

# Anencefalia: Causas de uma malformação congênita

*Anencephaly: Causes of congenital malformation*

*Miryan Vilia Lança Alberto<sup>1</sup>, Alvaro Carlos Riveros Galdos<sup>2</sup>, Maria Angélica Miglino<sup>3</sup>, Jose Manoel dos Santos<sup>4</sup>*

## RESUMO

A anencefalia é uma malformação congênita originada de uma neurulação anormal, resultando na ausência de fusão das pregas neurais e da formação do tubo neural na região do encéfalo. Existem inúmeros fatores que podem causar esta anormalidade, assim como um teratógeno capaz de produzir uma anomalia congênita ou aumentar a incidência desta na população. Fatores ambientais tais como infecções e drogas, podem simular condições genéticas quando afetados dois ou mais filhos de pais normais, sendo os órgãos as partes do embrião mais sensíveis durante o período de diferenciação rápida. Assim, tornou-se de grande importância um melhor conhecimento acerca de seus fatores de risco bem como uma correlação com o aparecimento desta, levando-nos a realizar um levantamento bibliográfico em alusão ao assunto.

**Unitermos.** Anencefalia, Morte Cerebral, Tubo Neural.

**Citação.** Alberto MVL, Galdos ACR, Miglino MA, Santos JM. Anencefalia: Causas de uma malformação congênita.

## ABSTRACT

The anencephaly is a congenital malformation originated of an abnormal neurulation, resulting in the absence of fusing of the neural folds and the formation of the neural tube in the region of encephalon. Innumerable factors can cause this abnormality, as well as a teratogen capable to produce a congenital anomaly or to increase the incidence of this in the population. Ambient factors such as infections and drugs can simulate genetic conditions when affected two or more children of normal parents, being the organs the parts of the embryo most sensible during the period of fast differentiation. Thus, one better knowledge concerning its factors of risk as well as a correlation with the appearance of this became of great importance, taking us to carry through it a bibliographical survey about the subject.

**Keywords.** Anencephaly, Brain Death, Neural Tube.

**Citation.** Alberto MVL, Galdos ACR, Miglino MA, Santos JM. Anencephaly: Causes of congenital malformation.

**Trabalho realizado na Universidade de São Paulo - USP, São Paulo-SP, Brasil.**

1. Bióloga, Pós-graduanda da Universidade de São Paulo-USP, São Paulo-SP, Brasil.

2. Químico Farmacêutico, Pós-graduando da Universidade de São Paulo-USP, São Paulo-SP, Brasil.

3. Médico Veterinário, Professora Doutora da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo-USP, São Paulo-SP, Brasil.

4. Biólogo, Professor Doutor da Faculdade de Medicina do ABC – Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo-SP, Brasil.

## Endereço para correspondência:

Alvaro CR Galdos  
Rua Dr Abrão Hudler, 104 C-4  
CEP 05361-070, São Paulo-SP, Brasil.  
Fone: (11) 8532-5455  
E-mail: alvarogaldos@usp.br

Revisão  
Recebido em: 03/11/08  
Aceito em: 13/04/09  
Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

O encéfalo é parte do sistema nervoso central, contida na cavidade do crânio, e que abrange o cérebro, o cerebelo, a protuberância e o bulbo raquiano. Devido à complexidade do seu desenvolvimento embriológico, não é incomum seu desenvolvimento anormal na espécie humana<sup>1</sup>. As malformações do sistema nervoso – centro propulsor e coordenador de todas as manifestações vitais, quais sejam, as intelectivas, as sensitivas e as vegetativas – geram inúmeras doenças. A anencefalia configura umas das malformações do encéfalo<sup>2</sup>.

Os defeitos congênitos são estados patológicos determinados por fatores causais que aparecem concomitantemente ao nascimento, ou seja, antes, durante ou depois da concepção. O termo congênito significa que o defeito básico está presente, mas não necessariamente reconhecido no nascimento, podendo ser malformações internas ou funcionais que só se manifestam com o avanço da idade<sup>3</sup>.

### Consequência de uma Anomalia

A anencefalia é uma malformação congênita originada de uma neurulação anormal que ocorre entre o 23º e 28º dias de gestação resultando na ausência de fusão das pregas neurais e da formação do tubo neural na região do encéfalo<sup>1,4,5</sup>. Trata-se então da forma letal mais comum do Sistema Nervoso Central, onde o feto anencéfalo a termo pode ser natimorto ou viver por algumas horas ou dias<sup>6,7</sup>. No Brasil a incidência é de cerca de 18 casos para cada 10.000 nascidos vivos, uma taxa mais de cinquenta vezes maior que a observada em países como a França, Bélgica ou Áustria<sup>8</sup>. Nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência de anencefalia varia de 1 para cada 1.000 a 2.000 nascimentos, com aumento da frequência do Oeste para o Leste<sup>9</sup>. Desde 1992, juízes e promotores públicos autorizaram cerca de 3000 casos de interrupção da gravidez de fetos anencéfalos no Brasil.

