).

O autismo infantil é caracterizado por desordens na linguagem e nas habilidades cognitivas observadas, geralmente, após o 2° ano de vida. Estudos neuropatológicos convencionais não revelam anormalidades consistentes, porém estudo no córtex cerebral evidenciou diminuição no tamanho dos neurônios corticais, especialmente no hipocampo e outras áreas do sistema límbico; achados esses que sugerem relação da organização cortical e diferenciação neuronal (VOLPE, 1995, p. 78).

A distrofia muscular de Duchenne apresenta anormalidade no desenvolvimento e arborização dendrítica, o que poderia explicar o dano intelectual dessa doença, visto que, a distrofina (proteína ausente nessa patologia) é crucial para o crescimento dendrítico (VOLPE, 1995, p. 78).

Na PMG tipo II, ao invés das seis camadas corticais habituais, há a presença de apenas quatro. Acredita-se que esse tipo de PMG ocorra entre a 20ª e 24ª semana de gestação e apresenta, classicamente à histologia, necrose intracortical laminar. Os neurônios que chegam ao córtex se distribuem anormalmente, resultando em múltiplos e pequenos giros. É encontrada em condições patológicas que prejudicam a perfusão cerebral como na hidranencefalia, infecção pelo CMV, toxoplasmose ou intoxicação materna pelo monóxido de carbono (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08; PIOVESANA; CENDES, 2002, p. 235; VOLPE, 1995, p. 65).

2.2.6 Defeitos da Mielinização

Mielinização é caracterizada pela aquisição de uma membrana de mielina altamente especializada circundando os axônios. O período para esse processo é longo, iniciando no segundo trimestre de gestação e perdurando até a vida adulta (VOLPE, 1995, p. 79).

O advento da RNM proporcionou consideravelmente o monitoramento da mielinização e pôde detectar distúrbios desse processo (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854).

As principais doenças relacionadas a agentes nocivos nessa etapa da embriogênese são a hipoplasia da substância branca cerebral, amino e órgano-acidopatias, desnutrição pós-natal, hipotireoidismo congênito e leucomalácia periventricular (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 854; VOLPE, 1995, p. 81).

Os pacientes com hipoplasia da substância branca cerebral apresentam severo dano intelectual e tetraparesia espástica desde as primeiras semanas de vida. Outros déficits neurológicos, como as crises convulsivas, são aparentes no período neonatal. Há uma deficiência na substância branca principalmente no centro semioval; os neurônios são aparentemente normais, sem áreas de gliose, sinais de inflamação ou indícios de processos destrutivos (VOLPE, 1995, p. 82).

Os distúrbios na mielinização têm sido bastante relatados nas amino-acidopatias como fenilcetonúria, homocistinúria e hiperglicemia não-cetótica; bem como em órgano-acidopatias como a hiperglicemia cetótica, apresentando como alteração precoce a vacuolização da mielina. Esses distúrbios são mostrados através de imagens de RNM, mas é desconhecido a real fisiopatogênese. Contudo, uma explicação pode ser um déficit na síntese das proteínas de mielina (VOLPE, 1995, p. 83).

O hipotireoidismo congênito pode apresentar como principal alteração neuropatológica o distúrbio de mielinização. A partir de estudos de RNM, constatou-se o retorno da mielinização após o tratamento da doença de base, se ocorrer nas primeiras semanas de vida (VOLPE, 1995, p. 83).

2.2.7 Outras Malformações

2.2.7.1 Hidrocefalia

É importante ressaltar que o desenvolvimento das vias por onde circulam o líquor ocorre muito próximo à formação do tubo neural e à diferenciação neuronal, apesar da hidrocefalia ter etiologias diversas (VOLPE, 1995, p. 31).

O LCR no cérebro normal é produzido no interior dos ventrículos laterais e do quarto ventrículo pelo plexo coróide. O líquor circula pelo sistema ventricular, penetra através dos forames de Luschka e Magendie, na cisterna magna (base do crânio) e banha as convexidades cerebrais superiores. O LCR subaracnóideo é absorvido pelas granulações aracnóideas (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1417).

A hidrocefalia é uma dilatação dos ventrículos cerebrais (hidrocefalia interna) ou do espaço subaracnóideo (hidrocefalia externa) devido a um acúmulo de LCR e pode ter várias causas: diminuição da absorção do LCR nas granulações aracnóideas (hidrocefalia comunicante), aumento da produção de líquor e obstrução do fluxo do sistema ventricular ao nível do forame de Luschka e Magendie (hidrocefalia não-comunicante); esta última mais freqüentemente observada nas hidrocefalias congênitas (CORRADINI et al., 2003, p. 289; MATUSHITA, 2005, p. 791).

Há um predomínio do sexo feminino graças à associação de hidrocefalia congênita e espinha bífida; se esta fosse excluída, o predomínio seria do sexo masculino (MATUSHITA, 2005, p. 795).

As hidrocefalias congênitas é a expressão clínica de algum defeito primário, geralmente obstrutivo, o que resulta em dilatação progressiva dos ventrículos. Apresenta uma prevalência de 0,5 a 2,5 por 1.000 nascidos vivos e incidência no Brasil variando entre 6,2 a 50,3 por 1.000 nascimentos, de acordo com a região (WEY-VIEIRA; CAVALCANTI; LOPES, 2004, p. 480).

As hidrocefalias congênitas podem apresentar diversas etiopatogenias tais como fatores ambientais (teratógenos); as geneticamente determinadas e; associadas a outros defeitos congênitos, genéticos ou não. Inclui-se, portanto, hereditariedade (forma recessiva ligada ao cromossomo sexual X, por exemplo); estenose de aqueduto de Sylvius; infecções, principalmente a toxoplasmose; cistos benignos como os cistos de aracnóide; tumores congênitos; anomalias vasculares, sendo a mais freqüente o aneurisma da veia de Galeno; anomalias esqueléticas da base do crânio; síndrome de Arnold-Chiari; síndrome de Dandy-Walker e; outras malformações cerebrais (MATUSHITA, 2005, p. 795-800; WEY-VIEIRA; CAVALCANTI; LOPES, 2004, p. 480).

As hidrocefalias podem ser classificadas, segundo critérios genético-clinicos, em isolada ou associada. As isoladas podem estar relacionadas ou ser resultantes a malformações do SNC ou infecções congênitas, realçando-se as decorrentes de DTN's, na qual a prevenção com ácido fólico tem bom efeito. Dentre as associadas a outras malformações congênitas, encontram-se os casos sem definição clínico-etiológica, o que caracteriza os polimalformados verdadeiros ou com uma síndrome dismórfica definida (WEY-VIEIRA; CAVALCANTI; LOPES, 2004, p. 481).

As alterações morfológicas e funcionais decorrentes de mecanismos compensatórios pelo aumento do volume intracraniano são reversíveis desde que não haja destruição axonal observada na fase de edema da substância branca. As manifestações clínicas dependerão da intensidade e velocidade das alterações fisiopatológicas que seguem à obstrução das vias de circulação do líquor e, portanto, são diversos nas diferentes faixas etárias (MATUSHITA, 2005, p. 802).

No lactente, as manifestações clínicas de hidrocefalia são macrocefalia; sinais de HIC (vômitos, prostração e irritabilidade); aumento e abaulamento das fontanelas; ingurgitamento dos vasos do couro cabeludo; distensão com adelgaçamento do couro cabeludo, rarefação dos cabelos e pele brilhante; disjunção das suturas cranianas (sinal de MacEwen, isto é, sinal do pote rachado à percussão craniana); desvio do olhar conjugado para baixo (sinal do "sol poente"); sinais e sintomas de compressão dos pares cranianos; paraparesia espástica por estiramento de fibras do trato piramidal e/ou; crises convulsivas (MATUSHITA, 2005, p. 806-807).

As crianças maiores são divididas em dois grupos: 1) aquelas que têm hidrocefalia progressivamente preexistente apresentando perímetro cefálico moderado ou acentuadamente aumentado, sistema ventricular extremamente dilatado e DNPM normal, atrasado ou limítrofe e; 2) crianças que desenvolveram hidrocefalia após o fechamento das suturas, geralmente por lesões adquiridas, e que apresentam como manifestação clínica sinais semelhantes a HIC nos adultos (MATUSHITA, 2005, p. 807-808).

A maioria das hidrocefalias congênitas pode ser diagnosticada intra-útero por um exame de USG bem realizado. Nos RN a medida direta da circunferência do crânio é o melhor meio diagnóstico das hidrocefalias, cabendo a radiografia simples de crânio o oferecimento de indícios quanto sua etiologia. Outros exames podem ser utilizados, tais como transiluminação, angiografia cerebral, USG, TC e RNM de crânio; esta última, identificando com mais precisão a obstrução das vias de circulação de LCR e as malformações associadas (MATUSHITA, 2005, p. 803-806). Quando há suspeita de infecção congênita ou infecção bacteriana ativa, a análise liquórica é de fundamental importância (VAL-FILHO; FREIRE, 2002, p. 819).

O tratamento das hidrocefalias está intimamente relacionado com o prognóstico do paciente, podendo ser clínico (inibidores da anidrase carbônica, agentes osmóticos e enfaixamento da cabeça) e cirúrgico (derivação intra ou extracraniana). Nas crianças tratadas com DVP permanecem muitas alterações histológicas como degeneração axonal e astrocitose reacional, apesar da reconstituição rápida do manto cortical (MATUSHITA, 2005, p. 802; 808-810).

Atualmente, vem sendo utilizada a cirurgia neuroendoscópica para realizar a III ventriculostomia no tratamento de hidrocefalias obstrutivas como nos casos de estenose do aqueduto de Sylvius ou no pré-operatório de tumores que causam hidrocefalia. Essa técnica supera os 90% de eficácia quando bem indicada em comparação com as derivações convencionais. Contudo, a DVP ainda é a técnica mais utilizada (VAL-FILHO; FREIRE, 2002, p. 821).

O neonato com melhor prognóstico é aquele que apresenta fases leves ou moderadas; ausência de malformações associadas, infecção congênita ou alterações cromossômicas e; possui parênquima cerebral conservado (CORRADINI et al., 2003, p. 289).

A avaliação clínico-dismórfica pode ser uma ferramenta complementar para investigação de casos com hidrocefalia, objetivando-se determinar a etiologia e promover um aconselhamento genético adequado aos genitores e, possivelmente, a outros membros da família (WEY-VIEIRA; CAVALCANTI; LOPES, 2004, p. 485).

2.2.7.2 Cranioestenose

Na vida intra-uterina, as vesículas encefálicas são contidas por uma membrana de origem mesenquimal, primórdio do tecido osteocartilaginoso. O cérebro cresce rapidamente no período fetal e nos primeiros meses de vida, sendo que esse crescimento ocorre às margens dos ossos, isto é, nas suturas (PIANETTI et al., 2002, p. 205-206).

A cranioestenose ou craniossinostose prematura caracteriza-se pela ausência de uma ou mais suturas que separam os ossos do crânio, devido o fechamento precoce das mesmas, e se classifica em primária (defeito da própria sutura) ou secundária a outras causas, tais como hidrocefalia (MATUSHITA, 2005, p. 817).

Essa doença tem grande importância nos primeiros meses de vida, já que é o período de grande crescimento do encéfalo (MATUSHITA, 2005, p. 818).

A cranioestenose ocorre em todas as partes do globo, principalmente no sexo masculino, sendo observado com mais freqüência o fechamento precoce da sutura sagital. A prevalência na população é de 0,25 a 1 por 1.000 indivíduos. A associação com outras malformações e a história familiar supõe uma herança autossômica recessiva na gênese da craniossinostose não-sindrômica (MATUSHITA, 2005, p. 817-818; PIANETTI et al., 2002, p. 206).

A etiologia e os mecanismos patogênicos são heterogêneos, podendo ocorrer ainda intra-útero (MATUSHITA, 2005, p. 817-818). A teoria mais aceita é a de que o defeito ocorre no germe mesenquimal, ou seja, os centros de ossificação se aproximam prematuramente na região das suturas (PIANETTI et al., 2002, p. 206).

A característica fundamental é a deformidade do crânio. Três fatores principais decorrem e se relacionam às cranioestenoses: 1) alteração da forma de crescimento do crânio; 2) restrição ao crescimento cerebral e; 3) síndromes e doenças associadas. Pode-se observar ainda falta de mobilidade ao nível da sutura atingida em RN, anomalias oculares, DM, distúrbios do comportamento e de aprendizado, convulsões e HIC (MATUSHITA, 2005, p. 821).

A craniossinostose pode ser classificada de acordo com a sutura comprometida: sagital (55 a 60% dos casos), coronal (32%) e metópica (16%); essa última pode estar associada a holoprosencefalia, agenesia do corpo caloso, lábio leporino e hipotelorismo (MATUSHITA, 2005, p. 823-826; PIANETTI et al., 2002, p. 207-210).

Há mais de 100 síndromes relacionadas à cranioestenose, sendo as principais a de Crouzon, Apert, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Cohen e Carpenter (MATUSHITA, 2005, p. 827).

O exame complementar mais importante é o estudo radiológico do crânio, através do uso de raios-X e TC. A RNM de crânio permite a observação do parênquima cerebral e ventrículos, afastando outras malformações. Entretanto, o diagnóstico clínico pode estabelecer as formas unissuturais. O diagnóstico pré-natal através da USG é possível (MATUSHITA, 2005, p. 831; 834).

Já o diagnóstico diferencial principal é com a microcefalia, no qual há fechamento secundário das suturas (PIANETTI et al., 2002, p. 206).

