



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM ANOMALIA DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM MATERNIDADE DE
REFERÊNCIA NO ACRE NO PERÍODO DE 2016-2017**

Rio Branco

2018

BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM ANOMALIA DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM MATERNIDADE DE
REFERÊNCIA NO ACRE NO PERÍODO DE 2016-2017**

Defesa de Dissertação apresentada à
Universidade Federal do Acre como
parte dos requisitos para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da Saúde
na Amazônia Ocidental.

Orientador: Prof. Dr. Luís Marcelo
Aranha Camargo

Rio Branco

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

R484a Ribeiro, Bethânia de Freitas Rodrigues, 1979-
Avaliação dos recém-nascidos com anomalia do sistema nervoso central em maternidade de referência no Acre no período de 2016-2017 / Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro. – 2018.
91 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Rio Branco, 2018.

Inclui referências bibliográficas, apêndice e anexos.
Orientador: Prof. Dr. Luis Marcelo Aranha Camargo.

1. Ciências da saúde – Dissertação. 2. Anomalia congênita. 3. Recém-nascido – Sistema nervoso. I. Título.

CDD: 613

Bibliotecária: Alanna Santos Figueiredo CRB-11º/1003

BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM ANOMALIA DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM MATERNIDADE DE
REFERÊNCIA NO ACRE NO PERÍODO DE 2016-2017**


Defesa de Dissertação apresentada à
Universidade Federal do Acre como
parte dos requisitos para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da Saúde
na Amazônia Ocidental.

Aprovado em: 31/03/2018.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Luís Marcelo Aranha Camargo (presidente)
(Universidade de São Paulo – USP)



Prof. Dr. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti (membro interno)
(Universidade Federal do Acre – UFAC)



Prof. Dr. Gilberto Fontes (membro externo)
(Universidade Federal de São João del-Rei – UFSJ)

DEDICATÓRIA

Dedico às mães e familiares dos recém-nascidos que contribuíram para a realização desta dissertação.

Dedico ao meu esposo Marco que sempre me apoiou e me incentivou a ir até o fim neste projeto.

Dedico aos meus filhos Matheus e Clara que mesmo sem entender muito bem o que eu estava fazendo me deixaram trabalhar e sempre viam me dar um abraço ou um beijo e diziam: “Mamãe você está trabalhando bem? ”

Dedico aos meus pais, Arlene e Severiano, e às minhas irmãs, Flávia e Marina, que durante toda a minha vida me apoiaram em minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pois sem ele o milagre da vida não aconteceria.

Agradeço à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Acre (Propeg-UFAC) pela oportunidade.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental (PPG-MECS) e ao seu corpo docente pela dedicação.

Agradeço à Secretaria de Estado de Saúde do Acre (SESACRE) e ao Sistema Assistencial à Saúde da Mulher e da Criança (SASMC), por ter autorizado a realização desta dissertação, bem como a todos destes serviços que se empenharam em me ajudar.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Marcelo, pessoa que admiro muito e que tem inúmeros ensinamentos a compartilhar. Agradeço a ele pela solicitude e celeridade em responder aos meus questionamentos.

Agradeço à minha amiga Deborah que sempre estava ali para me ouvir e me ajudar com palavras de conforto.

Agradeço à minha amiga Alexsandra que me ajudou tanto na coleta das amostras e no incentivo a cada dia.

E, agradeço a todos que de uma forma ou outra me ajudaram a concluir esta dissertação.

“Uma mãe segura as mãos do teu filho
por pouco tempo, mas seu coração para
sempre”

(autor desconhecido)

RESUMO

As anomalias congênitas acometem entre 3 a 5% dos recém-nascidos vivos, sendo que as mais comuns são as anomalias cardiovasculares e as anomalias do sistema nervoso central. A classificação destas anomalias pode ser de acordo com o mecanismo patogênico sendo classificadas em disrupções e malformações ou de acordo com a fase embriológica que ocorre a malformação sendo classificada em alteração: na indução ventral, na indução dorsal, na embriogênese do córtex cerebral e no desenvolvimento cerebelar. Segundo a etiologia podem ser causadas por fatores genéticos, fatores teratogênicos (físicos, químicos e biológicos) ou por origem multifatorial. O objetivo deste trabalho foi avaliar as anomalias congênitas do sistema nervoso central na maternidade Bárbara Heliodora no período de 2016 e 2017, para tanto foi realizado um estudo do tipo caso-controle pareado 1:1 cuja amostra foi de 60 casos e 60 controles. O ano de 2016 apresentou uma frequência maior de anomalia do sistema nervoso central (6,7/1.000 nascidos vivos) se comparados aos anos de 2015 e 2017 com diferença estatisticamente significante. Houve uma redução de 14,5% dos nascidos vivos entre os anos de 2015 e 2016. As variáveis maternas que apresentaram significância estatística foram: parto cesariana, pertencer à Regional de desenvolvimento diferente da capital do Estado (Rio Branco), exantema e infecções durante o período gestacional. Com relação às variáveis do recém-nascido as que mostraram significância foram: índice de Apgar menor que 7 no primeiro e quinto minuto, perímetro cefálico alterado e óbito. As anomalias mais frequentes foram os defeitos na embriogênese do córtex (41,6%) seguido dos defeitos da indução dorsal (38,3%). As etiologias encontradas foram: citomegalovirose, toxoplasmose, Zika vírus, uso do misoprostol como abortivo, síndromes gênicas e cromossômicas.

Palavras-chave: anormalidades congênitas, encéfalo, medula espinhal, Amazônia

ABSTRACT

Congenital anomalies affect between 3 and 5% of newborns. The most common are cardiovascular anomalies and central nervous system abnormalities. The classification of these anomalies can be according to the pathogenic mechanism being classified in disruptions and malformations or according to the embryological stage that the malformation occurs being classified in: defect of the ventral induction, defect of the dorsal induction, defect in the embryogenesis of the cerebral cortex and defect in the cerebellar development. According to the etiology they can be caused by genetic factors, teratogenic factors (physical, chemical and biological) or by multifactorial origin. The aim of this study was to evaluate the congenital anomalies of the central nervous system in the Bárbara Heliodora maternity hospital in the period of 2016 and 2017, for which a case-control study was performed in a matched 1:1 sample. The sample was composed by 60 cases and 60 controls. The year 2016 presented a higher frequency of central nervous system anomaly (6.7 / 1,000 live births) compared to the years 2015 and 2017, with a statistically significant difference. There was a 14.5% reduction in live births between 2015 and 2016. The maternal variables that presented statistical significance were: cesarean birth, belong to a different development geographic regional from the state capital (Rio Branco), rash and infections during the gestational period. Regarding the variables of the newborn, the ones that showed significance were: Apgar score less than 7 in the first and fifth minutes, altered head circumference and death. The most frequent anomalies were the defects in the embryogenesis of the cortex (41.6%) followed by the defects of the dorsal induction (38.3%). The etiologies found were: infection with cytomegalovirus, toxoplasmosis, Zika virus, use of misoprostol for abortion, gene and chromosomal syndromes.

Key words: birth defects, brain, spinal cord, Amazon Region

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação esquemática dos tipos de anomalias na morfogênese comparadas com o desenvolvimento normal do embrião.	18
Figura 2. Representação esquemática dos sistema nervoso central e sistema nervoso periférico.....	19
Figura 3. Divisões do encéfalo	20
Figura 4. Fechamento do tubo neural com persistência do neuroporo rostral e neuroporo caudal e surgimento das vesículas encefálicas primárias.	21
Figura 5. Formação das vesículas primárias, secundárias e do encéfalo.	21
Figura 6. Proliferação, migração e organização do sistema nervoso central.	22
Figura 7. Superfícies medial e lateral do encéfalo durante o período gestacional.	23
Figura 8. Evolução do encéfalo normal para o quadro de hidranencefalia após evento disruptivo.	24
Figura 9. Defeitos na indução dorsal.....	25
Figura 10. Defeito na indução ventral levando à holoprosencefalia.	25
Figura 11. Esquematização dos principais defeitos de desenvolvimento do córtex cerebral.	26
Figura 12. Esquematização dos tipos de esquizencefalia.....	27
Figura 13. Principais malformações do desenvolvimento do cerebelo.....	27
Figura 14. Modelo do Bloco I da declaração de nascido vivo.	31
Figura 15. Modelo do Bloco VI, campo 41, da declaração de nascido vivo.	32
Figura 16. Regiões geográficas imediatas do Acre segundo o IBGE, 2017.....	33
Figura 17. Divisões dos municípios do Estado do Acre de acordo com as regionais de desenvolvimento.	34
Figura 18. Fluxograma da formação dos grupos caso e controle dos recém-nascidos avaliados na maternidade Bárbara Heliodora no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017 em Rio Branco - AC.....	45
Figura 19. Distribuição espacial do grupo caso e distribuição espacial dos casos com diagnóstico pré-natal da anomalia do sistema nervoso central, avaliados na maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em Rio Branco - AC.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Divisão do Estado do Acre em regiões geográfica imediatas e regionais de desenvolvimento.	33
Tabela 2. Frequência das anomalias congênitas e do sistema nervoso central nos recém-nascidos avaliados na maternidade Bárbara Heliodora nos anos de 2015, 2016 e 2017, em Rio Branco - AC.....	47
Tabela 3. Distribuição das variáveis biológicas, obstétricas e demográficas das mães dos recém-nascidos avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, Rio Branco – AC.	48
Tabela 4. Distribuição das variáveis clínicas, de estilo de vida e ambientais das mães dos recém-nascidos avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, Rio Branco – AC.	49
Tabela 5. Distribuição dos recém-nascidos de acordo com as variáveis biológicas e clínicas avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em Rio Branco – AC.....	50
Tabela 6. Distribuição da provável etiologia das anomalias de sistema nervoso central nos casos avaliados na maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em Rio Branco - AC.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Anomalia Congênita
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARBD	<i>Alcohol-Related Birth Defects</i> – defeitos congênitos relacionados ao álcool
ARND	<i>Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders</i> – desordens do neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool
ASNC	Anomalias do Sistema Nervoso Central
B19V	Parvovírus B19
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição
CMV	Citomegalovirose
DDC	Defeito do desenvolvimento Cerebelar
DEC	Defeito na Embriogênese do Córtex
DFTN	Defeito de Fechamento do Tubo Neural
DID	Defeito na Indução Dorsal
DIV	Defeito na Indução Ventral
DN	Declaração de Nascido Vivo
DV	Defeito Vascular
ECLAMC	<i>Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUROCAT	<i>European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins</i>
FAS	<i>Fetal Alcohol Syndrome</i> – síndrome alcóolica fetal

FASD	Fetal Alcohol Spectrum Disorders - espectro de desordens fetais alcoólicas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> – vírus da imunodeficiência humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e estatística
IC	Intervalo de Confiança
NA	Não aferido
NV	Nascidos Vivos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
RN	Recém-Nascidos
SE	Semana Epidemiológica
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TORCH	Toxoplasmose, Outros, Rubéola, Citomegalovirose, Herpes simples
VZV	Vírus varicela zoster
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO-SEARO	<i>World Health Organization - South-East Asia Regional Office</i>
ZKV	Zika vírus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. ANOMALIA CONGÊNITA.....	16
2.2. SISTEMA NERVOSO CENTRAL	19
2.2.1. Anatomia	19
2.2.2. Embriologia	20
2.3. ANOMALIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	23
2.3.1. Definição e Classificação	23
2.3.2. Etiologia	28
2.4. O SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE NASCIDOS VIVOS (SINASC) E A DECLARAÇÃO DE NASCIDO VIVO (DN)	31
2.5. O ESTADO DO ACRE.....	32
3. OBJETIVOS	35
3.1. OBJETIVO GERAL.....	35
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	35
4. MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1. DESENHO DO ESTUDO.....	36
4.2. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	36
4.3. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	36
4.4. SELEÇÃO DE PARTICIPANTES	36
4.4.1. Seleção dos casos	36
4.4.2. Seleção de controles	37
4.4.3. Variáveis analisadas	37
4.4.3.1. Descrição detalhada das variáveis maternas.....	38

4.4.3.2. Descrição detalhada das variáveis do recém-nascido	42
4.4.4. Cálculo amostral	43
4.4.5. Recrutamento dos participantes e entrevista	44
4.4.6. Dados do SINASC	45
4.4.7. Análise de dados	45
5. RESULTADOS	47
6. DISCUSSÃO	54
7. CONCLUSÃO	62
8. REFERÊNCIAS	63
ANEXOS.....	72
Anexo 1 Modelo da declaração de nascido vivo	72
Anexo 2 Parecer consubstanciado do CEP.....	73
Anexo 3 Artigo submetido à Revista de Saúde Pública - RSP.....	77
Anexo 4 Comprovante de submissão do artigo à RSP	86
Anexo 5 Comprovante do qualis da revista	87
APÊNDICES	88
Apêndice 1 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	88
Apêndice 2 Formulário de entrevista.....	90
Apêndice 3 Formulário de levantamento de dados do prontuário.....	91

1. INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas acometem em torno de 3 a 5% dos recém-nascidos nos Estados Unidos da América (EUA) (CDC, 2016a). No Brasil, vários estudos têm sido feitos e revelam incidências de 0,53% no Tocantins (NUNES, 2015), 1,0% em Santa Catarina (DELFINO; JUNG, 2016), 1,35% no Paraná (VIEIRA et al., 2016), 1,7% no Rio de Janeiro (COSTA; GAMA; LEAL, 2006), 2,7% em São Paulo (REIS; FERRARI, 2014) e 2,8% em Rio Branco (CHAVES, 2015).

Os recém-nascidos que nascem com estas anomalias apresentam alta morbidade já que elas podem causar incapacidades a longo prazo, sendo um grande fator de impacto para o indivíduo afetado, suas famílias, os sistemas de saúde e a sociedade (WHO, 2016a).

Apresentam ainda alta mortalidade neonatal pois segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ocupa a quinta causa de morte neonatal no mundo. Estima-se que 303.000 recém-nascidos morram no período neonatal todos os anos no mundo (WHO, 2016a) decorrentes de alguma anomalia congênita, este número vem aumentando ao longo dos anos pois em 2004 o número de mortes foi estimado em 260.000 crianças (WHO, 2010).

Nos EUA e na Europa as anomalias congênitas são a primeira causa de morte infantil (MURPHY et al., 2017; EUROCAT, 2018). No Brasil é a segunda causa, estudos referem que 11,4% dos óbitos são decorrentes desta causa ficando atrás das causas perinatais (VICTORA; BARROS, 2001; VIEIRA et al., 2013).

Segundo a OMS as principais anomalias dos recém-nascidos são as anomalias cardiovasculares e as anomalias de sistema nervoso central (WHO, 2016a). No Brasil as anomalias de sistema nervoso central também ocupam lugar de destaque, alguns estudos relatam ser o sistema corporal mais acometido (REIS; FERRARI, 2014). Estima-se que por volta de 1 a 10/1.000 nascidos vivos, irão apresentar este tipo de anomalia, sendo que pode ocorrer uma pequena variação de acordo com a sazonalidade, grupo étnicos, país e serviços de atendimento pré-natal e neonatal avaliados (BARROS et al., 2012). No Acre segundo o SINASC (Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos) em 2015 no Estado foram notificados 2,39/ 1.000 nascidos vivos com esta anomalia (BRASIL, 2018a).

As anomalias congênitas do sistema nervoso central são classificadas de acordo com a fase embriológica em: falhas e ou alterações na indução dorsal, na indução ventral, na embriogênese do córtex cerebral e no desenvolvimento

cerebelar (KIM; YEOM; IV, 2015) ou de acordo com o mecanismo patogênico em: disrupções e malformações (PIRO et al., 2013a).

As disrupções são causadas por agentes teratogênicos ambientais podendo ser físicos (ex: temperatura e radiação), químicos (álcool, tabaco, drogas lícitas e ilícitas) e biológicos (infecções por: vírus ou protozoários, diabetes). Segundo a teratologia, estes fatores resultam em destruição do desenvolvimento normal, fenômeno este chamado de disrupção (SCHÜLER-FACCINI, 2008).

Dentre as infecções o acrônimo TORCH (Toxoplasmose, Outros, Rubéola, Citomegalovirose e Herpes simples) tem sido utilizado para descrever as principais infecções. A categoria “Outros” vem aumentando nos últimos anos tendo sido descritos infecções intrauterinas por parvovírus B19 (B19V), vírus da varicela-zoster (VZV), vírus do Nilo Ocidental, vírus do sarampo, enterovírus, adenovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV) (MARINO, 2017) e mais recentemente o vírus Zika (CDC, 2016b).

As malformações são causadas por doenças cromossômicas, doenças gênicas e multifatoriais (PIRO et al., 2013a). As anomalias cromossômicas mais comuns que apresentam malformações do sistema nervoso central são as trissomias do cromossomo 13 e do cromossomo 18 (GOETZINGER et al., 2008). Com relação as causas gênicas várias foram as mutações descritas com padrões de herança diversos como autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X dependendo do gene envolvido. As multifatoriais são resultado da interação entre um ou mais genes e fatores ambientais (PIRO et al., 2013a).

Por volta de 50 a 60% das anomalias do sistema nervoso central ainda são de causas desconhecidas, mas em torno de 25% são multifatoriais (MASHUDA et al., 2014) sendo incluídas neste grupo as causas teratogênicas que podem ser totalmente prevenidas com a retirada do agente agressor (SCHÜLER-FACCINI, 2008).

No Acre as anomalias do sistema nervoso central necessitam ser investigadas para que sejam identificados os tipos, causas, bem como os fatores de risco para a ocorrência das mesmas, afim de se instituir políticas voltadas à sua prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ANOMALIA CONGÊNITA

A OMS define anomalia congênita como toda alteração funcional ou estrutural no desenvolvimento do feto, decorrente de fatores originados durante o período gestacional (WHO, 2016a). Outros termos como malformações congênitas e defeitos congênitos também são constantemente usados para se referir a perturbações do desenvolvimento presentes ao nascimento (VIEIRA et al., 2016). Porém, malformação congênita é definida como um dos mecanismos fisiopatogênicos dos defeitos congênitos, portanto, o termo, anomalia congênita, parece ser mais apropriado (WHO-SEARO, 2016). No entanto, a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), Capítulo XVII, utiliza o termo malformações para referir-se as malformações, deformidades, disrupções e displasias (WHO, 1990).

O capítulo XVII do CID-10 apresenta os códigos Q00 a Q99 distribuídos da seguinte forma:

- Q00-Q07 Malformações congênitas do sistema nervoso
- Q10-Q19 Malformações congênitas do olho, do ouvido, da face e do pescoço
- Q20-Q28 Malformações congênitas do aparelho circulatório
- Q30-Q34 Malformações congênitas do aparelho respiratório
- Q35-Q37 Fenda labial e fenda palatina
- Q38-Q45 Outras malformações congênitas do aparelho digestivo
- Q50-Q56 Malformações congênitas dos órgãos genitais
- Q60-Q64 Malformações congênitas do aparelho urinário
- Q65-Q79 Malformações e deformidades congênitas do sistema osteomuscular
- Q 80-Q89 Outras malformações congênitas
- Q90-Q99 Anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte (BRASIL, 2018b).

A fisiopatogenia das anomalias é classificada em: malformações, deformidades, disrupções e displasias (JONES, 2006). Elas podem ser isoladas ou comporem parte de uma síndrome. Podem ser causadas por fatores genéticos,

ambientais ou multifatoriais. Os fatores genéticos se referem às alterações no genoma, ou seja, toda informação hereditária do indivíduo que está contida no DNA (ácido desoxirribonucleico) de cada indivíduo, nos genes, ou seja, a parte do DNA que expressa uma proteína (HENNEKAM et al., 2013). Os fatores ambientais são decorrentes de eventos externos sejam eles físicos, químicos e biológicos. Já os fatores multifatoriais são a interação entre fatores genéticos e ambientais (SCHÜLER-FACCINI, 2008).

As malformações são decorrentes de defeitos morfológicos ou falhas no desenvolvimento embriológico resultando em um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal (HENNEKAM et al., 2013). É uma anormalidade primordial, a palavra foi derivada do latim "*vitia primae formationis*" (SÃO PAULO, 2008). As causas destas malformações são heterogêneas e o mecanismo patogênico ainda não está muito entendido (HENNEKAM et al., 2013).

As deformidades, são caracterizadas pelo desenvolvimento embrionário normal, porém forças mecânicas alteram a morfogênese do embrião (HENNEKAM et al., 2013). A palavra deformidade deriva do latim "*deformitate*", que seria forma ou posição anormal de uma parte do corpo causada por forças mecânicas. As forças mecânicas podem ser intrínsecas (por exemplo: interrupção do fluxo sanguíneo para aquele local) ou extrínsecas (por exemplo: anel de constricção por brida amniótica em dedo(s) da mão (HENNEKAM et al., 2013).

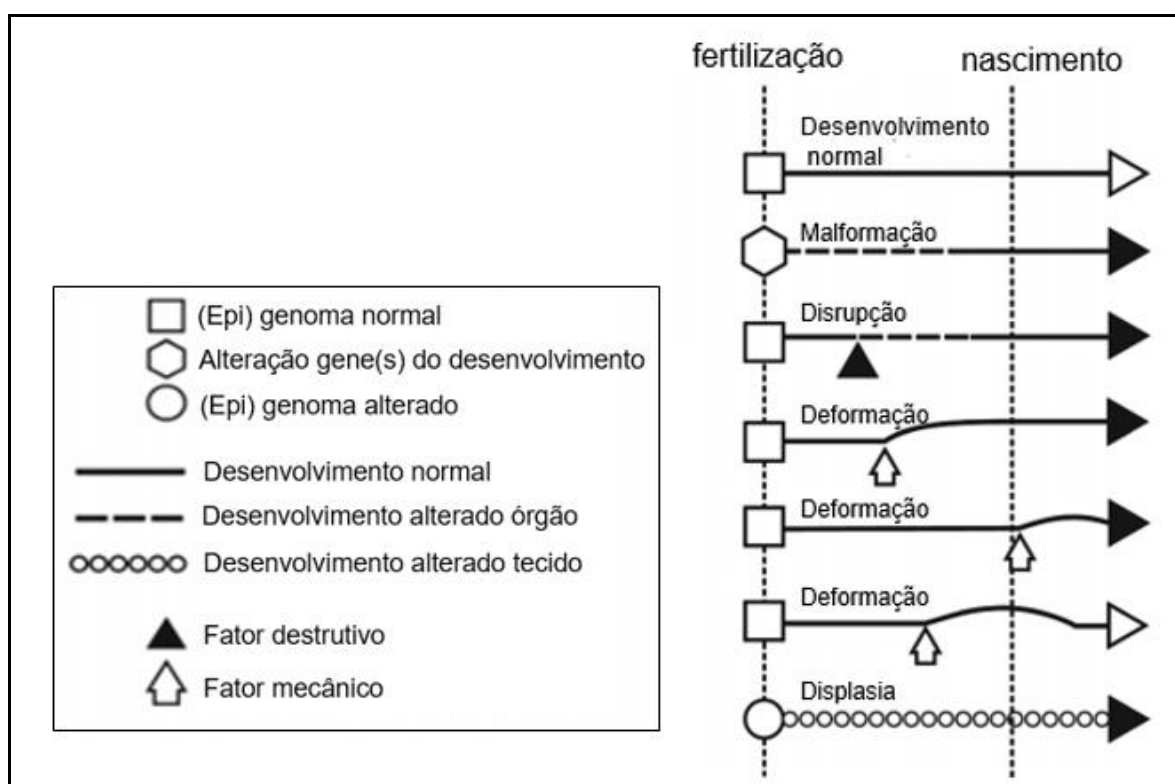
As disrupções são caracterizadas pelo desenvolvimento morfogênico normal até que ocorra um evento destrutivo como eventos vasculares, teratógenos, infecções e até mesmo alterações mecânicas (HENNEKAM et al., 2013). A palavra disrupção surgiu de um neologismo da palavra em inglês: "*disruption*" ou ruptura que significa um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão, ou uma região maior do corpo resultante do desarranjo de um processo de desenvolvimento originalmente normal ou de uma interferência sobre ele (SÃO PAULO, 2008).