Relatos afirmam que um desenvolvimento normal é dependente de dois fenômenos principais: instruções genéticas para morfogênese e capacidade dos tecidos para completar o processo metabólico geral, o que requer que as células sobrevivam e repliquem-se. O desenvolvimento normal e anormal ocorre de maneira que os órgãos e sistemas são formados e estabilizados até a diferenciação final tornar-se completa, dependente de instruções genéticas até um plano celular mais habilitado na formação de tecidos para conduzir as funções metabólicas gerais essenciais para sobrevivência da célula<sup>10,11</sup>.

Apesar de o embrião estar bem protegido no

útero, alguns agentes ambientais (teratógenos) podem causar perturbações no desenvolvimento após a exposição ou contato direto da mãe aos mesmos<sup>1</sup>. Fatores ambientais tais como infecções e drogas, podem simular condições genéticas quando afetados dois ou mais filhos de pais normais, sendo os órgãos as partes do embrião mais sensíveis durante o período de diferenciação rápida. No entanto, os principais efeitos teratogênicos incluem as radiações, os vírus, as drogas, as doenças maternas e o efeito desses agentes dependem de vários fatores, tais como: tempo de exposição ao teratógeno, dosagem do teratógeno, genótipo materno, suscetibilidade do embrião, atividade enzimática do feto, interações entre teratógenos e especificidade dos mesmos<sup>12</sup>.

O desenvolvimento do embrião é facilmente perturbado durante a formação dos tecidos e órgãos, sendo o tipo de anomalia dependente de quais partes destes tecidos e órgãos estarão mais susceptíveis no momento de ação do teratógeno<sup>1</sup>. Nos humanos, o sistema nervoso apresenta juntamente com o coração, uma sensibilidade mais prematura, com maior vulnerabilidade para doenças do tubo neural ocorrendo durante o período de 15 a 30 dias, visto que o fechamento do tubo neural ocorre entre o 23º e 26º para o neuróporo céfálico e 26º e 30º para o neuróporo caudal<sup>13,14</sup>.

Estudos sobre os múltiplos locais de fechamento do tubo neural em humano sugerem a existência de quatro regiões: I, II, III e IV. O fechamento I inicia na região cervical seguindo bidirecionalmente; o II é iniciado na fronteira prosencefálica – mesencefálica e também prossegue bidirecionalmente. Já o fechamento III é unidirecional, iniciando adjacente ao estomodeu e prosseguindo caudalmente ao encontro do II; o fechamento IV toma lugar do robencéfalo, onde este encontra o fechamento II a fim de completar o encerramento do tubo neural rostral. A falha no fechamento em algum destes locais resultam no defeito do tubo neural anterior<sup>15</sup>.

As falhas do fechamento do tubo neural atrapalam a diferenciação do SNC e a indução dos arcos vertebrais podendo resultar em alto número de anomalias do desenvolvimento. Estas malformações geralmente envolvem as porções cranial e caudal do neuróporo e alterações no fechamento do tubo neural, rompendo regiões acima dos arcos vertebrais, fazendo com que estes permaneçam subdesenvolvidas e falhem ao fundir-se ao longo da linha medial dorsal para a formação do canal vertebral. Os mais severos defeitos no desenvolvimento do tubo neural são aqueles em que não há dobramento/fechamento neural, mas uma di-

ferenciação, invaginação e separação na superfície do ectoderma<sup>16</sup>.

Relatos mostram que na anencefalia em humanos, o encéfalo posterior aparece como uma massa víscula esponjosa (estroma angiomatico) na base do crânio, com ausência simétrica da calvária acima das órbitas<sup>17</sup>. Quando o defeito do fechamento do tubo neural é extenso, pode estar associada a raquisquise<sup>1</sup>. Um feto anencefálico a termo pode ser natimorto ou pode viver por algumas horas ou dias, estando os hemisférios cerebrais ausentes, dando uma aparência afundada à cabeça; o diencéfalo e o mesencéfalo podem estar ausentes também, já a hipófise na maioria das vezes está presente, embora seja muito pequena, sendo que a causa imediata da anencefalia trata-se da falência no crescimento do telencéfalo. Outra característica marcante é o aumento desproporcional da região dos ombros<sup>18</sup>.