O tratamento, em geral, é cirúrgico, devendo ser precoce; seu objetivo consiste em melhorar as características morfológicas, fisiológicas e psicológicas dos pacientes (MATUSHITA, 2005, p. 835).

2.3 Efeitos Teratogênicos ao Sistema Nervoso Central

É estimado que cerca de 7 a 10% dos defeitos humanos congênitos resultam de ações perturbadoras de vírus, drogas e outros fatores ambientais (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 163).

O período do desenvolvimento embrionário, a dosagem do agente (droga ou composto químico) e a constituição genética do embrião são três princípios importantes ao se considerar a possibilidade de um agente ser teratogênico (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 177).

O período mais crítico do desenvolvimento cerebral ocorre da 3ª a 16ª semana, porém o desenvolvimento pode sofrer perturbações até por volta dos dois anos de idade. Sabe-se que existe uma relação dose-resposta à droga ou composto químico, ou seja, mais grave a malformação quanto maior for a exposição durante a gestação. Finalmente, estudos sugerem que o genótipo do embrião é capaz de determinar se um agente teratogênico perturbará ou não o seu desenvolvimento (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 177-179).

2.3.1 Drogas

As drogas podem exercer um impacto vital para o desenvolvimento do SNC tanto direta como indiretamente. Os efeitos teratogênicos são melhores observados quando a mãe utilizou durante a gravidez várias drogas anticonvulsivantes, álcool, isotretinoína e/ou cocaína (VOLPE, 1995, p. 811).

2.3.1.1 Drogas Anticonvulsivantes

O controle das crises convulsivas materna deve ser balanceado com o risco fetal associado às drogas anticonvulsivantes. Os efeitos teratogênicos dessas drogas exibem uma variedade de defeitos específicos a depender da classe de cada droga, tais como efeito na embriogênese, desenvolvimento neurológico, crescimento e progresso da criança posteriormente. Contudo, as crises convulsivas, exacerbadas em 40% das mulheres epilépticas grávidas, podem ocasionar conseqüências deletérias ao feto como hipóxia e morte (LOWE, 2001, p. 863; VOLPE, 1995, p. 812).

2.3.1.1.1 Fenitoína, Fenobarbital e Carbamazepina

A síndrome fetal provocada pela administração de fenitoína, fenobarbital e/ou carbamazepina ocasiona atraso no desenvolvimento neurológico, DM, microcefalia e mielomeningocele (LOWE, 2001, p. 867; VOLPE, 1995, p. 814).

Há evidência de gliose generalizada no cérebro e distúrbio migracional no cerebelo através de achados neuropatológicos (LOWE, 2001, p. 867; VOLPE, 1995, p. 814).

A fenitoína pode ser o agente mais teratogênico dos três, porém não está bem estabelecido na literatura. Sabe-se que o efeito é devido à associação da dose administrada e predisposição genética de cada indivíduo (VOLPE, 1995, p. 815).

Mães que tiveram o primogênito afetado pela síndrome têm um risco maior de ter os filhos subseqüentes afetados do que as mães com história negativa. Portanto, deve-se aconselhar o risco do uso dessas medicações em grávidas epilépticas (VOLPE, 1995, p. 816-817).

2.3.1.1.2 Ácido Valpróico

O ácido valpróico tem sido utilizado amplamente como droga anticonvulsivante, porém apresenta uma grande capacidade teratogênica em humanos. Estima-se uma freqüência de 10% para malformações do SN com risco para DTN's (1 a 2%), dismorfismos craniofaciais, microlisencefalia, hidrocefalia e malformações cerebelares, principalmente quando esta medicação é utilizada nas primeiras quatro semanas de gestação (LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682; PARDAL-FERNÁNDEZ et al., 2006, p. 337-338; STOLL et al., 2003, p. 292; 295).

A patogênese pode estar relacionada à anormalidade do metabolismo do folato. Contudo, o papel de fatores genéticos na gênese para DTN após exposição intra-uterina de valproato é considerado grande, principalmente se existir história familiar. Sabe-se, ainda, que

quanto maior a dose diária administrada da droga, maior o risco de ocorrer o defeito (STOLL et al., 2003, p. 292; VOLPE, 1995, p. 819).

2.3.1.2 Álcool

A síndrome alcoólica fetal apresenta uma incidência mundial de 1,9 para cada 1.000 nascidos vivos; mais prevalente em negros do que brancos. É caracterizada por uma constelação de manifestações neural e extra-neural que ocorrem em RN de mães etilistas crônicas (LEGIDO, 1997, p. 692).

A ocorrência da síndrome é decorrente do uso de álcool nas doze primeiras semanas de gestação, podendo ocasionar DM, microcefalia, dismorfismos faciais, esquizencefalia, PMG, agenesia do corpo caloso, HPC, displasia do septo óptico, DTN's e anomalias dendríticas devido a um prejuízo no desenvolvimento do cérebro (LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682; VOLPE, 1995, p. 820-822).

Os mecanismos básicos na gênese da síndrome não estão bem esclarecidos, mas se acredita que podem estar relacionados com desnutrição materna; hipóxia/isquemia fetal; conversão de etanol em acetaldeído; alteração do metabolismo das prostaglandinas, da síntese do ácido retinóico, dos sistemas de neurotransmissores e segundos mensageiros, do crescimento e diferenciação neuronal, da atividade excitatória, da produção dos gangliosídeos e do desenvolvimento da substância branca (LEGIDO, 1997, p. 692-693).

2.3.1.3 Drogas Ilícitas

2.3.1.3.1 Cocaína

O efeito da cocaína sobre o feto de mães usuárias dessa droga é de grande importância para a saúde pública devido à alta incidência de dependentes no mundo (VOLPE, 1995, p.

824). Segundo Legido (1997, p. 695), a porcentagem de grávidas usuárias dessa droga nos Estados Unidos varia de 1 a 18% dependendo de variações demográficas.

A cocaína tem o potencial de causar tanto alterações diretas como indiretas nas funções neurológicas, cognitivas e comportamentais e nas estruturas cerebrais do feto. Os principais distúrbios relacionados à embriogênese são mielomeningocele e encefalocele (neurulação); diferenciação anormal cortical, agenesia do corpo caloso, agenesia do septo pelúcido e displasia do septo-óptico (diferenciação); microcefalia (proliferação) e; heterotopias neuronais e esquizencefalia (migração neuronal) (VOLPE, 1995, p. 826).

A cocaína e seus metabólitos atravessam a barreira placentária e se acumulam no líquido amniótico, prolongando o contato com o feto. Os neonatos expostos têm um risco aumentado para evoluir, nas primeiras semanas de vida, para síndrome da morte súbita infantil. Essa síndrome apresenta incidência de 15% (LEGIDO, 1997, p. 695; VOLPE, 1995, p. 828).

2.3.1.3.2 Opiáceos

Os opiáceos são um grupo variado de analgésicos narcóticos, como heroína e metadona, que atuam sobre diferentes tipos de receptores, amplamente distribuídos no SNC. Nos Estados Unidos estima-se que 6.000 a 10.000 nascidos vivos são de mães dependentes. Os RN expostos intra-útero podem desenvolver microcefalia, convulsões, atraso no DNPM, transtorno de aprendizado e comportamento e síndrome da morte súbita infantil (LEGIDO, 1997, p. 698-699).

2.3.1.3.3 Canabióides

A prevalência de mulheres usuárias de maconha durante a gravidez varia entre 14 a 27% nos Estados Unidos. As manifestações clínicas associadas à exposição intra-uterina de maconha são alterações dismórficas e atraso no DNPM (LEGIDO, 1997, p. 699).

2.3.1.4 Isotretinoína

A isotretinoína foi identificada como agente teratogênico em aproximadamente cem neonatos expostos nas primeiras semanas de gestação (LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682).

As principais malformações cerebrais observadas são microcefalia, paquigiria, lisencefalia, heterotopias neuronais, malformações de estruturas da fossa posterior, hidrocefalia e agenesia de vérmis cerebelar (LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682; VOLPE, 1995, p. 823).

2.3.2 Infecções Maternas

A rubéola pode ocasionar DM, síndrome de Dandy-Walker e microcefalia naqueles RN expostos principalmente durante o 1º e 2º trimestres de gravidez (KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1218; LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682).

A toxoplasmose pode levar à hidrocefalia, PMG tipo II, DM e síndrome de Dandy-Walker nos neonatos expostos em qualquer período da gestação (BRANDÃO-ALMEIDA et al., 2004, p. 08; KOLLIAS; BALL-JÚNIOR; PRENGER, 1993, p. 1218; LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682).

A infecção materna pelo CMV é freqüentemente relacionada à microcefalia, síndrome de Dandy-Walker, HPC e PMG tipo II (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 856; LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682; VOLPE, 1995, p. 65).

Segundo, Leão e Aguiar (2002, p. 682), o vírus do herpes simples pode estar relacionado com DM e microcefalia.

A varicela contraída, principalmente entre a 8ª e 19ª semanas de gestação, pode gerar atrofia cortical e DM na criança (LEÃO; AGUIAR, 2002, p. 682).

A microcefalia também está comumente relacionada ao HIV (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1419; VOLPE, 1995, p. 48-49).

2.3.3 Pesticida

É sabido que gestantes envolvidas em atividades agrícolas e expostas a pesticidas, no primeiro trimestre de gravidez, têm um risco de o feto apresentar múltiplas malformações congênitas. A incidência pode chegar a 41,24 por 1.000 nascidos vivos em alguns países da América Latina (MEDINA-CARRILO; RIVAS-SOLIS; FERNÁNDEZ-ARGÜELLES, 2002, p. 539).

O estudo de caso-controle desenvolvido por Medina-Carrilo, Rivas-Solis e Fernández-Argüelles (2002, p. 540) associou malformações congênitas e história de exposição à pesticida durante a gestação. Os autores encontraram 20% de neonatos com malformações do SNC, sendo observada espinha bífida não classificada, anencefalia, *craniorraquisquisis* e hidrocefalia.

2.3.4 Radiação Ionizante

A exposição à radiação ionizante durante o desenvolvimento do embrião estimula alterações corticais a partir de mutações na seqüência de bases nitrogenadas do DNA. Geralmente, a exposição no terceiro trimestre de gravidez ocasiona alterações cerebrais macro e microscópica incluindo microcefalia, defeitos na laminação do neocortex, falhas e posicionamento anormal das células piramidais do hipocampo, heterotopias múltiplas no córtex e na parede ventricular, defeitos do cerebelo e agenesia do corpo caloso (LEITE, 2000, p. 201).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional e transversal dos aspectos clínicos e epidemiológicos das malformações do Sistema Nervoso Central em pacientes pediátricos atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto e Hospital Ofir Loyola, no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Todos os pacientes pediátricos de ambos os sexos com diagnóstico clínico e/ou de imagem de malformação do Sistema Nervoso Central, atendidos no ambulatório de neuropediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto e Hospital Ofir Loyola, no período de janeiro de 2005 a março de 2008, segundo os critérios de inclusão e exclusão.

3.2.1 Critérios de Inclusão

1. Ser usuário matriculado no HUJBB ou HOL;
2. Ter idade entre zero e 20 anos;
3. Estar ou ter iniciado acompanhamento neuropediátrico no período de abrangência do estudo;
4. Ter diagnóstico clínico e/ou por imagem de malformação do SNC definido no seu prontuário.

3.2.2 Critérios de Exclusão

1. Não se adequar aos critérios de inclusão;
2. Indisponibilidade do prontuário pelas instituições onde a pesquisa foi realizada;
3. Não consentimento do responsável da criança em participar da pesquisa;
4. Ter imagem compatível com injúria vascular e/ou história de meningite.

O tamanho da amostra pré-selecionada foi de trezentos e dez pacientes, sendo excluídos setenta e um por não se adequarem aos critérios de inclusão definidos neste trabalho.

Os pacientes foram classificados em sete grupos, segundo o período do desenvolvimento embrionário do SNC em que ocorreu a malformação, assim detalhados:

1. Defeitos da Neurulação: anencefalia, encefalocele, espinha bífida e malformação da coluna cervical;

2. Defeitos da Diferenciação: malformação do corpo caloso e septo pelúcido, holoprosencefalia e malformações da fossa posterior (malformação de Chiari I e II, síndrome de Dandy-Walker, megacisterna magna, cisto de aracnóide, disgenesia pontina, hipoplasia do vérmis cerebelar e outras malformações do cerebelo);

3. Defeitos da Proliferação Neuronal: microcefalia, macroencefalia e facomatoses (neurofibromatose tipo I e II, esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, de von Hippel-Lindau e de Louis-Bar);

4. Defeitos da Migração Neuronal: disgenesias focais cerebrocorticais, esquizencefalia, heterotopias neuronais, lisencefalia, paquigiria e polimicrogiria;

5. Defeitos da Mielinização: hipoplasia da substância branca cerebral, amino e órgano-acidopatias, desnutrição pós-natal, hipotireoidismo congênito e leucomalácia periventricular;

6. Outras Malformações: hidrocefalia e cranioestenose;

7. Malformações Associadas: quando o mesmo paciente se inseriu em mais de um grupo descrito anteriormente.

Os defeitos da organização são observados, principalmente, na deficiência mental, síndrome do X frágil, síndrome de Angelman, autismo infantil, síndrome de Down, distrofia muscular de Duchenne, ausência congênita de fibras corticoespinhais e polimicrogiria tipo II, sendo o seu diagnóstico confirmado por estudo anatomocitológico. Portanto, esse defeito da embriogênese neuronal não pôde ser mensurado por este trabalho.

3.3 DEFINIÇÕES

Aborto: É a extração ou expulsão de concepto pesando menos de 500 gramas, o que equivale a aproximadamente 20 a 22 semanas de gestação (REZENDE; MONTENEGRO, 2003, p. 240).

