



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
DOUTORADO EM NEUROLOGIA

RENATO MANGANELLI SALOMÃO

**ESTUDO DA LETALIDADE E SUAS CAUSAS EM PACIENTES COM
MIELOMENINGOCELE APÓS A ALTA HOSPITALAR EM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO**

RIO DE JANEIRO
2015

RENATO MANGANELLI SALOMÃO

**ESTUDO DA LETALIDADE E SUAS CAUSAS EM PACIENTES COM
MIELOMENINGOCELE APÓS A ALTA HOSPITALAR EM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves
Leon

Coorientadores: Prof. Dr. José Francisco
Manganelli Salomão
Prof. Dr. Carlos Alberto
Basílio de Oliveira

RIO DE JANEIRO
2015

S173 Salomão, Renato Manganelli.
Estudo da letalidade e suas causas em pacientes com mielomeningocele após a alta hospitalar em hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro / Renato Manganelli Salomão, 2015.
123 f. ; 30 cm

Orientadora: Soniza Vieira Alves Leon.

Coorientadores: José Francisco Manganelli Salomão e Carlos Alberto Basílio de Oliveira.

Tese (Doutorado em Neurologia) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

1. Epidemiologia. 2. Meningomielocle. 3. Letalidade. I. Leon, Soniza Vieira Alves. II. Salomão, José Francisco Manganelli. III. Oliveira, Carlos Alberto Basílio de. IV. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Doutorado em Neurologia. V. Título.

CDD - 614.4

RENATO MANGANELLI SALOMÃO

**ESTUDO DA LETALIDADE E SUAS CAUSAS EM PACIENTES COM
MIELOMENINGOCELE APÓS A ALTA HOSPITALAR EM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves Leon
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Cleonice Alves de Melo Bento
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. José Alberto Landeiro
Universidade Federal Fluminense - UFF

Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Vellutini Pimentel
Universidade Estácio de Sá - UNESA

DEDICATÓRIA

À minha família, pelo amor, carinho e paciência.

BREVE PREFÁCIO E AGRADECIMENTOS

Posso me considerar uma pessoa de sorte. Fui criado em uma família maravilhosa e também tenho esposa e filhos igualmente maravilhosos.

Tive a sorte de encontrar, tanto em minha vida particular como profissional, pessoas que se dispuseram a me ajudar e orientar, sem esperar qualquer tipo de compensação, para que eu pudesse superar os obstáculos que porventura me aparecessem. O mínimo que eu poderia fazer seria agradecer.

Aos meus pais, Dalila e José, minha esposa, Rosa, filhos, Júlia e Pedro.

À Prof^a. Soniza Vieira Alves-Leon, minha orientadora, pelo incentivo impar, dedicação e por ter conseguido “tirar leite de pedra” para que esta tese alcançasse os objetivos propostos.

Ao Prof. Dr. José Francisco Manganelli Salomão, meu irmão e coorientador, que, além do imensurável estímulo, quase foi um algoz nas exigências de perfeição.

À Prof^a. Regina Maria Papais Alvarenga, por ter acreditado em meu potencial e, porque não dizer, acreditado em mim. Por representar um exemplo de dedicação profissional. Algo raro em nossos padrões educacionais.

À Prof^a. Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos, por suas críticas sempre construtivas, incentivos e orientações.

Ao Prof. Luiz Claudio Thuler pelas sempre bem-vindas orientações e ajudas.

Ao Prof. Carlos Alberto Basílio de Oliveira pelo incentivo.

À Prof^a. Cleonice Alves de Melo Bento, pelas orientações.

Ao Prof. Antônio Carlos Garrido Iglesias, pelo incansável incentivo.

À Prof^a. Célia Regina de Oliveira Garritano pelo incentivo e ajuda na pesquisa junto aos dados do SINASC.

À Prof^a. Maria Lúcia Elias Pires e Prof. Pietro Novellino, pelo constante estímulo.

Aos amigos e colegas das Clínicas Cirúrgicas da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO: José Carlos Perri Alvarez, Maristela Cavedagne, Célio Cortinhas Filho, Ricardo Antonio Correia Lima, Carlos Fernandes Baptista, Fernando Athayde Madureira, Fátima Bernardo, Antonio Felipe Santa Maria Aures, Flávio

Rezende, Flávio Malcher, Pedro Eder Portari Filho, Andrea Povedano, Agostinho Manoel Ascenção, Rossano Kepler Fiorelli, José Fernando Guedes.

Aos bons amigos que fiz no decorrer do curso de doutorado: Hércio Alvarenga Filho, Heleine Norman Clemente, Deborah Santos Sales, Luiz Felipe e o sempre incansável e eficiente Luiz Eduardo Veiga.

Aos amigos e colegas do Hospital Federal Cardoso Fontes: Antônio Marcílio Neves, Carlos Saraiva e Marcelo Bravo.

À todos aqueles que ajudaram a minha formação profissional: os professores Ernesto Falcão Leal, Ney Ribeiro Azevedo e Carlos Solano Torres, na Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO e os Drs. Nelson de Barros Medina Coeli, Ary Pires de Souza, Fernando Ferreira Seabra Vieira, Rui Haddad, Alfredo H. Guarischi no Hospital Cardoso Fontes, que me ensinaram medicina, a arte da ética e do bom senso e respeito pelos pacientes.

Aos professores: Lúcio Villanova Galvão, José Henrique Belfort Galvão, Carlos Thamez, Jacques Houli e Ronaldo Luiz Gazzola, que muito me guiaram no caminho da medicina. O inexorável me impede de agradecê-los pessoalmente.

Aos funcionários do arquivo médico do Instituto Fernandes Figueira, em especial o Sr. Jorge e a Sra. Fátima, que não mediram esforços na busca dos prontuários médicos, sempre eficientes e cordiais.

À Professora Flávia Tesser, amiga e sobrinha, pela revisão gramatical.

Por fim, a todos que ajudaram e incentivaram e que, por falha minha, acabei por omiti-los.

Poderia agradecer à todos. Mas, Deus, em sua infinita sabedoria, me ensinou que não posso fazer isso. Posso até agradecer pelos incentivos, ajudas, carinho e ensinamentos. Mas, me considero incapaz de agradecer por um dos maiores bens que recebi neste período: a Amizade de todos. Não existem palavras para tal.

Mesmo assim, vou tentar: muito obrigado e que Deus os abençoe.

À Deus, por ter me proporcionado a amizade e o convívio de todas estas pessoas, me fazendo, assim, uma pessoa feliz e de sorte.

RESUMO

Introdução: A mielomeningocele (MMC) é a malformação congênita mais comum do sistema nervoso central. Apesar do tratamento cirúrgico, um número significativo de crianças rumam ao óbito, em diversas fases da vida. **OBJETIVOS:** Estudar os coeficientes de letalidade da mielomeningocele, após a alta hospitalar, em um hospital de referência da Cidade do Rio de Janeiro. Também foram estudados os principais fatores que contribuíram para os óbitos e o impacto da fortificação obrigatória das farinhas com ácido fólico para a redução da letalidade. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, onde foram analisados os prontuários de 383 recém nascidos vivos no Instituto Nacional de Saúde da Mulher Criança e Adolescente Fernandes Figueira (IFF), Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz), onde selecionamos os casos de óbitos ocorridos após a alta hospitalar. **Resultados:** Encontramos 23 casos de mortes após a alta hospitalar, representando frequência de 6%. A maioria das mortes (86,9%) ocorreu antes das crianças completarem 5 anos de vida. As causas mais comuns de óbitos foram as infecções do sistema nervoso central (34,7%); as infecções urinárias e respiratórias, com igual frequência de 21,7%. A malformação de Chiari II foi a terceira causa que mais contribuiu para as mortes. Após a implementação obrigatória de ácido fólico às farinhas, ocorreu significativa redução do número de mortes após a alta hospitalar ($p < 0,05$), embora a prevalência de MMC, no Instituto Fernandes Figueira, não tenha apresentado redução significativa. **Conclusões:** O uso do ácido fólico reduziu a letalidade tardia na MMC, no Instituto Fernandes Figueira; as infecções do sistema nervoso central (meningite, ventriculite) foram as principais causas de óbitos nos doentes com MMC, seguidas das infecções dos tratos respiratório e urinário. A malformação de Chiari II, teve importante papel na letalidade encontrada.