Nas displasias o defeito primário é a falta de organização ou migração normal das células no tecido (HENNEKAM et al., 2013). O termo displasia deriva do grego: "*plasis*" que significa uma anormalidade da organização das células ao formarem tecidos e seus resultados morfológicos, também chamada de histiogênese anormal. As causas podem ser genéticas ou teratogênicas (HENNEKAM et al., 2013).

É importante salientar que fatores epigenéticos também estão relacionados com as causas destas anomalias. A epigenética (Epi) significa “além do genoma”, e se refere à mudança na estrutura hereditária sem alteração na sequência do DNA. Os processos epigenéticos controlam funções genômicas através de adição ou remoção de modificações epigenéticas nos genes levando à alteração na sua expressão. Eles podem ser afetados por fatores endógenos como envelhecimento, controle hormonal e fatores exógenos como meio ambiente e metabolismo (WALTER; HÜMPEL, 2017).

A figura abaixo esquematiza a fisiopatogenia das anomalias congênitas (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática dos tipos de anomalias na morfogênese comparadas com o desenvolvimento normal do embrião.



Fonte: (HENNEKAM et al., 2013), traduzida pela autora.

As anomalias congênitas podem ser classificadas ainda dependendo do seu grau de gravidade em anomalias maiores e anomalias menores. As maiores são as que necessitam de procedimento cirúrgico ou as que resultam em graves defeitos anatômicos e que podem levar a morte. As anomalias menores se caracterizam

por não apresentarem complicações mais sérias, não ter importância cirúrgica, médica ou estética (RAMOS et al., 2009).

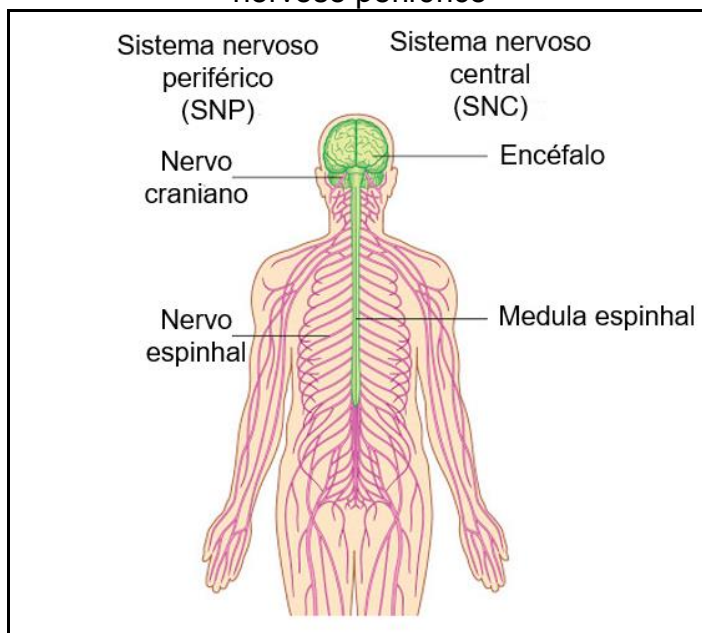
Outra classificação seria em síndrome, sequência e associação. A síndrome se refere à um padrão de anomalias cuja etiologia é conhecida, a sequência seria uma ou mais anomalias que seriam desencadeadas por um evento inicial e a associação se refere a um padrão de anomalias que se pode prever o risco de recorrência, mas que ainda não foi identificado um fator causal (JONES, 2006).

2.2. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

2.2.1. Anatomia

O sistema nervoso é dividido em sistema nervoso periférico (SNP) que são os nervos cranianos e os nervos espinhais e o sistema nervoso central (SNC) central que é dividido em encéfalo e medula espinhal (DRAKEL, et al., 2015) (Figura 2).

Figura 2. Representação esquemática dos sistema nervoso central e sistema nervoso periférico

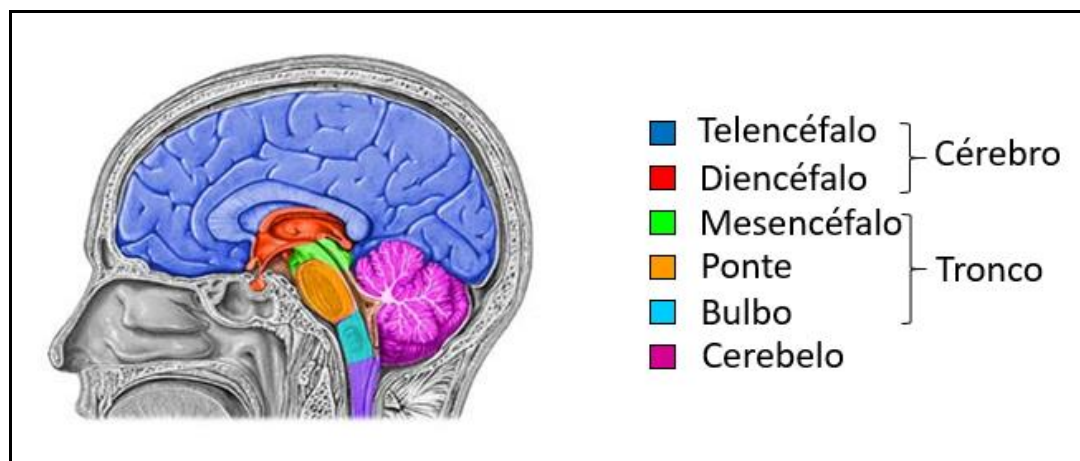


Fonte:(DRAKEL et al., 2015), adaptada pela autora

O encéfalo se divide em cérebro, tronco encefálico e cerebelo. O cérebro é dividido em diencéfalo e telencéfalo. O diencéfalo é composto por quatro regiões: hipotálamo, subtálamo, tálamo e epitálamo e o telencéfalo é composto pelos

hemisférios cerebrais. O tronco encefálico é a conexão nervosa entre diencéfalo e a medula espinhal, e é subdividido em: bulbo, ponte e mesencéfalo. O cerebelo é constituído por dois hemisférios e o verme cerebelar que se situa entre eles, sendo ligado ao tronco encefálico por três pares de pedúnculos cerebelares: superior, médio e inferior (MOORE; DALLEY, 2014) (Figura 3).

Figura 3. Divisões do encéfalo



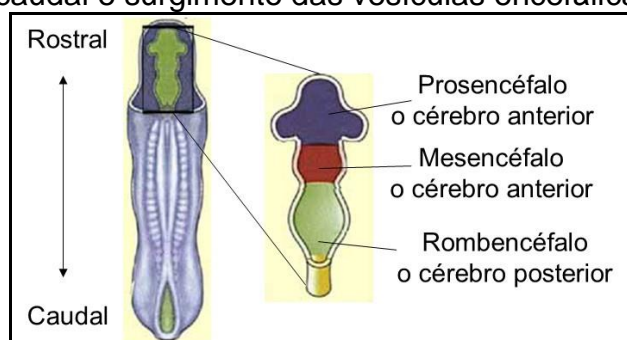
Fonte: (MEADE, 2008), traduzida pela autora

2.2.2. Embriologia

O sistema nervoso aparece no início da terceira semana de desenvolvimento embrionário, tem origem ectodérmica, e sua maior parte deriva do tubo neural e cristas neurais. A placa neural cresce e surge, o sulco neural e ao lado aparecem as cristas neurais que se unem e formam o tubo neural. Durante o fechamento do tubo neural, persistem dois orifícios em suas extremidades superior e inferior: o neuroporo rostral e o neuroporo caudal. A parte rostral do tubo neural sofre uma dilatação que origina o encéfalo primitivo ou arquencéfalo. A parte caudal não passa por nenhuma dilatação e origina a medula, que corresponde à medula primitiva do embrião (SADLER, 2016).

O encéfalo primitivo se dilata em 3 vesículas primárias chamadas prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo (SADLER, 2016) (Figura 4).

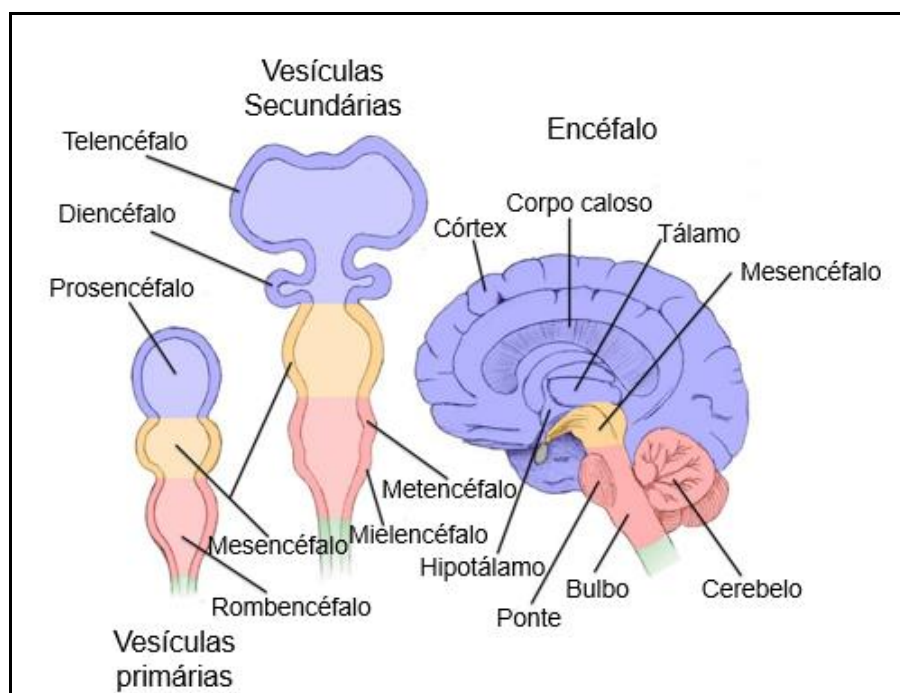
Figura 4. Fechamento do tubo neural com persistência do neuroporo rostral e neuroporo caudal e surgimento das vesículas encefálicas primárias.



Fonte: (TIRADO, 2012), traduzida pela autora

Logo após ocorre a formação das vesículas secundárias. A vesícula primária mais superior chamada prosencéfalo, vai se dividir em telencéfalo (que forma os hemisférios cerebrais) e diencéfalo (que forma tálamo, epitálamo, hipotálamo, subtálamo). O crescimento do telencéfalo, cria duas vesículas para laterais para cada hemisfério, que são unidas em uma região central chamada corpo caloso. O mesencéfalo não muda muito, continuando com este nome. O rombencéfalo se divide em metencéfalo (forma ponte e cerebelo) e mielencéfalo (forma o bulbo (SADLER, 2016) (Figura 5).

Figura 5. Formação das vesículas primárias, secundárias e do encéfalo.



Fonte: (HERNANDEZ, 2016), traduzida pela autora

O SNC passa então por um processo intenso de desenvolvimento e amadurecimento que envolvem eventos aditivos e subtrativos. Os eventos aditivos são progressivos e envolvem: proliferação, migração neuronal, organização e mielinização e os eventos subtrativos são regressivos e envolvem morte neuronal, apoptose, retração axonal e degeneração sináptica (ZOMIGNANI, 2009).

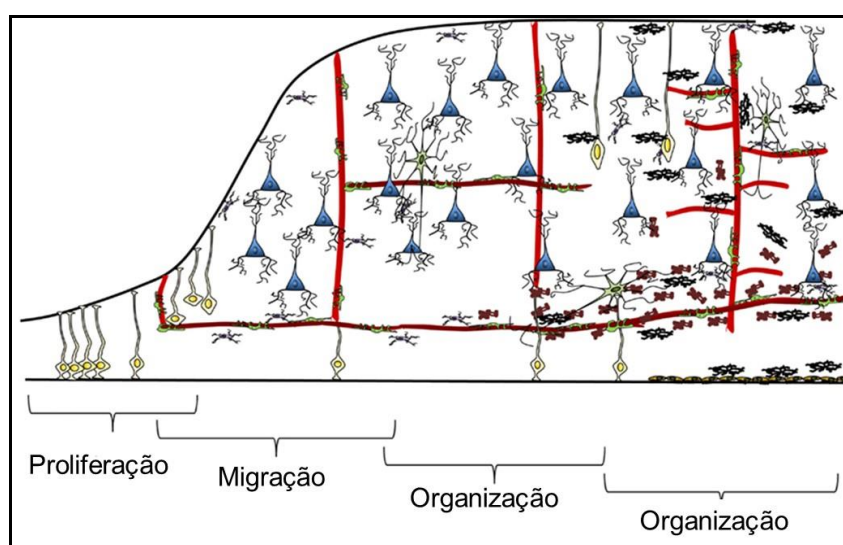
A proliferação neuronal ocorre entre 2 e 4 meses de gestação, a partir da zona ventricular e subventricular, é caracterizada por divisões das células-tronco com rápido crescimento do número de células nervosas (ZOMIGNANI, 2009).

A migração tem pico de atividade dos três aos cinco meses de gestação, quando as células nervosas já formadas migram de seus locais de origem dentro do SNC para locais onde exercerão suas funções ao longo da vida; nessa fase, inicia-se a organização das colunas do córtex cerebral (ZOMIGNANI, 2009).

A organização começa aproximadamente aos cinco meses de gestação e continua até alguns anos após o nascimento. Nesse período, os eventos mais importantes são: alinhamento e orientação dos neurônios, sinaptogênese, ramificações dendríticas e axonais, morte celular e eliminação seletiva de algumas sinapses, além de proliferação e diferenciação glial (ZOMIGNANI, 2009).

A mielinização é o último evento e inicia-se por volta do segundo trimestre de gestação e estende-se até a vida adulta, sendo caracterizada pela formação de uma membrana de mielina ao redor dos axônios (ZOMIGNANI, 2009) (Figura 6).

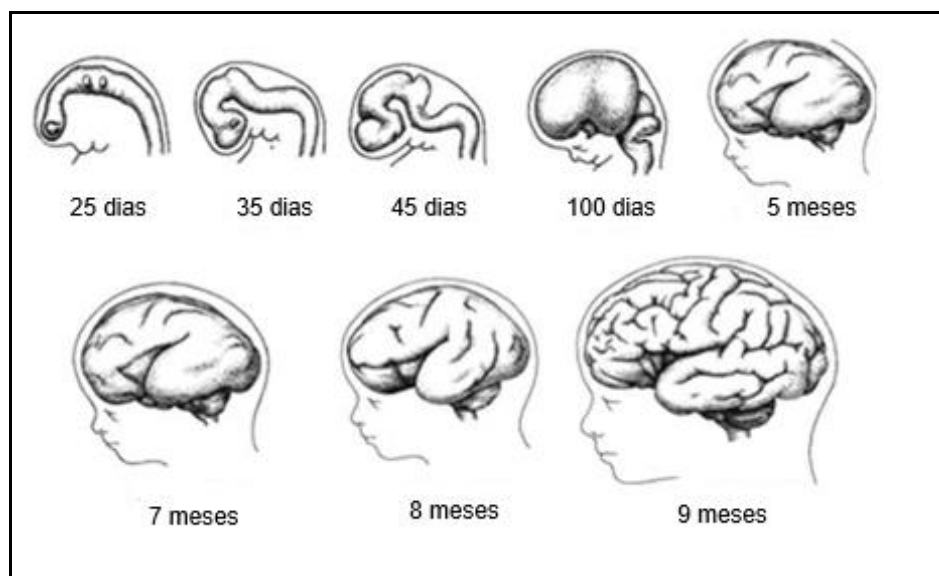
Figura 6. Proliferação, migração e organização do sistema nervoso central.



Fonte: (STOLP et al., 2012), traduzida e adaptada pela autora

A princípio a superfície dos hemisférios é regular, no entanto durante o desenvolvimento há a formação de sulcos (fendas entre os giros) e giros (convoluções tortuosas). Os sulcos e os giros permitem um considerável aumento na superfície do córtex cerebral sem a necessidade de aumento considerável do crânio (MOORE; PERSUAD; TORCHIA, 2016) (Figura 7).

Figura 7. Superfícies medial e lateral do encéfalo durante o período gestacional.



Fonte: (RIBAS, 2006), adaptada pela autora

2.3. ANOMALIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

2.3.1. Definição e Classificação

As anomalias congênitas do sistema nervoso central se referem às anomalias que acometem este sistema podendo ocorrer de forma isolada ou associadas à alguma síndrome. São classificadas de acordo com o mecanismo patogênico que as causam (PIRO et al., 2013a) ou de acordo com a fase embriológica onde o defeito ocorra (KIM; YEOM; IV, 2015).

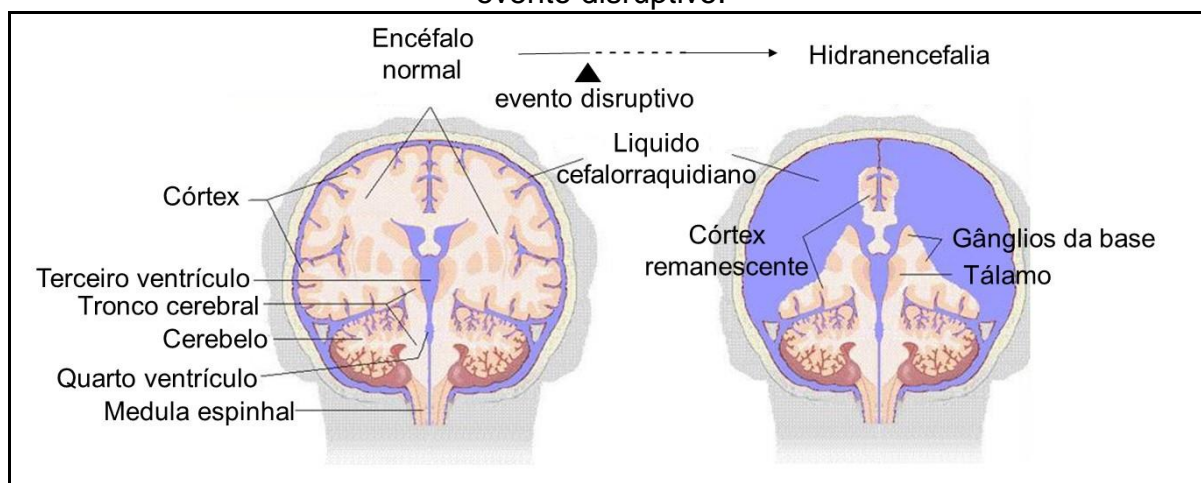
Segundo o mecanismo patogênico são classificadas em disrupções ou malformações (PIRO et al., 2013a).

As disrupções como já descrito acima são fatores que levam à destruição do desenvolvimento normal, por agentes teratogênicos ambientais físicos (tais como: temperatura alta e radiação), químicos (tais como, álcool, drogas ilícitas e lícitas) e biológicos (vírus, protozoários, diabetes) (SCHÜLER-FACCINI, 2008).

A disrupção do cérebro fetal foi reconhecida desde 1984 quando Russel et al. (1984), reconheceram um padrão caracterizado por microcefalia grave, necrose cerebral parcial, colapso craniano, sobreposição de suturas, proeminência occipital e excesso de pele no couro cabeludo secundário a provável infecção viral, já Corona-Rivera et al. (2001) em uma revisão dos casos relatou que a maioria eram secundários a fatores ambientais como hipertermia, infecção viral e disrupção vascular.

A hidranencefalia é considerada o evento disruptivo mais grave que pode acontecer, não se sabe ao certo o que a causa, estudos relatam ser devido à trombose intrauterina da artéria carótida, às infecções e/ou devido a trauma. Parece ser um evento evolutivo, depois que o encéfalo normal sofre tal injúria ele se degenera e a cavidade passa a ser ocupada por líquido cefalorraquidiano (Figura 8) (HUAYHUA, 2014).

Figura 8. Evolução do encéfalo normal para o quadro de hidranencefalia após evento disruptivo.

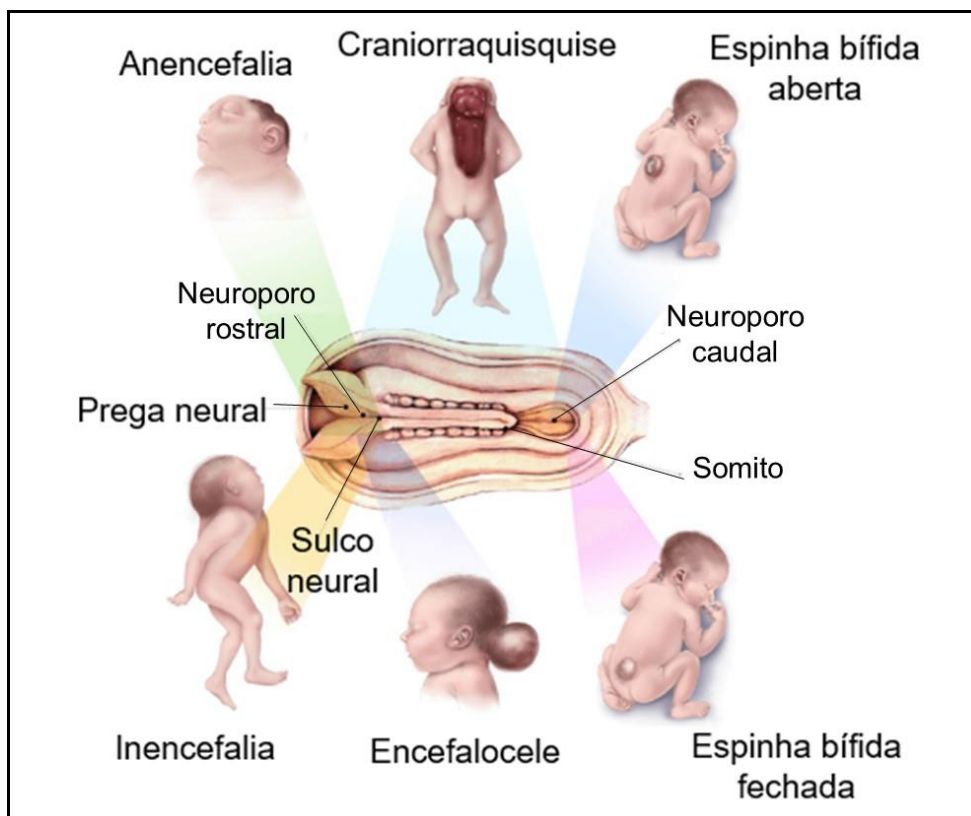


Fonte: (IRONS, 2016), traduzida pela autora

As malformações podem ser classificadas de acordo com a fase embriológica, durante o qual os defeitos ocorrem, sendo divididas em: defeitos na indução dorsal, defeitos na indução ventral, defeitos na embriogênese do córtex cerebral e defeitos no desenvolvimento cerebelar (KIM et al., 2015).

A indução dorsal ocorre entre a terceira e a quarta semana de gestação (SADLER, 2016) e levam ao não fechamento do tubo neural ocorrendo as seguintes malformações: anencefalia, craniorraquise, espinha bífida, encefalocele e inencefalia (POE; COLEMAN; MAHMUD, 1989) (Figura 9).