Congênito: É qualquer anomalia com a qual o indivíduo nasce não excluindo ou denotando uma etiologia genética (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 847).

Faixa Etária: Divide-se o paciente na faixa pediátrica em neonato (0 a 28 dias), lactente (29 dias a 2 anos de idade, exclusive), pré-escolar (2 a 6 anos de idade, exclusive), escolar (6 a 10 anos de idade, exclusive) e adolescente (10 a 20 anos de idade) (MARCONDES; SETIAN; CARRAZZA, 2003, p. 35).

Idade Gestacional: É medida a partir do último período menstrual normal, podendo ser expressa em dias ou semanas completas. É considerado pré-termo, menos de trinta e sete semanas completas de gestação; a termo, entre trinta e sete a menos de quarenta e duas semanas completas de gestação e; pós-termo, quarenta e duas semanas ou mais de gestação (GOULART, 2004, p. 03).

Intercorrências na Gestação:

1. Pré-natal: Foram consideradas intercorrências pré-natais as causas externas (acidentes de trânsito, quedas, agressão física e choque elétrico), doença hipertensiva

específica da gestação, sangramento vaginal, anemia grave, desnutrição, hiperêmese gravídica, polidramnia, exposição à radiação, leucemia e laqueadura tubária;

2. Natal: Foram consideradas intercorrências natais a anóxia e bolsa rota por mais de 18 horas;

3. Pós-natal: Foram consideradas intercorrências pós-natais a internação hospitalar prolongada, distúrbio respiratório, icterícia neonatal, sucção débil, convulsão neonatal, sepse neonatal, agressão física e desnutrição.

Malformação: Defeito estrutural resultante de erro na morfogênese levando a formação anômala ou defeituosa de órgãos ou sistemas (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 846).

Manifestações clínicas:

1. Déficit Motor: Foram considerados déficits motores a incoordenação motora e as alterações de força, reflexo, tônus, marcha e par craniano;

2. Déficit Sensorial e Sensitivo: Foram considerados déficits sensoriais a surdez, cegueira e alteração de sensibilidade;

3. Outras Manifestações: Foram considerados como outras manifestações clínicas a cefaléia; macrocrania, microcrania e outras deformidades craniofaciais; deficiência mental; distúrbio do sono; deformidade vertebral e de membros e; alterações psiquiátricas, oculares e cutâneas.

Natimorto: É a morte de um concepto, antes da expulsão ou extração completa da mãe; indica o óbito o fato do feto, depois da separação, não apresentar nenhum sinal de vida (GOULART, 2004, p. 03).

Perímetro Craniano: Utilizou-se a curva de perímetro cefálico, segundo o sexo, baseada em Marcondes et al. e Nelhaus (ANEXO A) (DIAMENT; CYPEL, 2005, p.70). Perímetro cefálico normal é aquele compreendido entre os percentis 2,5 e 97,5; microcrania os valores abaixo do percentil 2,5 e; macrocrania, acima do percentil 97,5 (MARCONDES; SETIAN; CARRAZZA, 2003, p. 32).

Peso ao Nascer: É a primeira medida do RN obtida após o nascimento, sendo considerado macrossômico, acima de 4.000g; baixo peso, menos de 2.500g; peso muito baixo, menos de 1.500g e; peso extremamente baixo, menos de 1.000g (GOULART, 2004, p. 03).

3.4 Coleta de Dados

O estudo foi realizado com informações obtidas através da revisão de quarenta e cinco prontuários médicos arquivados na Divisão de Arquivos Médico e Estatístico (DAME) do HUJBB e de cento e noventa e quatro prontuários médicos arquivados no Departamento de Arquivos Médico e Estatístico (DAME) do HOL; além de entrevista com os responsáveis da população de estudo (durante consulta médica ou por telefone). Utilizou-se um protocolo de pesquisa (APÊNDICE A) após consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B).

As variáveis estudadas foram relativas aos:

1. Aspectos demográficos da população de estudo: sexo, idade na 1ª consulta e instituição de matrícula;

2. Antecedentes pessoais: história pré-natal, natal e pós-natal da população de estudo;

3. Antecedentes familiares: idade, escolaridade e consangüinidade dos pais; abortos, prematuros e natimortos anteriores; história familiar de malformação do SNC e/ou doenças neuropsiquiátricas em parentes de 1º grau;

4. Manifestações clínicas da população estudada e associação com síndromes;

5. Principais métodos diagnósticos utilizados;

6. Tratamentos instituídos e acompanhamento multiprofissional.

3.5 Análise dos Dados

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2003 e analisados no *software* Epi Info™ 3.5, obtendo-se resultados quantitativos que permitiram realizar inferências sobre o objeto investigado e apresentá-los sob forma de gráficos e tabelas.

3.6 Aspectos Éticos

O presente estudo ofereceu baixo risco aos pacientes, pois foi realizado a partir da revisão de prontuário médico e entrevista com seus responsáveis.

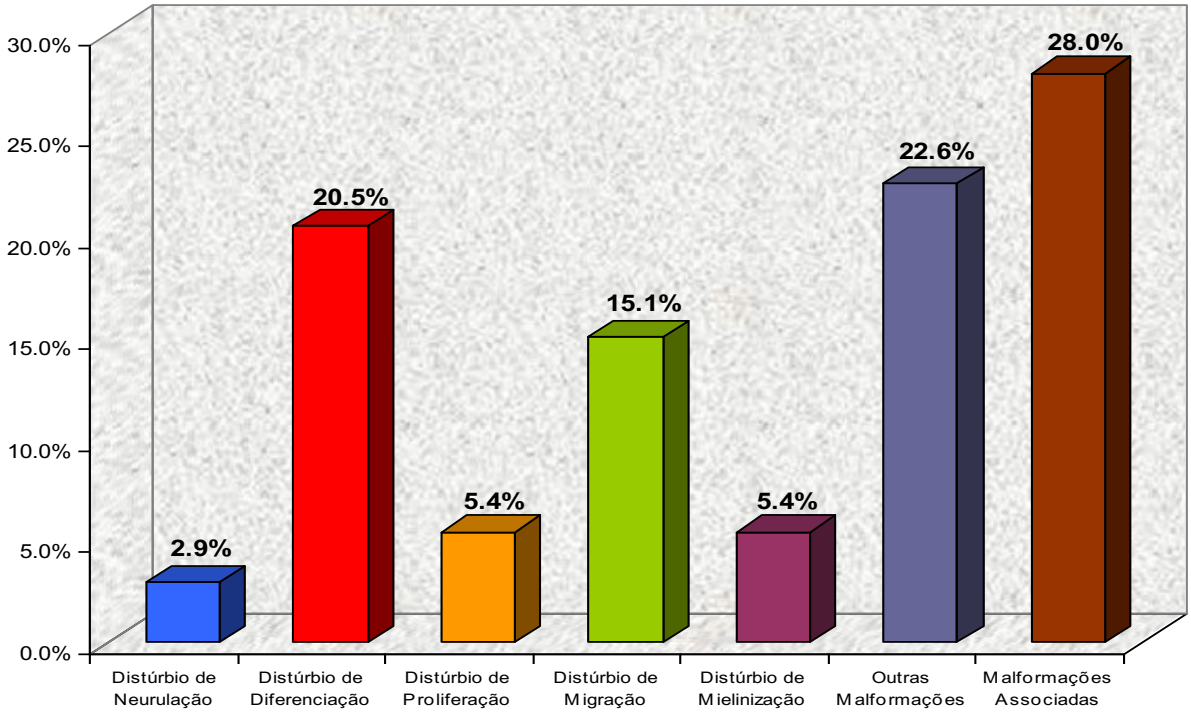
Este trabalho foi submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sendo aprovado na reunião do dia 18 de junho de 2007 (ANEXO B) e à avaliação pela Divisão de Ensino e Pesquisa do Hospital Ofir Loyola, sendo autorizado no dia 06 de agosto de 2007 (ANEXO C).

4. RESULTADOS

No presente estudo, identificaram-se duzentos e trinta e nove pacientes com diagnóstico de malformação do Sistema Nervoso Central, no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

A Figura 01 e Tabela 01 mostram os principais distúrbios da embriogênese do SNC e as doenças incluídas nestes grupos.

Observou-se que 61,1% (146/239) dos pacientes eram do sexo masculino (TABELA 02). A idade média da população foi de 61 meses (variando de 1 mês a 384 meses) e a idade, segundo a faixa etária, encontra-se na Tabela 03.



Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

FIGURA 01 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o período embrionário, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

TABELA 01 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as doenças, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	N	%
Defeitos da Neurulação		
Encefalocele	2	0.8
Espinha Bífida Oculta	6	2.5
Mielomeningocele	6	2.5
Malformação da Coluna Cervical	1	0.4
Defeitos da Diferenciação		
Cisto de Aracnóide	21	8.8
Displasia de Septo Óptico	2	0.8
Hipoplasia do Vérmis Cerebelar	6	2.5
Hipoplasia Pontina	2	0.8
Holoprosencefalia	5	2.1
Malformação de Chiari I	7	2.9
Malformação de Chiari II	2	0.8
Malformação do Corpo Caloso	6	2.5
Malformação do Septo Pelúcido	24	10.0
Megacisterna Magna	3	1.3
Síndrome de Dandy-Walker	5	2.1
Defeitos da Proliferação		
Esclerose Tuberosa	3	1.3
Macroencefalia	2	0.8
Microcefalia	3	1.3
Neurofibromatose tipo I	9	3.8
Defeitos da Migração		
Displasia Cortical	24	10.0
Esquizencefalia	30	12.6
Heterotopia Neuronal	21	8.8
Lisencefalia	2	0.8
Paquigiria	14	5.9
Polimicrogiria	21	8.8
Defeitos da Mielinização		
Aminoacidopatia	1	0.4
Retardo de Mielinização	21	8.8
Outras Malformações		
Assimetria de Ventrículo Lateral	27	11.3
Cranioestenose	6	2.5
Esclerose Mesial Temporal	10	4.2
Hidrocefalia	44	18.4
Hipoplasia Hipocampal	1	0.4
Má Rotação Hipocampal	8	3.3

Os pacientes podem apresentar mais de uma malformação dentro do mesmo ou em diferentes grupos embriológicos

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

TABELA 02 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o sexo, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	SEXO DO PACIENTE			
		Masculino	%	Feminino	%
Distúrbio de Neurulação	7	3	42.9	4	57.1
Distúrbio de Diferenciação	49	30	61.2	19	38.8
Distúrbio de Proliferação	13	9	69.2	4	30.8
Distúrbio de Migração	36	21	58.3	15	41.7
Distúrbio de Mielinização	13	9	69.2	4	30.8
Outras Malformações	54	40	74.1	14	25.9
Malformações Associadas	67	34	50.7	33	49.3
TOTAL	**239**	**146**	**61.1**	**93**	**38.9**

p = 0.1933 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

TABELA 03 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a faixa etária, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

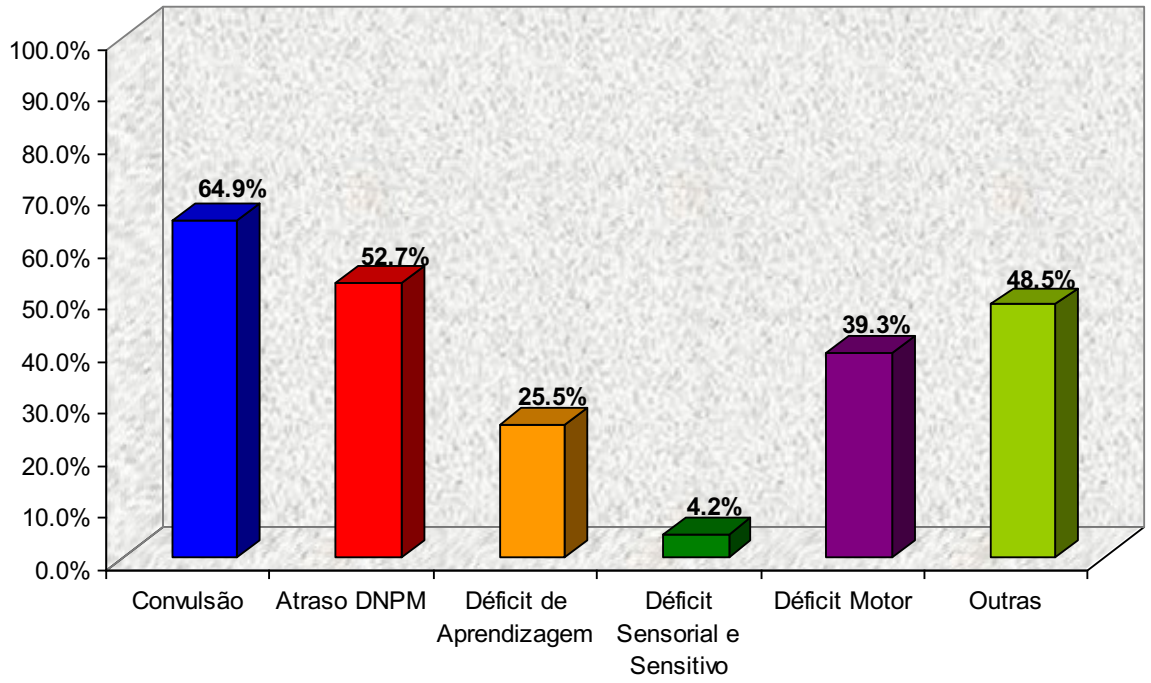
GRUPOS	N	FAIXA ETÁRIA DO PACIENTE (em anos)							
		≤ 2	%	2 a 6	%	6 a 10	%	10 a 20	%
Distúrbio de Neurulação	7	4	57.1	2	28.6	1	14.3	0	0.0
Distúrbio de Diferenciação	49	15	30.6	17	34.7	10	20.4	7	14.3
Distúrbio de Proliferação	13	2	15.4	4	30.8	4	30.8	3	23.1
Distúrbio de Migração	34	16	47.1	5	14.7	10	29.4	3	8.8
Distúrbio de Mielinização	13	5	38.5	1	7.7	4	30.8	3	23.1
Outras Malformações	52	13	25.0	18	34.6	15	28.8	6	11.5
Malformações Associadas	66	27	40.9	21	31.8	14	21.2	4	6.1
TOTAL	**234**	**82**	**35.0**	**68**	**29.1**	**58**	**24.8**	**26**	**11.1**

05 (2.1%) ignorado

p = 0.3161 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

As principais manifestações clínicas encontram-se na Figura 02. A freqüência desses sinais e sintomas, por grupo de patologias, está representada nas Tabela 04 e 05.



