

Informações gerais sobre Defeitos do Tubo Neural e o impacto das intervenções

Esse documento apresenta uma visão geral sobre a doença, sua epidemiologia e as intervenções específicas que podem reduzir sua carga.

O que são Defeitos do Tubo Neural?

Defeitos do tubo neural (DTN) são malformações congênitas complexas do sistema nervoso central (SNC), causadas pelo fechamento incompleto do tubo neural. Eles incluem a espinha bífida, a encefalocele e a anencefalia. Aqueles com anencefalia são natimortos ou morrem logo após o nascimento; a espinha bífida e a encefalocele são compatíveis com a vida, mas as crianças mais afetadas são propensas a ter deficiências físicas e mentais graves. Embora a maioria dos DTNs são não-sindrômicos, eles também podem ser uma característica de algumas síndromes, como a trissomia 13. O documento se concentra em defeitos que não fazem parte de síndromes genéticas específicas.

Quais são os principais fatores de risco?

Considera-se que os DTNs sejam causados por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. O fator de risco mais comum é a deficiência de folato materno; no entanto, o mecanismo pelo qual o folato previne esses distúrbios não é conhecido. O risco, quando uma criança anterior ou um dos pais tem a doença, é de 4% a 5%¹. Doenças genéticas raras, diabetes materno, uso de alguns medicamentos, como os antagonistas do folato (por exemplo, o ácido valproico ou a carbamazepina na gravidez), e outros teratogênicos também podem aumentar o risco da doença no filho.

Epidemiologia global

Prevalência no nascimento

A prevalência de nascimento com DTN varia de acordo com os países, e pode mudar ao longo do tempo. De acordo com o Banco de Dados Modelo de Doenças Congênitas Constitucionais (MGDB, abreviatura em inglês), a prevalência mundial de DTNs não-

¹ Milunsky A, Cannick J. Maternal serum screening for neural tube and other defects. In: Milunsky A, Milunsky J, editors. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. Wiley-Blackwell; 2010:705-771.

PHG Foundation is a charity registered in the UK.

Company Number: 5823194 Charity Number: 1118664
Address: 2 Worts Causeway Cambridge CB1 8RN (UK)

cromossômicos é de 2,37/1000. Os dados contidos no PHGDB relacionam-se a DTNs isolados, ou seja, aqueles que não estão associados a desordens cromossômicas ou outras malformações. Estes têm uma prevalência mundial de 2,21/1000. Estima-se que cerca de 184.910 nascidos vivos, em 2010, foram afetados por um DTN isolado. Outros 71.961 são natimortos (0,60/1000 nascimentos). Os nascimentos mais afetados (em números absolutos) estão no continente asiático, especialmente no Sul e no Leste, e uma proporção significativa nasce na África.

Prevalência na população

A prevalência, na população de cada país, depende da distribuição etária da população específica do lugar, da proporção de gravidezes afetadas que são interrompidas, da prevalência de nascimento, da expectativa de vida, e do tipo e da qualidade de tratamento e cuidados, incluindo se – e quando – qualquer política de tratamento foi introduzida.

Mortalidade

A condição contribuiu para cerca de 162.007 mortes de menores de 5 anos em 2010, cerca de metade delas no Sul da Ásia.

Deficiência e qualidade de vida

A melhora na assistência perinatal, neonatal e neurocirúrgica reduz a mortalidade precoce associada ao DTN. As crianças que sobrevivem têm uma extensão de severidades desde zero a deficiência cognitiva e motora grave, dependendo da gravidade da deficiência e do impacto do manejo pós-natal. Elas exigem acompanhamento e cuidado ao longo da vida para tratar complicações, incluindo infecções e possível lesão neurológica, bem como qualquer deficiência física ou intelectual associada.

Redução da prevalência, da morbidade e da mortalidade

A figura 1 ilustra os determinantes e as intervenções para os DTNs à medida que eles se relacionam com fases mais importantes da vida. As principais intervenções específicas são discutidas abaixo.

Intervenções antes da gravidez

Estas incluem a manutenção de boa dieta de folato na periconcepção, a adoção de fortificação com ácido fólico (destinada a toda a população), e a suplementação, na forma de comprimidos de ácido fólico, quer para todas as mulheres ou aquelas no período de pré-concepção.

A fortificação de alimentos com ácido fólico é uma intervenção muito eficaz para reduzir a prevalência no nascimento e a gravidade do DTN. A fortificação obrigatória de alimentos poderia reduzir a prevalência de DTN para entre 0,5 e 0,9/1000, com os casos restantes

sendo "resistentes ao folato"²; no entanto, isso é difícil de conseguir, e também é dependente da prevalência de base da doença. Para melhores resultados, são necessárias a fortificação de alimentos básicos que são amplamente consumidos em todo o país ou uma população-alvo. Nos países onde foi implantada, a incidência de DTN foi reduzida entre 14% e 46%. Em junho de 2010, pouco mais de um quarto da população mundial tinha acesso a alimentos fortificados com ácido fólico. Para dados específicos dos países sobre fortificação de alimentos, veja em <http://www.sph.emory.edu/wheatflour/index.php>.