No entanto, apesar desta anomalia ser com frequência chamada de anencefalia (ausência do encéfalo), sempre está presente tecido neural funcionante, levando assim a nomenclatura de meroanencefalia (ausência de parte do encéfalo)<sup>17</sup>. Suspeita-se de meroanencefalia, *in utero*, quando é detectado um nível elevado de alfa-fetoproteína no fluido amniótico, isto quando este não se encontra em excesso, possivelmente por faltar ao feto o controle nervoso necessário para a deglutição do fluido amniótico; desta forma, o fluido não vai para o intestino para sua absorção sendo subsequentemente transferido para placenta a fim de ser eliminado<sup>1,7</sup>.

Em um acompanhamento de 41 gestações, foi realizado amniocentese durante o segundo trimestre gestacional. Destas, 37 resultaram em fetos normais, 01 portador de deficiência e 03 foram anencéfalos, os quais apresentaram líquido amniótico com concentrações de sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) e cortisol significativamente mais baixas em relação aos normais, podendo-se assim constatar a presença de anencefalia<sup>19</sup>. Na anencefalia, o encéfalo e o crânio são diminutos e o neonato geralmente não sobrevive, ocorrendo uma interrupção no conduto neural encefálico, sendo a causa um defeito na indução da placa precordal do mesoblasto, ou uma má receptividade da placa neural competente<sup>20</sup>. Estudos acrescentam que a arquitetura geral do cérebro é alterada, sendo os hemisférios desenvolvidos por debaixo da área de invaginação telencefálica e bordas do conduto diencefálico que os recobrem, ou seja, o tecido nervoso não é recoberto por nenhuma formação óssea nem cutânea (ectoderma)<sup>21</sup>.

O desenvolvimento de embriões anencéfalos comparado com embriões controle mostram que muitas partes do sistema nervoso central são limitadas, ocorrendo uma especialização evidente nos hemisférios cerebrais apresentando duas áreas abertas, sendo esta da cauda para medula superior e da vértebra torácica para a lombar. Os ventrículos laterais não se encontravam claramente limitados e conectados através do plano mediano, houve redução do plexo coróide nos pequenos espaços dos hemisférios cerebrais, o cerebelo foi representado somente pela porção superior do véu medular e os glângulos dos nervos cranianos estão presentes, mas com uma redução de tamanho<sup>22</sup>.

Isso ocorre porque a placa neural, aparece durante a terceira semana e dá origem às pregas e ao início do tubo neural; portanto, uma perturbação da neurulação pode resultar em anormalidades graves do encéfalo e da medula espinhal, sendo que os defeitos do tubo neural estão entre as anomalias congênitas mais comuns. As evidências disponíveis sugerem que o distúrbio básico (por ex: uma droga teratogênica) afeta o neuroectoderma, resultando na ausência de fusão das pregas neurais e da formação do tubo neural na região do encéfalo<sup>1</sup>.

Em um estudo realizado na Inglaterra, é fornecida a frequência relativa das malformações mais comuns, dentre elas a anencefalia com uma percentagem de 9%<sup>23</sup>. E a frequência das malformações do encéfalo é de 0,54% dos nascidos vivos e 2,97% dos nascidos mortos. Em meninas, as malformações do sistema nervoso são mais numerosas que as digestivas e cardíacas, ao contrário do que ocorre no sexo masculino<sup>1</sup>.

Quanto à raça, os caucasóides são mais afetados que os negróides, bem como as mulheres são mais afetadas que os homens (2:1). A sazonalidade também é relevante no nascimento de anencéfalos, sendo mais frequente quando as concepções se dão no outono. Em relação à idade materna, existe um maior acometimento em filhos de mulheres com mais de 35 anos e com nível socioeconômico desfavorável. Um aspecto relevante da prevenção de anencefalia é o suplemento de ácido fólico na dieta materna no período da concepção. Assim, a anencefalia como outras formas de defeitos do tubo neural geralmente seguem um modelo multifatorial de transmissão com a interação de múltiplos genes como fatores ambientais, a qual pode ser diagnosticada no período pré-natal através da dosagem de alfa-fetoproteína no soro materno ou no líquido amniótico ou ainda, por ultra-som<sup>9,21</sup>.

## Prováveis fatores causadores de Anencefalia

Segundo estudos epidemiológicos, a malformação está relacionada a vários fatores de natureza genética e/ou ambiental<sup>1</sup>, tais como localização geográfica, sexo, etnia, raça, época do ano, classe social e histórico familiar. Trata-se de uma doença relativamente comum, mas que vem decaendo nas últimas décadas de cinco para dois a cada 10 mil nascidos vivos<sup>24</sup>. É mais frequente no sexo feminino, sendo a proporção de duas a quatro vezes<sup>1</sup>.