O paciente pode estar alocado em mais de uma manifestação clínica

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

FIGURA 02 – Manifestações clínicas dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

TABELA 04 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as manifestações clínicas (déficit de aprendizagem, déficit sensorial-sensitivo e déficit motor), em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS					
		Déficit de Aprendizagem	%	Déficit Sensorial e Sensitivo	%	Déficit Motor	%
Distúrbio de Neurulação	7	2	28.6	0	0.0	1	14.3
Distúrbio de Diferenciação	49	13	26.5	5	10.2	15	30.6
Distúrbio de Proliferação	13	2	15.4	0	0.0	2	15.4
Distúrbio de Migração	36	9	25.0	1	2.8	18	50.0
Distúrbio de Mielinização	13	4	30.8	2	15.4	6	46.2
Outras Malformações	54	15	27.8	2	3.7	11	20.4
Malformações Associadas	67	16	23.9	0	0.0	41	61.2
TOTAL	**239**	**61**	**25.5**	**10**	**4.2**	**94**	**39.3**
p - valor (Qui-Quadrado)		**0.9771**		**0.0516**		**0.00004***	

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

TABELA 05 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as manifestações clínicas (convulsão, atraso DNPM e outras), em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS					
		Convulsão	%	Atraso DNPM	%	Outras	%
Distúrbio de Neurulação	7	1	14.3	5	71.4	4	57.1
Distúrbio de Diferenciação	49	33	67.3	23	46.9	18	36.7
Distúrbio de Proliferação	13	8	61.5	3	23.1	10	76.9
Distúrbio de Migração	36	27	75.0	16	44.4	14	38.9
Distúrbio de Mielinização	13	8	61.5	8	61.5	4	30.8
Outras Malformações	54	32	59.3	33	61.1	37	68.5
Malformações Associadas	67	46	68.7	38	56.7	29	43.3
TOTAL	**239**	**155**	**64.9**	**126**	**52.7**	**116**	**48.5**
p - valor (Qui-Quadrado)		**0.0914**		**0.1439**		**0.0034***	

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

Quanto à história gestacional, observou-se que a idade média dos pais ao nascimento do paciente foi de 26 anos (variando de 15 a 44 anos) para as mães e 31 anos (variando de 17 a 80 anos) para os pais. A faixa etária dos pais encontra-se nas Tabelas 06 e 07.

TABELA 06 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a faixa etária materna, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	FAIXA ETÁRIA MATERNA (em anos)							
		< 20	%	20 a 29	%	30 a 39	%	≥ 40	%
Distúrbio de Neurulação	3	0	0.0	1	33.3	2	66.7	0	0.0
Distúrbio de Diferenciação	31	3	9.7	15	48.4	11	35.5	2	6.5
Distúrbio de Proliferação	6	1	16.7	3	50.0	1	16.7	1	16.7
Distúrbio de Migração	20	5	25.0	14	70.0	1	5.0	0	0.0
Distúrbio de Mielinização	10	3	30.0	6	60.0	1	10.0	0	0.0
Outras Malformações	36	6	16.7	16	44.4	12	33.3	2	5.6
Malformações Associadas	46	10	21.7	25	54.3	9	19.6	2	4.3
TOTAL	**152**	**28**	**18.4**	**80**	**52.6**	**37**	**24.3**	**7**	**4.6**

87 (36.4%) ignorado

p = 0.4141 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

TABELA 07 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a faixa etária paterna, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	FAIXA ETÁRIA PATERNA (em anos)							
		< 20	%	20 a 29	%	30 a 39	%	≥ 40	%
Distúrbio de Neurulação	3	0	0.0	1	33.3	1	33.3	1	33.3
Distúrbio de Diferenciação	24	1	4.2	6	25.0	9	37.5	8	33.3
Distúrbio de Proliferação	5	0	0.0	3	60.0	2	40.0	0	0.0
Distúrbio de Migração	19	0	0.0	12	63.2	4	21.1	3	15.8
Distúrbio de Mielinização	10	2	20.0	3	30.0	4	40.0	1	10.0
Outras Malformações	27	1	3.7	9	33.3	12	44.4	5	18.5
Malformações Associadas	40	3	7.5	23	57.5	7	17.5	7	17.5
TOTAL	**128**	**7**	**5.5**	**57**	**44.5**	**39**	**30.5**	**25**	**19.5**

111 (46.4%) ignorado

p = 0.2254 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

Verificou-se que os pais de quatro pacientes (1,6%; 4/239) eram consangüíneos, sendo primos de primeiro grau.

Quanto à escolaridade dos pais, constatou-se que 46,9% (77/164) das mães e 53,1% (87/164) dos pais não concluíram o ensino fundamental (TABELA 08).

TABELA 08 – Escolaridade dos pais de pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

ESCOLARIDADE	MÃE		PAI	
	N	%	N	%
Analfabeto	5	3.1	3	1.8
Ensino Fundamental Incompleto	77	46.9	87	53.1
Ensino Fundamental Completo	19	11.5	22	13.3
Ensino Médio Incompleto	26	16.2	22	13.3
Ensino Médio Completo	33	20.0	26	15.9
Ensino Superior	4	2.3	4	2.7
TOTAL	**164**	**100.0**	**164**	**100.0**

75 (31.4%) ignorado

p = 0.5954 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

A história de aborto, prematuro e natimorto anterior à gestação do paciente encontra-se na Tabela 09.

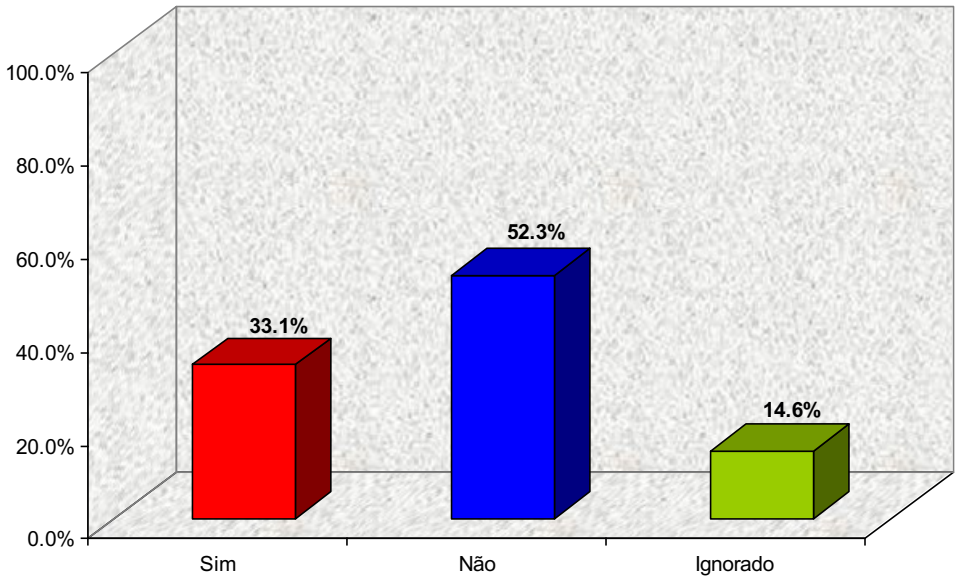
TABELA 09 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a história gestacional anterior, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	HISTÓRIA GESTACIONAL ANTERIOR					
		Aborto	%	Prematuro	%	Natimorto	%
Distúrbio de Neurulação	4	4	100.0	0	0.0	0	0.0
Distúrbio de Diferenciação	29	5	17.2	2	6.9	0	0.0
Distúrbio de Proliferação	6	1	16.7	0	0.0	0	0.0
Distúrbio de Migração	22	4	18.2	0	0.0	1	4.5
Distúrbio de Mielinização	9	2	22.2	0	0.0	1	11.1
Outras Malformações	37	8	21.6	4	10.8	1	2.7
Malformações Associadas	46	10	21.7	2	4.3	2	4.3
TOTAL	**153**	**34**	**22.2**	**8**	**5.2**	**5**	**3.3**
p - valor (Qui-Quadrado)		**0.0223***		**0.5727**		**0.7586**	

86 (36.0%) ignorado
Cada paciente pode estar alocado em mais de uma opção

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

A amostra estudada apresentou antecedente familiar para malformação do SNC e/ou doença neuropsiquiátrica em 33,1% (79/239) (FIGURA 03).

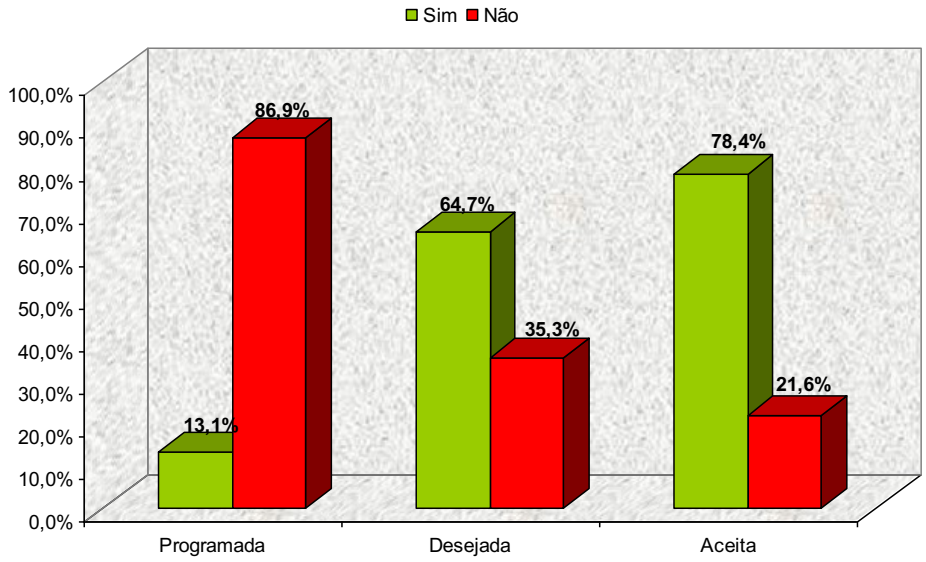


p = 0.0557 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

FIGURA 03 – História familiar positiva para malformações do SNC e/ou doenças neuropsiquiátricas, segundo pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

Os dados relativos ao planejamento e aceitação da gestação são demonstrados na Figura 04. Os hábitos maternos durante a gestação estão descritos na Tabela 10. Quanto à realização de pré-natal, 64,9% (155/239) das mães o referiram positivamente (FIGURA 05).



p = 0.4031 (programada); p = 0.5303 (desejada); p = 0.6546 (aceita) (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

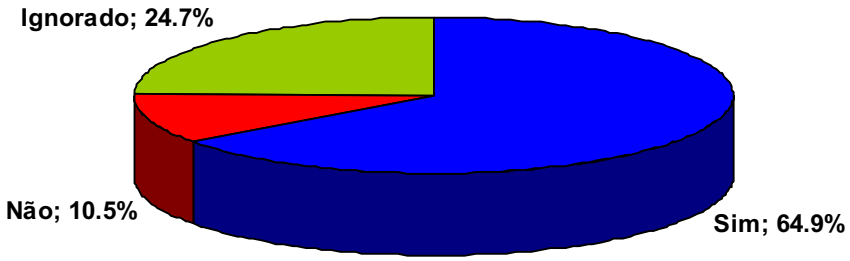
FIGURA 04 – Gestação programada, desejada e aceita, segundo pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

TABELA 10 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo os hábitos maternos durante a gestação, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	HÁBITOS MATERNOS							
		Fumo	%	Álcool	%	Drogas	%	Medicação*	%
Distúrbio de Neurulação	6	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
Distúrbio de Diferenciação	40	1	2.5	2	5.0	1	2.5	6	15.0
Distúrbio de Proliferação	6	1	1.7	1	16.7	0	0.0	1	16.7
Distúrbio de Migração	19	4	21.1	3	15.8	0	0.0	6	31.6
Distúrbio de Mielinização	10	2	20.0	2	20.0	1	10.0	3	30.0
Outras Malformações	41	0	0.0	2	4.9	0	0.0	7	17.1
Malformações Associadas	42	2	4.8	2	4.8	0	0.0	10	23.8
TOTAL	**164**	**10**	**6.1**	**13**	**7.9**	**2**	**1.2**	**33**	**20.1**
p - valor (Qui-Quadrado)		**0.0135***		**0.3767**		**NSA**		**0.5489**	

75 (31.4%) ignorado
Cada mãe pode apresentar mais de um hábito descrito
* Foram consideradas somente as medicação com uso proscrito na gestação

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa



p = 0.4823 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

FIGURA 05 – Realização de pré-natal durante a gestação dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

As mães apresentaram, durante a gestação, doenças infecciosas em 14,2% dos casos (34/239) (TABELA 11). Outras intercorrências pré-natais foram observadas em 31,0% (74/239) dos pacientes (TABELA 12).