A suplementação dietética, com comprimidos de ácido fólico, iniciada pelo menos um mês antes da concepção e seguida até 12 semanas de gestação, é muito eficaz a nível individual, mas uma boa cobertura da população é dependente de estratégias eficazes para implementar tal programa. Em circunstâncias ótimas, pode reduzir o risco de DTN em 62% (IC 95%: 49% a 71%)³.

Intervenções durante a gravidez

O pré-natal envolve triagem e diagnóstico durante a gravidez. Isso permite o planejamento de um futuro bebê com uma doença congênita ou, em lugares onde é legal e aceitável, pode levar a uma escolha de interrupção da gravidez. No mundo inteiro, a triagem pré-natal geralmente tem alta cobertura. No entanto, a qualidade dos serviços é variável, e muitas vezes pobre, e o financiamento, pelo Estado, de triagem para anomalias não é uma prática comum em muitas áreas com serviços de saúde menos desenvolvidos. A triagem pré-natal pode envolver diferentes métodos, por exemplo a medição do soro materno alfa-fetoproteína (MSAFP, abreviatura em inglês) ou a ecografia fetal (USS, abreviatura em inglês). A confirmação do diagnóstico envolve ultrassom e, menos comumente, amniocentese. O método MSAFP, com 16 semanas de gestação, tem sido associado com uma taxa de detecção de 82%, e uma taxa de falso-positivos de 1,6%, mas não detecta defeitos fechados. A anencefalia pode ser detectada por ultrassom entre 11 e 12 semanas de gestação, e a espinha bífida, a partir de 16 semanas ou antes (a partir de 13 semanas) para grandes deficiências. A sensibilidade do ultrassom em populações não selecionadas foi classificada em 98% para anencefalia, mas é variável (65% a 90%) para outros DTNs.

Intervenções após o nascimento

Os cuidados de pessoas com DTN requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo tanto especialistas como generalistas, para cirurgia, tratamento de complicações, reabilitação e apoio social. Não existe tratamento para a anencefalia, o que, muitas vezes, leva a natimortos ou é letal no período neonatal precoce. A expectativa de vida pode ser estimada com base na qualidade do atendimento, e melhora à medida que os cuidados são aprimorados. Crianças com DTNs minimamente tratadas têm uma vida muito curta com doença grave. A morte, após o primeiro ano, deve-se geralmente à meningite, à hidrocefalia ou à infecção do trato urinário. A deficiência e a qualidade de vida variam de acordo com a gravidade da doença, a capacidade dos serviços de saúde e a pontualidade e a qualidade do tratamento dessas condições e de suas complicações. A cirurgia pode melhorar a

² Wyszynski D (ed). *Neural Tube Defects: From Origin to Treatment*. 2006 Oxford University Press.

³ Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39 Suppl 1:i110-i121.

sobrevivência e a qualidade de vida daqueles com espinha bífida e encefalocele. No entanto, o resultado da cirurgia é variável e depende da gravidade do distúrbio e das complicações durante e após o procedimento, da experiência da equipe cirúrgica e da infraestrutura dos serviços de saúde e suporte.

Custo-efetividade das intervenções

A suplementação com ácido fólico e a fortificação de alimentos estão entre as intervenções de saúde pública disponíveis mais rentáveis. A fortificação é relativamente barata, embora os custos variem a nível internacional e com o tempo. Como exemplo, no Chile, estima-se que fortificar a farinha com ácido fólico tem poupado 11,8 dólares em custos médicos para cada dólar gasto em fortificação. Se apenas um ou dois casos de DTN fossem prevenidos em um ano (e muitos mais o são), isso teria recuperado o custo total anual de fortificação com ácido fólico nesse ano. Nos EUA, a fortificação com ácido fólico tem sido estimada para salvar 145 milhões de dólares por ano em custos com a assistência de crianças que nascem com espinha bífida. A triagem pré-natal e o diagnóstico também tendem a ser intervenções custo-efetivas. É importante notar que a relação custo-efetividade das intervenções varia geograficamente. Para os benefícios econômicos da fortificação de alimentos, consulte o *site* da iniciativa de fortificação das farinhas <http://www.sph.emory.edu/wheatflour/economicbenefit.php> ou o <http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/P295%20Folate%20Fortification%20FFR%20Attach%20%20FINAL.pdf>.

Nos EUA, o custo médio de vida para tratamento médico, serviços de educação e perda de produtividade para um indivíduo com espinha bífida, em 2002, foi estimado em 635.763 dólares⁴. Os serviços de tratamento e cuidados para pessoas com DTNs exigem uma abordagem multidisciplinar, e a disponibilidade e o custo desses serviços podem ter variações globais. Para os pontos de corte do custo-efetividade para diferentes regiões do mundo, acesse http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html, e para os custos de itens específicos, por região e município, vá em <http://www.who.int/choice/costs/en/>.

Quais são as principais questões éticas, legais e sociais a considerar?