Os fatores causadores de distúrbios do tubo neural provavelmente são de natureza genética, nutricional e/ou ambiental, podendo também ser causadas por alterações na morfogênese ou histogênese do tecido nervoso, resultado de falhas no desenvolvimento de estruturas associadas como a notocorda, os somitos, o mesênquima e o crânio<sup>1</sup>. As exposições ao ambiente algumas vezes podem apresentar efeitos potencialmente teratógenos através de distintos mecanismos, assim como as alterações na diferenciação e na migração celular, a morte celular excessiva e comunicações intercelulares e/ou alterações em seu mecanismo<sup>13</sup>.

Relatos afirmam que o trabalho de mães gestantes na agricultura tem sido associado com defeitos congênitos de recém nascidos, pois grande quantidade de herbicidas gera efeitos teratogênicos quando testados em animais de laboratórios<sup>25-27</sup>. A toxicidade destes pesticidas pode resultar num efeito teratogênico, uma vez que ocorra exposição direta do indivíduo com útero em formação, ou mediante ação mutagênicas nos gametas progenitores, ou em etapas iniciais da gestação<sup>28</sup>.

Os efeitos da radiação alteram a cromatina das células, resultando em morte ou danificação, a qual pode ser parcial ou completamente reparada por outras células. Os efeitos clássicos da radiação são graves, gerando má formação intra-uterina, crescimento retardado, anomalias do sistema nervoso central e morte embrionária; efeitos estes comparados a populações controle<sup>1,29</sup>.

O ácido valpróico, medicação usada para o tratamento de epilepsia, se utilizado durante a gestação, interfere no metabolismo do ácido fólico e aumenta o risco de malformações do tubo neural. A administração de 0,4mg de ácido fólico meses antes e durante as primeiras semanas da gravidez reduz o risco de espinha bífida e anencefalia, mesmo em mães com história previa de gestação com alterações do tubo neural<sup>15</sup>. A deficiência do ácido fólico durante a gestação, principalmente antes do fechamento do tubo neural, pode ocasionar danos na formação da medula espinhal e cé-

rebro, levando ao aparecimento da anencefalia. Uma das causas mais comuns para deficiência de ácido fólico é a má nutrição, interferindo assim na síntese de DNA, RNA e metabolismo de alguns aminoácidos<sup>30</sup>.

Apesar de o ácido fólico ser um fator já identificado de risco muito importante para as doenças do tubo neural, o mecanismo exato de como está envolvido na embriogênese ainda é desconhecido. Com o intuito de reduzir a incidência de anomalias relacionadas ao desenvolvimento do sistema nervoso, vários países vêm preconizando a adição de ácido fólico em alimentos consumidos em grande escala pela população, como é o caso dos Estados Unidos, que obteve um declínio de aproximadamente 19% na incidência de doenças do tubo neural<sup>31</sup>.

É possível prevenir o risco de recorrência da gestação de um feto com anencefalia, que é de 5% em um único caso, passando a 10% quando tem dois casos anteriores. A prevenção, hoje, é uma norma do Centro de Controle de Doenças nos Estados Unidos, que preconiza quatrocentos microgramas de ácido Fólico pelo menos um mês antes da gravidez e nos dois primeiros meses da gestação, e nos casos onde houve um antecedente, o uso de quatro miligramas em igual período. Ou seja, quatro miligramas diários, quatrocentos microgramas para prevenir a ocorrência e quatro miligramas para prevenir a recorrência em uso diário. Não existe cura para a anencefalia, não havendo perspectivas de tratamento ou sobrevida para um feto que chegue a nascer com tal anomalia<sup>24</sup>.

## CONCLUSÃO

Neste trabalho foi possível concluir que existem vários fatores que podem ocasionar o aparecimento de anencefalia, dentre eles estão: radiações, vírus, administrações de determinadas drogas durante o período gestacional, contato direto com produtos tóxicos, sendo o fator de risco mais importante, a ausência de ácido fólico no metabolismo das mães gestantes; o qual provavelmente é ocasionado pela não absorção deste elemento pelo organismo ou até pelo alto índice de desnutrição dos países subdesenvolvidos.