O tipo de parto realizado em 60,2% (118/196) foi vaginal, sendo 10 partos domiciliares, e 39,8% (78/118) cesariana. O tipo de parto, segundo o grupo de distúrbio da embriogênese, encontra-se na Figura 06. A idade gestacional e o peso ao nascimento encontram-se nas Tabelas 13 e 14, respectivamente. O peso médio ao nascimento foi igual a 2.903 gramas (variando de 1.200 a 5.000 gramas).

TABELA 11 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo doença infecciosa na gestação, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	DOENÇA INFECCIOSA NA GESTAÇÃO					
		Sim	%	Não	%	Ignorado	%
Distúrbio de Neurulação	7	0	0.0	6	85.7	1	14.3
Distúrbio de Diferenciação	49	4	8.2	34	69.4	11	22.4
Distúrbio de Proliferação	13	2	15.4	4	30.8	7	53.8
Distúrbio de Migração	36	7	19.4	13	36.1	16	44.4
Distúrbio de Mielinização	13	3	23.1	7	53.8	3	23.1
Outras Malformações	54	5	9.3	36	66.7	13	24.1
Malformações Associadas	67	13	19.4	30	44.8	24	35.8
TOTAL	**239**	**34**	**14.2**	**130**	**54.4**	**75**	**31.4**

p = 0.0284* (Qui-Quadrado)

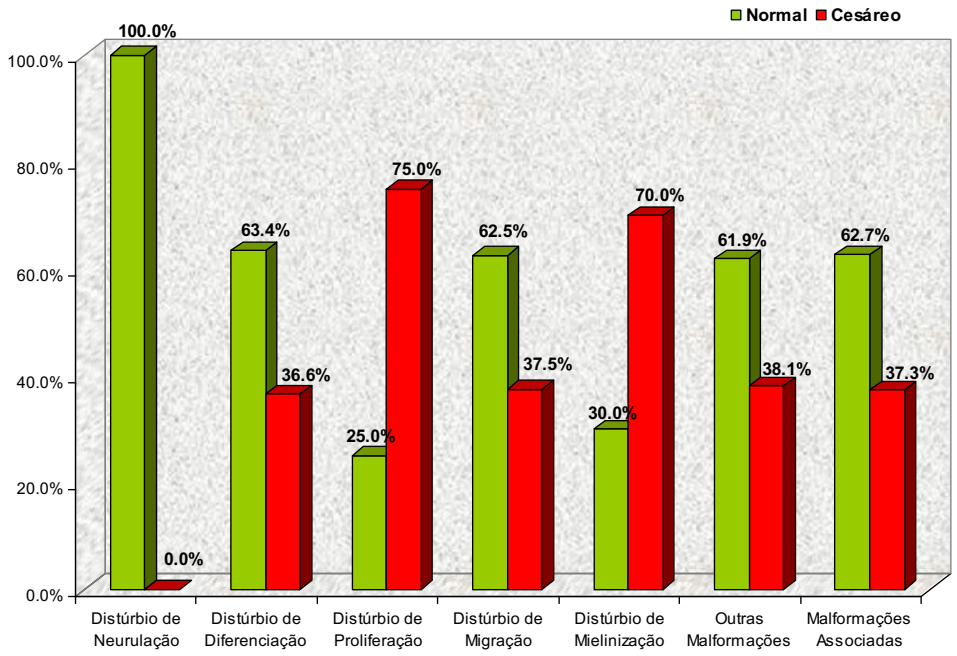
Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

TABELA 12 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo as intercorrências pré-natais, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	INTERCORRÊNCIAS PRÉ-NATAIS					
		Sim	%	Não	%	Ignorado	%
Distúrbio de Neurulação	7	1	14.3	5	71.4	1	14.3
Distúrbio de Diferenciação	49	14	28.6	27	55.1	8	16.3
Distúrbio de Proliferação	13	5	38.5	3	23.1	5	38.5
Distúrbio de Migração	36	12	33.3	12	33.3	12	33.3
Distúrbio de Mielinização	13	6	46.2	4	30.8	3	23.1
Outras Malformações	54	15	27.8	28	51.9	11	20.4
Malformações Associadas	67	21	31.3	30	44.8	17	25.4
TOTAL	**239**	**74**	**31.0**	**109**	**45.6**	**57**	**23.8**

p = 0.4272 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa



# 43 (18.0%) ignorado
p = 0.0470* (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

FIGURA 06 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o tipo de parto, dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

TABELA 13 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo a idade gestacional, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	IDADE GESTACIONAL					
		A Termo	%	Pré-Termo	%	Pós-Termo	%
Distúrbio de Neurulação	4	4	100.0	0	0.0	0	0.0
Distúrbio de Diferenciação	39	33	84.6	6	15.4	0	0.0
Distúrbio de Proliferação	9	5	55.6	4	44.4	0	0.0
Distúrbio de Migração	31	30	96.8	1	3.2	0	0.0
Distúrbio de Mielinização	10	9	90.0	0	0.0	1	10.0
Outras Malformações	45	39	86.7	6	13.3	0	0.0
Malformações Associadas	58	47	81.0	10	17.2	1	1.7
TOTAL	**196**	**167**	**85.2**	**27**	**13.8**	**2**	**1.0**

# 43 (18.0%) ignorado
p = 0.0045* (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

TABELA 14 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o peso ao nascimento, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

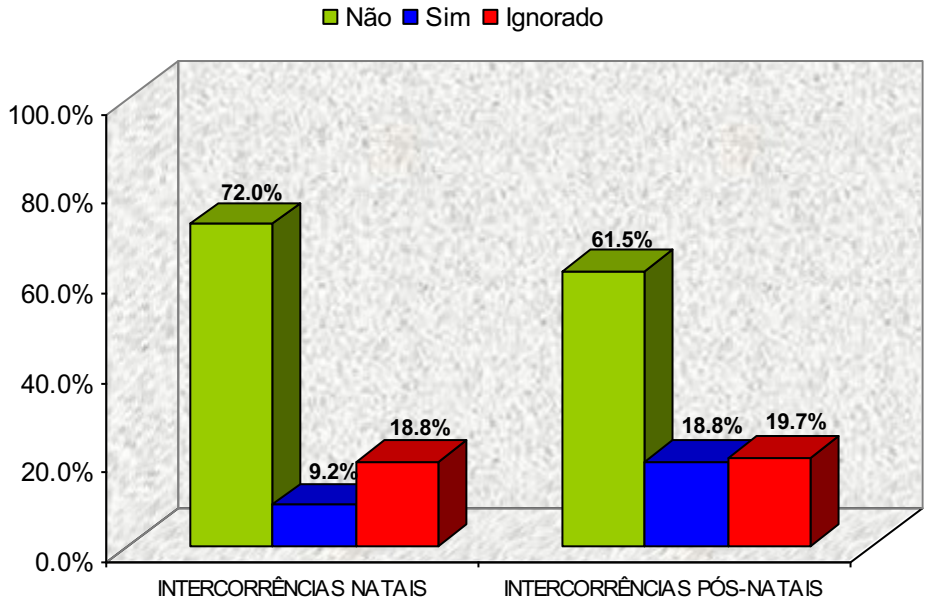
GRUPOS	N	PESO AO NASCER (gramas)							
		1000 a 1499	%	1500 a 2499	%	2500 a 3499	%	≥ 4000	%
Distúrbio de Neurulação	3	0	0.0	0	0.0	2	66.7	1	33.3
Distúrbio de Diferenciação	26	0	0.0	4	15.4	20	76.9	2	7.7
Distúrbio de Proliferação	6	0	0.0	2	33.3	4	66.7	0	0.0
Distúrbio de Migração	24	0	0.0	1	4.2	20	83.3	3	12.5
Distúrbio de Mielinização	8	0	0.0	1	12.5	7	87.5	0	0.0
Outras Malformações	34	1	2.9	7	20.6	22	64.7	4	11.8
Malformações Associadas	39	2	5.1	7	17.9	29	74.4	1	2.6
TOTAL	**140**	**3**	**2.1**	**22**	**15.7**	**104**	**74.3**	**11**	**7.9**

# 99 (41.4%) sem informação
p = 0.8132 (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

Observou-se intercorrências natais em 9,2% (22/239) e pós-natais em 18,8% (45/239) dos pacientes estudados (FIGURA 07).

Os principais exames complementares solicitados para confirmar as malformações do SNC estão representados na Tabela 15.



p = 0.5671 (intercorrências natais); p = 0.4929 (intercorrências pós-natais) (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

FIGURA 07 – Intercorrências natais e pós-natais dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

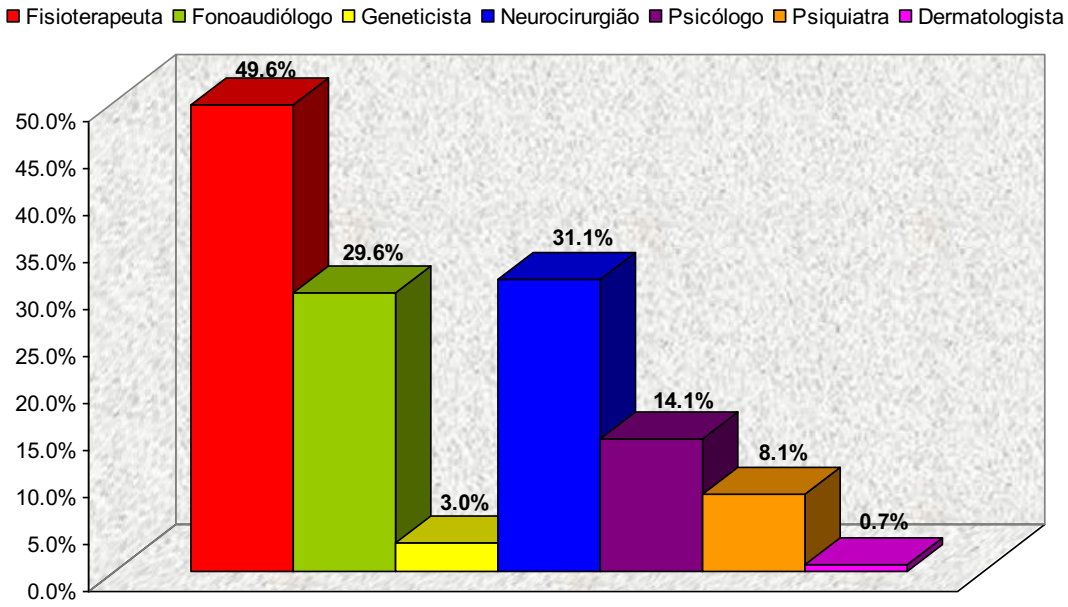
TABELA 15 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo os principais exames confirmatórios, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	EXAMES CONFIRMATÓRIOS											
		RNM Crânio	%	TC Crânio	%	Exame Físico	%	RX Coluna	%	RNM Coluna	%	TC Coluna	%
Distúrbio de Neurulação	7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	57.1	2	28.6	1	14.3
Distúrbio de Diferenciação	49	37	75.5	17	34.7	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0
Distúrbio de Proliferação	13	6	46.2	2	15.4	8	61.5	0	0.0	1	7.7	0	0.0
Distúrbio de Migração	36	28	77.8	8	22.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Distúrbio de Mielinização	13	12	92.3	2	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Outras Malformações	54	36	66.7	25	46.3	3	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Malformações Associadas	67	56	83.6	24	35.8	1	1.5	3	4.5	1	1.5	3	4.5
TOTAL	**239**	**175**	**73.2**	**78**	**32.6**	**12**	**5.0**	**7**	**2.9**	**5**	**2.1**	**4**	**1.7**
p - valor (Qui-Quadrado)		**0.00002***		**0.0335***		**< 0.00001***		**< 0.00001***		**0.00008***		**0.0467***	

Cada paciente pode apresentar mais de um exame confirmatório de sua malformação

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

Observou-se que 56,5% (135/239) dos pacientes eram acompanhados por outros profissionais de saúde (FIGURA 08).



Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

FIGURA 08 – Acompanhamento multiprofissional dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

Verificou-se que 12 pacientes (5,0%) apresentavam síndromes associadas às malformações do SNC. A terapia instituída foi clínica e/ou cirúrgica (TABELA 16).

TABELA 16 – Malformações do Sistema Nervoso Central, segundo o tipo de tratamento, em pacientes atendidos no ambulatório de neuropediatria do HUJBB e HOL no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

GRUPOS	N	TIPO DE TRATAMENTO					
		Clínico	%	Cirúrgico	%	Clínico / Cirúrgico	%
Distúrbio de Neurulação	7	4	57.1	3	42.9	0	0.0
Distúrbio de Diferenciação	49	44	89.8	3	6.1	2	4.1
Distúrbio de Proliferação	13	13	100.0	0	0.0	0	0.0
Distúrbio de Migração	36	36	100.0	0	0.0	0	0.0
Distúrbio de Mielinização	13	13	100.0	0	0.0	0	0.0
Outras Malformações	54	43	79.6	3	5.6	8	14.8
Malformações Associadas	67	52	77.6	6	9.0	9	13.4
TOTAL	**239**	**205**	**85.8**	**15**	**6.3**	**19**	**7.9**

p = 0.00051* (Qui-Quadrado)

Fonte: DAME (HUJBB e HOL) / Protocolo de Pesquisa

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, identificaram-se duzentos e trinta e nove pacientes com diagnóstico de malformação do Sistema Nervoso Central, no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

O grupo Malformações Associadas foi o mais prevalente (28,0%), refletindo que um insulto pode acometer uma ou mais fases subseqüentes do complexo e prolongado desenvolvimento embriológico do SNC (MOORE; PERSAUD, 2000, p. 454; VOLPE, 1995, p. 03). Noronha et al. (2000, p. 894) encontrou uma grande associação entre as malformações do SNC (40,7%), principalmente entre natimortos e neomortos; entre os lactentes, pré-escolares e escolares, a freqüência foi de 26,4%.