Palavras-chave: Epidemiologia. Mielomeningocele. Letalidade.

ABSTRACT

Introduction: Myelomeningocele (MMC) is the most common congenital malformation of the central nervous system. Despite the surgical treatment, a significant number of children are at risk of life threatening complications and death in different phases of life. **OBJECTIVE:** To study the myelomeningocele letality rates after hospital discharge, at a referral hospital in the City of Rio de Janeiro. The main factors that contributed to the deaths and the impact of mandatory fortification of flour with folic acid to reduce mortality were also studied. **Methods:** A descriptive, retrospective study of the medical records of 383 newborns treated at National Institute of Women, Children and Adolescents Health Fernandes Figueira (IFF), Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil was done. Among those, we selected the cases discharged after initial treatment. **Results:** We found 23 cases of deaths after hospital discharge, representing frequency of 6%. Most deaths (86.9%) occurred before the children were 5 year-old. The most common causes of death were infections of the central nervous system (34.7%); urinary and respiratory infections, with equal frequency of 21.7%. The Chiari II malformation was the third cause that contributed to the deaths. In the group studied after the mandatory fortification of flours with folic acid, a significant reduction in the number of deaths after hospital discharge ($p < 0.05$) was found. However the prevalence of MMC at IFF, did not experience any statistically significant reduction. **Conclusions:** The use of folic acid decreased late mortality of the MMC cases at IFF; central nervous system infections the (meningitis, ventriculitis) were the main causes of death in patients with MMC, followed by infections of the respiratory and urinary tracts. The Chiari II malformation, had important role in the observed mortality.

Keywords: Epidemiology. Myelomeningocele. Letality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Visão lateral da medula espinhal, apresentando 2 tipos de DFTNs	19
Quadro 1	Classificação dos disrafismos espinhais (TORTORI-DONATI; ROSSI; CAMA, 2000)	20
Quadro 2	Classificação baseada em critérios clínicos e neurorradiológicos, incluindo grupo relativo aos disrafismos espinhais complexos (ROSSI et al., 2004b)	21
Quadro 3	Classificação dos defeitos do tubo neural, de acordo com Kanekar (KANEKAR; KANEDA; SHIVELY, 2011)	22
Figura 2	Processos de neurulação primária e secundária, com suas fases. Copiado de Lowery e Sive (2004), com permissão (ANEXO A)	26
Figura 3	Escultura olmeca apresentando indivíduo com deformidade da coluna vertebral e posição paraplégica. Cortesia do Sr. Fernando Martínez	29
Figuras 4A, 4B e 4C	4A - “Fauno Dançante”, na “Casa del Fauno”, Pompéia, Itália, Observar a presença de “cauda”, que poderia ser sinal de disrafismo espinhal e deformidade dos pés. 4B - Criança com “cauda” e 4C - deformidade dos pés (Fotos: cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)	30
Figura 5	Ultrassonografia fetal (pré-natal), apresentando o “sinal do limão” e ventriculomegalia (Cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)	48
Figura 6	MMC de região lombossacra, apresentando estigma cutâneo associado (hipertricose sacral) (Cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)	50
Figura 7	Detalhe de ato operatório, onde se observa raízes nervosas (RN) emergindo anteriormente ao placódio neural (PN) (Cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)	54
Gráfico 1	Frequências anuais de MMC no IFF, em relação ao gênero, no período de 1990 até 2013	61
Gráfico 2	Comparativo entre as frequências de MMC no IFF nos períodos pré-fortificação (1994 - 2005) e após a adição obrigatória de AF às farinhas (2006 - 2013)	62
Gráfico 3	Comparativo das frequências de MMC no Brasil (PrevBR), no estado do Rio de Janeiro (PrevRJ) e Instituto Fernandes Figueira (PrevIFF). A área demarcada corresponde ao período de transição na implantação da fortificação obrigatória das farinhas com AF	64

Gráfico 4	Valores relativos a letalidade dos RNV nascidos antes e após a fortificação obrigatória, conforme o demonstrado na tabela 8	66
Gráfico 5	Índices anuais de letalidade em pacientes com MMC	68
Gráfico 6	Distribuição dos óbitos por faixas etárias	68
Gráfico 7	Complicações decorrentes dos procedimentos	73
Gráfico 8	Morbidades resultantes da doença	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência anual da Mielomeningocele (MMC) no IFF, em relação ao período compreendido entre janeiro de 1994 e dezembro de 2013 (RNV: recém nascidos vivos)	57
Tabela 2	Frequências dos gêneros dos RNV no IFF, 1994 - 2013	58
Tabela 3	Frequência (Freq) da MMC em crianças dos gêneros feminino (MMCF) e masculino (MMCM) em relação aos recém-natos vivos femininos (RNVF) e masculinos (RNVM) nascidos no IFF, entre os anos de 1994 e 2013	59
Tabela 4	Distribuição dos 383 casos de MMC, e suas frequências, em relação ao sexo.....	60
Tabela 5	Número de nascidos vivos (NV) no IFF, casos de MMC e as frequências anuais a partir de 1994 até 2013	62
Tabela 6	Frequências de MMC no Brasil (FreqBR), no Estado do Rio de Janeiro (FreqRJ) e IFF (FreqIFF), em relação ao número de RNV	63
Tabela 7	Óbitos ocorridos após a alta hospitalar, em crianças nascidas nos anos anteriores (área clara) e após fortificação obrigatória (área escurecida)	65
Tabela 8	Coeficientes de letalidade em relação aos períodos de pré e pós-fortificação	66
Tabela 9	Taxas anuais de letalidade por MMC no IFF	67
Tabela 10	Registros dos casos analisados considerando as variáveis data de nascimento, data e idade no óbito	69
Tabela 11	Frequência (f) da mortalidade por gênero e faixas etárias	69
Tabela 12	Distribuição dos óbitos em relação ao sexo e etnia	70
Tabela 13	Localização do defeito quanto ao gênero e cor	71
Tabela 14	Complicações inerentes aos atos operatórios	73
Tabela 15	Causas de morte e coadjuvantes	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C - Antes de Cristo
AF - Ácido Fólico
AFP - Alfa-fetoproteína
AV - Ácido Valpróico
BMP4 - Proteína Óssea Morfogenética-4
CBZ - Carbamazepina
d.C - Depois de Cristo
DFTNs - Defeitos do Tubo Neural
DM - Diabetes Mellitus
DVE - Derivação Ventricular Externa
DVP - Derivação Ventriculoperitoneal
EBO - Espinha Bífida Oculta
ECLAMC - Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas
EO - Estresse Oxidativo
E.U.A. - Estados Unidos da América
Fem - Feminino
FGF - Fator de Crescimento do Fibroblasto
Freq - Frequência
IFF - Instituto Fernandes Figueira
IMC - Índice de Massa Corporal
LCR - Líquido Cefalorraquiano
Masc - Masculino
MCII - Malformação de Chiari do tipo II
MMC - Mielomeningocele
MTFHR - Metilenotetrahidrofolato redutase
MTRR - Metionina sintetase redutase
MTX - Metotrexato
NV - Nascidos Vivos
RNV - Recém-Nascidos Vivos
RNVF - Recém-Nascidos Vivos Femininos
RNVM - Recém-Nascidos Vivos Masculinos
Shh - Sonic Hedgehog