A base ética para a intervenção do Estado

Quando intervenções de saúde pública, como a fortificação com ácido fólico dos alimentos, são direcionadas a populações, em vez de indivíduos, a intromissão de tal intervenção, bem como quaisquer riscos associados a ela, devem ser equilibrados com os prováveis benefícios, especialmente se um grau de coerção estiver envolvido.

A evidência atual sugere que a fortificação com ácido fólico e a suplementação são intervenções muito seguras, especialmente com níveis de ingestão de até 1 mg/dia de ácido fólico. Doses diárias menores de 5 mg/dia também são suscetíveis de ser seguras. A

⁴ <http://health.utah.gov/birthdefect/defects/neural.html>

fortificação em ambientes de alto contágio de malária ainda precisa ser examinada. A atenção tem sido recomendada nessas áreas. Isso ocorre porque o ferro, que é muitas vezes combinado com ácido fólico na fortificação de alimentos, pode aumentar o risco de morte em áreas de malária, e altas doses de ácido fólico podem reduzir a eficácia de alguns antimaláricos, como a sulfadoxina e a pirimetamina. Na época da escrita desse artigo, não parece haver nenhuma evidência de que o ácido fólico, em doses utilizadas para a fortificação, aumenta o risco da falta de um diagnóstico de deficiência de vitamina B12 e neuropatia associada. As doses de até 1 mg/dia não foram associadas com as interações clinicamente relevantes de drogas e podem ser utilizadas, com segurança, em epilepsia controlada.

Aqueles que se opõem a programas de fortificação argumentam que tais políticas privam adultos da chance de fazer uma escolha autônoma. Esse é particularmente o caso se todas as fontes potenciais de um produto particular fossem enriquecidas. Como alguns tipos de alimentos são menos passíveis de fortificação com ácido fólico do que outros (por exemplo, o trigo é mais facilmente fortificado do que o arroz), e como algumas pessoas, geralmente as que estão mais isoladas e as menos favorecidas na sociedade, não podem ter acesso a produtos enriquecidos (por exemplo, baseando-se na agricultura de subsistência ou em produtos produzidos localmente), o uso exclusivo de fortificação de alimentos pode conduzir à distribuição e ao acesso injustos aos benefícios conferidos pelos alimentos enriquecidos.

É possível atingir preferencialmente aqueles que estão planejando uma futura gravidez, ou em risco de engravidar, fornecendo a suplementação de ácido fólico na forma de comprimidos de ácido fólico. No entanto, esses programas podem ser menos acessíveis a grupos vulneráveis ou àqueles de baixa classe socioeconômica, levantando questões de falta de equidade na prestação do serviço.

Acesso à triagem pré-natal e interrupção da gravidez

Os grupos desfavorecidos podem ser menos propensos a ter acesso aos serviços de triagem pré-natal e interrupção da gravidez, especialmente se, como em muitos países de baixa e média rendas, esses serviços são financiados pelo setor privado.

Em muitos lugares onde as rendas são inferiores, a interrupção legal da gravidez não está disponível ou está severamente restrita a casos em que é necessária, para proteger a vida da mulher. Em alguns países, o acesso à interrupção também pode depender de consentimento dos pais ou do cônjuge. Na prática, em muitos países, a maioria dos procedimentos são oferecidos de forma ilegal, muitas vezes por profissionais não qualificados, e pode causar danos físicos e psicológicos substanciais.

Exercício de uma escolha dos pais para continuar com uma gravidez afetada

Por vezes, existe a preocupação de que isso pode ser difícil para as mães que têm uma criança afetada, identificada na triagem, para escolher em prosseguir com a gravidez (com o ônus resultante imposto a si mesmas, a familiares, a profissionais de saúde e ao Estado).

Viver com uma deficiência

Aqueles que nascem com uma deficiência muitas vezes têm uma expectativa de vida muito baixa, especialmente em países de baixa e média rendas. Isso se deve a uma combinação de fatores: falta de acesso à saúde relevante e serviços sociais compostos por desvantagens sociais, como a pobreza e a baixa escolaridade. Os indivíduos afetados podem sofrer estigma, discriminação e dificuldades psicológicas.

REFERÊNCIAS

Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39 Suppl 1:i110-i121.

Boyd PA et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000;7:169-174.

Flour fortification initiative (<http://www.sph.emory.edu/wheatflour/index.php>).

Lawrence M. Challenges in translating scientific evidence into mandatory food fortification policy: an antipodean case study of the folate-neural tube defect relationship. *Public Health Nutrition* 2005;8:1235-1241.

Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C, Dowswell T. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews 2001;(3).

Merkens, MJ (ed) for the Professional Advisory Council, *Guidelines for Spina Bifida Health Care Services Throughout the Lifespan*. Spina Bifida Association; 2006.

Milunsky A and Milunsky J. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. Wiley-Blackwell; 2010.

Wyszynski D (ed). *Neural Tube Defects: From Origin to Treatment*. Oxford University Press; 2006.

TEMAS RELACIONADOS

Cuidados na pré-concepção e triagem

Cuidados no pré-natal e triagem

Triagem neonatal

Figura 1: Fluxograma de avaliação de necessidades para Defeitos do Tubo Neural