A maioria dos autores refere que o Distúrbio de Neurulação é o grupo de malformações mais comum do SNC, principalmente entre neonatos, e que o tratamento cirúrgico deve ser programado o mais precocemente possível após o nascimento em grande parte dos pacientes (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418; PIANETTI et al., 2002, p. 212). A baixa incidência desse tipo de defeito no trabalho (2,9%) pode ser explicada pelo tratamento precoce dessa afecção e ausência de pacientes recém-nascidos na amostra.

Observou-se que o grupo Outras Malformações foi o mais freqüente como defeito isolado (22,6%), possivelmente porque a hidrocefalia, a doença mais encontrada neste estudo (18,4%), estava inserida nesse grupo. A hidrocefalia isolada ou associada constituiu o tipo de malformação do SNC mais encontrada por Noronha et al. (2000, p. 892; 895) (19,4%), acometendo principalmente lactentes, pré-escolares e escolares.

Vale ressaltar que a hidrocefalia é uma expressão clínica de vários defeitos primários do SNC, o que também ajuda a explicar a sua alta freqüência neste trabalho.

A literatura relata uma maior freqüência do sexo feminino nas malformações do SNC, já que há uma correlação desse sexo com os DTN's (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005, p. 1418), o que foi confirmado ao se analisar o Distúrbio de Neurulação isoladamente. Contudo, a maior incidência do sexo masculino no estudo (61,1%) condiz com Alva-Moncayo et al. (2004, p. 223) (61,2%) e; com Noronha et al. (2000, p. 892) (55,8%),

quando se avalia as faixas etárias de lactente, pré-escolar e escolar (as mais encontradas neste trabalho). A faixa etária mais prevalente neste estudo foi a de lactentes (35,0%), porém no Distúrbio de Diferenciação e Outras Malformações, observou-se predomínio dos pré-escolares (34,7% e 34,6%, respectivamente) e; no Distúrbio de Proliferação, pré-escolares e escolares (30,8% cada).

As principais manifestações clínicas foram, em ordem decrescente de freqüência, convulsões (64,9%), atraso DNPM (52,7%), déficit motor (39,3%), déficit de aprendizagem (25,5%) e déficit sensorial (4,2%); corroborando com dados de Leventer et al. (1999, p. 717), que encontrou 75% de convulsão, 68%, atraso DNPM e 48% de outros déficits neurológicos (espasticidade, hipotonia generalizada, déficit visual, disfunção bulbar, paralisia facial, ataxia cerebelar, macroencefalia e microcefalia). A soma de outros sinais e sintomas menos freqüentes totalizou 48,5%.

O grupo Malformações Associadas apresentou 61,2% de pacientes com alteração motora, tendo significância estatística ($p = 0,00004$), o que pode sugerir que a associação de várias malformações predispõe à alterações motoras.

Observou-se que a idade média das mães foi de 26 anos (variando de 15 a 44 anos), dado semelhante aos 30 anos encontrados por Van Scheltema et al. (2003, p. 42).

Apesar de etiologia multifatorial, as malformações do SNC se relacionam à idade materna, sendo as faixas etárias inferiores a 20 anos e superiores a 30 anos de idade as de maior risco (ROTTA et al., 1989, p. 13). Encontrou-se 18,4% das mães com até 20 anos e 28,9% com mais de 30 anos de idade; o que perfaz 47,3% dos casos. Esses dados foram superiores aos de Rotta et al. (1989, p. 13) que encontrou 37,5% das mães na faixa de risco. Vale ressaltar que 66,7% das mães do grupo Distúrbio de Neurulação tinham idade superior a 30 anos, podendo sugerir um possível fator de risco para essas afecções.

Ao se analisar a idade paterna, observou-se a escassez de estudos com esse dado para comparações.

A baixa escolaridade dos pais tem sido relatada como fator de risco para as malformações, principalmente os DTN's (LI et al., 2006, p. 44). Este estudo encontrou 46,9% das mães e 53,1% dos pais com ensino fundamental incompleto, além de 3,1% e 1,8% de mães e pais analfabetos, respectivamente.

Em todos os grupos foi observada história de aborto anterior à gestação do paciente, o que corresponde a 22,2%, com 100,0% de prevalência no Distúrbio de Neurulação (p = 0,0223). Prematuros anteriores foram observados em 5,2% e natimortos, em 3,3% dos casos. Esses dados sugerem a possível relação entre gestação anterior anormal e malformação do SNC. Essa evidência é ainda maior quando se analisa os DTN's, já que estudos mostram que mulheres com história de abortos espontâneos em gestações anteriores possuem um risco cerca de 4,5 vezes maior de ter uma criança com defeito no fechamento do tubo neural (BLANCO-MUNÕZ; LACASANÃ; BORJA-ABURTO, 2006, p. 210).

A amostra estudada apresentou antecedente familiar para malformação do SNC e/ou doença neuropsiquiátrica em 33,1%, o que sugere o fator genético envolvido nessas patologias.

É sabido que a consangüinidade dos pais pode estar relacionada às malformações congênitas, visto que, estudos demonstraram que irmãos subseqüentes apresentam um maior risco de apresentar anomalias quando os pais são primos em primeiro grau (DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 846). Observaram-se no trabalho quatro pacientes com pais consangüíneos (1,6%), porém sem associação com uma malformação específica.

Constatou-se que 86,9% das gestações não foram programadas, o que reflete a ausência de políticas de planejamento familiar e avaliação pré-concepcional.

Quanto à realização de pré-natal, 64,9% das mães o referiram positivamente, porém a qualidade desse pré-natal não pôde ser avaliada; caráter este muito mais relevante do que o simples conhecimento da realização ou não do pré-natal. Entretanto, os dados sobre a qualidade do pré-natal não foram obtidos satisfatoriamente porque, em geral, o responsável do paciente não o sabia referir ou a criança não era filha biológica.

Observou-se 6,1% de mães tabagistas (p = 0,0135), 7,9% etilistas, 1,2% usuárias de drogas ilícitas e, 20,1% que utilizaram alguma medicação proscrita no período da gestação.

A utilização de drogas; medicamentos como anticonvulsivantes, sedativos, antibióticos, agentes anestésicos, analgésicos e antipiréticos antes e durante o início da gestação; fumo; abuso de álcool; história de febre no início da gestação e; infecções intra-uterinas estão entre as principais causas conhecidas de malformações do SNC

(BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2759; DIAMENT; CYPEL, 2005, p. 848; GHERPELLI, 2005, p. 417; LI et al., 2006, p. 44; 49-50; PADMANABHAN, 2006, p. 61).

No estudo, verificou-se que 45,2% das mães apresentaram alguma enfermidade aguda pré-natal, infecciosa (14,2%) ou não (31,0%); dados semelhantes aos 48,6% encontrados por Nazer et al. (2001, p. 1166).

O tipo de parto realizado em 60,2% foi vaginal com significância estatística no grupo de Distúrbio de Neurulação (p = 0,0470), o que não seria adequado, já que é comum a ruptura da mielomeningocele ou encefalocele durante o parto com a exposição de tecido neural (GHERPELLI, 2005, p. 419). O fato de 85,2% dos pacientes terem nascido a termo (p = 0,0045) sugere a não associação entre prematuridade ou pós-maturidade com as malformações encontradas no estudo.

Com relação ao peso ao nascimento, a maioria (74,3%) dos pacientes pesou entre 2.500 e 3.499 gramas e o peso médio foi igual a 2.903 gramas (1.200 a 5.000 gramas); dados semelhantes aos encontrados por Nazer et al. (2001, p. 1166), no qual o peso médio foi de 2.707 gramas (520 a 4.280 gramas).

As intercorrências natais ocorreram em 9,2% e as pós-natais em 18,8% dos pacientes estudados, o que poderia sugerir uma associação de malformações do SNC favorecendo a anormalidades no parto e pós-parto.

O aumento da incidência das malformações tem ocorrido devido ao avanço de técnicas diagnósticas pré e pós-natais, principalmente através da RNM que é superior para identificar o padrão anatômico da malformação (BARKOVICH; KUZNIECKY, 2005, p. 2759; CORRANDINI et al., 2003, p. 289). No estudo, o principal exame complementar foi a RNM de crânio (73,2%).

Neste estudo, encontrou-se 5,0% de pacientes com malformações do SNC associadas a síndromes genéticas; valor inferior aos 19,1% encontrados por Noronha et al. (2000, p. 894) e 47,0%, segundo Van Scheltema et al. (2003, p. 42).

O fato de 56,5% dos pacientes serem acompanhados por outros profissionais de saúde evidencia a relevância do tratamento multiprofissional para melhora da qualidade de vida dessas crianças. Quanto à terapêutica, a grande ocorrência de tratamento medicamentoso se

deve ao fato de 64,9% dos pacientes apresentarem convulsão e de que a quase totalidade das malformações do SNC não serem passíveis de correção cirúrgica.

Vale ressaltar que as informações obtidas durante a entrevista médica são muitas vezes imprecisas ou desconhecidas devido diversos fatores como nível socioeconômico, baixa escolaridade, crianças acompanhadas por terceiros às consultas, pais não biológicos entre outros.

Um aspecto importante a ser discutido relaciona-se às discretas alterações ventriculares que apresentaram uma incidência de 11,3% neste estudo e se associaram a importantes sinais e sintomas que interferiam na qualidade de vida do paciente.

Apesar de poucos trabalhos sobre este tema, Glenn e Barkovich (2006, p. 1609) e Glenn (2006, p. 09) citam um grande estudo baseado em achados ultra-sonográficos de pacientes que possuíam ventriculomegalia isolada, ou seja, diâmetro maior que 10 milímetros e nenhuma outra anomalia relacionada. Nesses pacientes, observou-se 37% dos casos associados a atraso no desenvolvimento; alguns pacientes apresentaram ainda leve prejuízo motor e cognitivo. Vários estudos ressaltam que o risco de atraso no desenvolvimento é menor nos casos em que o diâmetro ventricular é inferior a 12 milímetros e no sexo masculino.

Outro achado interessante do estudo foi a presença de 4,2% de pacientes com esclerose mesial temporal, apesar de ser uma lesão geralmente encontrada em adultos e com história de convulsão febril e/ou estado de mal epiléptico na infância (BRANDÃO, 2005, p. 02). As malformações corticais mais severas freqüentemente estão localizadas no lobo temporal. Verifica-se que 2/3 dos pacientes com epilepsia do lobo temporal, resistente ao tratamento farmacológico, apresentam acometimento hipocampal, especialmente a esclerose mesial temporal (BECKER, 2006, p. 949-950).

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que, no período de janeiro de 2005 a março de 2008, duzentos e trinta e nove crianças e adolescentes estavam ou iniciaram acompanhamento neuropediátrico devido malformações do Sistema Nervoso Central no Hospital Universitário João de Barros Barreto e Hospital Ofir Loyola, sendo estes pacientes encaminhados principalmente por convulsão.

O perfil encontrado dos pacientes foi sexo masculino, lactente, sem história positiva para malformações do SNC e/ou doenças neuropsiquiátrica.

A hidrocefalia foi a principal doença encontrada neste estudo, visto que essa afecção se associa a diversas malformações; e como essa doença é passível de detecção intra-uterina, deve-se aprimorar o seu diagnóstico através de pré-natal adequado.

As malformações do SNC são importantes causas de convulsão, atraso do DNPM, atraso de aprendizado, déficit motor e sensorial-sensitivo. Associado a isso, o diagnóstico do tipo de malformação é importante fator prognóstico e essencial para o aconselhamento genético e investigação de suas bases moleculares. A neuroimagem é uma ferramenta em evolução que tem permitido uma melhor definição de cada patologia.

Esclarecer a epidemiologia das malformações do SNC, identificando os fatores ambientais e genéticos associados na sua gênese, permite o diagnóstico precoce, o tratamento adequado, bem como a discussão de medidas preventivas. Como exemplo de política pública a ser seguida, cita-se a norte-americana e a brasileira que promoveram a fortificação dos grãos com ácido fólico, o que reduziu significativamente a incidência dos DTN's na população.

O acompanhamento multidisciplinar dos pacientes acometidos se mostra essencial para a socialização e independência dessas crianças, que apresentam, em geral, atrasos e seqüelas graves. É primordial ainda avaliar a associação com síndromes genéticas que podem agravar o prognóstico.

Com o controle das infecções intra-uterinas e das afecções maternas durante a gestação, as malformações congênitas ganharam grande repercussão no campo de saúde pública, gerando a necessidade de estudos mais abrangentes sobre esse tema.

Este estudo representa apenas um passo inicial no extenso conhecimento sobre as malformações do SNC em nosso meio. É de suma importância a continuação deste trabalho com o objetivo de avaliar cada patologia e grupo individualmente. Isso permitirá definir as repercussões das malformações do SNC e melhorar a qualidade de vida das crianças já afetadas, através de um manejo adequado.

Os próximos estudos devem englobar um maior número de indivíduos e estes acompanhados para melhor identificar os fatores de risco, buscando confirmar ou não as associações sugeridas por este trabalho.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, G.M.; BARROS, N.G. Megalencefalia: considerações a respeito de sete casos diagnosticados em vida. **Arq Neuropsiquiatr**, v.22, n.25, 1964 apud DIAMENT, A.; CYPEL, S. Malformações Cerebrais. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. (coordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.843-869.