SINASC - Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos

SNC - Sistema Nervoso Central

SNPs - Polimorfismos de Nucleotídeos Único

TN - Tubo Neural

USG - Ultrassonografia Gestacional

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	17
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	17
3	REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1	DEFINIÇÃO	18
3.2	NOÇÕES DA EMBRIOLOGIA DO TUBO NEURAL	22
3.3	ASPECTOS ARQUEOPATOLÓGICOS E HISTÓRICOS	28
3.4	EPIDEMIOLOGIA	31
3.5	ETIOLOGIA, PREVENÇÃO E FATORES DE RISCO	32
3.5.1	Deficiência de ácido fólico e Vitamina B12	32
3.5.2	Fatores genéticos	35
3.5.3	Ácido retinoico	37
3.5.4	Diabetes e obesidade maternos	37
3.5.5	Fatores geográficos, étnicos	39
3.5.6	Hábitos de vida	40
3.5.7	Medicamentos e substâncias tóxicas	42
3.5.8	Fatores nutricionais	44
3.5.9	Hipertermia	45
3.5.10	Ocupação dos pais e exposição a teratógenos	45
3.5.11	Fatores socioeconômicos	47
3.6	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	48
3.7	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	49
3.8	TRATAMENTO	52
3.8.1	A técnica operatória de cirurgia pós-natal	53
4	MÉTODOS	55
4.1	DESENHO DO ESTUDO	55
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS DADOS ANALISADOS	55
4.3	REGISTRO DAS VARIÁVEIS	56
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
5	RESULTADOS	57

6	DISCUSSÃO	76
7	CONCLUSÕES	84
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	85
	REFERÊNCIAS	86
	ANEXO A - Autorização de uso da figura de Lowery e Sive (2004)	115
	ANEXO B - Aprovação do CEP-HUGG	116
	ANEXO C - Autorização do Instituto Fernandes Figueira (IFF)	123

1 INTRODUÇÃO

O tubo neural (TN) pode ser a origem de diversas malformações do sistema nervoso, incluindo todas as anomalias congênitas que envolvem falhas no seu fechamento e que podem ocorrer desde o encéfalo até a região lombossacra. Os defeitos do fechamento do tubo neural (DFTNs) estão listados entre as malformações congênitas mais frequentes do sistema nervoso e, dentre elas, está compreendida a mielomeningocele (MMC), a qual é a forma mais grave compatível com a vida, em que a medula espinhal e meninges se exteriorizam através de defeito na coluna vertebral. Estas malformações podem ser identificadas ainda na vida intrauterina através de ultrassonografia, sendo evidentes por ocasião do nascimento. Em raras ocasiões, podem passar despercebidas e diagnosticadas somente em fases mais avançadas da vida.

A etiologia destes defeitos é multifatorial, compreendendo causas genéticas, ambientais e geográficas, socioeconômicas e dietéticas, além da exposição a agentes teratogênicos, uso de determinados medicamentos e drogas, além daquelas relacionadas à saúde materna que possam prejudicar a formação do tubo neural (BASSUK; KIBAR, 2009).

Os DFTNs são as segundas anomalias congênitas incapacitantes mais frequentes e graves. São decorrentes de falhas entre o 21º e 28º dias após a fecundação (BLENCOWE et al., 2010). A sua prevalência global situa-se em torno de 1/1000 nascimentos vivos, variando entre 0,78 e 12/1000 nascimentos, dependendo da região analisada (AU; ASHLEY-KOCH; NORTHRUP, 2010; ALFARRA; ALFARRA; SADIQ, 2011).

Acerca da frequência destes defeitos, é interessante notar que a expressão “prevalência de nascimentos”, representada pelo número de recém natos vivos ou mortos, divididos pelo número total de nascimentos no mesmo período de tempo, foi abandonada em detrimento do termo “prevalência total”, após a popularização dos métodos diagnósticos pré-natais de anomalias congênitas e, também, a permissão para interrupção eletiva da gravidez, em alguns países, em casos de malformações congênitas. Desta forma, a “prevalência total” pode ser definida como a adição dos abortamentos à “prevalência de nascimentos” (MASTROIACOVO; LEONCINI, 2011).

A mielomeningocele, também chamada de espinha bífida aberta ou espinha bífida cística, é um defeito congênito que se caracteriza por herniação cística da

medula espinhal e líquido cefalorraquiano (LCR) através de uma falha óssea que pode ocorrer em qualquer segmento da coluna vertebral. Na MMC, a ausência de revestimento protetor (meníngeo, músculo aponeurótico, celular subcutâneo, derme e epiderme), permite que o tecido neural exposto sofra destruição gradativa pelos efeitos deletérios do líquido amniótico sobre a placa neural, como toxicidade química, alterações osmóticas e trauma mecânico (MILLICOVSKY; LAZAR, 1995; CORREIA-PINTO et al., 2002; ADZICK, 2010; AGOPIAN et al., 2011). Estudos realizados em fetos de camundongos com MMC espontânea, com o auxílio da microscopia eletrônica, mostram que os maiores danos ao tecido neural exposto ocorrem na fase gestacional tardia e são representados por necrose celular, erosão e rompimento tecidual e, também, perda do tecido da medula espinhal no interior da lesão (STIEFEL; MEULI, 2007).

Doentes com MMC, localizada nas regiões torácica inferior e lombossacra, geralmente apresentam disfunções motoras e sensoriais dos membros inferiores, de graus variados, habitualmente associadas a alterações das funções dos esfíncteres urinários e anal (PADMANABHAN, 2006).

O tratamento é exclusivamente cirúrgico e deve ser realizado o mais precoce possível. Apesar disto, existe um percentual elevado de sequelas e complicações, como paraplegia e manifestações sintomáticas da malformação de Chiari tipo II (BOUCHARD et al., 2003; FICHTER et al., 2008).

Embora a literatura apresente uma acentuada variedade de estudos concernentes às alterações genéticas, fatores predisponentes e causais e ao tratamento, existem poucos versando sobre a evolução e letalidade da MMC.

Esta tese se insere na linha de pesquisa de Neuroepidemiologia do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), área de concentração de Neurociências.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Estabelecer o coeficiente de letalidade, após a alta hospitalar, dos pacientes diagnosticados com mielomeningocele submetidos a tratamento cirúrgico em hospital terciário de referência para gestação de alto risco.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Descrever os fatores identificados como supostamente associados a letalidade nas diferentes faixas etárias distribuídas por década de vida.
2. Identificar qual o gênero mais acometido dentre os pacientes estudados e etnias.
3. Investigar as causas de óbito mais frequentes nos pacientes com mielomeningocele.
4. Investigar o impacto do tratamento com ácido fólico na letalidade de pacientes mielomeningocele.
5. Investigar o fator de co-morbidade mais frequente na mielomeningocele.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO

A mielomeningocele é a protrusão das meninges e medula espinhal através de falha nos arcos vertebrais e está compreendida em um grupo de defeitos de formação do tubo neural, genericamente denominados de “Espinha Bífida”. Este grupo inclui diversas malformações que ocorrem entre o vigésimo primeiro e o vigésimo oitavo dia de desenvolvimento embrionário, e cujo espectro varia de simples defeitos de fechamento dos arcos posteriores, sem significado clínico (FIDAS et al., 1987) até defeitos severos, incompatíveis com a vida, que acometem o todo o sistema nervoso central (SAV, 2008). Dentre os disrafismos espinhais, a mielomeningocele é o mais frequente, representando, aproximadamente, 90% destas malformações (ROSSI et al., 2004a).