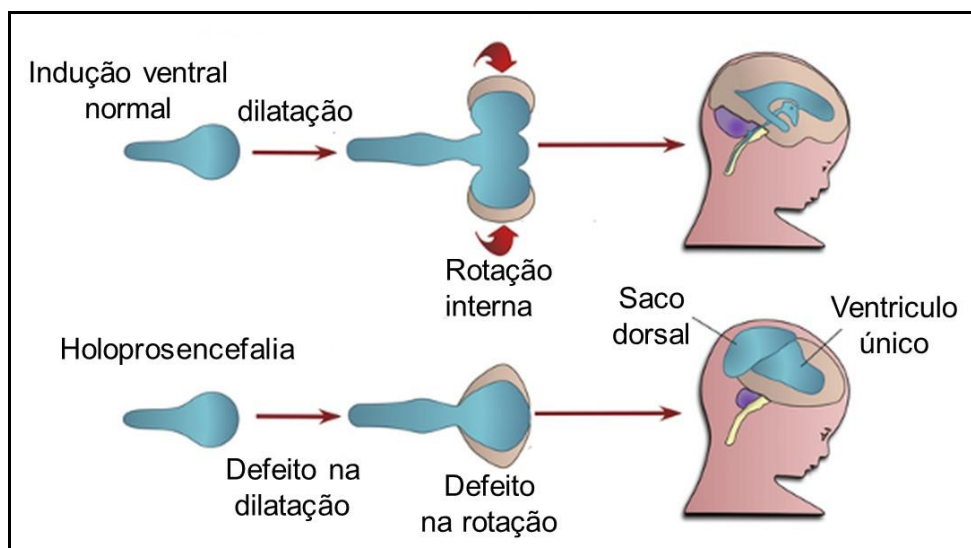
Figura 9. Defeitos na indução dorsal.



Fonte: (CDC, 2017a), traduzida e adaptada pela autora

A indução ventral ocorre entre a 5ª e 10ª semana de gestação (SADLER, 2016) e levam a malformações como holoprosencefalia, displasia septo-óptica (POE; COLEMAN; MAHMUD, 1989), hipogenesia ou agenesia comissural, cistos inter-hemisféricos e lipomas (KIM et al., 2015) (Figura 10).

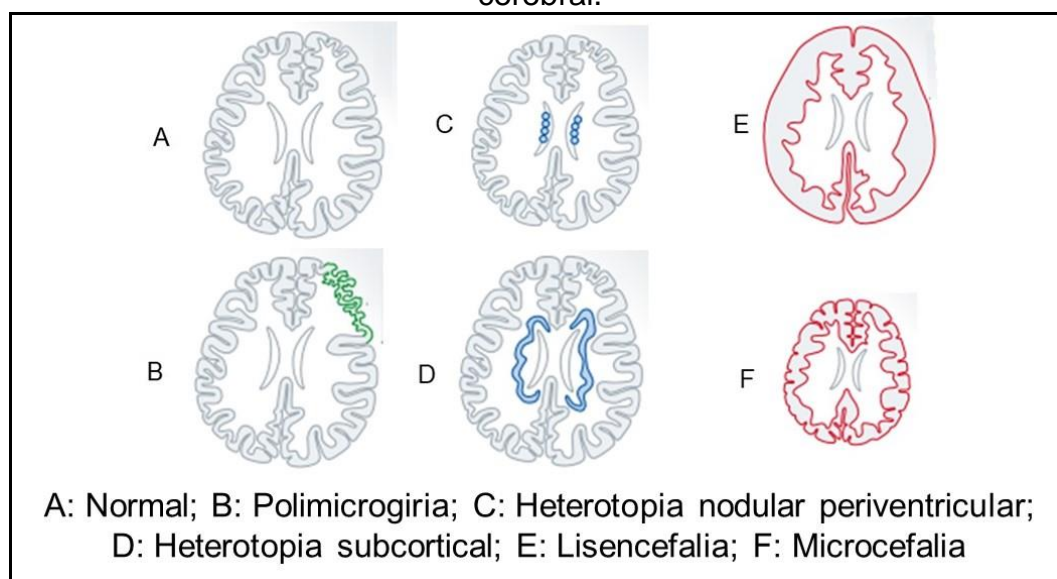
ra 10. Defeito na indução ventral levando à holoprosencefalia.



Fonte: (KHAN ACADEMY, 2018), traduzida pela autora

O córtex cerebral sofre processos de proliferação celular (entre 2ª e 4ª semanas de gestação), migração (entre 3ª e a 5ª semanas de gestação) e organização cortical (entre 17ª e a 22ª semanas de gestação) durante o seu desenvolvimento (SADLER, 2016). As principais malformações que decorrem de alterações neste processo são: microcefalia, lisencefalia, hemimegalencefalia, displasia cortical focal, heterotopia, polimicrogiria e esquizencefalia (KIM et al., 2015) (Figura 11).

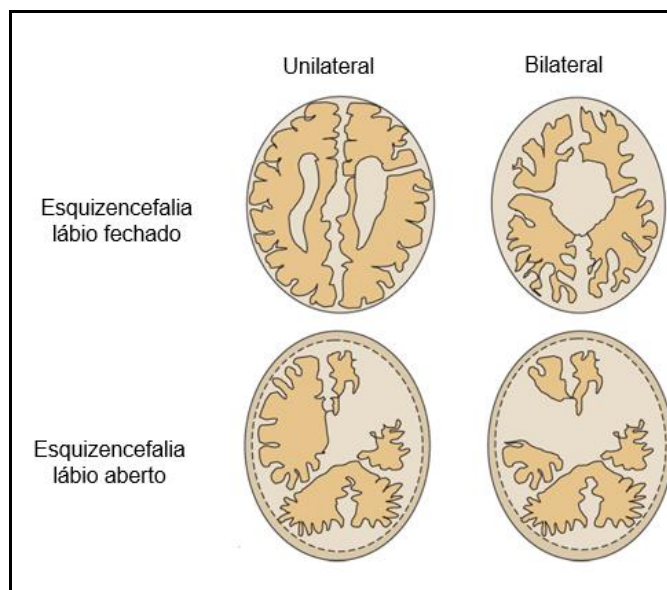
Figura 11. Esquematisação dos principais defeitos de desenvolvimento do córtex cerebral.



Fonte: (FERNÁNDEZ; LLINARES-BENADERO; BORRELL, 2016), traduzida e adaptada pela autora

As esquizencefalias são classificadas radiologicamente em tipo I ou lábio fechado quando as duas corticais estão justapostas e tipo II ou lábio aberto quando a fenda é preenchida por líquido cefalorraquidiano, podendo ser unilaterais ou bilaterais (MOOG et al., 2007) (Figura 12).

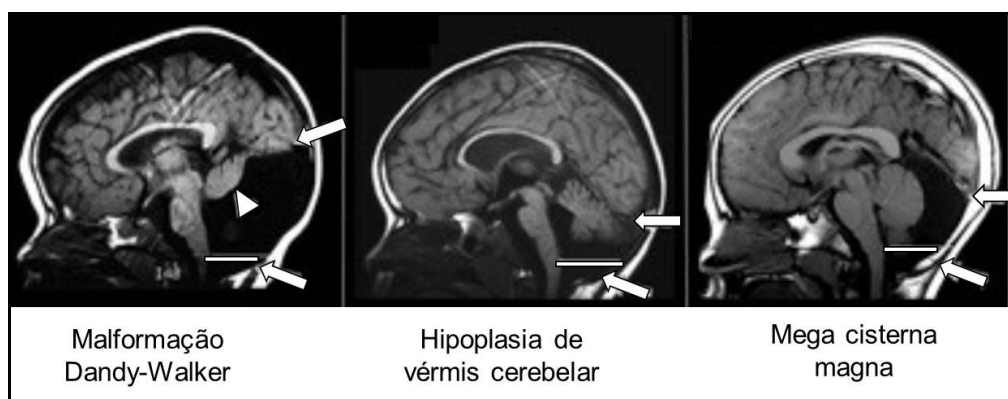
Figura 12. Esquemática dos tipos de esquizencefalia.



Fonte: (TIMOR-TRITSCH, 2012), traduzida pela autora

O desenvolvimento do cerebelo ocorre na 4ª semana de gestação (SADLER, 2016) e suas malformações também são nomeadas de malformações na fossa posterior, são elas: malformação de Dandy-Walker, variante Dandy-Walker, persistência da bolsa de Blake, megacisterna magna, cisto aracnoide, síndrome de Joubert e romboencefalosinapse (KIM et al., 2015) (Figura 13).

Figura 13. Principais malformações do desenvolvimento do cerebelo.



Fonte: (NAFADY, 2015), traduzida pela autora

As malformações vasculares são incluídas separadamente a esta classificação embriológica, sendo que a maioria dos casos diagnosticados nos fetos é o aneurisma da Veia de Galeno. No período neonatal a patologia se apresenta com insuficiência cardíaca congestiva, hemorragia intracraniana e convulsões. (PIRO et al., 2013a).

2.3.2. Etiologia

Segundo a etiologia os defeitos do tubo neural podem ser causados por fatores genéticos por exemplo: anomalias cromossômicas e mutações gênicas; fatores ambientais ou teratogênicos ou por origem multifatorial, ou seja, envolveria a susceptibilidade gênica associada a um fator ambiental (VERITY; FIRTH; FFRENCH-CONSTANT, 2003).

As anomalias cromossômicas mais comuns que apresentam malformações do sistema nervoso central são as trissomias do cromossomo 13 e 18 (GOETZINGER et al., 2008), mas também foram descritas em várias síndromes causadas por microdeleção e microduplicação dos cromossomos tais como: microdeleções submicroscópicas em 1p, 4p, 5p, 9p, 9q, 11q, 17p, 22q e microduplicações em 22q (PIRO et al., 2013b). Com relação as causas gênicas várias foram as mutações descritas com padrões de herança diversos como autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X dependendo do gene envolvido (PIRO et al., 2013a).

Já em relação aos fatores ambientais podem ser físicos (tais como: alta temperatura e radiação), químicos (tais como: álcool, tabaco, drogas ilícitas e medicamentos) e biológicos (infecções por vírus e protozoários, diabetes, deficiência de ácido fólico). Segundo a teratologia, estes fatores resultam em destruição do desenvolvimento normal, fenômeno este chamado de disrupção (SCHÜLER-FACCINI, 2008; PIRO et al., 2013a).

A hipertermia (exposição fetal a temperaturas iguais ou superiores a 38,9° C) pode provocar déficit cognitivo, microcefalia, hipotonia, microftalmia. O aumento de temperatura pode ser devido ao uso de sauna e banhos de imersão muito quentes pela gestante, por períodos prolongados e síndromes febris gestacionais persistentes (GRAÇA; MACHADO, 1995).

A exposição à radiação devido a exames radiológicos de rotina não indica qualquer risco para o feto, porém exames radiológicos de rotina em gestantes não deverão ser realizados, a não ser que seja imprescindível e mesmo assim a região pélvica deverá ser coberta de chumbo. Já quando a gestante é submetida por necessidade à radioterapia onde o nível de radiação é elevado o feto pode apresentar microcefalia e déficit cognitivo (GRAÇA; MACHADO, 1995).

O álcool consumido durante a gestação também pode resultar em danos ao embrião/feto, agrupados no termo Espectro de Desordens Fetais Alcoólicas (FASD

– *fetal alcohol spectrum disorders*). Esses danos incluem alterações físicas, mentais, comportamentais e/ou de aprendizado, que podem ser irreversíveis (MESQUITA, 2010). Segundo o CDC as FASD's são agrupadas em Síndrome Alcólica Fetal (FAS- *fetal alcohol syndrome*), Desordens do Neurodesenvolvimento Relacionadas ao Álcool (ARND - *alcohol-related neurodevelopmental disorders*) e Defeitos Congênitos Relacionados ao Álcool (ARBD – *alcohol-related birth defects*) (CDC, 2015).

A FAS representa o espectro mais grave, as pessoas apresentam problemas de crescimento e no SNC com dificuldade de aprendizado, memória, atenção, comunicação visão e audição. As pessoas com ARND podem ter deficiências intelectuais, de comportamento e de aprendizado e as pessoa com ARBD podem ter microcefalia, agenesia do corpo caloso, hipoplasia cerebelar além de malformações em outros órgãos como rim, coração, face e esqueleto (MESQUITA, 2010).

O tabagismo na gestação causa importantes alterações no cérebro e no seu desenvolvimento por diminuir a oxigenação placentária e conseqüentemente a oxigenação do feto. Além disto está associado ao baixo peso ao nascimento e à distúrbios pulmonares como desconforto respiratório e pneumonias nos recém-nascidos (SETTE; AUGUSTO; MATARUCCO, 2004).

As drogas ilícitas mais utilizadas são maconha, cocaína e crack (SETTE; AUGUSTO; MATARUCCO, 2004). A maconha parece ser a droga mais consumida entre as gestantes, observou-se em alguns estudos coincidência entre o uso da mesma e defeitos de fechamento do tubo neural, porém os estudos ainda são controversos principalmente pelo uso concomitante com outras substâncias. A cocaína está relacionada ao baixo peso ao nascimento, mas ainda os estudos não definiram se ocorre alguma alteração neurológica no recém-nascido. O uso do crack geralmente está associado às gestantes que não realizam o pré-natal e geralmente os bebês ao nascimento são pouco responsivos e facilmente irritáveis (SETTE; AUGUSTO; MATARUCCO, 2004).

Com relação aos medicamentos o FDA (*Food and Drugs Administration*) desde 1979 adota a categorização por letras: A, B, C, D, X, para indicar a possibilidade de um medicamento causar anomalias congênitas durante a gravidez (FDA, 2018). Na categoria A os estudos são adequados e controlados e os medicamentos podem ser usados na gravidez sem risco; na categoria B existem estudos animais que não demonstram risco ao feto, mas não existem estudos

controlados em humanos; na categoria C estudos em animais demonstram efeitos adversos, mas o risco-benefício pode justificar o uso do medicamento; na categoria D os estudos mostram associações a malformações fetais mas o risco-benefício deverá ser avaliado e na categoria X os estudos demonstram realmente anormalidades fetais sendo que a relação risco-benefício contraindica o uso do mesmo na gestação. Porém até junho deste ano o FDA pretende mudar esta categorização para que melhore o aconselhamento específico em cada droga, este sistema vai dividir cada droga em grupos como exposição, resumo de risco, considerações clínicas e dados da literatura (FDA, 2018).

Dentre as infecções o acrônimo TORCH (Toxoplasmose, Outros, Rubéola, Citomegalovirose e Herpes simples) tem sido utilizado para descrever as principais infecções. A categoria “outros” tem aumentado nos últimos anos tendo sido descritos infecções intrauterinas por parvovírus B19 (B19V), vírus da varicela-zoster (VZV), vírus do Nilo Ocidental, vírus do sarampo, enterovírus, adenovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV) (MARINO, 2017) e mais recentemente o vírus Zika (CDC, 2016b).

O diabetes tanto do tipo 1 como do tipo 2 estão associadas a defeitos de fechamento do tubo neural, hidrocefalia e microcefalia. Outras malformações relatadas foram malformações cardiovasculares, do trato gastrointestinal, urogenital e esquelético. Com relação à diabetes gestacional os estudos ainda são controversos (MOREIRA, 2015).

O ácido fólico durante a gestação desempenha um papel essencial no desenvolvimento fetal e placentário. Níveis reduzidos do mesmo tem sido associado ao aumento na incidência de defeitos de fechamento do tubo neural (SUÁREZ; ORDOÑEZ; ZARANTE, 2010). No Brasil, a fortificação com ácido fólico das farinhas de milho e trigo tem sido realizadas afim de se diminuir a incidência destes defeitos. A normatização desta fortificação fica a critério da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que orienta os seguintes teores: 140 microgramas (mg) no mínimo e o máximo de 220 mg de ácido fólico por 100 gramas de farinha trigo (BRASIL, 2017b). O CDC recomenda que todas as mulheres em idade fértil façam a ingestão de 0,4 mg diariamente e aquelas que já tiveram filhos com defeito do fechamento do tubo neural deverão aumentar o consumo para 4 mg pelo menos 1 mês antes da gestação e continuar nos primeiros 3 meses de gestação (CDC, 2017b).

2.4. SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE NASCIDOS VIVOS (SINASC) E A DECLARAÇÃO DE NASCIDO VIVO (DN)

O SINASC foi criado em 1990, junto dele veio a criação do formulário da DN, com o objetivo de coletar dados sobre os nascimentos em todo o território nacional, a partir daí todo recém-nascido deveria ter sua DN preenchida. Em 1999, houve a inclusão neste formulário, do campo 34, no Bloco V, referente à detecção das anomalias presentes ao nascimento, o campo era uma pergunta: Detectada alguma anomalia congênita e/ou anomalia cromossômica? Se a resposta fosse sim, deveria se descrever a anomalia e colocar o CID-10 correspondente (BRASIL, 2018c).

A última versão do formulário foi de 2011 onde o mesmo é dividido em oito blocos, com um total de 52 variáveis ou campos (Anexo 1) (BRASIL, 2011):

Bloco I – Identificação do recém-nascido

Bloco II – Local da Ocorrência

Bloco III – Mãe

Bloco IV – Pai

Bloco V – Gestação e parto

Bloco VI – Anomalia congênita

Bloco VII – Preenchimento

Bloco VIII – Cartório

Os campos referentes à anomalia congênita estão no Bloco I e Bloco VI.

O Bloco I apresenta 6 campos e o sexto campo deve ser marcado com sim ou não para a presença ou não de anomalia congênita (Figura 14).

Figura 14. Modelo do Bloco I da declaração de nascido vivo.

1 Nome do Recém-nascido					
Data e hora do nascimento				3 Sexo	
2 Data		Hora		<input type="checkbox"/> M - masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	
4 Peso ao nascer		5 Índice de Apgar		6 Detectada alguma anomalia congênita?	
em gramas		1º minuto 5º minuto		Caso afirmativo, usar o bloco anomalia congênita para descrevê-las 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	

Fonte: (BRASIL, 2011)

O Bloco VI é um campo de natureza descritiva e só deve ser preenchido se no Bloco I tiver assinalada a opção “1” (Sim). Nele serão informadas as anomalias congênitas verificadas (Figura 15).

Figura 15. Modelo do Bloco VI, campo 41, da declaração de nascido vivo.

41	Descrever todas as anomalias congênitas observadas

Fonte: (BRASIL, 2011)

A codificação qualificada das anomalias descritas deverá ser realizada utilizando o CID-10 (BRASIL, 2011).

A codificação Q00 a Q07 se refere às malformações congênitas do sistema nervoso:

Q00 - Anencefalia e malformações similares

Q01 - Encefalocele

Q02 - Microcefalia

Q03 - Hidrocefalia congênita

Q04 - Outras malformações congênitas do cérebro

Q05 - Espinha bífida

Q06 - Outras malformações congênitas da medula espinhal

Q07 - Outras malformações congênitas do sistema nervoso (BRASIL, 2018d)

2.5. O ESTADO DO ACRE

O Estado do Acre ocupa uma área de 164.123,737 Km², localizado no extremo oeste do Brasil, faz parte da região norte do Brasil. O Estado faz divisa com os estados do Amazonas e Rondônia e faz fronteira com os países Peru e Bolívia (BRASIL, 2018e).

De acordo com o censo brasileiro de 2010 o Estado era habitado por 733.559 pessoas e a estimativa de acordo com o IBGE para 2017 foi de 829.619 pessoas (BRASIL, 2018e).

O Estado é subdividido em 2 regiões geográficas intermediárias o Vale do Acre e o Vale do Juruá, estas são subdivisões de uma área geográfica com similaridades econômicas e sociais e não constituem entidade política ou administrativa. É ainda subdividido em 5 regiões geográficas imediatas que é definido como um agrupamento de municípios limítrofes com a finalidade de integrar a organização, planejamento e execução de funções públicas de interesse

comum, são elas: Cruzeiro do Sul, Tarauacá, Sena Madureira, Rio Branco e Brasiléia (IBGE, 2017) (Figura 16).

Figura 16. Regiões geográfica imediatas do Acre segundo o IBGE, 2017.



Fonte: (HORTIBRASIL, 2016), adaptada pela autora

Outra divisão do Estado do Acre são as regionais de desenvolvimento que coincidem com as regiões geográficas imediatas recebendo apenas outra denominação (SILVA, 1998) (Tabela 1).

Tabela 1. Divisão do Estado do Acre em regiões geográfica imediatas e regionais de desenvolvimento.

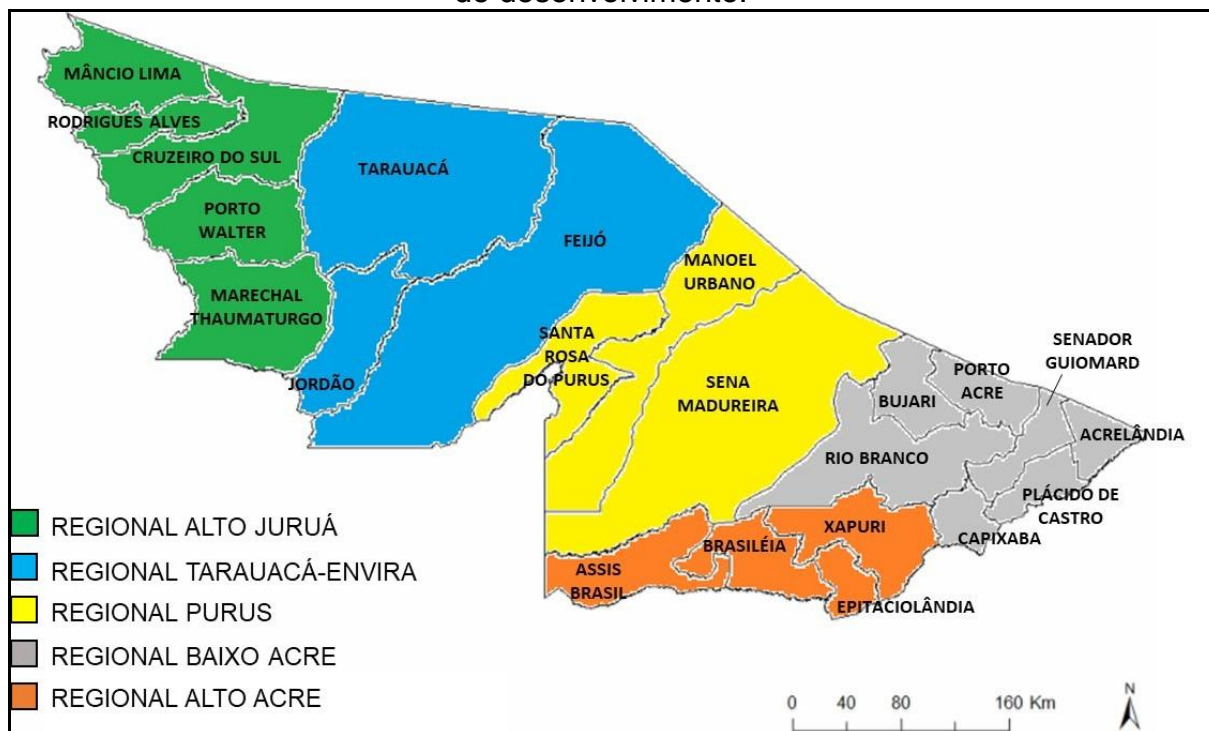
Regiões Geográficas Imediatas	Regionais de Desenvolvimento
Cruzeiro do Sul	Regional Alto Juruá
Tarauacá	Regional Tarauacá-Envira
Sena Madureira	Regional Purus
Rio Branco	Regional Baixo Acre
Brasileia	Regional Alto Acre

Fonte: (SILVA, 1998)

Os municípios da Região de Cruzeiro do Sul ou Regional do Juruá são: Mâncio Lima, Rodrigues Alves, Cruzeiro do Sul, Porto Walter e Marechal Thaumaturgo; os municípios da Região de Tarauacá ou Regional Tarauacá-Envira são: Tarauacá, Feijó e Jordão; os municípios da Região de Sena Madureira ou

Regional do Purus são: Manoel Urbano, Santa Rosa do Purus e Sena Madureira; os municípios da Região de Rio Branco ou Regional do Baixo Acre são: Porto Acre, Bujari, Rio Branco, Senador Guimard, Acrelândia, Plácido de Castro e os municípios da Região de Brasília ou Regional do Alto Acre são: Assis Brasil, Brasília, Xapuri, Epitaciolândia e Capixaba (IBGE, 2017) (Figura 17).