AL-OTIBI, M.; RUTKA, J.T. Neurosurgical implications of neurofibromatosis Type I in children. **Neurosurg Focus**, v.20, n.5, p.1-6, 2006.

ALVA-MONCAYO, E. et al. Asociación entre malformaciones congénitas del sistema nervioso central y epilepsia en pacientes pediátricos de México. **Rev Neurol**, v.39, n.3, p.222-226, 2004.

AMARAL, J.G.P. et al. Esquizencefalia – Relato de onze casos. **Arq Neuropsiquiatr**, v.59, n.2-A, p.244-249, 2001.

BARKOVICH, A.J.; KUZNIECKY, R.I. Distúrbios Congênitos, do Desenvolvimento e Neurocutâneos. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. (editores). **CECIL – Tratado de Medicina Interna**. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. v.2, p.2759-2764.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. A Estrutura do Sistema Nervoso. **Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002. p.163-252.

BECKER, A.J. Neuropathology and Classification of Cortical Malformations: Where Do They Develop? **Epilepsia**, v.47, n.6, p.949-951, 2006.

BLANCO-MUNÕZ, J.; LACASANÃ, M.; BORJA-ABURTO, V.H. Maternal miscarriage history and risk of anencephaly. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v.20, p.210-218, 2006.

BRANDÃO, E.M.D. **Esclerose mesial temporal em crianças**. São Paulo, 2005. 106f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Departamento de Neurologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

BRANDÃO-ALMEIDA, I.L. et al. Polimicrogiria Perisylviana Bilateral Congênita: Aspectos Clínicos, Eletrencefalográficos, Neuroradiológicos, Psicolingüístico e Genéticos. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v.10, n.1, p.7-12, 2004.

BUSTAMANTE, V.C.T. Esclerose Tuberosa: Achados Clínicos, Investigação e Seguimento. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v.8, n.2, p.65-71, 2002.

CASTRO, R. Síndromes Neurocutâneas. In: FONSECA, L.F.; PIANETTI, G.; XAVIER, C.C. **Compêndio de Neurologia Infantil**. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2002. p.661-668.

CHEVASSUS-AU-LOUIS, N. et al. Neuronal migration disorders: Heterotopic neocortical neurons in CA1 provide a bridge between the hippocampus and the neocortex. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.95, p.10263-10268, 1998.

CLARK, M.; PITT, M.; NEVILLE, B.G.R. Lower motor neuron involvement in perisylvian polymicrogyria. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v.48, p.842-846, 2006.

COPPA, N.D.; KIM, H.J.; MCGRAIL, K.M. Spontaneous resolution of syringomyelia and Chiari malformation type I in a patient with cerebrospinal fluid otorrhea. **J. Neurosurg.**, v.105, p.769-771, 2006.

CORRADINI, H.B. et al. Anomalias Congênitas: Malformações. In: MARCONDES, E. et al. **Pediatria Básica – Tomo I: Pediatria Geral e Neonatal**. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.280-290.

DIAMENT, A.; CYPEL, S. Exame Físico e Neurológico da Criança. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S (coordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.67-74.

_____. Malformações Cerebrais. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. (coordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.843-869.

ENCHA-RAZAVI, F. Identification of brain malformations: neuropathological approach. **Childs Nerv Syst**, v.19, p.448-454, 2003.

FERREIRA. V.J.A.; DIAMENT, A. Síndromes Neurocutâneas ou Facomatoses. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S (coordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.641-667.

FREY, L.; HAUSER, W.A. Epidemiology of Neural Tube Defects. **Epilepsia**, v.44, supl.3, p.4-13, 2003.

FROSCH, M.P.; ANTHONY, D.C.; DE GIROLAMI, U. O Sistema Nervoso Central. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.1411-1486.

GÁLVEZ, M.J.N. et al. Otorhinolaryngologic Manifestations in Chiari Malformation. **Am J Otolaryngol**, v.23, n.2, p.99-104, 2002.

GHERPELLI, J.L.D. As Principais Causas Pré e Perinatais do Desenvolvimento Anormal do Sistema Nervoso Central – Malformações. In: NITRINI, R.; BACHESCHI, L.A. **A Neurologia que Todo Médico Deve Saber**. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.417-421.

GLENN, O.A. Fetal Central Nervous System MR Imaging. **Neuroimag Clin N Am**, v.16, p.1-17, 2006.

GLENN, O.A.; BARKOVICH, A.J. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine: An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis, Part 1. **Am J Neuroradiol**, v.27, p.1604-1611, 2006.

GÓMEZ-ESCALONILLA, C.I. et al. Quistes aracnoideos intracraneales. Estúdio de uma serie de 35 casos. **Rer Neurol**, v.33, n.4, p.305-310, 2001.

GOULART, L.A. Caracterização da População Neonatal. In: KOPELMAN, B.I.; SANTOS, A.M.N.; GOULART, A.L. (editores). **Diagnóstico e Tratamento em Neonatologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p.3-11.

HENRIQUES, J.G.B. et al. Uso da Ultra-Sonografia na Triagem de Disrafismos Espinhais Ocultos. **Arq Neuropsiquiatr**, v.62, n.3-A, p.701-706, 2004.

JOÓ, G.J. et al. Prenatal Diagnosis, Phenotypic and Obstetric Characteristics of Holoprosencephaly. **Fetal Diagn Ther**, v.20, p.161-166, 2005.

KINSMAN, S.L.; PLAWNER, L.L.; HAHN, J.S. Holoprosencephaly: recent advances and new insights. **Curr Opin Neurol**, v.13, p.127-132, 2000.

KOLLIAS, S.S.; BALL-JÚNIOR, W.S.; PRENGER, E.C. Cystic Malformations of the Posterior Fossa: Differential Diagnosis Clarified through Embryologic Analysis. **RadioGraphics**, v.13, n.6, p.1211-1231, 1993.

LEÃO, L.L.; AGUIAR, M.J.B. Síndromes Dismórficas com Alterações do Sistema Nervoso Central. In: FONSECA, L.F.; PIANETTI, G.; XAVIER, C.C. **Compêndio de Neurologia Infantil**. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2002. p.669-683.

LEGIDO, A. Exposición intrauterina a drogas. **Revista de Neurología**, v.25, n.141, p.691-702, 1997.

LEITE, J.P. Malformações do Desenvolvimento Cortical: O que Aprendemos a partir dos Modelos Animais. **BJECN**, v.6, n.4, p.197-202, 2000.

LEVENTER, R.J. et al. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. **Neurology**, v.53, p.715-722, 1999.

LI, Z. et al. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v.20, p.43-53, 2006.

LOWE, S.A. Anticonvulsants and drugs for neurological disease. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v.15, n.6, p.863-876, 2001.

MARCONDES, E.; SETIAN, N. ; CARRAZZA, F.R. Desenvolvimento Físico (Crescimento) e Funcional da Criança. In: MARCONDES, E. et al. **Pediatria Básica – Tomo I: Pediatria Geral e Neonatal**. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.23-35.

MATUSHITA, H. Cranioestenose. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. (cordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.817-842.

_____. Encefalocele. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. (coordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.773-789.

_____. Hidrocefalia Congênita. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. (coordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.791-816.

MATUSHITA, H.; PINTO, F.C.G. Mielomeningocele. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. (coordenadores). **Neurologia Infantil**. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.759-772.

MCLONE, D.G.; DIAS, M.S. The Chiari II malformation: cause and impact. **Childs Nerv Syst**, v.19, p.540-550, 2003.

MEDINA-CARRILO, L; RIVAS-SOLIS, F; FERNÁNDEZ-ARGÜELLES, R. Riesgo para malformaciones congénitas en mujeres gestantes expuestas a plaguicidas en el estado de Nayarit, México. **Ginec Obstet Mex**, v.70, p.538-544, 2002.

MOHAMED, A. et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. **Neurology**, v.56, p.1643-1649, 2001.

MOORE, K.L; PERSAUD, T.V.N. Defeitos Congênitos Humanos. **Embriologia Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. p.161-193.

_____. Formação das Camadas Germinativas e Início da Diferenciação dos Tecidos e Órgãos: Terceira Semana. **Embriologia Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. p.59-77.

_____. Sistema Esquelético. **Embriologia Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. p.384-402.

_____. Sistema Nervoso. **Embriologia Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. p.429-467.

NADARAJAH, B.; PARNAVELAS, J.G. Modes of Neuronal Migration in the Developing Cerebral Cortex. **Nature Reviews. Neuroscience**, v.3, p.423-432, 2002.

NAZER, J.H. et al. Malformaciones del sistema nervioso central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). **Rev Méd Chile**, v.129, n.10, p.1163-1670, 2001.

NIESEN, C.E. Malformations of the Posterior Fossa: Current Perspectives. **Seminars in Pediatric Neurology**, v.9, n.4, p.320-334, 2002.

NORONHA, L. et al. Malformações do Sistema Nervoso Central: Análise de 157 necrópsias pediátricas. **Arq Neuropsiquiatr**, v.58, n.3-B, p.890-896, 2000.

OH, K.Y. et al. Fetal Schizencephaly: Pre- and Postnatal Imaging with a Review of the Clinical Manifestations. **RadioGraphics**, v.25, p.647-657, 2005.

PADMANABHAN, R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. **Congenital Anomalies**, v.46, p.55-67, 2006.

PARDAL-FERNÁNDEZ, J.M. et al. Embriopatía por ácido valpróico con malformaciones graves del sistema nervioso central. **Rev Neurol**, v.42, n.6, p.336-340, 2006.

PIANETTI, G. et al. Malformações do SNC. In: FONSECA, L.F.; PIANETTI, G.; XAVIER, C.C. **Compêndio de Neurologia Infantil**. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2002. p.205-218.

PILZ, D.; STOODLEY, N; GOLDEN, J.A. Neuronal Migration, Cerebral Cortical Development, and Cerebral Cortical Anomalies. **J Neuropathol Exp Neurol**, v.61, p.1-11, 2002.

PIOVESANA, A.M.S.G; CENDES, F. Malformações do SNC e Desordens do Desenvolvimento Cortical. In: FONSECA, L.F.; PIANETTI, G.; XAVIER, C.C. **Compêndio de Neurologia Infantil**. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2002. p.219-238.

REZENDE, J.; MONTENEGRO, C.A.B. Abortamento. **Obstetrícia Fundamental**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2003. p.240-257.

RICKERT, C.H. Cortical dysplasia: neuropathological aspects. **Childs Nerv Syst**, v.22, p.821-826, 2006.

ROBENEK, M.; KLOSKA, S.P.; HUSSTEDT, I.W. Evidence of familial syringomyelia in discordant association with Chiari type I malformation. **European Journal of Neurology**, v.13, p.783-785, 2006.

ROBIN, N.H. et al. Polymicrogyria and Deletion 22q11.2 Syndrome: Window to the Etiology of a Common Cortical Malformation. **Am J Med Genet Part A**, v.140A, p.2416-2425, 2006.

ROTTA, N.T. et al. Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central: Incidência de Cinco Anos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista HCPA**, v.9, n.1, p.10-14, 1989.

ROWLAND, C.A. et al. Are Encephaloceles Neural Tube Defects? **Pediatrics**, v.118, n.3, p.916-923, 2006.

SBRAGIA, L. et al. Evolução de 58 fetos com meningomielocele e o potencial de reparo intra-útero. **Arq Neuropsiquiatr**, v.62, n.2-B, p.487-491, 2004.

STOLL, B.C. et al. Multiple congenital malformations including generalized hypertrichosis with gum hypertrophy in a child exposed to valproic acid *in* utero. **Genetic Counseling**, v.14, n.3, p.289-298, 2003.

ULSENHEIMER, M.M.M. et al. Myelomeningocele - A Brazilian University Hospital Experience. **Arq Neuropsiquiatr**, v.62, n.4, p.963-968, 2004.

VAL-FILHO, J.A.C.; FREIRE, A.M. Hidrocefalia. In: FONSECA, L.F.; PIANETTI, G.; XAVIER, C.C. **Compêndio de Neurologia Infantil**. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2002. p.817-822.

VAN SCHELTEMA, P.N.A. et al. Outcome of children with prenatally diagnosed central nervous system malformation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.21, p.41-47, 2003.

VOLPE, J.J. Neural Tube Formation and Prosencephalic Development. **Neurology on the newborn**. 3.ed. Philadelphia: Saunders Company, 1995. p.3-42.

_____. Neuronal Proliferation, Migration, Organization and Myelination. **Neurology on the newborn**. 3.ed. Philadelphia: Saunders Company, 1995. p.43-92.

_____. Teratogenic Effects of Drugs and Passive Addiction. **Neurology on the newborn**. 3.ed. Philadelphia: Saunders Company, 1995. p.811-850.

WALSH, D.S.; ADZICK, N.S. Foetal surgery for spina bifida. **Seminars in Neonatology**, v.8, p.197-205, 2003.

WEBER, A.L.; MONTANDON, C.; ROBSON, C.D. Neurogenic Tumors of the Neck. **Radiologic Clinics of North America**, v.38, n.5, p.1077-1090, 2000.

WEY-VIEIRA, M.; CAVALCANTI, D.P.; LOPES, V.L.G.S. Importância da avaliação genético-clínica na hidrocefalia. **Arq Neuropsiquiatr**, v.62, n.2-B, p.480-486, 2004.

WIEDEMANN, H.R.; KUNZE, J; DIBBERN, H. Ataxia telangiectásica. **Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas**. 3.ed. São Paulo: Editora Manole, 1992. p.524-525.