Em geral os DFTNs são divididos em 2 grupos: aqueles que ocorrem no encéfalo e os que acometem a medula espinhal. No primeiro, estão inseridos a anencefalia, encefalocele, craniorraquisquise e a iniencefalia. No outro, as doenças que acometem a coluna vertebral, a medula espinhal e a pele (MITCHELL et al., 2004). Ocasionalmente, os DFTNs podem acometer simultaneamente o encéfalo e a medula espinhal (AGOPIAN et al., 2011; MAHALIK et al., 2013)..

As classificações dos DFTNs apresentam variações de acordo com os autores. O termo disrafismo espinhal (do grego *dys* + *rhaphe*, = fusão incompleta ou fechamento defeituoso da região dorsal mediana do embrião) inclui o grupo de defeitos da linha média do embrião resultantes do mau desenvolvimento do ectoderma, mesoderma e tecidos neuroectodérmicos traduzidos por malformações da medula espinhal, coluna vertebral, músculos, aponeurose e pele. De acordo com o tipo, podem ser classificados em abertos ou fechados. Nos primeiros estão inseridas a mielomeningocele, a meningocele, a raquisquise e a mielocele. O termo “espinha bífida cística” normalmente se refere à mielomeningocele e à meningocele, de ocorrência bastante rara e é contestado por alguns autores (PANG et al., 2010). A MMC consiste na projeção do placódio neural acima da superfície da pele, resultando na protrusão das meninges e medula espinhal através de falhas nos arcos vertebrais, os quais se mantêm abertos (ROSSI et al., 2004b). Os disrafismos fechados compreenderiam falhas de fechamento dos arcos vertebrais, com ou sem

lesões císticas visíveis que não têm solução de continuidade cutânea e que, assim sendo, não se comunicam com exterior (BOTTO et al., 1999; SAV, 2008).

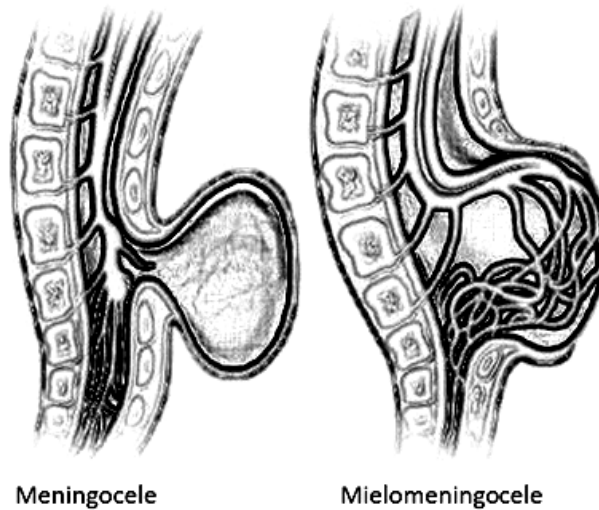


Figura 1: Visão lateral da medula espinhal, apresentando 2 tipos de DFTNs: A meningocele apresenta herniação cística das meninges, contendo líquido cefalorraquiano, através de defeito ósseo, com pele íntegra. Na MMC as meninges e/ou tecido nervoso estão expostos ao ambiente externo (modificado de BOTTO et al.,1999)

No ano de 2000, Tortori-Donati e colaboradores (TORTORI-DONATI; ROSSI; CAMA, 2000) propuseram uma classificação para os disrafismos espinhais, baseada em critérios clínicos, neurorradiológicos e patológicos (Quadro 1). Esta classificação foi aperfeiçoada, no ano de 2004, pelo mesmo grupo, apresentando, como principal modificação, a inclusão de um grupo relativo aos disrafismos espinhais complexos (ROSSI et al., 2004b) como é visto no quadro 2. Na série destes autores, a MMC representou mais de 98% dos disrafismos espinhais complexos.

<p>Disrafismos Espinhais Abertos (95%) Mielomeningocele Mielocele Hemimielomeningocele, Hemimielocele</p> <p>Disrafismos Espinhais Fechados (5%) Com uma massa subcutanea Lombossacral Lipoma com defeito dural Lipomielomeningocele Lipomielosquisis Mielocistocele terminal Meningocele Cervical Mielocistocele cervical Mielomeningocele cervical Meningocele</p> <p>Sem uma massa subcutanea Estados disrácicos simples Espinha bífida posterior Lipoma intradural e intramedular Lipoma de filum terminal Filum terminal estreito</p> <p>Medula espinhal anormalmente longa Ventrículo terminal persistente Estados disrácicos complexos Fístula dorso-entérica Cistos neuro-entéricos Malformações da divisão da medula (diastematomielia e diplomielia) Seios dérmicos Síndrome de regressão caudal Disgenesia espinhal segmentar</p>
--

Quadro 1: Classificação dos disrafismos espinhais (TORTORI-DONATI; ROSSI; CAMA, 2000)

Classificação Clínico-neurorradiológica dos disrafismos espinhais

Disrafismos Espinhais Abertos

- Mielomeningocele
- Mielocele
- Hemimielomeningocele
- Hemimielocele

Disrafismos Espinhais Fechados

Com massa subcutânea

- Lipomas com defeito dural
- Lipomielomeningocele
- Lipomielocele

Mielocistocele terminal

Meningocele

Sem massa subcutânea

Disrafismos simples

- Lipoma intradural
- Lipoma filar
- Filum terminal estreito
- Ventrículo terminal estreito
- Seio dérmico

Disrafismos complexos

- Alterações da integração da linha média notocordal
- Fistula entérica dorsal
- Cisto neuroentérico
- Diastematomelia
- Alterações da formação notocordal
- Agenesia caudal
- Disgenesia espinhal segmentar

Quadro 2: Classificação baseada em critérios clínicos e neurorradiológicos, incluindo grupo relativo aos disrafismos espinhais complexos (ROSSI et al., 2004b)

Outra classificação para os DFTNs toma como base o estágio da neurulação no qual ocorreu o defeito. Assim, as malformações seriam agrupadas em defeitos do fechamento primário, defeitos axiais primários do mesoderma e defeitos do broto caudal, conforme apresentados no quadro 3 (KANEKAR; KANEDA; SHIVELY, 2011).

<p>DEFEITOS DO FECHAMENTO PRIMÁRIO DO TUBO NEURAL</p> <ul style="list-style-type: none"> Anencefalia Craniorraquisquise Mielomeningocele <p>DEFEITOS DO MESODERMA AXIAL PRIMÁRIO</p> <ul style="list-style-type: none"> Com herniação de tecido neural Encefalocele Meningocele Defeitos fechados Defeito de divisão da medula superior <p>DEFEITOS DO BROTO CAUDAL (EMINÊNCIA CAUDAL)</p> <ul style="list-style-type: none"> Espinha bífida oculta Divisão da medula inferior Hidromielia Medula ancorada

Quadro 3: Classificação dos defeitos do tubo neural, de acordo com Kanekar (KANEKAR; KANEDA; SHIVELY, 2011)

3.2 NOÇÕES DA EMBRIOLOGIA DO TUBO NEURAL

No início do século XIX, Karl von Bauer descobriu a notocorda, após estudos de embriões de vertebrados, concluindo que as três camadas germinativas originavam diferentes órgãos. O ectoderma seria responsável pela formação da pele e do sistema nervoso (neuroectoderma), o endoderma daria origem ao revestimento dos tratos gastrointestinal e respiratório, glândulas tireoide e paratireoide, timo, fígado, pâncreas e aos sistemas digestivo e respiratório. O mesoderma formaria o tecido conjuntivo, cartilagem, ossos, musculatura estriada e lisa, coração, vasos, rins, ovários, testículos e membranas de revestimento, como pleura, pericárdio e peritônio (OPPENHEIMER, 1990).

Henry Gray (GRAY, 2000), no início do século passado, em seu clássico “Anatomy of the Human Body”, já apresentava considerações importantes em relação ao desenvolvimento do sistema nervoso: “Todo o sistema nervoso é de origem ectodérmica, e seu primeiro rudimento é visto no sulco neural, que se estende ao longo do aspecto dorsal do embrião”.