Figura 17. Divisões dos municípios do Estado do Acre de acordo com as regionais de desenvolvimento.



Fonte: (BRANDÃO, 2007), adaptada pela autora

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os recém-nascidos com anomalias do sistema nervoso central atendidos na Maternidade Bárbara Heliodora em Rio Branco – AC.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Estimar a frequência das anomalias do sistema nervoso central nos recém-nascidos atendidos na Maternidade Bárbara Heliodora em Rio Branco – AC.
2. Avaliar os fatores de risco pré-natais, neonatais e eventual etiologia para o desenvolvimento de anomalias do sistema nervoso central.
3. Traçar o perfil demográfico dos recém-nascidos com anomalias do sistema nervoso central atendidos na Maternidade Bárbara Heliodora em Rio Branco – AC.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional do tipo caso-controle pareado. Foram realizadas entrevistas com as mães dos recém-nascidos, levantamento de prontuários da mãe e do recém-nascido, bem como, levantamento de dados secundários da plataforma do SINASC do estado do Acre. O pareamento ocorreu com relação a variável sexo, para cada recém-nascido com anomalia do sistema nervoso central, foi selecionado um controle do mesmo sexo, na proporção 1:1.

4.2. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Seres Humanos da Universidade Federal do Acre (CEP-UFAC), sob o nº 1.883.445 (Anexo 2).

4.3. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Maternidade Bárbara Heliodora que está situada na Avenida Getúlio Vargas, 1446, Bairro: Centro, Rio Branco – Acre. Este serviço é referência a nível terciário para o atendimento de gestantes de todo o Estado do Acre. O período de realização do estudo foi de 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017.

4.4. SELEÇÃO DE PARTICIPANTES

4.4.1. Seleção dos casos

Recém-nascidos com diagnóstico de anomalia do sistema nervoso central internados neste serviço, seguindo os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão: recém-nascidos vivos que apresentaram anomalia do sistema nervoso central evidenciadas durante

ultrassografia transfontanela, tomografia de crânio ou ressonância magnética de crânio.

- Critérios de exclusão: recém-nascidos que evoluíram à óbito sem ter sua anomalia do sistema nervoso central especificada, aqueles cujos formulários não foram preenchidos corretamente, aqueles cujos os responsáveis não autorizaram a participação na pesquisa e os recém-nascidos de mães indígenas.

4.4.2. Seleção de controles

Os controles foram pareados de acordo com o sexo do caso seguindo os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão: recém-nascidos vivos que não apresentaram qualquer tipo de anomalia congênita detectada ao nascimento ou durante seu período de internação neste serviço e com o mesmo sexo do “caso”.
- Critérios de exclusão: recém-nascidos que após a avaliação apresentaram qualquer tipo de anomalia congênita diagnosticada ainda durante o período de internação neste serviço, quando a anomalia foi do sistema nervoso central o recém-nascido saiu do grupo controle e foi colocado no grupo caso. Também foram excluídos aqueles cujos formulários não foram preenchidos corretamente, aqueles cujos os responsáveis não autorizaram a participação na pesquisa e os recém-nascidos de mães indígenas.

4.4.3. Variáveis analisadas

Para avaliar os dados clínicos e epidemiológicos deste estudo as variáveis foram divididas em variáveis maternas e variáveis do recém-nascido.

As variáveis maternas avaliadas foram:

- Biológica: idade.
- Obstétricas: trimestre de início do pré-natal, número de consultas pré-natais, tipo de parto, número de gestações, número de abortos, diagnóstico pré-natal.

- Clínicas: infecções durante o período gestacional (HIV, sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose, rubéola, hepatite B, hepatite C e Zika) febre e/ou exantema durante o período gestacional, consanguinidade, antecedentes de filhos com anomalias congênitas, antecedentes familiares com anomalias congênitas.
- Demográfica: procedência.
- Estilo de vida: uso de substâncias teratogênicas (tabaco, álcool, drogas ilícitas e medicamentos) durante o período gestacional.
- Ambientais: exposição a agrotóxicos e exposição à radiação durante o período gestacional

As variáveis do recém-nascido foram:

- Biológicas: peso, sexo, óbito.
- Clínicas: idade gestacional ao nascimento, índice de Apgar do primeiro e índice de Apgar do quinto minuto após o nascimento, perímetro cefálico e anomalia sistema nervoso central.

4.4.3.1. Descrição detalhada das variáveis maternas

As variáveis avaliadas foram:

- Idade materna: variável quantitativa, expressa em anos completos no dia do parto do recém-nascido avaliado. Inicialmente divididas em menor ou igual a 18 anos, entre 19 e 34 anos e maior ou igual a 35 anos. Foram, posteriormente, dicotomizadas em: idade menor que 35 anos e idade maior ou igual 35 anos.
- Início do pré-natal: variável quantitativa, categorizada de 0 a 3. A categoria 0 foram as pacientes que não realizaram o pré-natal. A categoria 1 foram as pacientes que iniciaram o pré-natal até 13 semanas, ou seja, no primeiro trimestre de gestação, a categoria 2 foram as pacientes que iniciaram entre 14 e 26 semanas de gestação, ou seja, no segundo trimestre de gestação e a categoria 3 foram as pacientes que iniciaram após as 27 semanas de gestação, ou seja, no terceiro trimestre de gestação. Após isto as variáveis foram dicotomizadas em sim para as que iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre e não para as demais categorias.

- Número de consultas de pré-natal: variável quantitativa categorizada em não fez o pré-natal, fez menos de 6 (seis) consultas de pré-natal, fez 6 (seis) ou mais consultas de pré-natal. Após foram dicotomizadas em fez menos de 6 (seis) consultas e fez 6 (seis) ou mais consultas de pré-natal.
- Tipo de parto: variável nominal, discreta, dicotômica, dividida em parto vaginal e parto cesáreo.
- Número de gestações: variável qualitativa dividida em primigestas, que foram as mães que tinham apenas a gestação do recém-nascido avaliado e multigestas as mães que já tiveram gestações anteriores à do recém-nascido avaliado.
- Número de abortos: variável qualitativa correspondente a abortos anteriores a gestação do recém-nascido avaliado, aplicada somente às múltiparas. Aborto foi definido como a perda gestacional até a 22ª semana ou feto abaixo de 500g. Foram categorizadas em sim quando as mães dos recém-nascidos avaliados tiveram pelo menos um abortamento anterior e não quando não tiveram nenhum abortamento anterior.
- Exposição a infecções com potencial teratogênico durante a gestação: variável dicotômica do tipo sim ou não. Foi considerada sim quando a mãe do recém-nascido apresentou a infecção durante o período gestacional ou quando o recém-nascido ao nascimento teve o diagnóstico da infecção. Inicialmente cada uma das infecções foi separada de acordo com o agente etiológico: HIV, sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose, rubéola, hepatite B, hepatite C e Zika. Foram categorizados em sim para as mães e/ou recém-nascidos que apresentaram resultado positivo para uma das infecções acima citadas e não para os que tiveram resultado negativo em teste sorológico de rotina. Foram excluídas as sorologias de hepatite B e C pois na literatura não se tem relatos de sua teratogenicidade em sistema nervoso central (MARINO, 2017).
 - Os seguintes testes sorológicos foram realizados no LACEN-Acre:
 - VDRL: floculação
 - Toxoplasmose IgG e IgM: quimioluminescência

- Citomegalovirose IgG e IgM: quimioluminescência
- HIV 1 e 2: Elisa imunoblot rápido
- Rubéola IgG e IgM: imunoensaio de fluxo lateral
- Os seguintes testes sorológicos foram realizados no Instituto Evandro Chagas:
 - Zika vírus IgM: Elisa imunoenzimático
 - Zika vírus: RT- PCR (*Reverse Transcription- Polimerase Chain Reaction*, reação transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase)
- Febre: variável dicotômica do tipo sim e não, correspondente a presença de febre durante a gestação. A febre foi caracterizada como temperatura maior ou igual a 37,8°C. Foi categorizada em sim quando durante qualquer período gestacional apresentou febre referida e não quando não apresentou.
- Exantema: variável dicotômica do tipo sim e não, correspondente a presença de exantema referido durante a gestação. O exantema foi caracterizado como o aparecimento agudo de erupções cutâneas avermelhadas em qualquer parte do corpo. Foi categorizada em sim quando durante qualquer período gestacional apresentou exantema e não quando não apresentou.
- Consanguinidade: variável dicotômica do tipo sim e não, correspondendo à presença de consanguinidade. Consanguinidade foi definido quando o pai tinha algum parentesco com a mãe do recém-nascido avaliado, ou seja, um ancestral em comum. Foram categorizadas em sim para os que tinham grau de parentesco e não para os que não tinham.
- Antecedentes de filhos com anomalia congênita: variável dicotômica do tipo sim ou não, aplicada apenas às múltiparas. Foi categorizado como sim as mães dos recém-nascidos avaliados que referiram filho anterior com qualquer anomalia congênita, incluindo aqui os óbitos intrauterinos, natimortos e excluindo-se os abortos e como não as que não referiram nenhuma destas situações.
- Antecedentes de familiares com anomalia congênita: variável dicotômica do tipo sim ou não. Foi categorizado como sim as mães que referiram na sua família ou na família do pai do recém-nascido

avaliado algum parente com anomalia congênita e não para os que não referiram antecedente de anomalia congênita em nenhuma das duas famílias, excluindo-se os abortos.

- Procedência: variável nominal, inicialmente registrou-se a cidade de procedência da mãe do recém-nascido avaliado. Depois foram categorizadas nas regionais de desenvolvimento do Acre e outros. As regionais de desenvolvimento se dividem em: Regional do Alto Juruá (Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima, Marechal Thaumaturgo, Porto Walter, Rodrigues Alves); Regional Tarauacá-Envira (Feijó, Jordão e Tarauacá), Regional Purus (Manoel Urbano, Santa Rosa do Purus e Sena Madureira), Regional do Baixo Acre (Acrelândia, Bujari, Capixaba, Plácido de Castro, Porto Acre, Rio Branco, Senador Guimard), Regional do Alto Acre (Assis Brasil, Brasiléia, Epitaciolândia, Xapuri). E outros, foram os recém-nascidos procedentes de outros estados ou países. Depois a variável foi dicotomizada em procedente da Regional do Baixo Acre e procedente de outros locais.
- Diagnóstico pré-natal: variável analisada apenas para o grupo caso. Para análise espacial do evento (anomalia do sistema nervoso central) e o diagnóstico do evento durante o pré-natal, no grupo caso utilizou-se o estimador de intensidade de Kernel onde as coordenadas de latitude e longitude foram referentes ao centro urbano base de cada região assim divididos: Cruzeiro do Sul, Tarauacá, Sena Madureira, Rio Branco e Brasiléia. Os casos fora do Estado foram ignorados para esta avaliação.
- Uso de substâncias teratogênicas: variável dicotômica do tipo sim e não, sendo categorizada em sim quando a mãe do recém-nascido afirmou ter consumido álcool, tabaco, drogas ilícitas (crack, maconha, cocaína, entre outros) e/ou medicamentos com potencial teratogênico (isotretinoína, misoprostol, entre outros) durante o período gestacional e não quando a mãe do recém-nascido informou que não consumiu estas substâncias teratogênicas durante a gestação. Não foi considerado o quantitativo de consumo, nem o período de consumo da substância durante a gestação.

- Exposição a agrotóxicos: variável dicotômica do tipo sim e não. Foi considerado sim as mães dos recém-nascidos que referiam aplicação e/ou contato direto com agrotóxicos durante o período gestacional e não as que não referiram.
- Exposição à radiação: variável dicotômica do tipo sim e não. Foi considerado sim as mães dos recém-nascidos que referiam ter realizado radioterapia durante o período gestacional e não as que não referiram.

4.4.3.2. Descrição detalhada das variáveis do recém-nascido

As variáveis avaliadas foram:

- Peso: variável quantitativa contínua, referente ao peso do recém-nascido ao nascimento, categorizada em: abaixo de 1.000 gramas (g); entre 1.000g e 1.499g; entre 1.500g e 2.499g; entre 2.500g e 4.000g e maior que 4.000g. Após a variável foi dicotomizada em peso menor que 2.500g e peso maior ou igual a 2.500g.
- Sexo: variável nominal, discreta, categorizada em sexo feminino, sexo masculino e sexo indefinido, depois foi dicotomizada em sexo feminino e sexo masculino, excluindo-se o indefinido.
- Óbito: variável dicotômica do tipo sim e não. Foi categorizado como sim o recém-nascido que evoluiu à óbito ainda internado no serviço onde o estudo estava sendo conduzido e não àqueles que receberam alta deste serviço.
- Idade gestacional: variável quantitativa, sendo anotado o número de semanas gestacionais completas que o recém-nascido nasceu. Foi levado em consideração a data da última menstruação e se esta não estivesse correta foi utilizado o exame clínico com o método New Ballard (BALLARD et al., 1991). Após este procedimento, a variável foi dicotomizada em pré-termo, que foram os recém-nascidos avaliados que nasceram antes de 37 semanas e termo os recém-nascidos que nasceram entre 37 e 41 semanas e pós-termo os que nasceram após as 42 semanas de gestação.
- Índice de Apgar no primeiro minuto: variável quantitativa, referente ao Apgar do primeiro minuto após o nascimento, foi categorizada em 3

grupos: 0 a 3; 4 a 6 e 7 ou mais. Depois foi dicotomizada em Apgar maior ou igual a 7 e Apgar menor que 7.

- Índice de Apgar no quinto minuto: variável quantitativa, referente ao Apgar do quinto minuto após o nascimento, foi categorizada em 3 grupos: 0 a 3; 4 a 6 e 7 ou mais. Depois foi dicotomizada em Apgar maior ou igual a 7 e Apgar menor que 7.
- Perímetro cefálico: variável quantitativa, sendo anotado o tamanho do perímetro cefálico em centímetros (cm). Após a variável foi categorizada em microcefalia definida como o perímetro cefálico menor que menos dois desvios padrão ($- 2dp$) da média de crescimento segundo idade e sexo, adequado quando o perímetro cefálico se enquadrava entre as curvas menos 2 e mais 2 desvios padrão ($>- 2dp$ e $< + 2dp$) da média de crescimento segundo idade e sexo e macrocefalia sendo definido como perímetro cefálico acima de mais 2 desvios padrão ($+ 2dp$) da média de crescimento segundo idade e sexo (BRASIL, 2016). Após a variável foi dicotomizada em perímetro cefálico alterado e adequado.
- Anomalia sistema nervoso central: variável dicotômica do tipo sim ou não. O recém-nascido que apresentou anomalia do sistema nervoso central diagnosticada ainda no período de internação neste serviço foi categorizada como sim e o que não apresentou anomalia de sistema nervoso foi categorizada como não. Apenas para o grupo caso o tipo de anomalia ainda foi descrito inicialmente de acordo com o laudo radiológico e depois foi classificada de acordo com a fase embriológica, durante o qual os defeitos ocorrem, sendo divididas em: defeitos na indução dorsal, defeitos na indução ventral, defeitos na embriogênese do córtex cerebral e defeitos no desenvolvimento cerebelar (KIM et al, 2015) e mais 2 categorias os com malformações vasculares e os com hidranencefalia. Na suspeita de síndrome genética foi realizado o exame cariótipo de sangue periférico banda G.

4.4.4. Cálculo amostral

Para o cálculo amostral se considerou hipoteticamente 1% de exposição em controles e 10% em casos, sendo a amostragem desejada de 100 recém-nascidos em cada grupo, com nível de confiança de 95% e probabilidade de detecção de 80% (utilizando-se a calculadora do site Open Epi™, disponível no site: www.openepi.com). No entanto, o período do mestrado é de 2 anos e neste período só nasceram vivos e/ou foram avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora 63 recém-nascidos com anomalias do sistema nervoso central, portanto, este fator foi limitante neste estudo.

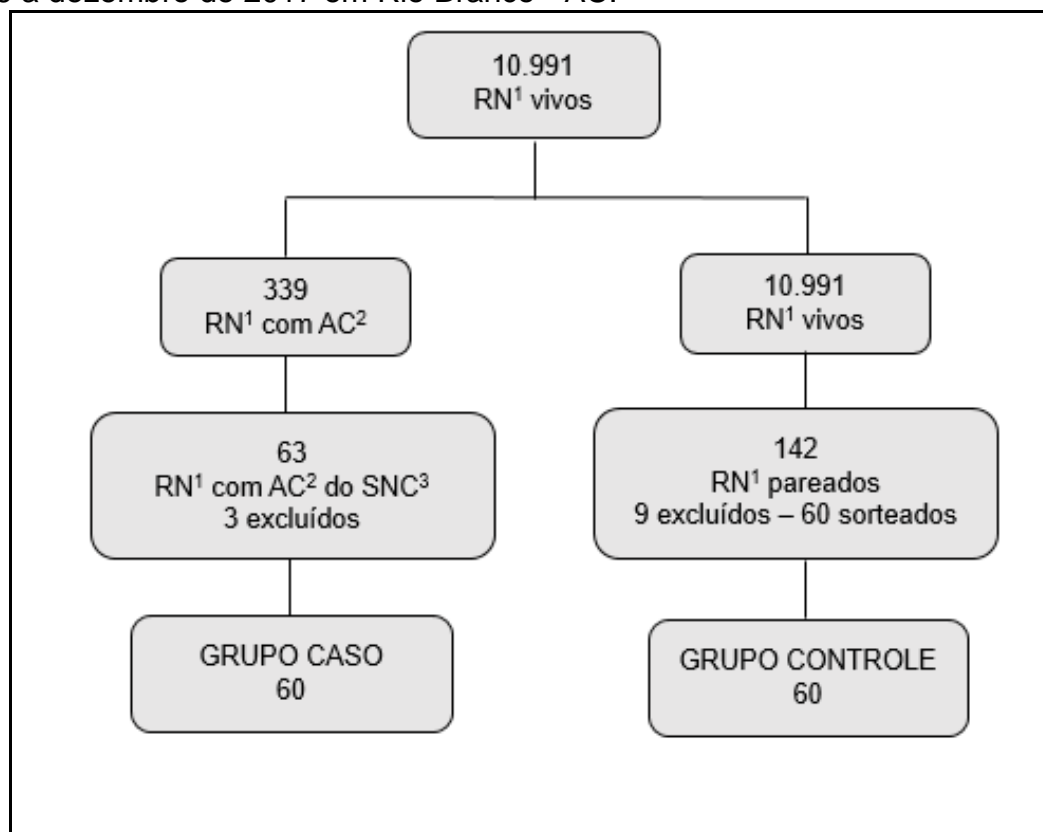
4.4.5. Recrutamento dos participantes e entrevista

A pesquisa foi realizada na maternidade Bárbara Heliodora, onde todos os participantes foram entrevistados e avaliados por esta pesquisadora.

As mães dos recém-nascidos foram chamadas para participar da pesquisa em caráter voluntário, foram orientadas quanto aos objetivos, riscos, benefícios e custos da pesquisa, bem como da confidencialidade dos dados e do direito de não participar da pesquisa ou desistir a qualquer momento. As mães que optaram pela participação assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em duas vias sendo que uma ficou com a mesma e a outra ficou com esta pesquisadora (Apêndice 1). Logo após foram entrevistadas conforme o formulário do apêndice 2 e foi feito o levantamento dos dados nos prontuários com as variáveis do formulário do apêndice 3.

Para a realização do estudo de caso-controle, o grupo caso foi composto a partir dos 339 recém-nascidos que apresentaram anomalia congênita detectadas ao nascimento, destes 63 apresentaram anomalia do sistema nervoso central, sendo excluídos 3 casos por serem recém-nascidos indígenas, portanto o grupo caso foi composto de 60 recém-nascidos. O grupo controle foi composto de 142 recém-nascidos, destes foram excluídos 9 (4 indígenas, 1 com anomalia congênita, 2 mães impossibilitadas de dar entrevista e 2 mães que não quiseram participar), e sorteados 60 recém-nascidos (Figura 18). A coleta de dados dos recém-nascidos do grupo controle foi realizada apenas no ano de 2017, assim que liberada a aprovação do CEP.

Figura 18. Fluxograma da formação dos grupos caso e controle dos recém-nascidos avaliados na maternidade Bárbara Heliodora no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017 em Rio Branco - AC.



¹ RN: recém-nascido, ²AC: anomalia congênita, ³sistema nervoso central

4.4.6. Dados do SINASC

Foi utilizada a plataforma de dados secundários do SINASC, coletando-se os seguintes dados: número de nascidos vivos por município de Estado do Acre nos anos de 2015, 2016 e 2017 (Brasil, 2018a)

4.4.7. Análise de dados

Para análise estatística dos dados foi utilizado o site Epi Info™ que possui ferramenta para download gratuito através do link: <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html> e o site Open Epi™, também gratuito através do link: www.openepi.com. Foram calculadas as frequências e intervalo de confiança com nível de significância de 95% e o *odds ratio*, também com intervalo de confiança de 95% em relação à associação entre o evento (anomalia do sistema nervoso central) e os fatores de risco. Para cálculo do valor-p foi utilizado o teste exato de Fisher para amostras menores e teste de McNemar com grau de

liberdade 1 (GL) para amostras com 20 ou mais pares discordantes, tendo como valores significativos os com p-valor $< 0,05$. Como fator de correção nas caselas onde o número era 0 foi utilizado a adição de 0,5 em cada casela para possibilitar a análise dos dados.

5. RESULTADOS

A frequência de recém-nascidos com anomalia congênita (AC) nos anos de 2015, 2016 e 2017 não teve diferença, mas verificou-se que em relação às anomalias do sistema nervoso central (ASNC) em 2016 houve um aumento significativo ($p=0,048$) chegando a uma frequência de 6,71/1.000NV. Também foi notado uma redução de 14,5% nos nascidos vivos entre os anos de 2015 e 2016 e uma redução de 0,6 % entre os anos de 2016 e 2017 (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência das anomalias congênitas e do sistema nervoso central nos recém-nascidos avaliados na maternidade Bárbara Heliodora nos anos de 2015, 2016 e 2017, em Rio Branco - AC.

Variáveis	2015		2016		2017		valor - p
	N ¹	/1.000NV ²	N ¹	/1.000NV ²	N ¹	/1.000NV ²	
Nascidos vivos	6.447	-	5.513	-	5.478	-	-
Anomalia congênita	184	28,5	175	31,7	164	29,9	0,311
ASNC ³	27	4,2	37	6,7	23	4,2	0,048*
<i>DFTN</i> ⁴	-	-	12	2,2	11	2,0	0,178
<i>Microcefalia</i>	-	-	12	2,2	3	0,5	0,081
<i>Hidranencefalia</i>	-	-	4	0,7	5	0,9	0,215
<i>Hidrocefalia</i>	-	-	5	0,9	3	0,5	0,639
<i>Esquizencefalia</i>	-	-	2	0,4	1	0,2	0,674
<i>Cisto volumoso</i>	-	-	1	0,2	-	-	0,616
<i>A.V.G.</i> ⁵	-	-	1	0,2	-	-	0,616

¹N: número, ² NV: nascidos vivos, ³ASNC: anomalia do sistema nervoso central, ⁴DFTN: defeito de fechamento do tubo neural, ⁵ A.V.G.: aneurisma da veia de Galeno, significância estatística: *($p < 0,05$).