_____. Esclerose Tuberosa. **Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas**. 3.ed. São Paulo: Editora Manole, 1992. p.342-343.

_____. Holoprosencefalia. **Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas**. 3.ed. São Paulo: Editora Manole, 1992. p.42-43.

_____. Neurofibromatose de von Recklinghausen. **Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas**. 3.ed. São Paulo: Editora Manole, 1992. p.332-333.

_____. Síndrome de Sturge-Weber. **Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas**. 3.ed. São Paulo: Editora Manole, 1992. p.356-357.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Protocolo de avaliação dos pacientes pediátricos com diagnóstico de malformação do Sistema Nervoso Central atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto e Hospital Ofir Loyola, no período de janeiro de 2005 a março de 2008.

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nº do Prontuário:
Instituição de matrícula: ( ) HUJBB ( ) HOL
Sexo: M ( ) F ( )
Idade da 1ª consulta:

2. SINAIS E SINTOMAS

( ) Convulsões
( ) Atraso no DNPM
( ) Déficit de aprendizado
( ) Déficit sensorial e/ou sensitivo. Qual?
( ) Déficit motor. Qual?
( ) Outros. Qual(is)?

3. HISTÓRIA FAMILIAR

Idade dos pais no nascimento da criança: MÃE _____ anos ( ) ≤12 ( ) 13-19 ( ) 20-24 ( ) 25-29 ( ) 30-34 ( ) 35-39 ( ) ≥40 ( ) ign PAI _____ anos ( ) ≤12 ( ) 13-19 ( ) 20-24 ( ) 25-29 ( ) 30-34 ( ) 35-39 ( ) 40-49 ( ) 50-59 ( ) ≥60 ( ) ign
Consangüinidade dos pais: ( ) sim ( ) não ( ) ign Grau de parentesco:
Escolaridade: MÃE ( ) analfabeta ( ) 1º incompleto ( ) 1º completo ( ) 2º incompleto ( ) 2º completo ( ) superior ( ) ign PAI ( ) analfabeto ( ) 1º incompleto ( ) 1º completo ( ) 2º incompleto ( ) 2º completo ( ) superior ( ) ign
Abortos anteriores? ( ) sim. nº _____ ( ) não ( ) ign
Prematuros anteriores? ( )sim. nº _____ ( ) não ( ) ign
Natimortos anteriores? ( )sim. nº _____ ( ) não ( ) ign
História familiar positiva para malformação do SN? ( ) sim ( ) não ( ) ign Quem? Qual?
História familiar para outras doenças neuropsiquiatricas? ( ) sim ( ) não ( ) ign Quem? Qual?

4. HISTÓRIA PRÉ-NATAL, NATAL E PÓS-NATAL

GRAVIDEZ	Programada ( ) sim ( ) não ( ) ign
	Desejada ( ) sim ( ) não ( ) ign
	Aceita ( ) sim ( ) não ( ) ign
HÁBITOS MATERNO	Fumo ( ) sim ( ) não ( ) ign
	Álcool ( ) sim ( ) não ( ) ign
	Droga ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)?

Utilizou algum medicamento na gestação? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)?

Realizou pré-natal? ( ) sim ( ) não ( ) ign

Doenças infecciosas na gestação? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)?

Exposição a radiação na gestação? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)?

Outras intercorrências pré-natais? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)?

Tipo de Parto: ( ) normal ( ) cesáreo ( ) fórceps ( ) ign

IG: _____ semanas ( ) pré-termo ( ) a termo ( ) pós-termo ( ) ign

Peso ao nascer: _____ gramas ( ) <500 ( ) 500-1499 ( ) 1500-2499 ( ) 2500-3999 ( ) ≥4000 ( ) ign

Outras intercorrências natais? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)?

Outras intercorrências pós-natais? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)?

5. DIAGNÓSTICO

HD: Exame confirmatório:

EXAME FÍSICO 1ª consulta

PC _____ cm ( ) ↑ ( ) normal ( ) ↓

Reflexos alterados ( ) sim ( ) não Qual(is)? _____

_____

Outros:

EXAMES COMPLEMENTARES	DATA	RESULTADOS E OBSERVAÇÕES
Raios-X		
TC		
RNM		

EXAMES	DATA	RESULTADOS E OBSERVAÇÕES

COMPLEMENTARES

Cariótipo

Triagem EIM

Estudo do LCR

USG

EEG

** EEG (eletroencefalograma); EIM (Erros Inatos do Metabolismo); LCR (líquido cefalorraquidiano); RNM (ressonância nuclear magnética); TC (tomografia computadorizada); USG (ultra-sonografia).*

Avaliação de outros profissionais? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)? _____

_____

Outras malformações associadas? ( ) sim ( ) não ( ) ign Qual(is)? _____

_____

7. TRATAMENTO

Clínico ( ) sim ( ) não Qual(is)? _____

_____

Cirúrgico ( ) sim ( ) não Qual(is)? _____

_____

( ) Ignorado

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PROJETO: **Malformações do Sistema Nervoso Central em Crianças e Adolescentes Atendidos em Dois Hospitais de Referência em Belém-Pará no período de janeiro de 2005 a março de 2008.**

Prezado Sr(a):

Seu filho(a) foi selecionado para participar da pesquisa "Malformações do Sistema Nervoso Central em Crianças e Adolescentes Atendidos em Dois Hospitais de Referência em Belém-Pará no período de janeiro de 2005 a março de 2008".

Esta pesquisa está sendo realizada por docente e discentes do curso de medicina da Universidade Federal do Pará como Trabalho de Conclusão de Curso e tem como objetivo estudar os aspectos clínicos e epidemiológicos das malformações do Sistema Nervoso Central, correlacionando com o padrão anatômico apresentado em crianças atendidas em dois hospitais de referência em Belém-Pará.

A participação de seu filho (a) é de suma importância e não oferecerá risco ao mesmo, pois o protocolo de pesquisa não é identificável e em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam a sua identificação. Os dados serão analisados em conjunto, guardando assim o absoluto **sigilo das informações pessoais**. Queremos também deixar claro que **a participação de seu filho (a) é de seu livre-arbítrio**, **não havendo pagamento** pela mesma, podendo se **recusar a não participar** do mesmo.

Após a conclusão da coleta de dados, os mesmos serão analisados e será elaborado um trabalho pelos autores da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para o meio acadêmico e científico.

_____

Regina Célia Beltrão Duarte (CRM-PA 5276)
Endereço: Avenida Nazaré, 491, apto. 1501
Telefone: 8123-2859

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com as informações contidas no questionário.

Belém, _____ / _____ / _____

_____

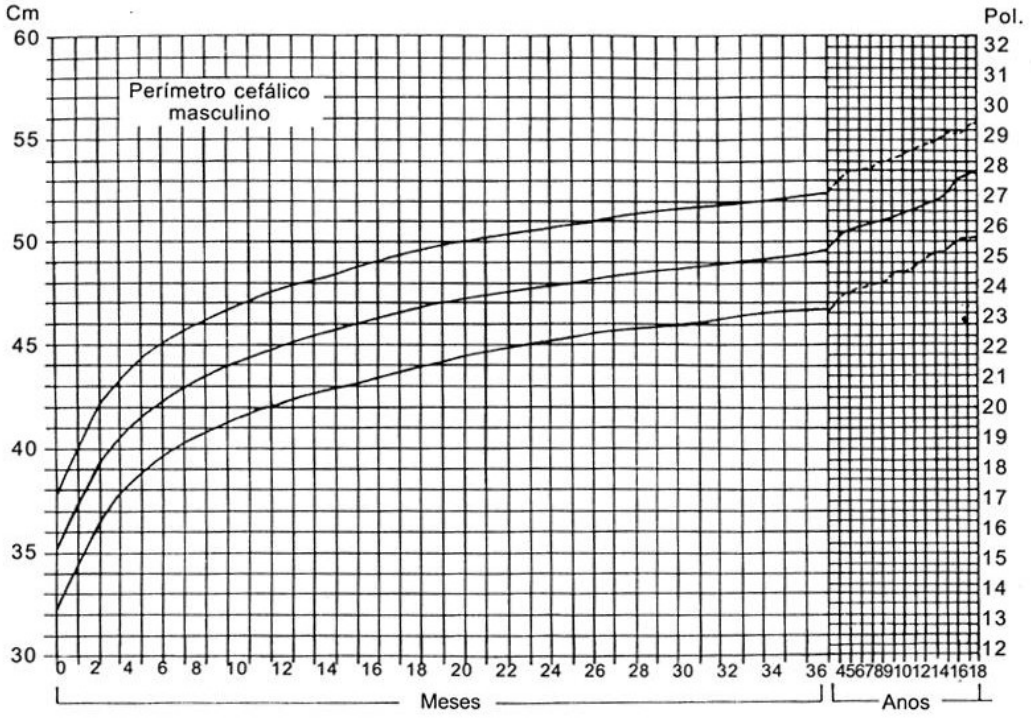
Assinatura do responsável do sujeito da pesquisa

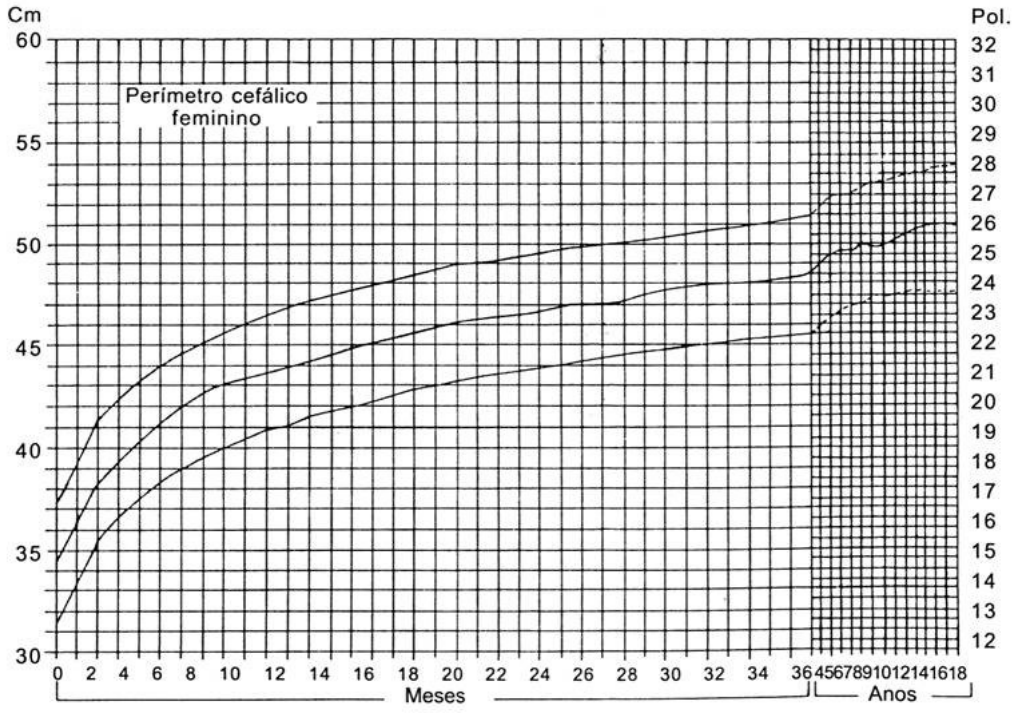
_____ Prontuário nº: _____

Assinatura do sujeito que colheu o TCLE ( ) HUJBB ( ) HOL

ANEXOS

ANEXO A – CURVA DE PERÍMETRO CEFÁLICO, SEGUNDO O SEXO.





ANEXO B – APROVAÇÃO CEP – HUJBB

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **"Malformações do sistema nervoso em crianças atendidas em dois hospitais de referência em Belém- Pará no período de janeiro de 2005 a março de 2008"**, protocolo nº ***744/07,*** sob a responsabilidade dos pesquisadores André Luis Borba Lima e Fabiana Barros de Oliveira, Orientação da *Prof. Regina Célia Beltrão Duarte* obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 18/06/2007, por estar de acordo com a Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde do Brasil.

Belém, 18 de junho de 2007

Dr. Eduardo Leitão Maia

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HUJBB/UFPA

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Rua dos Mundurucus, 4487 – Guamá CEP. 66.073-000 Belém-Pará Fone: (91)3201 6653 /Fax: (91) 3201 6652 E-mail: cephujbb@ufpa.br / cephujb@yahoo.com.br

ANEXO C – APROVAÇÃO DEP – HOL

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
HOSPITAL OPHIR LOYOLA
DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
DIVISÃO DE PESQUISA E PREVENÇÃO DE CÂNCER
Autorização para Pesquisa

Pesquisador 1:

Nome: André Luís Borba Lima

Curso: Medicina Categoria: Acadêmico

Pesquisador 2:

Nome: Fabiana Barros de Oliveira

Curso: Medicina Categoria: Acadêmica

Está (ão) autorizado (a) a realizar pesquisa/levantamento de dados para o trabalho: Malformações do Sistema Nervoso em Crianças Atendidas em dois Hospitais de Referência em Belém-Pa no período de Janeiro de 2005 à Março de 2008.

Setor:: Neurologia (X) Autorização ( ) Reautorização

Período: 06 / 06 / 07 à 31 / 12 / 07.

Horário: ( ) 8h às 12h ( ) 14h às 18h (X) 8h às 12h / 14h às 18h

Belém, 06 de Agosto 2007.

Antenor Madeira Neto
Chefe do Departamento de Ensino e Pesquisa

Dr. Antenor Madeira Neto
Chefe da Divisão de Pesquisa e Prevenção de Câncer /DEP/HOL.