Ao final da segunda semana pós-fertilização, o embrião é um disco bilaminar constituído por células epiblasticas em sua camada superior e hipoblasticas na inferior. Ocorre, então, o aparecimento de um sulco, na superfície epiblastica, chamado de linha primitiva, o qual é o início da fase de gastrulação, onde se originarão três camadas germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderma, derivadas da invaginação do epiblasto. Na porção cranial do sulco encontra-se o nó primitivo, que contém células importantes para a organização dos eixos embrionários (GILBERT, 2000; SADLER, 2006).

O tubo neural é o precursor do sistema nervoso central, e o processo pelo qual se forma, em conjunto com a placa e pregas neurais, recebe o nome de neurulação (PYRGAKI et al., 2010).

No início da 3ª semana, o ectoderma sofre espessamento longitudinal, que formará uma estrutura denominada de placa neural. Este fenômeno, conhecido como indução neural, é decorrente da atuação de diversos fatores, em cascata, entre eles moléculas proteicas (PINHO et al., 2011). Dentre estas podem ser listadas:

- a) Fator de Crescimento do Fibroblasto (FGF) - associado à angiogênese, desenvolvimento do mesoderma e condução axonal (WILSON; EDLUND, 2001). A sua importância, no entanto, na indução neural de vertebrados tem sido questionada (PINHO et al., 2011);
- b) Sonic Hedgehog Family (Shh) - glicoproteína sintetizada pelas células do notocórdia, responsável pela indução e diferenciação das células da placa neural, pela modelação do tubo neural e segmentação embrionária em vertebrados (LIEM et al., 1995; PLACZEK, 1995);
- c) Wnt Family - a associação deste tipo de proteína com determinados receptores, e efeitos subsequentes sobre a beta-catenina, são conhecidos como via de sinalização canônica *Wnt*, que promove crescimento e proliferação celular, além de auxiliar na diferenciação celular. Acredita-se que mutações que alteram as funções de genes *Wnt*, durante o desenvolvimento embrionário, sejam responsáveis pelo aparecimento de defeitos congênitos (GILBERT, 2001);
- d) Superfamília do Fator Beta de Transformação do Crescimento (TGF- β Super Family) - superfamília de citocinas que, dentre outras funções,

atua no desenvolvimento embrionário, incluindo a diferenciação de tecidos, a morfogênese, proliferação e migração. A este grupo pertence a Proteína Óssea Morfogenética-4 (*BMP4*), que tem papel fundamental na indução neural (LIEM et al., 1995; GILBERT, 2001).

A neurulação é a resultante multifatorial da ação de forças intrínsecas e extrínsecas sobre a placa neural. Este processo ocorre de duas maneiras, chamadas de neurulação primária e secundária. Na primeira, as células em torno da placa neural são direcionadas a proliferar, invaginar e comprimir a superfície para formar uma estrutura tubular oca, que dará origem ao sistema nervoso central e a medula espinhal. Na segunda, também conhecida como neurulação secundária, o tubo neural se desenvolve a partir de células mesenquimais que formam um cordão sólido de células na cauda do embrião. Estas sofrem um processo de cavitação para formar uma estrutura tubular oca, que, unida ao tubo neural formado por neurulação primária, dará origem, nos vertebrados, a porção mais distal da medula espinhal, o cone medular (SCHOENWOLF; SMITH, 1990; TARBY TJ, 1991; GILBERT, 2000). A diferenciação da parte caudal do tubo neural não tem a intermediação da placa neural (DONKELAAR et al., 2006)

A MMC é uma decorrência de defeitos na neurulação primária que, didaticamente, pode ser dividida em quatro, fases distintas, contínuas e que se sobrepõem parcialmente: formação, moldagem, elevação e convergência da placa neural (SCHOENWOLF; SMITH, 1990; MOURY; SCHOENWOLF, 1995).

O processo tem início quando o ectoderma original se divide em três conjuntos: a) o tubo neural, posicionado internamente, que formará o cérebro e a medula espinhal; b) células epidérmicas da pele; c) células da crista neural, que darão origem aos neurônios periféricos e glia, células pigmentares da pele e outros tipos de células (GILBERT, 2000).

As células epiblasticas que não migraram através da linha primitiva, ou nó embrionário, irão constituir o ectoderma, enquanto aquelas que passam através do nó, migrando cranialmente na linha primitiva, formarão a placa precordial e o notocórdia. A partir deste ponto se inicia o processo de indução da placa neural, que é derivada do ectoderma. O sinal para o início de formação da placa neural envolve a supressão das vias de sinalização das proteínas *BMP* e *Wnt* e, como resultado, ocorrerá o aparecimento de uma região espessada, chamada de placódio,

que é mais abrangente no extremo cranial e mais estreita no sentido caudal (SCHOENWOLF, 1988; SADLER, 2005).

A segunda fase, moldagem, se inicia com a redução transversal e o prolongamento lateral e ocorre simultaneamente com a fase de flexão, criando pares de pregas neurais que se movem em direção a linha média. A flexão da placa ocorre com simetria sobre a linha média (MOURY; SCHOENWOLF, 1995).

A fase de flexão envolve, pelo menos, três eventos chaves: formação dos pontos de dobra, formação dos folhetos neurais e a flexão da placa neural. Para a sua dobradura, concorrem três pontos de dobras: dois dorsolaterais e um mediano, o qual terá extensão rostrocaudal do eixo nervoso. As dobras bilaterais darão origem a placa basal (SMITH; SCHOENWOLF, 1997).

O processo se encerra com a convergência dos folhetos para linha média, onde os folhetos neurais se fundem, deixando um estreito lume, que se tornará o tubo neural, abaixo do ectoderma subjacente. Importante papel na adesão dos folhetos é atribuído a proteínas da família das caderinas. As células da porção mais ventral formarão a crista neural (CATALA; TEILLET; LE DOUARIN, 1995; CLARKE, 2009).

A neurulação secundária representa a fase na qual o tubo neural se desenvolve a partir de células mesenquimais, que se fundem formando o cordão medular e, posteriormente, o lúmen. É a diferenciação da parte caudal do tubo neural, sem a intermediação da placa neural (DONKELAAR et al., 2006).

Este processo resultará na formação da porção mais distal da medula espinhal (SCHOENWOLF; SMITH, 1990). O fechamento do TN não ocorre de forma sincrônica e se faz do eixo anterior para o posterior (LOWERY; SIVE, 2004). A proteína *Shh*, em conjunto com proteínas do tipo *BMP* e *Wnt*, e genes do tipo *Pax3*, são os responsáveis pelo fechamento da porção dorsal do tubo neural (CATALA; TEILLET; LE DOUARIN, 1995).

As proteínas neogenina e RGMa (molécula de orientação repulsiva) regulam a polaridade celular do epitélio neural e são necessárias para o fechamento do TN (KEE et al., 2008).

A cordina, neogenina e a folestatina neurulizam o ectoderma, levando a indução de tecidos do prosencéfalo e mesencéfalo. Enquanto a indução de estruturas caudais, isto é, parte posterior do cérebro e medula espinhal, dependerá das proteínas *Wnt* e *FGF* (SADLER, 2006; BONNER et al., 2008).