Os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) e a microcefalia foram as anomalias mais encontradas em 2016, ambas com 2,2/1.0000 NV. Em 2017 os DFTN acometeram 2,0/1.0000 NV, seguido da hidranencefalia (0,9/1.000NV) e depois pela microcefalia e hidrocefalia cada uma com 0,5/1.000 NV, sem significância estatística entre os períodos (Tabela 2).

Com relação às variáveis maternas, a idade materna maior que 35 anos, o número de consultas de pré-natal, a multiparidade e número de abortos não demonstraram apresentar diferenças estatísticas entre os 2 grupos. Em relação ao tipo de parto, foi mais frequente o parto cesariana no grupo caso com diferença significativa ($p=0,0175$). Em relação à Regional de Desenvolvimento no grupo caso 45% eram procedentes de outra Regional, diferente da Regional do Baixo Acre comparado com 11,7% dos do grupo caso e esta variável foi significativa ($p=0,00008$) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das variáveis biológicas, obstétricas e demográficas das mães dos recém-nascidos avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, Rio Branco – AC.

Variáveis	População				OR ²	IC ³ 95%	valor - p
	Casos		Controles				
	N ¹	%	N ¹	%			
Idade materna							
≥ 35 anos	2	3,3	6	10	0,3333	0,0673-1,6516	0,1445
< 35 anos	58	96,7	54	90			
Pré-natal							
< 6 consultas	27	45	17	28,3	1,9091	0,9205-3,9595	0,0550
≥ 6 consultas	33	55	43	71,7			
Nº de gestações							
Multigestas	38	63,3	36	60	1,1250	0,5737-2,2061	0,4320
Primigestas	22	36,7	24	40			
Nº de abortos							
≥ 1	11	18,3	8	86,7	1,4286	0,5438-3,7531	0,3145
0	49	81,7	52	13,3			
Tipo de parto							
Cesáreo	40	66,7	27	45	2,3000	1,0947-4,8323	0,0175*
Vaginal	20	33,3	33	55			
Regionais							
Outra	27	45	7	11,7	6	2,0818-17,292	0,00008***
Alto Juruá	7	11,6	0	0			
Tarauacá-Envira	3	5	0	0			
Purus	6	10	1	1,7			
Alto Acre	7	11,7	1	1,7			
Outro Estado ⁴	4	6,7	5	8,3			
Baixo Acre	33	55	53	88,3			
Total	60	100	60	100			

¹N: número, ²OR: *odds ratio*, ³IC: intervalo de confiança, ⁴Amazonas, Rondônia e Mato Grosso, significância estatística: *(p < 0,05); ***(p < 0,001)

Com relação às variáveis consanguinidade, filho anterior com anomalia congênita, histórico familiar de anomalia congênita, uso de teratôgeno e febre durante o período gestacional não se mostrou estatisticamente diferentes entre os grupos. As variáveis que demonstraram diferença estatística foram pelo menos uma sorologia positiva (p=0,0058) e exantema referido durante o período gestacional (p=0,0351). É importante ressaltar que a variável febre e/ou exantema foi desmembrada para melhor avaliação (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das variáveis clínicas, de estilo de vida e ambientais das mães dos recém-nascidos avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, Rio Branco – AC.

Variáveis	População				OR ²	IC ³ 95%	valor - p
	Casos		Controles				
	N ¹	%	N ¹	%			
Consanguinidade							
Sim	0	0	1	1,7	0,33	0,0136-8,8183	0,5
Não	60	100	59	98,3			
Filhos com AC⁴							
Sim	3	5	2	3,3	1,50	0,2506-8,9772	0,5
Não	57	95	58	96,7			
Familiares com AC⁴							
Sim	11	18,3	12	20	0,90	0,3657-2,2149	0,5
Não	49	81,7	48	80			
Sorologias + ⁵							
Sim	10	16,7	1	1,7	10	1,2801-78,120	0,0058**
Não	50	83,3	59	98,3			
Febre e/ou Exantema							
Sim	17	28,3	6	10	3,75	1,2446-11,298	0,0096**
Não	43	71,7	54	90			
Febre							
Sim	11	18,3	6	10	2,25	0,6929-7,3063	0,1334
Não	49	81,7	54	90			
Exantema							
Sim	10	16,7	1	1,7	7	0,8612-56,89	0,0351*
Não	50	83,3	59	98,3			
Uso de teratógenos							
Sim	7	11,6	8	13,3	0,85	0,2881-2,5505	0,5
<i>Tabaco</i>	4	6,6	5	8,3			
<i>Álcool</i>	1	1,6	5	8,3			
<i>Drogas ilícitas</i>	1	1,6	2	3,3			
<i>Medicamentos</i>	2	3,3	1	1,6			
<i>Misoprostol</i>	1	1,6	1	1,6			
<i>Carbamazepina</i>	1	1,6	0	0			
Não	53	88,4	52	86,7			
Total	60	100	60	100			

¹N: número, ²OR: *odds ratio*, ³IC: intervalo de confiança, ⁴AC: anomalia congênita, ⁵Sorologias positivas da mãe e/ou do recém-nascido, significância estatística: *(p < 0,05); **(p < 0,01).

Não houveram relatos de contato e/ou aplicação de agrotóxicos e nem tratamento com radioterapia.

Tabela 5. Distribuição dos recém-nascidos de acordo com as variáveis biológicas e clínicas avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em Rio Branco – AC.

Variáveis	População				OR ²	IC ³ 95%	valor - p
	Casos		Controles				
	N ¹	%	N ¹	%			
Sexo							
Feminino	34	56,7	34	56,7	-	-	-
Masculino	26	43,3	26	43,3			
Peso							
< 2.500 g	14	23,3	7	11,7	2,40	0,8455-6,8125	0,071
≥ 2.500 g	46	76,7	53	88,3			
Idade gestacional							
Pré-termo	10	16,7	6	10	2,00	0,6022-6,6419	0,193
Termo	50	83,3	54	90			
Apgar 1'							
< 7	19	35,2	1	1,7	39	2,3546-645,95	0,00002 ^{5***}
≥ 7	35	64,8	58	98,3			
NA ⁴	6	-	1	-			
Apgar 5'							
< 7	13	23,6	0	0	27	1,6050-454,20	0,0013 ^{5**}
≥ 7	42	76,4	59	100			
NA ⁴	5	-	1	-			
Perímetro cefálico							
Alterado	28	46,7	0	0			
<i>Microcefalia</i>	16	26,7	-	-	57	3,4798-933,66	0,000001 ^{5***}
<i>Macrocefalia</i>	12	20	-	-			
Adequado	27	45	59	98,3			
NA	5	8,3	1	1,7			
Anomalia SNC⁶							
Sim	60	100	0	0			
<i>D.I.D.⁷</i>	23	38,3	-	-			
<i>D.I.V.⁸</i>	1	1,7	-	-			
<i>D.E.C.⁹</i>	25	41,6	-	-			
<i>D.D.C.¹⁰</i>	1	1,7	-	-	-	-	-
<i>Hidranencefalia</i>	9	15	-	-			
<i>D.V.¹¹</i>	1	1,7	-	-			
Não	0		60	100			
Óbito							
Sim	19	31,7	0	0	39	2,3546-645,95	0,00005 ^{5***}
Não	41	68,3	59	100			
Total	60	100	60	100			

¹N: número, ²OR: *odds ratio*, ³IC: intervalo de confiança, ⁴NA: não aferido, ⁵Grau de Liberdade: 1, ⁶SNC: sistema nervoso central, ⁷D.I.D.: defeitos indução dorsal, ⁸D.I.V.: defeitos de indução ventral, ⁹D.E.C.: defeitos na embriogênese do córtex cerebral, ¹⁰D.D.C.: defeitos no desenvolvimento cerebelar, ¹¹D.V.: defeitos vasculares, significância estatística: **($p < 0,01$); ***($p < 0,001$).

Com relação às variáveis dos recém-nascidos, as que evidenciaram diferença estatística foram índice de Apgar de primeiro minuto (1') menor que 7,

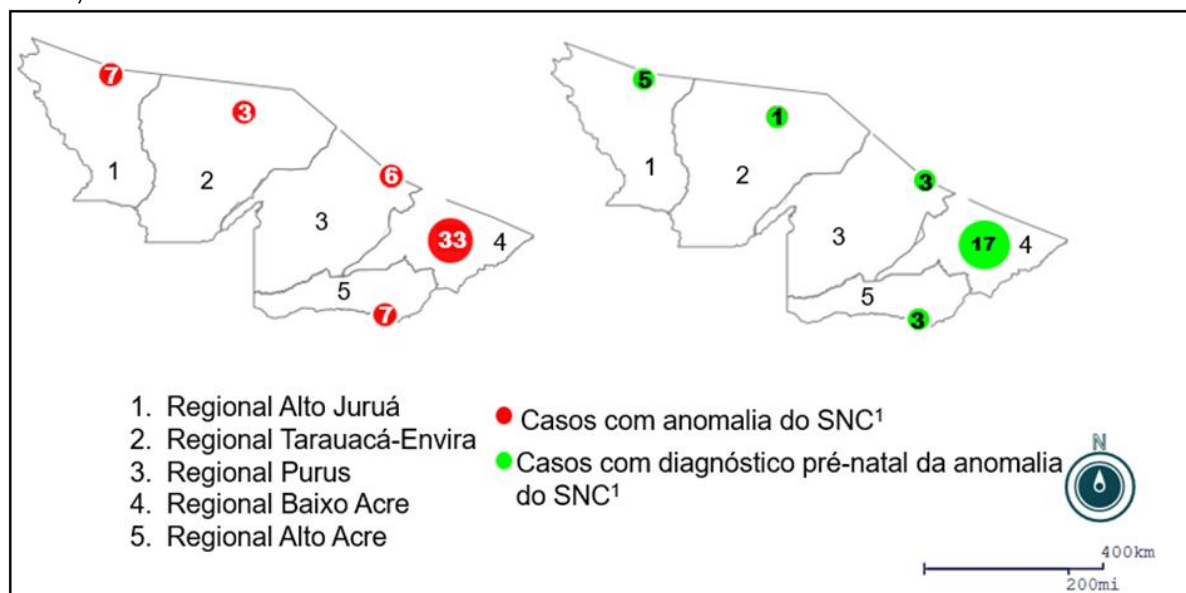
com $p = 0,00002$, índice de Apgar de quinto minuto (5') menor que 7 com $p = 0,0013$ e óbito com $p = 0,00002$ (Tabela 5).

De acordo com a medida do perímetro cefálico os recém-nascidos do grupo caso 26,7% apresentavam microcefalia, 20% macrocefalia e 41,7% perímetro cefálico adequado. No grupo controle 98,3% dos recém-nascidos apresentaram perímetro cefálico adequado, portanto o perímetro cefálico alterado apresenta diferença estatística entre os grupos com $p = 0,000001$ (Tabela 5).

As anomalias de sistema nervoso central mais frequentes foram os defeitos da embriogênese do córtex (41,6%), seguido dos defeitos de indução dorsal (38,3%) e da hidranencefalia (15%) (Tabela 5).

No grupo caso uma variável avaliada foi o diagnóstico pré-natal da anomalia do sistema nervoso central que foi feito em 51,7% e ficaram assim distribuídos: Regional do Alto Juruá (5), Regional Tarauacá-Envira (1), Regional Purus (3), Regional do Baixo Acre (17), Regional do Alto Acre (3) e os outros 2 vieram do Estado de Rondônia (Figura 19).

Figura 19. Distribuição espacial do grupo caso e distribuição espacial dos casos com diagnóstico pré-natal da anomalia do sistema nervoso central, avaliados na maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em Rio Branco - AC.



¹ SNC: sistema nervoso central

No grupo caso houve 3 casos com sorologia IgM positiva para Zika vírus (13% - de 23 casos avaliados), 3 casos com sorologia IgM positiva para toxoplasmose no recém-nascido (4% - de 25 casos avaliados), 2 casos com VDRL positivo para sífilis no recém-nascido (3,4% - de 60 casos avaliados), 1 caso

positivo para HIV (1,7% - de 59 casos avaliados) e 1 caso como sorologia IgM positiva para citomegalovirose no recém-nascido (4% - de 25 casos avaliados). No grupo controle houve apenas 1 recém-nascido com VDRL positivo para sífilis (1,7% - de 60 avaliados).

A provável etiologia das anomalias do sistema nervoso central foi caracterizada em teratogênica (8 casos – 13,4%), síndromes genéticas (8 casos – 13,4%) e indeterminada (44 casos – 73,3%) (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição da provável etiologia das anomalias de sistema nervoso central nos casos avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em Rio Branco - AC.

Etiologia das ASNC ²	Casos	
	N ¹	%
Teratógenos		
<i>Biológico</i>		
<i>Zika vírus</i>	3	5
<i>Toxoplasmose</i>	3	5
<i>Citomegalovirose</i>	1	1,7
<i>Químico</i>		
<i>Misoprostol</i>	1	1,7
Síndromes genéticas		
<i>Cromossômicas</i>	2	3,3
<i>Gênicas</i>	1	1,7
<i>Múltiplas malformações</i>	5	8,3
Indeterminada	44	73,3
Total	60	100

¹ASNC: anomalia de sistema nervoso central; ²N: número

O recém-nascido com mãe soropositiva para HIV foi colocado no grupo de causa indeterminada pois apresentava microcefalia grave, pés equino varo bilateral, sobre de pele em couro cabeludo com desabamento do crânio, além de relato materno de exantema no primeiro trimestre de gestação. Deste caso foram realizadas as seguintes sorologias: toxoplasmose IgG positivo, IgM negativo; citomegalovirose IgG positivo, IgM negativo; rubéola IgG positivo, IgM negativo; RT-PCR para vírus Zika no liquor não detectável. Os outros 2 casos de sífilis congênita também foram colocados no grupo de causa indeterminada pois ambos apresentavam microcefalia com desproporção crânio-face, calcificações cerebrais e um deles ainda apresentava pés equino-varo bilateral. Ambas as mães referiram exantema do durante a gestação uma no primeiro trimestre e outra no início do segundo trimestre. Foram realizadas em ambos os casos sorologias de

toxoplasmose e citomegalovirose IgG positivo e IgM negativo, não sendo realizado nenhuma sorologia para Zika vírus.

O recém-nascido do grupo caso que foi exposto ao misoprostol apresentou a Síndrome de Moebius. A síndrome gênica foi diagnosticada clinicamente como síndrome de Pfeiffer. As síndromes cromossômicas foram: material adicional no cromossomo 2 e síndrome de Patau, ambas com diagnóstico através do exame cariótipo de sangue periférico banda G.

Os recém-nascidos com múltiplas malformações apresentavam acometimento em outro órgão/ ou sistema além do sistema nervoso central dentre elas: anomalia cardiovascular, anomalia renal, anomalia esquelética, defeito de parede abdominal (onfalocele, *body stalk*), anomalia trato gastrointestinal (atresia de esôfago, atresia de duodeno, anomalia anorretal) e fenda palatina.

6. DISCUSSÃO

A maternidade Bárbara Heliodora é referência a nível terciário para todo o Estado do Acre. Avaliar as ASNC neste serviço, os principais tipos, os fatores de risco associados bem como a procedência deles ajudarão a traçar estratégias para a sua prevenção. Neste estudo 31,7/ 1.000NV (3,17%) dos recém-nascidos em 2016 e 29,9/ 1.000NV (2,99%) dos recém-nascidos em 2017 nasceram com anomalia congênita. Na literatura americana relata-se que aproximadamente 3% a 5% das crianças nascem com anomalia congênita (RYNN; CRAGAN, 2008). No Brasil há relatos discrepantes desde 0,75% em Pelotas (CASTRO et al., 2006) até relatos no Nordeste de 3,1% (FONTOURA; CARDOSO, 2014), sendo referido por alguns estudos como uma das causas, falhas na notificação da anomalia na declaração de nascido vivo (DN) (REIS; SANTOS; MENDES, 2011), pois o sistema de vigilância do Brasil, o SINASC é alimentado com as informações contidas na DN e dentre elas a ocorrência de anomalias no recém-nascido (BRASIL, 2018a).

Diversos são os sistemas de vigilância de anomalia congênita, tais como o EUROCAT (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*) iniciado em 1979 que atua em 23 países da Europa pesquisando mais de 1,7 milhão de nascimentos por ano (EUROCAT, 2018), o *Birth Defects* vinculado ao CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) (CDC, 2016a) e na América Latina o ECLAMC (*Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas*) que avalia o risco associado às anomalias congênitas com o objetivo de preveni-las (ECLAMC, 2015).

As anomalias congênitas mais frequentes são as anomalias cardiovasculares com uma prevalência de 6,58/1.000 NV, seguidas das anomalias do sistema osteomuscular com prevalência de 4,94/1.000 NV (BHIDE; GUND; KAR, 2016). As anomalias do sistema nervoso central (SNC) vem em seguida e acometem por volta de 2,3/1000 nascidos vivos (NV) (DOLK; LOANE; GARNE, 2010). Mas existem frequências mais altas como na Nigéria onde foi relatado 9,8/1.000 NV (EKE et al., 2016). Em 2015 a incidência de anomalia do sistema nervoso central foi de 4,2/ 1.000NV (BRASIL, 2018a). Neste estudo a frequência variou de 6,71/1.000 NV em 2016 para 4,20/1.000NV em 2017.

Observando-se os dados, este aumento em 2016 foi estatisticamente significativo e coincide com a entrada do vírus Zika no Estado do Acre onde os primeiros relatos de casos positivos foram em 2016 (BRASIL, 2017a). No Brasil

casos autóctones foram confirmados em 2015, embora já houvesse relatos em 2014 de alguns focos no nordeste de doença exantemática com febre e artralgia que rapidamente se espalhou no ano seguinte (WEAVER et al., 2016).

No segundo semestre de 2015 foi relatado um surto de microcefalia no Nordeste que passou de uma incidência de 0,2/1.000NV para uma variação de 1,8 a 18,5/1.000NV dependendo do município avaliado (MARINHO et al., 2016). Este surto foi relacionado à infecção materna pelo Zika vírus durante o período gestacional (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016). A confirmação ocorreu em abril de 2016 quando o CDC concluiu, através de publicações, que a infecção materna pelo Zika vírus durante a gestação causava microcefalia e outras anomalias cerebrais (CDC, 2016b).

No estado do Acre os primeiros casos de microcefalia secundária à infecção durante a gestação pelo vírus Zika foram relatados em 2016 e atualmente estão sendo acompanhados 10 casos de crianças com alterações de crescimento e desenvolvimento secundária à infecção intrauterina pelo vírus Zika (BRASIL, 2018f).

Neste estudo também foi evidenciado uma redução no número de nascidos que foi de 14,5% entre os anos de 2015 e 2016. Não se sabe ao certo porque isto ocorreu, talvez pela informação da população através das campanhas do Ministério da Saúde para aconselhamento e planejamento familiar adequado fornecendo todas as orientações sobre as alterações que o vírus pode causar no feto durante o período gestacional bem como oferecendo métodos afim de se evitar a gestação neste período (BRASIL, 2016a)

Com relação à idade materna neste estudo não demonstrou estar associada à presença de anomalia do sistema nervoso central, o que corrobora com os achados de Pante et al. (2008). Porém existem estudos que associam a idade materna maior que 35 anos como um fator de risco para o desenvolvimento de anomalias congênitas, principalmente de doenças cromossômicas (COSME; LIMA; BARBOSA, 2017).

Uma grande porcentagem das mães do grupo caso realizaram menos de 6 consultas de pré-natal (45%) e do grupo controle 28,3%, valores semelhantes ao grupo caso foram encontradas em São Luís – MA (48,3%) (RODRIGUES et al., 2014). Este valor demonstra que o pré-natal não está sendo realizado de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde que são no mínimo 6 consultas de pré-natal com início no primeiro trimestre de gravidez (BRASIL, 2012). É

importante ressaltar que a assistência pré-natal tem como um dos pilares a identificação de fatores de risco para a ocorrência de malformações congênitas bem como prevenir agravos extrínsecos que possam causar danos ao embrião ou feto (RODRIGUES et al., 2014). Portanto uma redução no número de consultas de pré-natal poderia estar relacionada ao aumento da frequência de malformações (REIS; SANTOS; MENDES, 2011). Além disto a assistência pré-natal de maneira adequada leva à diminuição de riscos como prematuridade, baixo peso e morte infantil (COSTA; GAMA; LEAL 2006).

A mães múltiparas e a ocorrência de abortos anteriores não se mostrou estatisticamente diferente em ambos os grupos, apesar de relatos de estudos anteriores terem associado a multiparidade ao aparecimento de defeitos de fechamento do tubo neural (VIEIRA; TAUCHER, 2005).

O tipo de parto mais realizado no grupo caso foi o parto cesáreo sendo estatisticamente significativo em relação ao grupo controle, com uma razão de chance de 2,3. Isto demonstra a preferência pela cesariana em fetos com anomalia do sistema nervoso central. Porém as indicações de parto cesariana segundo o Ministério da Saúde não englobam esta característica (BRASIL, 2012). Esta via de parto pode ter sido preferencial afim de se evitar distocias nos casos de macrocefalia ou ruptura do saco herniário nos casos de defeitos de fechamento do tubo neural (PANTE et al., 2008), porém é importante se que se tenha em mente que a avaliação entre risco e benefício deve ser realizada caso a caso (BRASIL, 2012).

As variáveis consanguinidade, filho anterior com anomalia congênita, familiar com anomalia congênita e uso de teratógenos (álcool, tabaco, drogas ilícitas e medicamentos) não se mostrara associadas à anomalia do sistema nervoso central, talvez seja pelo fato do número amostral ter sido reduzido. É importante ressaltar que neste estudo não foi feita avaliação quantitativa dos teratógenos e nem avaliado o período gestacional de uso dos mesmos.

O uso do álcool durante a gestação tem sido relatado em 2,05% das gestantes (MAIA; PEREIRA; MENEZES, 2015), neste estudo o grupo controle foi de 8,3% e o grupo caso de 1,6%. Esta droga já tem sido associada à diversas alterações classificadas em 3 grupos: Síndrome Alcóolica Fetal (FAS), Distúrbios do Neurodesenvolvimento Relacionado ao Álcool (ARND) e Defeitos Congênitos Relacionados ao Álcool (ARBD). O fenótipo da FAS tem como características faciais fissura palpebral estreita, filtro apagado e lábio superior fino. Os ARND's

englobam a microcefalia, disgenesia de corpo caloso e os distúrbios de comportamento e os ARBD's são anomalias cardíacas esqueléticas e renais (MESQUITA, 2010), sendo que neste estudo não houve nenhum relato de anomalia de sistema nervoso central relacionada ao uso de álcool durante a gestação.

O uso de tabaco durante a gestação foi relatado em 6,6% do grupo caso e 8,3% do grupo controle sendo que estudos anteriores relataram 1,22% (MAIA; PEREIRA; MENEZES, 2015). O uso desta droga tem sido associado com nascimento de bebês com baixo peso, bem como a diminuição do fluxo placentário diminuiria a oxigenação cerebral fetal o que poderia estar relacionado com alterações de desenvolvimento e de cognição (SETTE; AUGUSTO; MATARUCCO, 2004) porém estes fatores só se consegue avaliar durante o crescimento da criança.