## REFERÊNCIAS

1. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia Clínica. 7ª. ed. São Paulo: Elsevier, 2004, 609p.
2. Lopez AC, Tratado de Clínica Médica. v. 1. São Paulo: Roca, 2005, 308p.
3. Bianco MHBC, Monitorização de malformações congénitas. v. 1. São Paulo: Cadernos de Divulgação Cultural, 1996, 105p.
4. Dias MS, Partington M. Embriology of myelomeningocele and anencephaly. Neurosurg Focus, 2004;16:1-16.

- 5.Persaud TVN. Abnormal Development of the Central Nervous System. Anat. Anz. Jena 1981;150:44-62.
- 6.Ramirez-Espitia JA, Benavides FG, Lacasafía-Navarro M, Martínez JM, García AM, Benach J. Mortalidad por defectos del tubo neural en México 1980-1997. Salud pública México 2003;45:355-64.
- 7.Urdaneta C, Eliexer R. Síndrome de anencefalia com mielomeningocele, importancia del diagnóstico en etapa final. Centro Médico 1988;34:61-3.
- 8.Anencefalia: opinião Brasil: Febrasgo (última atualização 12/2008; citado em 03/2009). Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/anencefalia2.htm>>.
- 9.Best RG. Anencephalic Med J 2002;3:1-9.
- 10.Poswillo D. Mechanisms and pathogenesis of malformation. Br Med Bull 1976;32:59-64.
- 11.Hendricks SK, Cyr DR, Nyberg DA, Raabe R, Mack LA. Exencephaly – Clinical and Ultrasonic Correlation to Anencephaly. Obstetr Gynecol 1988;72:898-901.
- 12.Borges-Osório MR, Robinson WM. Genética Humana. Porto Alegre: ArtMed Editora, 2001, 458p.
- 13.Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects Oxford Medical Publications. Oxford: Oxford University Press, 1992, 499p.
- 14.Hunter AGW. Brain and spinal cord. In: Stevenson, R.E., Hall, J.G., Goodman, R.M. (eds). Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press, 1983, p.109-37.
- 15.Golden JA, Chernoff GF. Multiple site of anterior neural tube closure in humans: evidence from anterior neural tube defects (anencephaly). Pediatrics 1995;95:506-10.
- 16.Larsen WJ. Human Embryology. 2nd ed. New York: Churchill Lurngstone, 1997, 512p.
- 17.Moore KL, Persaud TV, Shiota K. Atlas Colorido de Embriología Clínica. 2<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, 284p.
- 18.Fitzgerald MJT. Embriología Humana. São Paulo: Harper & Row do Brasil, 1980, 197p.
- 19.Jacob AA, Kates CE, Vieira JGH, Farah LMS, Brunoni D. Padronização das concentrações de esteróides no líquido amniótico: II Testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona e cortisol. Arq Bras Endocrinol Metabol 1988;32:2-5.
- 20.Duplessis T. Embriología: Cuadernos Práticos. Barcelona: Editora Barcelona, 1970, 144p.
- 21.Crossman AR, Neary D. Neuroanatomia. 2<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, 189p.
- 22.Muller F, O'rahilly R. Development of Anencephaly and its Variants. Am J Anat 1991;190:193-218.
- 23.Mckeown T, Record RG. Malformations in a population observed for five years after birth. In: Wolstenholme GEW, O'Connor CM (eds). Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations. Boston: Little Brown, 1961, p.2-16.
- 24.Nitrini R, Bacheschi LA. A Neurologia que todo Médico deve saber. 2<sup>a</sup> edição. São Paulo: Atheneu, 2003, 418p.
- 25.Vieira AR, Taucher S. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para um efeito maior em espina bífida que anencefalia. Rev Med Chile 2005;133:62-70.
- 26.Nurminen T, Rantala K, Kurppa K, Holmberg PC. Agricultural Work during Pregnancy and Selected Structural Malformations in Finland. Epidemiology Resources Inc 1995;6:23-30.
- 27.Tambosi EF. Estratégias de desenvolvimento concernentes com a relação sociedade e natureza: um estudo de caso (Dissertação). Florianópolis: UFSC, 1997, 107p.
- 28.Nazer JH, Aravena TC, Cifuentes LO. Malformaciones congénitas em Chile. Um problema emergente (período 1995 - 1999). Rev Med Chile 2001;129:895-904.
- 29.Rojas A, Ojeda MA, Barraza X. Malformaciones congénitas y exposición a pesticidas. Rev Med Chile 2000;128:399-404.
- 30.Beckman DA, Brent RL. Mechanisms of teratogenesis. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1984;24:483-500.
- 31.Pita GR. Ácido Fólico y Vitamina B12 en la nutrición humana. Revista Cuba Aliment Nutri 1998;12:107-19.