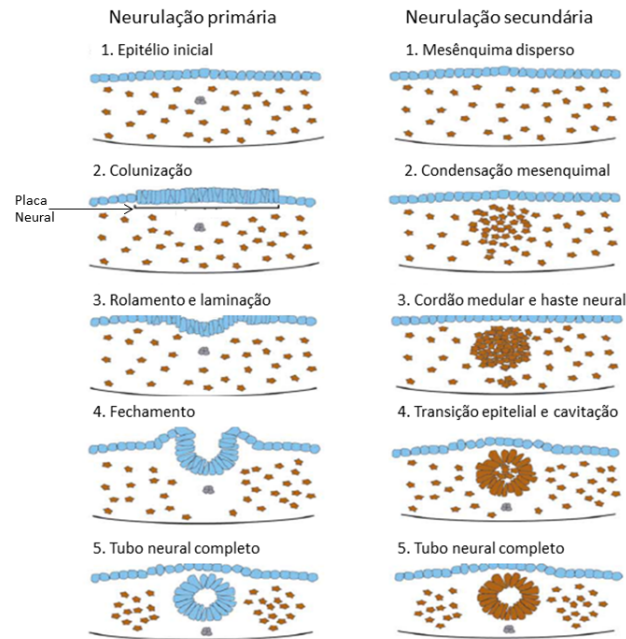


Figura 2: Processos de neurulação primária e secundária, com suas fases. Copiado de Lowery e Sive (2004), com permissão (ANEXO A)

De acordo com a teoria tradicional, proposta por Huettner em 1949, conforme nos informa Gilbert (GILBERT, 2001), o fechamento do tubo neural iniciaria no nível da futura vesícula rombencefálica, progredindo como um “zíper” em sentidos rostral e caudal. As extremidades do tubo neural, chamadas neuroporos, seriam as últimas a fechar e aí se desenvolveriam os DFTN (GILBERT, 2001). Este modelo tem sido contestado e diversas ondas de oclusão, com múltiplos neuroporos têm sido propostas, o que explicaria a existência de malformações múltiplas e defeitos distantes dos neuroporos classicamente descritos (VAN ALLEN et al., 1993). Análises de embriões humanos, realizadas por Natakusu e colaboradres (NAKATSU; UWABE; SHIOTA, 2000), confirmaram o fechamento do tubo neural em múltiplos sítios, mas os locais seriam diferentes de outros mamíferos: a) na futura região cervical; b) no limite entre o mesencéfalo e o rombencéfalo e; c) final rostral do sulco neural. Estas observações foram confirmadas, mais recentemente, pelo estudo de embriões humanos associado a ressonância nuclear magnética (SHIOTA, 2008). O ácido retinoico parece desempenhar importante função na organização do eixo craniocaudal, através da regulação de genes *homeobox* (*HOX*) (SADLER, 2006).

Após as dobras do tubo neural se fundirem, as extremidades rostral e caudal, que correspondem aos neuroporos anterior e posterior, permanecem abertas. Estes são responsáveis pela comunicação do TN com a cavidade amniótica. O fechamento do neuroporo anterior ocorre em torno do 24º-25º dia após a fecundação, enquanto o do posterior se dá por volta do 26º-27º dia (DIAS, 2001; SADLER, 2006).

Quando a neurulação estiver completa, a partir da quarta semana de vida embrionária, o sistema nervoso central estará representado por uma estrutura tubular estreita em sua porção caudal, a medula espinhal, e por uma porção cefálica mais ampla, caracterizada por dilatações chamadas de vesículas cerebrais. Estas, inicialmente, em número de três, representam os cérebros anterior, médio e posterior, respectivamente prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo (DIAS, 2001; GILBERT, 2001; SADLER, 2006).

No momento em que a extremidade posterior do tubo neural se fecha, protuberâncias secundárias (vesículas ópticas) se estendem lateralmente a partir de cada lado do prosencéfalo em desenvolvimento. Este se subdivide em telencéfalo, anterior, e em diencéfalo, mais caudal. O telencéfalo formará os hemisférios cerebrais, e o diencéfalo irá formar as regiões talâmicas do cérebro e o hipotálamo. O mesencéfalo não se subdivide, e seu lúmen se transforma no aqueduto cerebral. O rombencéfalo se subdivide em mielencéfalo, posteriormente, e metencéfalo, mais anteriormente. O mielencéfalo formará o bulbo e medula oblonga, enquanto o metencéfalo dará origem a ponte e ao cerebelo (GRAY, 2000; GILBERT, 2000; SADLER, 2006).

A partir do teto do tubo neural, surge uma população de células, que dará origem às células da crista neural. Destas, se derivarão os melanócitos, sistema nervoso periférico e autônomo, gânglios espinhais, aracnoide, meninges, dura-máter e células de Schwann (BAKER, 2005). Os únicos elementos do sistema nervoso periférico produzidos pelo TN são os axônios dos moto neurônios (CATALA, 2008).

Logo após a neurulação, o tubo neural apresentará duas partes, uma dorsal (placa alar) e outra ventral (placa basal), separadas pelo sulco limitante. Destas, se originarão, respectivamente, os neurônios aferentes e os neurônios eferentes (DIAS, 2001). As células da crista neural são exclusivas dos vertebrados, e a sua especificação depende de um grupo específico de genes, como os das famílias *Pax*, *Msx* e *Zic* (DUBAND, 2010).

3.3 ASPECTOS ARQUEOPATOLÓGICOS E HISTÓRICOS

Estudos realizados em esqueletos com mais de 12000 anos, encontrados em sítios arqueológicos no Marrocos, revelaram a presença de espinha bífida oculta (EBO) em número significativo, não revelando, no entanto, qual a incidência encontrada (SALUJA, 1988).

Análises de 700 múmias sul americanas, com mais de 8000 anos, encontraram prevalência superior a 70% de EBO. Entretanto, outros tipos de DFTNs não foram observados (GERSZTEN; GERSZTEN; ALLISON, 2001). Estudos realizados em esqueletos da era pré-hispânica, em uma ilha do arquipélago das Canárias, revelaram prevalência bastante inferior (28,57%) (MAS-PASCUAL et al., [s.d.]).

Atribui-se a Ctesias, médico grego da corte do rei persa Artaxerxes Mnemon, o primeiro relato de nascimento de criança com anencefalia, no ano de 426 a.C. (CHARON, 2005).

Os DFTNs não eram desconhecidos de Hipócrates (460 - 370 a.C) e do filósofo Aristóteles (384 - 322 a.C) que relataram casos de mielomeningocele e hidrocefalia em recém nascidos (STONE; FIEGGEN, 2006; WATSON, 2009). Não são citadas, no entanto, quais as condutas utilizadas, provavelmente devido a prática do infanticídio em crianças malformadas.

Evidências de anencefalia foram encontradas em esqueleto de criança achado em sítio arqueológico egípcio, datado entre 31 a.C e 303 d.C. (DUDAR, 2010; MATHEWS, 2008).

Boano e colaboradores (2009) relatam o caso raro, provavelmente o primeiro, da descoberta de meningocele, em múmia de criança egípcia, da XI dinastia (2100-1955 a.C.), falecida com cerca de 6 meses de vida e que, embora não tivesse sido tratada por processos de embalsamento, apresentava quase todos os tecidos moles preservados. O defeito, localizado na região lombossacra, foi estudado através de tomografia computadorizada e análise histológica.

Os achados paleopatológicos que possam remeter ao diagnóstico de certeza de MMC são de difícil comprovação, uma vez que dependem da conjunção de algumas anomalias, como: alterações vertebrais segmentares, escoliose, atrofia de membros, hidrocefalia, alargamento dos bordos do canal espinhal, dentre outros. Isto, na grande maioria das vezes, é impossível (KUMAR; TUBBS, 2011).

Hipóteses de que algumas esculturas e desenhos da civilização olmeca (1500 - 400 a.C.) seriam representações de indivíduos com variados defeitos congênitos, como síndrome de Down ou defeitos do tubo neural, pois algumas esculturas lembrariam encefalocele, são apresentadas por Murdy (MURDY, 1981). No entanto, baseado em aspectos antropomórficos e fenotípicos, Pueschel (PUESCHEL, 1998) tem opinião oposta, sugerindo que os objetos seriam apenas frutos da expressão religiosa daquele povo.