O uso de drogas ilícitas foi relatado em 1,6% do grupo caso e em 3,3% do grupo controle outros estudos demonstraram 2,61% sendo que as principais consequências neurológicas do uso destas drogas são déficits cognitivos e emocionais (MAIA; PEREIRA; MENEZES, 2015) fatos estes que não foram avaliados neste estudo.

Os medicamentos relatados neste estudo foram uso de misoprostol (1 do grupo caso e 1 do grupo controle) como tentativa de abortamento e uso de anticonvulsivo (carbamazepina) em paciente epilética do grupo caso. As anomalias mais relatadas referentes ao uso do misoprostol são os defeitos de fechamento do tubo neural e as disrupções vasculares (tais como: paralisia facial, pés equinovaros, sindactilia, ausência de falanges) (OPALEYE et al., 2010). Neste estudo o recém-nascido que apresentou a síndrome de Moebius foi secundária ao uso durante a gestação de misoprostol, este paciente apresentava paralisia facial bilateral, pés equinovaros, fenda palatina, hidrocefalia e cisto aracnoide. A síndrome de Moebius se caracteriza por paralisia facial bilateral, déficit cognitivo, alterações esqueléticas, sendo sua causa ainda desconhecida mas sugere-se que a isquemia fetal transitória e alguns fatores ambientais como o uso do misoprostol, hipertemia, exposição às infecções e teratógenos (FERNANDES et al., 2015).

A presença de febre e/ou exantema e mais precisamente o exantema esteve associada à anomalia de sistema nervoso central com significância estatística.

Inúmeras são as doenças que causam exantema e estão relacionadas à anomalia congênita. A síndrome da rubéola congênita já foi considerada um problema, chegando a 100.000 casos por ano, porém após o início da vacinação em 1992 os casos tiveram uma queda de 95% e em 2014 o Brasil foi considerado livre da rubéola (BECKAMNN et al., 2015) portanto não seria mais uma causa preocupante. Porém outras síndromes febris relacionadas às arboviroses como o Zika mereceram atenção (CARDOSO et al., 2015) devido à sua associação com anomalias de sistema nervoso central, principalmente a microcefalia, demonstrando um tropismo do vírus pelo sistema nervoso central (FRENKEL; GOMES; SABAHI, 2017).

Com relação às infecções durante a gestação 18,3% dos recém-nascidos do grupo caso e 1,67% dos do grupo controle apresentaram alguma das infecções avaliadas. No grupo caso houve 3 casos positivos para Zika, 3 casos positivos para toxoplasmose, 2 casos positivos para sífilis, 1 caso positivo para HIV e 1 caso positivo para citomegalovírus. No grupo controle apenas um caso positivo para sífilis. Porém é importante salientar que nem todas as mães e nem todos os recém-nascidos realizaram todas as sorologias. O Ministério da Saúde recomenda que durante o pré-natal sejam realizadas as seguintes sorologias: HIV, sífilis, hepatite B e toxoplasmose (BRASIL, 2016b), mesmo estas obrigatórias não foram realizadas em todas as gestantes, o que demonstra precariedade no sistema.

O baixo peso ao nascer foi encontrado em 23,3% do grupo caso e em 11,7% do grupo controle não tendo diferença estatística entre os grupos. Foi relatado um aumento na frequência de baixo peso, prematuridade e anóxia nos recém-nascidos com malformações congênitas e que eles necessitavam mais de cuidados intensivos em unidades de referência neonatal e isto elevaria os índices de mortalidade e mortalidade neonatal (COSTA; LEAL; GAMA, 2006; AMORIM et al., 2006).

Com relação ao Apgar de primeiro minuto em 35,2% dos recém-nascidos do grupo caso e 1,7% dos pacientes do grupo controle tiveram valores ≤ 7 . Em relação ao índice de Apgar de quinto minuto, 23,6% do grupo caso e 0% do grupo controle apresentaram valores ≤ 7 . O índice de Apgar é um dos indicadores relacionado à qualidade de assistência no momento do parto, apesar da influência das condições prévias do recém-nascido (NUNES, 2015). Segundo Virginia Apgar, 2015, os pacientes que receberam o escore 0, 1, e 2 apresentam um prognóstico pobre, já os receberam escore 8, 9 e 10 apresentam um bom prognóstico (APGAR,

2015), portanto os recém-nascidos com anomalia do sistema nervoso central demonstram ter um prognóstico pior o que leva a um aumento na mortalidade neonatal decorrente desta causa (PIRO et al., 2013a).

O perímetro cefálico alterado também mostrou estar relacionado à presença de anomalias no sistema nervoso central. A presença de microcefalia esteve presente em 26,7% dos recém-nascidos do grupo caso. Esta anomalia tem sido associada à déficit cognitivo, epilepsia e atraso no desenvolvimento. A macrocefalia foi observada em 20% dos recém-nascidos do grupo caso. Esta anomalia tem sido relacionada a autismo, hidrocefalia, tumores cerebrais, epilepsia. Mais de 500 síndromes genéticas estão relacionadas às anormalidades na medida do perímetro cefálico ao nascimento (OLUSANYA, 2012).

Com relação à evolução, 31,7% % dos recém-nascidos do grupo caso foram à óbito e nenhum dos do grupo controle sendo uma variável com diferença estatisticamente comprovada. Taxas semelhantes foram observadas por Duarte (2009), referindo que os recém-nascidos com este tipo de anomalia tem altas taxas de morbidade, mortalidade infantil além de óbito fetal (PIRO et al., 2013a).

Os defeitos da embriogênese do córtex foram os mais frequentes (41,6% dos casos) seguidos dos defeitos da indução dorsal (38,3%). Os estudos referem que até 51% dos casos de anomalia do sistema nervoso central sejam de defeitos do fechamento do tubo neural (ESTEVEZ-ORDONEZ et al., 2017). Outros estudos relatam que os defeitos na embriogênese do córtex foram mais frequentes (52,2%) seguidos dos defeitos de fechamento do tubo neural (17,03%) (AMER et al., 2014).

A etiologia dos defeitos de indução dorsal permanece ainda pouco elucidativa embora seja consenso que seja feita a suplementação com ácido fólico pelo menos 30 dias antes da gestação e durante o primeiro trimestre na dose de 0,4mg/ dia em mulheres em geral e 4mg/dia para mulheres que já tiveram um filho com estes tipos de anomalia pois esta suplementação tenha um efeito protetor (PANTE et al., 2008). Níveis reduzidos do ácido fólico foi associado ao aumento na incidência de defeitos do fechamento do tubo neural (SUÁREZ; ORDOÑEZ; ZARANTE, 2010)

Ao se analisar a Regional de procedência das mães observou-se que 45% delas viam de outra Regional diferente da Regional do Baixo Acre onde está localizada a Maternidade Bárbara Heliodora e isto foi uma variável que apresentou um *odds ratio* de 6 com significância estatística ($p = 0,00008$). Esta variável mostra que a amostra não é homogênea pois os controles geralmente nascem no seu

local de procedência, isto pode denotar que na região de procedência dos casos possa haver algum outro fator causal para anomalia do sistema nervoso central que não possível esclarecer neste estudo e merece investigação mais aprimorada.

A distribuição espacial do grupo caso de acordo com o mapa de Kernel indica uma concentração na Regional do Baixo Acre seguida da Regional do Alto Juruá e Regional do Alto Acre. Ao se avaliar os casos que apresentaram diagnóstico intrauterino da anomalia de sistema nervoso central, a Regional que se destacou foi a do Alto Juruá com 71,4% (5) dos casos diagnosticados, sendo um dos motivos o fato que neste local há um médico radiologista realizando as ultrassonografias obstétricas. Por outro lado, porém é importante ressaltar que apenas 51,7% das pacientes tiveram o diagnóstico intrauterino da anomalia do sistema nervoso central. O ministério da saúde orienta a realização de pelo menos uma ultrassonografia obstétrica durante o período gestacional (BRASIL, 2016b), sendo que a OMS orienta que esta ultrassonografia seja feita antes de 24 semanas afim de se constatar anomalias congênicas no feto (WHO, 2016b), portanto há necessidade de se investir no diagnóstico pré-natal destas anomalias.

Para definir a provável etiologia das anomalias do sistema nervoso central o caso com HIV positivo foi colocado no grupo indeterminado pois o recém-nascido apresentava microcefalia grave, pés equino-varo bilateral, sobra de pele em couro cabeludo, foi realizado sorologias neste paciente para toxoplasmose, citomegalovirose, rubéola, sarampo e RT-PCR (*Reverse Transcription - Polimerase Chain Reaction* - reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase) para Zika em liquor negativa. Na literatura, este quadro clínico não é compatível com a infecção pelo HIV, pois os estudos referem associação de anomalias congênicas devido ao uso do antirretroviral efavirenz com defeitos de fechamento do tubo neural e pés equinovaros (KNAPP et al., 2012). Os outros 2 casos de sífilis congênita também foram colocados no grupo indeterminado pois ambos apresentavam microcefalia grave com calcificações cerebrais e pé torto congênito, clínica não compatível com sífilis congênita, onde se relata que os recém-nascidos geralmente são pequenos para idade gestacional ou podem apresentar hidropsia fetal (LEVINE et al., 2017).

As calcificações cerebrais são relatadas geralmente em casos de infecção congênita pela citomegalovirose, herpes tipo 1 e tipo 2, toxoplasmose e Zika vírus (LEVINE et al., 2017).

Portanto, a provável etiologia das anomalias do sistema nervoso central foi caracterizada em 26,7% dos casos sendo que 73,3% dos casos não foi possível esta determinação. Na literatura relata-se que por volta de 70% dos casos realmente não se encontra a provável etiologia, mas elas podem ser de causas genéticas, ambientais e multifatoriais (PANTE et al., 2008). As causas ambientais são totalmente preveníveis à medida em que se retira o contato com o agente ou fator ambiental (SCHÜLER-FACCINI, 2008). As causas ambientais neste estudo foram: fatores biológicos (vírus Zika, toxoplasmose e citomegalovirose) e fatores químicos (misoprostol). As causas genéticas foram cromossomopatias e gênicas.

Os recém-nascidos com múltiplas malformações (5 casos – 8,3%) apresentavam acometimento em outro órgão/ ou sistema além do sistema nervoso central a saber: anomalia cardiovascular, anomalia renal, anomalia esquelética, defeito de parede abdominal, anomalia trato gastrointestinal (atresia de esôfago, atresia de duodeno, anomalia anorretal) e fenda palatina. O rastreio de anomalias associadas é de suma importância pois estudos referem que até 13% dos pacientes podem apresentá-las (PANTE, 2008).

7. CONCLUSÃO

Há um incremento da frequência das anomalias do sistema nervoso central em 2016 quando comparado com 2015 e 2017, nos recém-nascidos nascidos na Maternidade Bárbara Heliodora em Rio Branco – AC.

Há uma redução da frequência de nascidos vivos de 2015 para 2016, o que pode estar relacionado com as medidas de proteção que foram vinculadas via Ministério da Saúde e a mídia.

Em 3 casos de recém-nascidos houve o diagnóstico do vírus Zika, esta hipótese é fortalecida pela presença de IgM em líquido e soro do mesmo, bem como pela associação entre ocorrência de exantema materno e anomalia de sistema nervoso central nos recém-nascidos.

O pré-natal no Estado do Acre ainda está aquém do preconizado pelo Ministério da Saúde pela baixa cobertura, sorologias incompletas e etiologia obscura em grande parte das anomalias do sistema nervoso central.

A etiologia das anomalias do sistema nervoso dos recém-nascidos foram: fatores biológicos (Zika vírus, toxoplasmose e citomegalovirose), fatores químicos (misoprostol). As causas genéticas foram cromossomopatias e gênicas.

Sugere-se a realização de novos estudos com aumento da amostra bem como a realização de estudo de coorte para avaliação da progressão e/ou ocorrência de anomalias não diagnosticadas no momento do nascimento.

8. REFERÊNCIAS

AMER, N.; KOLKAILAH, M.; AL-DUMAIRY, M.; AMER, M. Foetal central nervous system anomalies: frequency and foeto-maternal outcome. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 64, n. 11, p. 1282–1286, 2014.

AMORIM, M. M. R.; VILELA, P. C.; SANTOS, A. R. V. D.; LIMA, A. L. M. V.; MELO, E. F. P.; BERNARDES, H. F. et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 6, n.1, p.19–25, 2006.

APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Anesthesia and Analgesia**, v. 120, n. 5, p. 1056-1059, 2015.

BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG, L.; EILERS-WALSMAN, B. L. LIPP, R. New Ballard score, expanded to include extremaly premature. **Journal of Pediatrics**, v. 119, n. 3, p. 417-423, 1991.

BARROS, M. L.; FERNANDES, D. A.; MELO, E. V.; PORTO, R. L. S.; MAIA, M. C. A.; GODINHO, A. S. et al. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 6, p. 309–314, 2012.

BECKAMNN, G. A.; DHAER, G. A. G.; SOUSA, G. H. C.; TELES, I. C. M.; CRUZ, J. A.; GUIMARÃES, P. F. Rubéola congênita: um caso de prevenção. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 4, n. 1, p. 114-121, 2015.

BHIDE, P.; GUND, P.; KAR, A (2016). Prevalence of congenital anomalies in an Indian maternal cohort: Healthcare, prevention, and surveillance implications. **PLOS ONE**. Califórnia, v. 11, n. 11, e0166408. doi: 10.1371/journal.pone.0166408.

BRANDÃO, M. Acre - **O Estado da florestania na Amazônia brasileira**, 2007. Disponível em: <<https://pt.slideshare.net/myris/apres-antes-e-depoisresumo-vf>> Acesso em: 08/04/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a semana epidemiológica 48 de 2017**. v. 48, n. 20, p. 1-10, 2017a.

BRASIL. ANVISA. RESOLUÇÃO - RDC N° 150, DE 13 DE ABRIL DE 2017 - Dispões sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. **Diário Oficial da União. Brasília**, v. 73, p. 37, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS. Nascidos vivos - Acre**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvac.def>>. Acesso em: 10 fev. 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS. Capítulo XVII Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00-Q99).** Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/q00_q99.htm>. Acesso em 04 fev. 2018b.

BRASIL. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **SINASC.** Disponível em: <<http://www.dive.sc.gov.br/index.php/historico-sinasc>> Acesso em: 11/02/2018c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS. Q00-Q07 Malformações congênitas do sistema nervoso.** Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/q00_q07.htm>. Acesso em: 04 fev. 2018d.

BRASIL. IBGE. **Brasil em síntese - ACRE - Rio Branco.** Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ac/rio-branco/panorama>> Acesso em: 04 fev. 2018e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 25, 2017.** v. 49, n. 3, p. 1-10, 2018f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika.** Brasília, 2016a. 45p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres.** Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. Brasília, 2016b. 230p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco.** 318p. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo.** Brasília, 2011. 72p.

CARDOSO, C.W.; PAPLOSKI, I. A.; RODRIGUES, M.S.; SILVA, M.M.; CAMPOS, G.S.; SARDI, S.I. et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 12, p. 2274–2276, 2015.

CASTRO, M. L. S.; CUNHA, C. J.; MOREIRA, P. B.; FERNÁNDEZ, R. R.; GARCIA, G. L.; MARTINO-RÖTH, M. G. Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil e fatores sócio-demográficos associados. **Caderno de Saúde Pública-Rio de Janeiro**, v. 22, n. 5, p. 1009-1015, 2006.

CDC. **Data and Statistics | Birth Defects**, 2016a. Disponível em:

<<http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html>> acesso em: 03 fev. 2018.

CDC. **CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects**, 2016b. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html>>. Acesso em: 7 jul. 2016.

CDC. **Facts about FASDs**, 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/facts.html>> Acesso em: 11/02/2018.

CDC. **Congenital malformations of the nervous system: neural tube defects**, 2017a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/photo-atlas/nervous.html>> Acesso em: 10/02/2018.

CDC. **Recommendations | Folic Acid**, 2017b. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/recommendations.html>> Acesso em: 11 fev. 2018.

CHAVES, H. C. O. **Incidência de malformações congênitas e otimização de sua notificação na declaração de nascido vivo em maternidade de referência, Rio Branco, Acre**. 2015. 34p. Monografia - Hospital de Clínicas do Acre, Rio Branco, 2015.

CORONA-RIVERA, J. R.; CORONA-RIVERA, E.; ROMERO-VELARDE, E.; HERNÁNDEZ-ROCHA, J.; BOBADILLA-MORALES, L.; CORONA-RIVERA, A. Report and review of the fetal brain disruption sequence. **European Journal of Pediatrics**, v. 160, n. 11, p. 664–7, 2001.

COSME, H. W.; LIMA, L. S.; BARBOSA, L. G. Prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos no município de São Paulo no período de 2010 a 2014. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 1, p. 33–38, 2017.

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

DELFINO, N. H.; JUNG, M. S. Perfil clínico-epidemiológico dos recém-nascidos no período de novembro de 2014 a junho de 2015 com alterações genéticas e/ou malformações congênitas. **Revista e Saúde Pública de Santa Catarina**, v. 9, n. 2, p. 20–26, 2016.

DOLK, H.; LOANE, M.; GARNE, E. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 686, p. 349–364, 2010.

DRAKE, R. L.; VOGL, A. W.; MITCHEL, A. W. M. **Sistema nervoso**. In: Gray's anatomia clínica para estudantes. 3ª ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, p. 31–47, 2015.

DUARTE, C. **Incidência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital geral, Dourados-MS no período de 2003 a 2007**. 2009. 77p.

Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília (UnB). Brasília, 2009.

ECLAMC. **Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas**, 2015. Disponível em: <<http://www.eclamc.org/>> Acesso em 03 fev. 2018.

EKE, C. B.; UCHE, E. O.; CHINAWA, J. B.; OBI, I. E.; OBU, H. A.; IBEKWE, R.C. Epidemiology of congenital anomalies of the central nervous system in children in Enugu, Nigeria: a retrospective study. **Annals of African Medicine**, v. 15, n. 3, p. 126–132, 2016.

ESTEVEZ-ORDONEZ, D.; DEWAN, M. C.; FELDMAN, M. J.; MONTALVAN-SANCHES, E. E.; MONTALVAN-SANCHES, D. M.; RODRIGUEZ-MURILLO, A. A. et al. Congenital Malformations of the Central Nervous System in Rural Western Honduras: A 6-Year Report on Trends. **World Neurosurgery**, v. 107, p. 249–254, 2017.

EUROCAT. **What is EUROCAT?** Disponível em: <<http://www.eurocatnetwork.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat>>. Acesso em: 03 fev. 2018.

FDA. **New FDA Pregnancy Categories Explained**. Disponível em: <<https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>>. Acesso em: 11 fev. 2018.

FERNANDES, S. D.; FERREIRA, I. T. G.; MOREIRA, J. C.; MENDONÇA, A. R. A. Síndrome de Möbius: significados na vida dos portadores. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 13, n. 1, p. 2–9, 2015.

FERNÁNDEZ, V.; LINARES-BENADERO, C.; BORRELL, V. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned? **The EMBO Journal**, v. 35, n. 10, p. 1021-1044, 2016.

FONTOURA, F. C.; CARDOSO, M. V. L. M. L. Associação das malformações congênitas com variáveis maternas em unidades neonatais numa cidade do nordeste brasileiro. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 23, n. 4, p. 907–914, 2014.

FRENKEL, L. D.; GOMEZ, F.; SABAHI, F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 37, n.2, p. 209-226, 2017.

HORTIBRASIL. **Agricultura local, produto e época**, 2016. Disponível em: <<http://hortibrasil.org.br/images/stories/mapas/acre.png>> Acesso em: 04/02/2018.

HUAYHUA, M. G. Q. Malformaciones encefálicas. **Revista de Actualización Clínica**, v. 46, p. 2463–2468, 2014.

GOETZINGER, K. R.; STAMILIO, D. M.; DICKE, J. M.; MACONES, G. A.; ODIBO, A. O. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal

abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 199, n.3, p: 1-6, 2008.

GRAÇA, L. M.; MACHADO, M. H. Efeitos teratogênicos de agentes extrínsecos. **Acta Médica Portuguesa**, v. 8, p. 441–449, 1995.

HENNEKAM, R. C.; BIESECKER, L. G.; ALLANSON, J.E.; HALL, J.G.; OPTIZ, J. M.; TEMPLE, I. K. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 161, n. 11, p. 2726–2733, 2013.

HERNANDEZ, A. R. Sistema nervioso embrionario, 2016. Disponível em: <<https://es.slideshare.net/aldoramirezherandez9/sistema-nervioso-embrionario>> Acesso em: 10/02/2018.

IBGE. Coordenação de Geografia. **Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias**. Rio de Janeiro. 2017, 82p.

IRONS, J. **Hydranencephaly: what is it?** Disponível em: <http://cdn2.tstatic.net/pekanbaru/foto/bank/images/perbandingan_otak_hydranencephaly_20160114_104853.jpg> Acesso em: 13/02/2018.

JONES, K. L. **Dysmorphology approach and classification**. In: Smith's recognizable patterns of human malformation. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. cap. 1, p. 1–6.

KIM, C.; YEOM, K. W.; IV, M. Congenital brain malformations in the neonatal and early infancy period. **Seminars in Ultrasound, CT and MR**, v. 36, n.2, p. 97-119, 2015.

KHAN ACADEMY. **Holoprosencephaly: a medical condition with devastating consequences**, 2018. Disponível em: <<https://cdn.kastatic.org/ka-perseus-images/3eb2f9d9de3e4a8a7e665cbf4efc56ea5472a66e.png>> Acesso em: 10/02/2018.

KNAPP, K. M.; BROGLY, S. B.; MUENZ, D. G.; SPIEGEL, H. M.; CONWAY, D. H.; SCOTT, G. B. et al. Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 2, p. 164–170, 2012.

LEVINE, D.; JANI, J. C.; CASTRO-ARAGON, I.; CANNIE, M. How Does Imaging of Congenital Zika Compare with Imaging of Other TORCH Infections? **Radiology**, v. 285, n. 3, p. 744–761, 2017.

MAIA, J. A.; PEREIRA, L. A.; MENEZES, F. A. Consequências do uso de drogas durante a gravidez. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 4, n. 2, p. 121–128, 2015.

MARINHO, F.; ARAÚJO, V. E. M.; PORTO, D. L.; FERREIRA, H. L.; COELHO, M. R. S.; LECCA, R. C. R. et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos

Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 4, p. 701-712, 2016.

MARINO, T. **Viral infections and pregnancy**. Updated May 2, 2017. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>>. Acesso em: 10 fev. 2018.

MASHUDA, F.; ZUECHNER, A.; CHALYA, P. L.; KIDENYA, B. R.; MANYAMA, M. Pattern and factors associated with congenital anomalies among young infants admitted at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. **BioMed Central Research Notes**, v. 7, n. 1, p. 195, 2014.

MEADE, C. **Neurobiology: What's on your mind?** 2008. Disponível em: <<https://neurobiologychapter3.weebly.com>>. Acesso em: 08/04/2018.

MESQUITA, M. A. Efeitos do álcool no recém-nascido. **Einstein**, v. 8, n. 3, p. 368–75, 2010.

MOOG, J. C.; OCHOA, W. C.; BURITICÁ, L. M.; HOYOS, J. C. G. Esquizencefalia: un trastorno de la migración neuronal. **Iatreia**, v. 20, n. 3, p. 275–281, 2007.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F. **Cabeça**. In: Anatomia Orientada para a clínica. 7. ed. Philadelphia: Guanabara Koogan. 2015 p. 853–863.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Sistema nervoso**. In: Embriologia básica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016, p. 251–271.

MOREIRA, M. I. S. **Diabetes Mellitus e o risco de malformações fetais**. 43p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Porto, 2015.

MURPHY, S. L.; XU, J.; KOCHANNEK, K. D.; CURTIN, S. C.; ARIAS, E. Deaths: Final Data for 2007. CDC- **National Vital Statistics Reports**, v.66, n. 6, 2017.

NAFADY, H. **Imaging of congenital brain malformations**, 2015. Disponível em: <https://www.slideshare.net/hytham_nafady/congenital-brain-malformations> Acesso em: 10/02/2018.

NUNES, M.D. **Perfil epidemiológico das malformações congênicas em recém-nascidos no estado do Tocantins no período de 2004 a 2008**. 2015. 110p. Dissertação de mestrado - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

OLUSANYA, B. O. Full-term newborns with congenital microcephaly and macrocephaly in Southwest Nigeria. **International Health**, v. 4, n. 2, p. 128–134, 2012.

OPALEYE, E. S.; COELHO, H. L. L.; SCHÜLLER-FACCINI, L.; ALMEIDA, P. C.; SANTOS, E. C.; RIBEIRO, A. J. V. et al. Avaliação de riscos teratogênicos em gestações expostas ao misoprostol. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n.1, p. 19–25, 2010.

PANTE, F. R.; MADI, J. M.; ARAÚJO, B. F.; ZATTI, H.; MADI, S. R. C.; ROMBALDI, R. L. Malformações congênitas do sistema nervoso central: prevalência e impacto perinatal. **Revista da AMRIGS**, v. 55, n. 4, p. 339–344, 2008.

PIRO, E. ANTONA, V.; CONSIGLIO, V.; BALLACCHINO, A.; GRAZIANO, F.; GIUFFRÉ, M. et al. Microcephaly a clinical-genetic and neurologic approach. **Acta Medica Mediterranea**, v. 29, n. 2, p. 327–331, 2013b.

PIRO, E.; ALONGI, A.; DOMIANELLO, D.; SANFILIPPO, C.; SERRA, G.; PIPITONE, L. et al. Malformations of central nervous system: General issues. **Acta Medica Mediterranea**, v. 29, n. 4, p. 735–740, 2013a.

POE, L. B.; COLEMAN, L. L.; MAHMUD, F. Congenital central nervous system anomalies. **Radiographics**, v. 9, n. 5, p. 801–826, 1989.

RAMOS, A. P.; OLIVEIRA, M. N. D.; CARDOSO, J. P. Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em Hospital da rede pública. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 1, p. 63–68, 2009.

REIS, A. T.; SANTOS, R. S.; MENDES, T. A. R. Prevalência de malformações congênitas no município do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2000 e 2006. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 19, n. 3, p. 364–368, 2011.

REIS, L. L. A. S.; FERRARI, R. Congenital Malformations : Demographic Profile of Mothers and Pregnancy. **Journal of Nursing**. UFPE on line, v. 8, n. 1, p. 98–106, 2014.

RIBAS, G. C. Considerações sobre a evolução filogenética do sistema nervoso, o comportamento e a emergência da consciência. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 4, p. 326–38, 2006.

RODRIGUES, L. S.; LIMA, R. H. S.; COSTA, L. C.; BATISTA, R. F. L. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 295–304, 2014.

RUSSEL, L.; WEAVER, D. D.; BULL, M. J.; WEINBAUM, M. In utero brain destruction resulting in collapse of the fetal skull, microcephaly, scalp rugae, and neurologic impairment: the fetal brain disruption sequence. **American Journal of Medical Genetics**, v. 17, n. 2, p. 509–521, 1984.

SADLER, T. W. **Sistema nervoso central**. In: Langman Embriologia Médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2016, p. 248–276.

SCHÜLER-FACCINI, L. **Aplicação clínica**. In: Anomalias congênitas estudos experimentais. 1. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008. p. 93–99.

SCHÜLER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E. M.; FEITOSA, I. M. L.; HOROVITZ, D. G.; CAVALCANTE, D. P.; PESSOA, A. et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly-Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59–62, 2016.

SETTE, N. L. F.; AUGUSTO, M. T.; MATARUCCO, C. R. A influência do consumo de substâncias teratogênicas durante o período gestacional na saúde materno-infantil. **Revista UNIFEV: Ciência & Tecnologia**, v. 19, n. 8, p. 2–5, 2004.

SILVA, S. S. **Das Microrregiões geográficas às regionais de desenvolvimento: regionalizações das terras acreanas e as possibilidades de novos rearranjos no princípio do século XXI**. Universidade Federal do Acre, Rio Branco.1998, 27p.

STOLP, H.; NEUHAUS, A.; MOORTHI, R. S.; MONAR, Z. The longo and the short of it: gene and environment interations during early cortical development and consequences for long-term neurological disease. **Frontiers in Psychiatry**, v.3, n. 50, p. 1-22, 2012.

SUÁREZ, F.; ORDOÑEZ, A.; ZARANTE, I. Neural tube defects and folic acid: pathogenesis, metabolism and embryological development: a literature review. **Revista Colombiana de Obstericia y Ginecología**, v. 61, n. 1, p. 49–60, 2010.

TIMOR-TRITSCH, I.; MONTEAGUDO, A.; PILU, G.; MALLINGER, G. **Ultrasonography of the prenatal brain**, 2012. Disponível em: <http://obgyn.mhmedical.com/data/books/2015/timor3_ach10_f002.png> Acesso em: 10/02/2018.

TIRADO, J. D. **Ontogenia del sistema nervioso**, 2012. Disponível em: <<http://neurocienciasunamfesi.blogspot.com.br/2011/03/ontogenesis-del-sistema-nervioso.html>> Acesso em: 10/02/2018.

VERITY, C.; FIRTH, H.; FFRENCH-CONSTANT, C. Congenital abnormalities of the central nervous system. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 74, n. 1, p. i3–i8, 2003.

VICTORA, C. G.; BARROS, F. C. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. **São Paulo Medical Journal - Revista Paulista de Medicina**, v. 119, n. 1, p. 33–42, 2001.

VIEIRA, A. R.; TAUCHER, S. C. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. **Revista Médica de Chile**, v. 133, n. 1, p. 62–70, 2005.

VIEIRA, C. S.; MENDES, D. S.; TOSO, B. R. G. O.; ROSS, C.; HERMES, T. S. V. Caracterização de nascidos vivos com malformações congênitas de um hospital escola do oeste do Paraná. **Revista Varia Scientia - Ciências da Saúde**, v. 2, n. 2, p. 115, 2016.

VIEIRA, D. K. R.; ATTIANEZI, M.; HOROVITZ, D. D.; LLERENA JR. J.C. Atenção em genética médica no SUS: a experiência de um município de médio porte. **Physis, Revista de Saúde Coletiva**, v. 23, n. 1, p. 243–261, 2013.

WALTER, J.; HÜMPEL, **Introduction to Epigenetics**. In: HEIL, R.; SEITZ, S. B.; KONIG, H.; KOBIENSKI, J. (Eds). *Epigenetics: ethical, legal and social aspects*. Germany: Springer, 2017, p. 11–30.

WHO. **Birth defects report by the Secretariat**. 63^a World Health Assembly. v.A63, n.10, p. 1–5, 2010.

WHO. **Congenital anomalies**. Updated september 2016a. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>>. Acesso em: 02 fev. 2018.


WHO. **International Classification of Diseases, ICD- 10**, 1990. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/>>. Acesso em: 04 fev. 2018.

WHO. **Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience**. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. v. 10, n. January, p. 176, 2016b.

WHO-SEARO. **Hospital-based Birth Defects Surveillance: facilitator guide**. New Delphi, India, 2016, 66p.

ZOMIGNANI, A. P. Desenvolvimento cerebral em recém-nascidos prematuros. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, n. 2, p. 198–203, 2009.

ANEXO 1 – MODELO DA DECLARAÇÃO DE NASCIDO VIVO

 República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Nascido Vivo		
I	1 Nome do Recém-nascido			
	Data e hora do nascimento		3 Sexo	
	2 Data	Hora	<input type="checkbox"/> M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	
II	4 Peso ao nascer		5 Índice de Apgar	
	em gramas		1º minuto 5º minuto	
	6 Detectada alguma anomalia congênita? <small>Caso afirmativo, usar o bloco anomalia congênita para descrevê-las.</small>			
III	7 Local da ocorrência		8 Estabelecimento	
	<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Domicílio <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Outros estab. saúde <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> 9		Código CNES	
	9 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da Mãe (rua, praça, avenida, etc) Número Complemento 10 CEP			
IV	11 Bairro/Distrito		12 Município de ocorrência	
	Código		Código	
	13 UF		14 Nome da Mãe	
V	15 Cartão SUS			
	16 Escolaridade (última série concluída)		17 Ocupação habitual	
	Nível Série <input type="checkbox"/> Sem escolaridade <input type="checkbox"/> Médio (antigo 2º grau) <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª série) <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª série) <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> 9		Código CBO 2002	
VI	18 Data nascimento da Mãe		21 Situação conjugal	
	19 Idade (anos)		<input type="checkbox"/> Solteira <input type="checkbox"/> Separada judicialmente/divorçada <input type="checkbox"/> Casada <input type="checkbox"/> União estável <input type="checkbox"/> Viúva <input type="checkbox"/> Ignorada	
	20 Naturalidade da Mãe		22 Raça / Cor da Mãe	
VII	Residência da Mãe		23 Logradouro	
	Número Complemento 24 CEP			
	25 Bairro/Distrito		26 Município	
VIII	Código		Código	
	27 UF		28 Nome do Pai	
			29 Idade do Pai	
IX	30 Histórico gestacional			
	<input type="checkbox"/> Nº gestações anteriores <input type="checkbox"/> Nº de partos vaginais <input type="checkbox"/> Nº de cesáreas <input type="checkbox"/> Nº de nascidos vivos <input type="checkbox"/> Nº de perdas fetais / abortos			
	31 Data da Última Menstruação (DUM)		32 Nº de semanas de gestação, se DUM Ignorada	
X	Método utilizado para estimar		33 Número de consultas de pré-natal	
	<input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Outro método <input type="checkbox"/> Ignorado		<input type="checkbox"/> 99 Ignorado <input type="checkbox"/> 99 Ignorado	
	34 Mês de gestação em que iniciou o pré-natal		35 Tipo de gravidez	
XI	36 Apresentação		37 O Trabalho de parto foi induzido?	
	<input type="checkbox"/> Única <input type="checkbox"/> Dupla <input type="checkbox"/> Tripla ou mais <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Cefálica <input type="checkbox"/> Pélvica ou Podálica <input type="checkbox"/> Transversa <input type="checkbox"/> Ignorado		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	
	38 Tipo de parto		39 Cesárea ocorreu antes do trabalho de parto iniciar?	
XII	<input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesáreo <input type="checkbox"/> Ignorado		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> Ignorado	
	40 Nascimento assistido por			
	<input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Enfermeira/Obstetiz <input type="checkbox"/> Parteira <input type="checkbox"/> outros <input type="checkbox"/> Ignorado			
XIII	41 Descrever todas as anomalias congênicas observadas			
XIV	42 Data do preenchimento		43 Nome do responsável pelo preenchimento	
	44 Função		45 Tipo documento	
<input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Enfermeiro <input type="checkbox"/> Parteira <input type="checkbox"/> Func. Cartório <input type="checkbox"/> Outros (descrever)		<input type="checkbox"/> CNES <input type="checkbox"/> CRM <input type="checkbox"/> COREN <input type="checkbox"/> RG <input type="checkbox"/> CPF		
XV	46 Nº do documento		47 Órgão emissor	
	48 Cartório		49 Registro	
XVI	Código		50 Data	
	51 Município		52 UF	

ATENÇÃO: ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO

O Registro de Nascimento é obrigatório por lei.
Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.

Versão 01/10 - 2ª impressão 11/2010

Fonte: (BRASIL., 2011)

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEPUNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** ASPECTOS ETIOLÓGICOS DAS MALFORMAÇÕES CEREBRAIS EM RECÉM-NASCIDOS EM MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO ACRE**Pesquisador:** Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 58046016.0.0000.5010**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Acre- UFAC**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio
Universidade Federal do Acre- UFAC**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 1.883.445**Apresentação do Projeto:**

"Trata-se de projeto de pesquisa para a elaboração de dissertação de mestrado, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental/UFAC. O objetivo deste trabalho é avaliar os recém-nascidos nascidos com microcefalia na Maternidade de Referência do Estado do Acre afim de evidenciar suas etiologias bem como as malformações congênitas associadas a esta anomalia. O estudo será do tipo caso-controle com 60 participantes. Como definição de caso serão incluídos todos os recém-nascidos com microcefalia e como controle serão avaliados recém-nascidos sem microcefalia. Para cada caso serão avaliados 2 controles, serão excluídas mães menores de idade, não alfabetizadas ou indígenas. Para levantamento dos dados serão utilizados o formulário de entrevista (Anexo 1) que com variáveis epidemiológicas e demográficas; o formulário de levantamento de dados em prontuários da mãe e do recém-nascido e o formulário de seguimento (Anexo 3). A avaliação inicial será realizada com o binômio mãe-filho na maternidade. Para análise estatística será utilizado o site Open Epi (www.openepi.com). O teste de qui-quadrado de Yates será utilizado para analisar as variáveis qualitativas e o de Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Será admitido um erro alfa de 5% ($p < 0,05$)".

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com

Continuação do Parecer: 1.883.445

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

"Avaliar os recém-nascidos com microcefalia nascidos na Maternidade e Clínica de Mulheres Barbara Heliodora (MCMBH)".

Objetivos Secundários:

- 1) "Avaliar a associação entre microcefalia e infecção durante a gestação pela rubéola".
- 2) "Avaliar a associação entre microcefalia e infecção durante a gestação pela toxoplasmose".
- 3) "Avaliar a associação entre microcefalia e infecção durante a gestação pela citomegalovirose".
- 4) "Avaliar a associação entre microcefalia e infecção durante a gestação pela vírus zika".
- 5) "Avaliar a associação entre microcefalia e ingestão durante a gestação de fármacos".
- 6) "Avaliar a associação entre microcefalia e uso durante a gestação de drogas ilícitas".
- 7) "Avaliar a associação entre microcefalia e uso durante a gestação de álcool".
- 8) "Descrever os casos de microcefalia nos recém-nascidos nascidos na MCMBH de acordo com a sua causa primária".
- 9) "Avaliar os fatores de risco pré-natais para o desenvolvimento da microcefalia tais como: infecções virais na gestação, ingestão de álcool, substâncias ilícitas, uso de tabaco e fármacos".
- 10) "Avaliar as malformações cerebrais encontradas nos recém-nascidos com microcefalia".
- 11) "Avaliar as malformações associadas (cardíacas, oftalmológicas, auditivas, renais) encontradas nos recém-nascidos com microcefalia".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da pesquisa foram explicitados adequadamente. As providências e cautelas apresentadas estão adequadas aos riscos da pesquisa. Os benefícios da pesquisa foram explicitados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância social e científica. O projeto apresenta descrição do objeto de estudo, da justificativa, dos objetivos, bem como, a metodologia e proposta e análise dos dados estão adequados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos de Apresentação obrigatória foram anexados ao Protocolo de Pesquisa e estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que no Protocolo de Pesquisa constam todos os Termos de Apresentação Obrigatória, os quais estão elaborados e/ou preenchidos adequadamente, atendendo as

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC



Continuação do Parecer: 1.883.445

exigências estabelecidas na Resolução CNS Nº 466/2012, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre (CEP-UFAC), de acordo com as atribuições definidas na referida Resolução, manifesta-se pela aprovação do Projeto de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-UFAC informa que:

- 1- Esta pesquisa não poderá ser descontinuada pelo pesquisador responsável, sem justificativa previamente aceita pelo CEP, sob pena de ser considerada antiética, conforme estabelece a Resolução CNS Nº 466/2012, X.3- 4.
- 2- Em conformidade com as diretrizes estabelecidas a Resolução CNS Nº 466/2012, XI.2, d; o pesquisador responsável deve apresentar relatórios parcial e final ao CEP. O Relatório parcial deve ser apresentado após coleta de dados, "demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento" (Resolução CNS Nº 466/2012, II.20) e o Relatório Final deverá ser apresentado "após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados" (RESOLUÇÃO CNS Nº 466/2012, II.19).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_753381.pdf	03/12/2016 11:36:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/12/2016 11:36:00	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Outros	lista_de_modificacoes.pdf	02/12/2016 13:31:13	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_modificado_apos_parecer.pdf	02/12/2016 13:30:16	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	02/12/2016 13:29:54	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	02/12/2016 13:28:23	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Outros	autorizacao_realizacao_pesquisa_sasmc.pdf	14/07/2016 22:38:09	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Outros	autorizacao_institucional_sasmc_prontuario.pdf	14/07/2016 22:37:36	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Outros	autorizacao_institucional_sesacre.pdf	14/07/2016 22:36:48	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC



Continuação do Parecer: 1.883.445

Orçamento	ORCAMENTO.pdf	14/07/2016 00:19:59	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso.pdf	14/07/2016 00:08:24	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_us_de_dados_para_fins_previdos.pdf	14/07/2016 00:07:07	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_coleta_de_dados_ao_iniciada.pdf	14/07/2016 00:06:21	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta_de_dados.pdf	14/07/2016 00:05:23	Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO BRANCO, 29 de Dezembro de 2016

Assinado por:

Luciete Basto de Andrade Albuquerque
(Coordenador)

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com

ANEXO 3 – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA – RSP

AVALIAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM ANOMALIA DO SISTEMA
NERVOSO CENTRAL NO ACRE EM 2016-2017

**EVALUATION OF NEWBORNS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM
ANOMALY IN ACRE IN 2016-2017**

Título resumido: ANOMALIA DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO ACRE

Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro^{I,II}, Dionatas Ulises de Oliveira
Meneguetti^{I,III,IV}, Gilberto Fontes^{V,IX}, Luís Marcelo Aranha Camargo^{VI,VII, VIII, IX}

- I. Universidade Federal do Acre. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental. Rio Branco, Acre, Brasil.
- II. Secretaria de Estado de Saúde do Acre. Rio Branco, Acre, Brasil.
- III. Universidade Federal do Acre. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia. Rio Branco, Acre, Brasil.
- IV. Universidade Federal do Acre. Colégio de Aplicação. Rio Branco, Acre, Brasil.
- V. Universidade Federal de São João Del-Rei. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciência da Saúde. Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.
- VI. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas-5. Monte Negro, Rondônia, Brasil.
- VII. Faculdade São Lucas. Departamento de Medicina. Porto Velho, Rondônia, Brasil.
- VIII. Centro de Pesquisas em Medicina Tropical/SESAU/RO
- IX. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Epidemiologia da Amazônia Ocidental

Endereço para correspondência: Hospital da Criança – R. José de Melo, 1165 - Centro, Rio Branco - AC, 69900-403, telefone: (68)3224-1290 e-mail: bfredrigues@gmail.com

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar as anomalias congênitas do sistema nervoso central (ACSNC) em maternidade no Acre. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle pareado 1:1, sendo 60 casos e 60 controles. Em 2016 a frequência de ACSNC atingiu 6,7/1.000 nascidos vivos coincidindo com a entrada do vírus Zika no Estado. As variáveis maternas com significância estatística foram: parto cesariana, procedência, exantema e infecções durante a gestação. As variáveis do recém-

nascido com significância estatística foram: índice de Apgar, perímetro cefálico alterado e óbito. As anomalias mais frequentes foram os defeitos na embriogênese do córtex (41,6%). As causas encontradas foram: citomegalovirose, toxoplasmose, Zika vírus e síndromes genéticas.

Palavras-chave: anormalidades congênitas, encéfalo, medula espinhal, Amazônia

Abstract

The objective of this study was to evaluate the congenital anomalies of the central nervous system (CACNS) in maternity in Acre. A matched 1:1 case-control study was performed with 60 cases and 60 controls. In 2016, the frequency of CACNS reached 6.7 / 1,000 live births coinciding with the entry of the Zika virus in the State. The significant maternal variables were cesarean section, origin, exanthema and infections during pregnancy. The significant newborn variables were Apgar score, altered head circumference and death. The most frequent anomalies were defects in the embryogenesis of the cortex (41.6%). The causes were cytomegalovirus, toxoplasmosis, Zika virus and genetic syndromes.

Keywords: birth defects, brain, spinal cord, Amazon Region

Introdução

As anomalias de sistema nervoso central¹ (ASNC) acometem por volta de 1 a 10/1.000 nascidos vivos (NV). Elas são classificadas de acordo com o mecanismo patogênico em: disrupções e malformações². As malformações são classificadas em: alterações na indução dorsal, na indução ventral, na embriogênese do córtex cerebral e no desenvolvimento cerebelar³. As disrupções são causadas por agentes teratogênicos ambientais podendo ser físicos (ex: temperatura e radiação), químicos (álcool, tabaco, drogas lícitas e ilícitas) e biológicos (infecções por: vírus ou protozoários, diabetes)⁴.

O objetivo deste trabalho foi avaliar as ASNC em recém-nascidos no Acre para que sejam identificados os tipos, causas, bem como os fatores de risco para a ocorrência das mesmas, afim de se instituir políticas voltadas à sua prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação.

Material e Métodos

O estudo foi realizado na Maternidade Bárbara Heliodora Rio Branco – Acre. Este serviço é referência a nível terciário para o atendimento de gestantes de todo o Estado do Acre. O período de realização do estudo foi de 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017. Foi um estudo epidemiológico observacional do tipo caso-controle pareado pelo sexo, na proporção 1:1.

Neste período foram atendidos 63 recém-nascidos com anomalias do sistema nervoso central, foram excluídos 3 por serem filhos de mães indígenas, portanto foram avaliados 60 recém-nascidos do grupo caso e 60 recém-nascidos do grupo controle. Foi realizado o cálculo amostral (considerando 1% de exposição em controles e 10% em casos, nível de confiança de 95% e probabilidade de detecção de 80%) cuja amostragem desejada seria de 100 recém-nascidos em cada grupo, porém em função do pouco tempo para executar o estudo, apenas 63 crianças nasceram no período.

As variáveis analisadas foram coletadas a partir dos prontuários da mãe e do recém-nascido, entrevista com as mães e exame físico do recém-nascido. As variáveis maternas avaliadas foram: idade, trimestre e início do pré-natal, número de consultas pré-natais, tipo de parto, número de gestações, número de abortos, diagnóstico pré-natal da anomalia, infecções na gestação (HIV, sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose, rubéola, hepatite B, hepatite C e Zika), febre e/ou exantema durante o período gestacional, antecedentes de filhos e/ou familiares com anomalias congênitas, procedência, uso de substâncias teratogênicas (tabaco, álcool, drogas ilícitas e medicamentos). As variáveis dos recém-nascidos avaliados foram: peso, sexo, óbito, idade gestacional, índice de Apgar, perímetro cefálico, tipo de anomalia do sistema nervoso central.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Seres Humanos da Universidade Federal do Acre (CEP-UFAC), sob o nº 1.883.445, tendo sido assinado termo de consentimento livre e esclarecido por todos os participantes da pesquisa.

Para análise estatística dos dados foram utilizados o site Epi InfoTM e o site Open EpiTM. Foram calculadas as frequências e intervalo de confiança com nível de significância de 95% e o *odds ratio*, também com intervalo de confiança de 95% em relação à associação entre o evento (anomalia do sistema nervoso central) e os fatores de risco. Para cálculo do valor-p foi utilizado o teste exato de Fisher e teste de McNemar com grau de liberdade 1 (GL), tendo como valores significativos

os com p-valor < 0,05. Como fator de correção nas caselas onde o número era 0 foi utilizado a adição de 0,5 em cada casela para possibilitar a análise dos dados.