A análise de figuras em terracota, de algumas civilizações mesoamericanas compreendidas entre 200 a.C. e 1500 d.C., levou a observação que muitas lembram crianças com posições paraplégicas e cifoses lombar típicas, levando a suspeição de mielomeningocele crônica (GOODRICH; PONCE DE LEON, 2010).

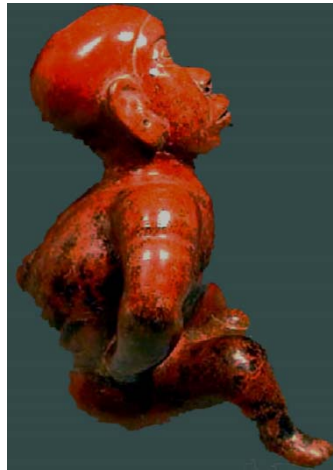


Figura 3: Escultura olmeca apresentando indivíduo com deformidade da coluna vertebral e posição paraplégica. Cortesia do Sr. Fernando Martínez

A primeira descrição de espinha bífida e primeira tentativa de tratamento cirúrgico (ligadura na base do saco) foi realizada pelo médico holandês Peter Van Forest, em 1610, em uma criança de 2 anos com anomalia na região cervical, de acordo com Goodrich (GOODRICH, 2008).

Nicholas Tulp, médico holandês retratado por Rembrandt na tela “Lição de Anatomia do Dr. Tulp”, apresentou os primeiros exemplos ilustrados de disrafismos espinhais, em 1641, descrevendo 6 casos, sendo um de mielomeningocele lombar em uma criança. O tratamento realizado foi a dissecação e ligadura do pedículo. Coube a este autor tanto a criação do termo “Espinha Bífida”, como a observação,

durante a necropsia do paciente, da presença de elementos neurais que passavam para dentro do saco através do pedículo (FURUKAWA, 1987; KOEHLER, 1996).

Devido a elevada mortalidade pós-operatória, os tratamentos cirúrgicos para a MMC foram substituídos por técnicas mais conservadoras, como punções, compressões e instilações de substâncias esclerosantes (MCCLUGAGE et al., 2012).

À von Recklinhausen são atribuídos estudos mais precisos sobre a espinha bífida (EB), postulando que o líquido presente na lesão era proveniente do espaço subaracnóideo; que a hidrocefalia nem sempre estava associada com a EB, além de detalhada análise do neuroeixo na MMC. Também é devida a este autor a descrição da associação de deformidades e hipertricose no nível da coluna lombar e sacra (RECKLINHAUSEN, 1886). Estas últimas observações levaram Hahn e Virchow a aventarem a hipótese de que seres mitológicos, como os sátiros e os faunos (Figura 4 A) seriam, na realidade, indivíduos com disrafismos espinhais, de acordo com Brand (BRAND, 2011).



4 A



4 B



4 C

Figuras: 4A - “Fauno Dançante”, na “Casa del Fauno”, Pompéia, Itália, Observar a presença de “cauda”, que poderia ser sinal de disrafismo espinhal e deformidade dos pés. 4B - Criança com “cauda” e 4C - deformidade dos pés (Fotos: cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)

Na década final do século XIX, o advento das técnicas de assepsia permitiu que as complicações pós-operatórias mais frequentes, como as decorrentes de infecções, diminuíssem significativamente, permitindo que fossem retomados os tratamentos cirúrgicos, baseados em excisão do saco, reposição dos elementos neurais para o canal medular, acrescidos de novas técnicas e modalidades de

fechamento do defeito utilizando retalhos musculares e cutâneos, como as propostas por H. Marcy, E.H. Bradford e C. Bayer, de acordo com as informações de Goodrich (GOODRICH, 2008) e McClugage (MCCLUGAGE et al., 2012).

Ao final da segunda década do século passado, C.H. Frazier propôs a inclusão de fechamentos em multicamadas da pia e dura-máter, músculos, fáscias e pele, conforme McClugage (2012).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologicamente, a mielomeningocele, como todos os DFTNs em geral, apresenta prevalência variada dependente de fatores étnicos, raciais, nutricionais e geográficos. Nos E.U.A. (Estados Unidos da América) afeta de 0,3 - 0,5/1000 nascimentos, enquanto na União Europeia é responsável por 4500 defeitos congênitos por ano, sendo que, no Reino Unido e Irlanda ocorre entre 10 e 15/10.000 nascimentos (BUSBY et al., 2005; WILLIAMS et al., 2005; BOULET et al., 2008). No Brasil, estudos recentes, acusam uma prevalência em torno de 1,4/10.000 nascimentos, de acordo com pesquisas associadas ao Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas - ECLAMC (LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA; ORIOLI, 2010; ORIOLI et al., 2011). Um estudo, baseado em dados obtidos no SINASC (Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos) do Ministério da Saúde, revela uma prevalência anual de MMC no Brasil, em 2010, de 1,5/10.000 nascimentos vivos (SCHULER-FACCINI et al., 2014).

A MMC é discretamente mais prevalente em crianças do sexo feminino (DEAK et al., 2008).

Cerca de 14% das crianças nascidas com MMC não alcançam a idade de 5 anos, podendo a mortalidade alcançar 35% se houver disfunção do tronco encefálico (OAKESHOTT; HUNT, 2003).

3.5 ETIOLOGIA, PREVENÇÃO E FATORES DE RISCO

Supõe-se que a MMC, assim como a maioria dos DFTNs, seja uma resultante de múltiplos fatores. Esta malformação, que pode se manifestar de forma isolada, na maioria das vezes, também pode se apresentar como fazendo parte de outros processos sindrômicos. Embora o agente causal definitivo ainda não tenha sido encontrado, fatores nutricionais, genéticos, ambientais, doenças maternas, exposição fetal a certos tipos de drogas e substâncias teratogênicas, além de anormalidades cromossômicas, são apontados como de grande importância em sua gênese (KENNEDY et al., 1998).

3.5.1 Deficiência de ácido fólico e Vitamina B12

O ácido fólico (AF) é uma forma sintética e hidrossolúvel da vitamina B9. É encontrada nos alimentos, principalmente hortaliças, frutas, carne bovina, e feijão, sob a forma de folato, que, ao contrário de sua forma sintética, não é absorvida facilmente pelo organismo (FONSECA et al., 2003). Esta vitamina é necessária para a formação das purinas e pirimidinas que participarão da síntese do ácido desoxirribonucleico (ADN) e do ácido ribonucleico (ARN). A sua deficiência permite o acúmulo de substâncias potencialmente neurotóxicas, como a homocisteína intracelular, que podem reduzir a proliferação celular e induzir a quebra do ADN, apoptose e impedir o ciclo celular (COURTEMANCHE et al., 2004).

A relação entre a deficiência de ácido fólico e DFTNs foi aventada, pela primeira vez, em 1963, por pesquisadores ingleses que estudavam as causas de placenta prévia e encontraram, em 248 conceptos, um número significativo (4,5%) de malformações, sendo três representadas por anencefalia (HIBBARD; HIBBARD, 1963).

Um estudo, realizado na Inglaterra em 1976, utilizando um grupo controle, apontou uma maior prevalência de DFTNs em mulheres com deficiências vitamínicas, inclusive de ácido fólico, sugerindo a importância destes em defeitos congênitos do sistema nervoso central (SMITHELLS; SHEPPARD; SCHORAH, 1976).

Posteriormente, pesquisas realizadas nas décadas de 1980 e 1990, através de estudos de coorte realizados com amplos grupos de mulheres que haviam gerado conceptos com DFTNs, demonstraram baixa incidência das malformações naquelas que haviam recebido suplementação com AF durante a nova gestação, quando comparadas às que não receberam a suplementação (SMITHELLS et al., 1983). Estudos duplo-cegos randomizados e com grupos controles, demonstraram a importância do AF, na prevenção e na recorrência de nascimentos de crianças com DFTNs (LAURENCE et al., 1981; MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP, 1992).