Resultados

O total de recém-nascidos nesta maternidade nos anos de 2015, 2016 e 2017 foram respectivamente: 6.447, 5.513 e 5.478. A frequência de recém-nascidos com anomalia do sistema nervoso central (ASNC) nos anos de 2015, 2016 e 2017, foram respectivamente: 4,2; 6,7 e 4,2/1.000 NV, sendo que este aumento em 2016 foi significativo ($p=0,048$).

Os grupos foram compostos cada um com 34 recém-nascidos do sexo feminino e 26 recém-nascidos do sexo masculino. As variáveis maternas com diferença estatística entre os grupos foram: tipo de parto, febre e/ou exantema durante a gestação, exantema durante a gestação e procedência materna. As variáveis dos recém-nascidos com diferença estatística entre os grupos foram: sorologia positiva, perímetro cefálico alterado, índice de Apgar de primeiro e quinto minuto e óbito (Tabela 1). As demais variáveis não demonstraram diferença estatística entre os grupos.

As ASNC do grupo caso foram assim distribuídas: defeitos da embriogênese do córtex (25 casos - 41,6%), defeitos da indução dorsal (23 casos - 38,3%), hidranencefalia (9 casos - 15%), defeitos de indução ventral (1 caso - 1,7%), defeito de desenvolvimento cerebelar (1 caso - 1,7%) e defeitos vasculares (1 caso - 1,7%).

A provável etiologia das ASNC foi caracterizada em teratogênica (8 casos - 13,4%), síndromes genéticas (8 casos - 13,4%) e indeterminada (44 casos - 73,3%). Das causas teratogênicas: 3 foram pelo Zika vírus (IgM positivo no recém-nascido e clínica: microcefalia, calcificações), 3 pela toxoplasmose (IgM positivo no recém-nascido e clínica: calcificações cerebrais), 1 citomegalovirose (IgM positivo no recém-nascido e clínica: microcefalia), 1 uso de misoprostol como abortivo (Síndrome de Moebius). Das síndromes genéticas: 2 síndromes por alteração cromossômica evidenciada através de cariótipo (adicional no cromossomo 2 e trissomia 13), uma síndrome com alteração gênica por diagnóstico clínico (Síndrome de Pfeiffer), 5 recém-nascidos apresentaram múltiplas malformações (a saber: anomalia cardiovascular, anomalia renal, anomalia esquelética, defeito de parede abdominal, anomalia trato gastrointestinal e fenda palatina).

Discussão

Foi evidenciado uma redução no número de nascidos de 14,5% entre os anos de 2015 e 2016. Não se sabe ao certo porque isto ocorreu, talvez pela informação através das campanhas do Ministério da Saúde sobre o que o vírus Zika poderia causar no feto em desenvolvimento⁵. A maior frequência foi em 2016 com 6,71/1.000 NV o que coincide com a entrada do vírus Zika no Estado do Acre⁶.

O tipo de parto mais realizado no grupo caso foi o cesáreo com diferença significativa em relação ao controle demonstrando uma preferência pela cesariana em fetos com anomalia do sistema nervoso central. Porém as indicações de parto cesariana segundo o Ministério da Saúde não englobam esta característica⁷.

A presença de febre e/ou exantema e mais precisamente o exantema esteve associada à anomalia de sistema nervoso central com significância estatística. Inúmeras são as doenças que causam exantema e estão relacionadas à anomalia congênita dentre elas a síndrome da rubéola congênita. Porém, em 2014 o Brasil foi considerado livre da rubéola⁸ não se tornando mais um problema. Já em 2016 surgiu a síndrome da Zika congênita, que demonstrou estar associada a anomalias de sistema nervoso central⁹.

Ao se analisar a procedência das mães observou-se que 45% delas vieram de outra regional diferente da Regional do Baixo Acre onde está localizada a maternidade deste estudo. Este fato demonstra que a amostra não é homogênea pois os controles geralmente nascem no seu local de procedência, já os casos seriam encaminhados para este serviço de outro local e talvez possa haver algum outro fator causal no local de origem que não foi possível esclarecer neste estudo e merece investigação mais aprimorada.

Com relação ao Apgar de primeiro e quinto minuto ambos foram estatisticamente diferentes ($p=0,00002$ e $p=0,0013$, respectivamente) entre os grupos com o grupo caso apresentando um aumento nos índices ≤ 7 demonstrando que os recém-nascidos com anomalia do sistema nervoso central tem um prognóstico pior o que leva a um aumento na mortalidade neonatal decorrente desta causa². Este fato também foi evidenciado pela evolução ao óbito mais frequente no grupo caso (31,7% dos casos).

O perímetro cefálico alterado também mostrou estar relacionado à presença de anomalias no sistema nervoso central, sendo descritas mais de 500 síndromes associadas a esta alteração. A microcefalia (30% dos casos) tem sido associada à

déficit cognitivo, epilepsia e atraso no desenvolvimento e a macrocefalia (20% dos casos) tem sido relacionada a autismo, hidrocefalia, tumores cerebrais, epilepsia¹⁰.

Os defeitos da embriogênese do córtex foram os mais frequentes (41,6% dos casos) seguidos dos defeitos da indução dorsal (38,3%). Os estudos referem que até 51% dos casos de anomalia do sistema nervoso central sejam de defeitos do fechamento do tubo neural¹¹. Outros estudos relatam que os defeitos na embriogênese do córtex foram mais frequentes (52,2%) seguidos dos defeitos de fechamento do tubo neural (17,03%)¹². A etiologia dos defeitos de indução dorsal permanece ainda pouco elucidativa embora seja consenso que seja feita a suplementação com ácido fólico pelo menos 30 dias antes da gestação e durante o primeiro trimestre de gestação¹³.

Com relação às infecções os grupos também se diferenciaram acometendo 18,3% dos recém-nascidos do grupo caso. Porém é importante salientar que nem todas as mães e nem todos os recém-nascidos realizaram todas as sorologias. O Ministério da Saúde recomenda que durante o pré-natal sejam realizadas as seguintes sorologias: HIV, sífilis, hepatite B e toxoplasmose¹⁴, mesmo estas obrigatórias não foram realizadas em todas as gestantes, o que demonstra precariedade no programa de pré-natal.

A provável etiologia das ASNC foi caracterizada em 26,8% dos casos podendo ser de causas genéticas, ambientais e multifatoriais¹³. As causas ambientais são totalmente preveníveis à medida em que se retira o contato com o agente ou fator ambiental⁴. As causas ambientais neste estudo foram: fatores biológicos (vírus Zika, toxoplasmose e citomegalovirose) e fatores químicos (misoprostol). As causas genéticas foram cromossomopatias e gênicas.

Um dos casos deste estudo apresentou a síndrome de Moebius secundária ao uso durante a gestação de misoprostol como tentativa de abortamento. Este paciente apresentava paralisia facial bilateral, pés equinovaros, fenda palatina, hidrocefalia e cisto aracnoide, sendo estes aspectos clínicos compatíveis com relatos anteriores da síndrome¹⁵. Os recém-nascidos com múltiplas malformações apresentavam acometimento em outro órgão/ ou sistema além do sistema nervoso central, portanto o rastreio de anomalias associadas é de suma importância¹³.

Houve um aumento da frequência das ASNC em 2016 sendo que no mesmo ano houve uma redução no número de nascidos vivos da Maternidade Bárbara

Heliodora. Neste estudo foram evidenciados 3 casos de recém-nascidos com diagnóstico de infecção intrauterina pelo vírus Zika e esta hipótese é reforçada pela associação entre exantema e anomalia do sistema nervoso central. Porém é importante salientar que o número reduzido da amostra pode ter prejudicado esta análise estatística. Novos estudos deverão ser realizados com aumento da amostra ou estudos de coorte para avaliar a progressão e/ou ocorrência de anomalias não diagnosticadas ao nascimento.

Referências

1. World Health Organization. WHO | Congenital anomalies [Internet]. World Health Organization WHO. 2016. [acesso em 2018 fev 2]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
2. Piro E, Alongi A, Domianello D, Sanfilippo C, Serra G, Pipitone L, et al. Malformations of central nervous system: General issues. *Acta Medica Mediterr.* 2013;29(4):735–40.
3. Kim C, Yeom KW, Iv M. Congenital brain malformations in the neonatal and early infancy period. *Semin Ultrasound CT MR* [Internet]. Elsevier; 2015;36(2):97–119. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887217115000165>
4. Schüller-faccini L. Aplicação clínica. In: *Anomalias congênitas estudos experimentais*. 1st ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2008. p. 93–9.
5. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2016;1-45.
6. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a semana epidemiológica 48 de 2017. *Bol epidemiológico*. 2018;49(3):2018.
7. Brasil. Ministério Da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco [Internet]. Editora do Ministério da Saúde, 2012. 2012. 318 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf
8. Beckamnn GA, Daher GAG, Sousa GHC, Teles ICM, Cruz JA, Guimarães PF. Rubéola congênita: um caso de prevenção. *Rev Med e Saúde Brasília*. 2015;4(1):114121.
9. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. 2015;21(12):2274–6.
10. Olusanya BO. Full-term newborns with congenital microcephaly and macrocephaly in Southwest Nigeria. *Int Health* [Internet]. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2012;4(2):128–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.inhe.2011.12.006>
11. Estevez-Ordóñez D, Dewan MC, Feldman MJ, Montalvan-Sanchez EE, Montalvan-Sanchez DM, Rodríguez-Murillo AA, et al. Congenital Malformations of the Central Nervous System in Rural Western Honduras: A 6-Year Report on Trends. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;107:249–54. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.131>

12. Amer N, Amer M, Kolkailah M, Al-Dumairy M. Foetal central nervous system anomalies: Frequency and foeto-maternal outcome. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(11):1282–6.
13. Pante FR, Madi JM, Araújo BF, Zatti H, Madi SRC, Rombaldi RL. Malformações congênitas do sistema nervoso central: prevalência e impacto perinatal. *Amrigs* [Internet]. 2008;55(4):339–44. Disponível em: http://amrigs.org.br/revista/55-04/0000072184-miolo_AMRIGS4_art_original_malformaes_congnitas.pdf
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. Protocolos da Atenção Básica : Saúde das Mulheres [Internet]. Protocolo. 2016. 230 p. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf
15. Fernandes SD, Ferreira ITG, Moreira JC, Mendonça ARA. Síndrome de Moebius: significados na vida dos portadores. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2015;13(1):2–9.

Tabela 1. Distribuição das variáveis biológicas, clínicas e demográficas dos recém-nascidos e de suas mães avaliados na Maternidade Bárbara Heliodora, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em Rio Branco - AC.

Variáveis	População				OR ²	IC ³ 95%	valor-p
	Casos		Controles				
	N ¹	%	N ¹	%			
Maternas							
Tipo de parto							
Cesáreo	40	66,7	27	45	2,3	1,095-4,832	0,0175*
Vaginal	20	33,3	33	55			
Febre e/ou Exantema							
Sim	17	28,3	6	10	3,75	1,245-11,298	0,0096**
Não	43	71,7	54	90			
Exantema							
Sim	10	16,7	1	1,7	7	0,861-56,89	0,0351*
Não	50	83,3	59	98,3			
Procedência							
Outra	27	45	7	11,7	6	2,082-17,292	0,00008***
Regional do Baixo Acre	33	55	53	88,3			
Recém-nascido							
Sorologias+⁴							
Sim	10	16,7	1	1,7	10	1,280-78,120	0,0058*
Não	50	83,3	59	98,3			
Perímetro cefálico							
Alterado	28	46,7	0	0	57	3,479-933,66	0,000001** *
<i>Microcefalia</i>	16	26,7	-	-			
<i>Macrocefalia</i>	12	20	-	-			
Adequado	27	45	59	98,3			
NA	-	-	1	1,7			
Apgar 1'							
< 7	19	35,2	1	17	39	2,355-645,95	0,00002***
≥ 7	35	64,8	58	98,3			
NA	6	-	1	-			
Apgar 5'							
< 7	13	23,6	0	0	27	1,605-454,20	0,0013**
≥ 7	42	76,4	59	100			
NA	5	-	1	-			
Óbito							
Sim	19	31,7	0	0	39	2,355-645,95	0,00005***
Não	41	68,3	59	100			
Total	60	100	60	100			

¹ N: número; ² OR: odds ratio; ³ IC: intervalo de confiança; ⁴ Sorologia positiva em soro ou líquido do recém-nascido (grupo caso: 3 Zika, 3 toxoplasmose, 2 sífilis, 1 HIV e 1 citomegalovírus; grupo controle: 1 sífilis); Significância Estatística: *p > 0,05; **p > 0,01; *** p > 0,001

ANEXO 4 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À RSP

01/05/2018

ScholarOne Manuscripts

 Revista de Saúde Pública Home Author

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Revista de Saúde Pública

Manuscript ID

RSP-2018-0911

Title

AVALIAÇÃO DOS RECÊM-NASCIDOS COM ANOMALIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO ACRE EM 2016-2017

AuthorsRibeiro, Bethania
Meneguetti, Dionatas Ulises
Fontes, Gilberto
Camargo, Luís Marcelo**Date Submitted**

01-May-2018

Author Dashboard

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2018. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

 @ScholarOneNews |  System Requirements |  Privacy Statement |  Terms of Use<https://mc04.manuscriptcentral.com/rsp-scielo>

1/2

ANEXO 5 – COMPROVANTE DO QUALIS DA REVISTA

23/04/2018

Plataforma Sucupira



Acesso à informação

Participe

Serviços

Legislação

Canais

<http://www.brasil.gov.br>

ACESSO RESTRITO

[\(/sucupira/portais/menu_portal.jsf\)](/sucupira/portais/menu_portal.jsf)**INÍCIO (/SUCUPIRA/PUBLIC/INDEX.JSF) >> Qualis >> Qualis Periódicos**

Qualis Periódicos

* Evento de Classificação:

CLASSIFICAÇÕES DE PERIÓDICOS QUADRIÊNIO 2013-2016 ▾

Área de Avaliação:

 MEDICINA II ▾ +

ISSN:

Título:

 Revista de saúde pública (online)

Classificação:

 B2 ▾

Periódicos

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
1518-8787	REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA (ONLINE)	MEDICINA II	B2

 1 ▾

1 a 1 de 1 registro(s)

[\(/sucupira/public/index.xhtml\)](/sucupira/public/index.xhtml)

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE PROJETO DE PESQUISA ASPECTOS ETIOLÓGICOS DAS MALFORMAÇÕES CEREBRAIS EM RECÉM- NASCIDOS EM MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO ACRE

1. Apresentação

A pesquisa ASPECTOS ETIOLÓGICOS DAS MALFORMAÇÕES CEREBRAIS EM RECÉM-NASCIDOS EM MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO ACRE tem por objetivo avaliar todos os recém-nascidos com microcefalia atendidos nesta maternidade bem como definir sua etiologia. A microcefalia apresenta inúmeros fatores etiológicos dentre eles: fatores genéticos (doenças cromossômicas e gênicas), fatores ambientais (uso de alguns medicamentos, infecções durante a gestação como toxoplasmose, citomegalovirose, HIV, sífilis, Zika vírus). Os procedimentos metodológicos de coleta de dados é um formulário. A população alvo é constituída por recém-nascidos atendidos na MATERNIDADE BÁRBARA HELIODORA.

Trata-se de uma pesquisa para elaboração de dissertação de Mestrado realizada pela pesquisadora, Dra. BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO e orientada pelo Prof. Dr. LUÍS MARCELO CAMARGO ARANHA para realizá-la, preciso(amos) de sua contribuição e, neste sentido, convido(amos) você e seu recém-nascido a participar da referida pesquisa.

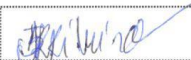
2. Esclarecimento

Esclareço que a sua participação na pesquisa consiste em responder as questões que estão no formulário, permitir exame físico do seu recém-nascido bem como autorizar o acesso ao seu Prontuário Clínico e ao Prontuário clínico de seu recém-nascido para coletar dados referentes ao seu pré-natal, exames realizados e do seu recém-nascido dados do nascimento e exames realizados. Sua participação é voluntária, não haverá custos materiais ou financeiros para você, bem como não haverá remuneração pela sua participação. Você tem a garantia de plena liberdade de participação na pesquisa, podendo recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer momento da realização da pesquisa, sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer quaisquer tipos de coação ou penalidade.

Os riscos da pesquisa são exposição de informações pessoais, podendo ocorrer possíveis desconfortos em relação a algumas perguntas. Para minimizar ou excluir os riscos, serão tomadas as seguintes providências e precauções: as informações nos formulários estão identificadas apenas por iniciais do seu nome, bem como os pesquisadores se comprometem a preservar a confidencialidade e o sigilo dos dados mantendo-os em lugar seguro e de acesso restrito. Os pesquisadores garantem manter o mais amplo, absoluto e irrestrito sigilo profissional sobre sua identidade durante e após o término da pesquisa. Desse modo, sua identidade pessoal e/ou profissional será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica. Caso a pesquisa lhe cause algum dano explicitado nos riscos ou ocorridos em razão de sua participação na pesquisa, seu direito de indenização será garantido.

Os possíveis benefícios que você terá com a pesquisa são: ajudar a comunidade médica a entender melhor e portanto, tratar com mais segurança e eficácia os recém-nascidos com microcefalia. Se o seu recém-nascido tiver qualquer malformação cerebral ele será avaliado pelos seguintes especialistas: neurologista, geneticista, oftalmologista, cardiopediatra e pediatra. Na alta hospitalar ele será encaminhado para reabilitação com equipe multidisciplinar para realizar as seguintes terapias: fonoterapia, terapia ocupacional, estimulação precoce e fisioterapia. A você serão realizadas todas as orientações além de apoio psicológico.

Rubricas:



fl. 1

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
PROJETO DE PESQUISA
ASPECTOS ETIOLÓGICOS DAS MALFORMAÇÕES CEREBRAIS EM RECÉM-
NASCIDOS EM MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO ACRE**

Esclareço(cemos) que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para os fins previstos no Projeto de Pesquisa, os quais serão apresentados no Relatório de Pesquisa e que os resultados da pesquisa serão publicados em meios de comunicação científica, tais como eventos científicos, livro e/ou revista acadêmica, sempre resguardando sua identidade.

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual terá a página 1 e 2 rubricadas e a última página assinada por você, pelo pesquisador responsável.

Para maiores informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e/ou seus procedimentos, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dra. Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro, pelo telefone (68) 98403-6142 e e-mail bfrodriques@gmail.com. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre (CEP-UFAC) para solicitar todos e quaisquer esclarecimentos éticos que lhe convir sobre a pesquisa. O CEP-UFAC é localizado no Campus Universitário, Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26, telefone 3901-2711, e-mail cepufac@hotmail.com, Rio Branco-Acre, CEP 69.915-900. Por fim, nós, Dra. Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro, pesquisadora responsável e Prof. Dr. Luís Marcelo Camargo Aranha orientador desta pesquisa, declaramos cumprir todas as exigências éticas contidas nos itens IV. 3, "a-h" e IV.5, "a" e "d", da Resolução CNS Nº 466/2012, durante e após a realização da pesquisa.

3. Consentimento

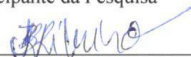
Eu, _____, RG Nº _____, CPF Nº _____, declaro que:

- 1- Li e compreendi o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
- 2- Tenho conhecimento que minha participação na pesquisa ASPECTOS ETIOLÓGICOS DAS MALFORMAÇÕES CEREBRAIS EM RECÉM-NASCIDOS EM MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO ACRE é livre e espontânea e consiste em responder as questões que estão no formulário, permitir exame físico do seu recém-nascido bem como autorizar o acesso ao seu Prontuário Clínico e ao Prontuário clínico de seu recém-nascido para coletar dados referentes ao seu pré-natal, exames realizados e do seu recém-nascido dados do nascimento e exames realizados.
- 3- Não terei nenhum custo e nem serei remunerado pela minha participação.
- 4- Posso desistir a qualquer momento como participante da pesquisa, sem ter que justificar minha desistência e nem sofrer quaisquer tipo de coação ou punição.
- 5- Não serei identificado nas publicações dos resultados da pesquisa.

Diante do exposto, aponho minha rubrica na página 1 e 2 do TCLE e minha assinatura abaixo como prova do meu Consentimento Livre e Esclarecido em participar da pesquisa e de minha autorização para acesso ao meu Prontuário Clínico.

Rio Branco-Acre, _____ de _____ 201__.

Participante da Pesquisa



Pesquisador Responsável

APÊNDICE 2
FORMULÁRIO DE ENTREVISTA

Data: ____/____/____ Número: _____

1. Iniciais nome da mãe: _____ Idade materna: _____
2. Local de nascimento da mãe: _____ Profissão: _____
3. Iniciais nome do Pai: _____ Idade do Pai: _____
4. Local de nascimento do pai: _____ Profissão: _____
5. Procedência dos avós materno: _____ Paternos: _____
6. Consanguinidade dos pais: () sim, _____ () não
7. Telefone: _____
8. Malformações na família e heredograma, se óbitos descrever a causa:

9. Estado civil: () solteira () casada () Outro: _____
10. Usou algum medicamento na gestação? () Não () Não quero responder () Sim
(perguntar todos os medicamentos, chás, ervas) _____
11. Foi exposta à radiação? () Não () Não quero responder () Sim _____
12. Fez uso de álcool durante a gestação? () Não () Não quero responder () Sim
Dose: _____
13. Fumou durante a gestação? () Não () Não quero responde () Sim _____ cigarros/dia
14. Contato com substâncias químicas e agrotóxicos? () Não () Não quero responder () sim
Descrever: _____
15. Fez uso de droga ilícita? () Não () Não quero responder () Sim

16. Possui alguma doença no momento? () Não () Não quero responder () sim
Descrever: _____

APÊNDICE 3
FORMULÁRIO LEVANTAMENTO DE DADOS DO PRONTUÁRIO

HISTÓRICO GESTACIONAL Número: _____ (mesmo do da entrevista)

1. (Pôr o número correspondente dentro dos parênteses)
(___) Abortos Espontâneo (___) Gestações (___) Filhos vivos. Quantos? _____
2. Quantas consultas de pré-natal: () Nenhuma () menos 6 () 6 ou mais
3. Sorologias realizadas e resultado: _____

4. Vacinas: _____

5. Ultrassonografias realizadas e alterações: _____

6. Teve alguma intercorrência durante a gestação? () Não () sim
() ITU/infecção urinária () Diabetes () DHEG/Hipertensão () febre () rash
Outros: _____

DADOS DO RECÉM-NASCIDO:

1. Gemelar: () sim, qual: _____ () não Data do parto: ___/___/___ Horário: _____
2. Parto: () Vaginal () Cesárea Idade gestacional: _____
3. Intercorrências no parto: _____
4. Sexo da criança: () M () F () DDS
5. Peso: _____g Estatura: _____cm PC: _____cm APGAR: 1' _____/5' _____
6. Local do nascimento: () Hospital () Casa () Outro. Qual? _____
7. Idade materna ao nascimento: () < 18 anos () 18 - 34anos () ≥ 35 anos
8. Alguma malformação ou síndrome ao nascimento? () Não () Sim
Descrever: _____
9. Exame físico e dismorfológico:

10. Exames complementares:

11. Infecção Congênita? () Não () Sim. Descrever: _____
12. Realizou tratamento cirúrgico? () Não () Sim Descrever: _____
13. Diagnóstico final: () eutrófico () anomalia congênita
14. Óbito: () não () sim data: ___/___/___