Um estudo randomizado, no ano de 1992, realizado com mulheres que pretendiam engravidar e que receberam suplementação multivitamínica periconcepcional, apresentou como resultado prevalência menor de DFTNs no grupo que fez uso de multivitamínicos, entre os quais constava o AF (CZEIZEL; DUDÁS, 1992). No mesmo ano, o governo dos EUA, através de suas agências de saúde, recomendou o uso de 0,4 mg diários de AF para a prevenção da espinha bífida e outras malformações do tubo neural (“Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects”, 1992) e, posteriormente, em 1996, foi recomendada a adição de ácido fólico para enriquecer uma variedade de produtos alimentares (“Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity-United States, 1999-2000, 2001-2002, and 2003-2004”, 2007).

No Brasil, a Resolução - RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002 (Diário Oficial da União, de 18/12/2002) implementou a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho, com ferro e ácido fólico, para reduzir o número de casos de doenças do tubo neural e espinha bífida a partir do mês de junho do ano de 2004 (“RDC_344_2002.pdf”, [s.d.]): (SCHULER-FACCINI et al., 2013). Oito anos mais tarde foi criado projeto de lei 6879/2010 que obriga a adição de ácido fólico, com os mesmos objetivos, à farinha de mandioca, devido aos hábitos alimentares das regiões norte e nordeste do Brasil (“DCD16MAR2010.pdf”, [s.d.]).

No ano de 2002 a prevalência de MMC no Brasil era de 1,81/10000 nascimentos e em 2006, dois anos após a implementação da fortificação das farinhas de trigo e milho com AF, a prevalência sofreu queda de 39% (ORIOLI et al., 2011). Quedas significativas também foram observadas outros países participantes do ECLAMC (LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA; ORIOLI, 2010).

Estudo analisando as estimativas de prevenção dos DFTNs e as estimativas de casos prevenidos em países com programas de fortificação alimentar com ácido fólico, concluiu que apenas 10% dos casos mundiais destas anomalias estão sendo prevenidos. Sugere, também, que as fortificações de farinhas sejam compulsórias e com doses elevadas de ácido fólico, o suficiente para fornecer uma média de 400 microgramas por dia. Os atuais programas de suplementação com AF seriam responsáveis pela redução global de, aproximadamente, 6600 casos anuais de MMC e anencefalia (BELL; OAKLEY, 2009).

Revisão sistemática, publicada em 2012, abrangendo períodos de pré e pós-fortificação de farinhas com ácido fólico em 9 países, demonstrou que, em todos estes, ocorreu importante redução na prevalência de DFTNs, que variou entre 15,5% e 58% (CASTILLO-LANCELOTTI; TUR; UAUY, 2012).

Pesquisas realizadas com macacos rhesus, mostraram que baixos níveis de AF inibem a formação de rosetas neurais (estruturas tipo tubo neural, obtidas de células-tronco embrionárias) e a diferenciação celular (CHEN et al., 2012).

A suplementação pré-concepcional de ácido fólico pode prevenir muitos casos de DFTNs, enquanto doses subótimas de folato materna são um fator de risco, sugerindo que o metabolismo desta vitamina possa ser um fator determinante de susceptibilidade para DTNs. Apesar da análise genética das enzimas do ciclo do ácido fólico e da quantificação de metabólitos no sangue materno, nem o mecanismo de proteção, nem a relação entre o estado do AF materno e susceptibilidade são entendidos na maioria dos casos. Variantes genéticas em anormalidades embrionárias do ciclo do ácido fólico sugerem relações causais com as DFTNs (DUNLEVY et al., 2007). Estudo de metanálise, realizado no ano seguinte, chega a conclusões semelhantes, demonstrando que, mesmo nos países onde a fortificação dos grãos e a suplementação, pré e perconcepcional, com ácido fólico são mandatórias, ainda existe uma prevalência residual importante de DFTNs (HESEKER et al., 2009).

Também existem evidências, encontradas em amplos estudos com casos-controles, de que concentrações séricas de vitamina B12 (cobalamina), abaixo dos níveis normais, em mulheres grávidas, estariam relacionados com um risco elevado de gerar conceptos com defeitos de fechamento do tubo neural (MOLLOY et al., 2009; ZHANG et al., 2009).

Estudo de caso-controle encontrou evidências de que mulheres que apenas utilizam a fortificação de alimentos e fazem uso de suplementos nutricionais com AF, não apresentam redução significativa dos riscos de MMC, ao contrário daquelas que fazem uso de dietas com alimentos ricos em AF associadas a suplementação vitamínica e alimentos fortificados (AHRENS et al., 2011).

3.5.2 Fatores genéticos

O risco de uma criança apresentar MMC é de 0,1%, aproximadamente. Mas, se houver um irmão com a doença, o risco se eleva para 2,5% para o irmão posterior. Também ocorre risco aumentado de DFTNs nos filhos das irmãs e de mulheres que têm na prole caso de MMC (BLATTER et al., 1997a; OSKOUIAN; SANSUR; SHAFFREY, 2007).

A despeito de medidas preventivas com o uso de AF na fortificação de alimentos e suplementação nos períodos antecedentes e durante a gestação, a predisposição a MMC e DFTNs também está relacionada a fatores genéticos que podem atuar, de modo negativo, na ação do ácido fólico.

Importante ação é atribuída ao gene *5-10 metilenotetrahidrofolato redutase (MTFHR)*. Este, em atividade normal auxilia a manter o *pool* de folato e metionina, evitando o acúmulo de homocisteína, a qual tem atividade neurotóxica e teratogênica (BOTTO; YANG, 2000). A deficiência de AF resulta na redução de *MTFHR* e, conseqüentemente, hiperhomocisteinemia. Por sua vez, o *MTFHR* converte o 5-metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato, a principal forma circulante de folato (HORN et al., 2008). Uma pesquisa sobre níveis sanguíneos de homocisteína, mostrou que mulheres que geraram crianças com MMC apresentaram valores 75% mais elevados do que o grupo controle, composto por mulheres que não tiveram filhos com a doença (VAN DER PUT et al., 1997).

Mulheres portadoras do genótipo *MTRR* 66GG (Metionina sintetase redutase) associado ao gene *MTFHR* 677T, variante termolábil do *MTFHR*, apresentam risco elevado de gerar conceptos com MMC (VAN DER LINDEN et al., 2006). O *MTRR* tem função importante na remetilação da homocisteína e, conseqüentemente, auxilia a redução das concentrações séricas de ácido fólico.

Ação do AF sobre genes mutantes é variável. Atuando sobre os genes *Sp* e o *Sp^{2H}*, mutações do *Pax3*, reduz de forma significativa o risco de MMC. No entanto, em outros genes mutantes, como o *Fkbp8*, *Map3k4*, *Axd* e *Grhl3*, sua ação é nula, embora os dois últimos apresentem respostas a metionina e ao inositol, respectivamente (HARRIS, 2009).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) podem alterar a resposta humana às doenças e dentro da região de codificação de genes podem alterar funções biológicas. Estudos de SNPs em genes que regulam a via de metabolismo do AF / metionina, e sua relação com a MMC, apontaram que a variante *MTHFR 667T* é mais frequente em indivíduos hispânicos, os quais apresentam maior incidência de MMC, do que em negros ou brancos nos EUA. No entanto, a mesma variante é frequente na Itália, onde a ocorrência de DFTNs é pouco frequente (BOTTO et al., 1999). Também foi demonstrado, através de um estudo populacional com 610 casos, que alterações nos genes *cistationina-β-sintase (CBS)*, *dihidrofolato redutase (DHFR)*, *timidilato sintetase (TYMS)*, e *MTHFR*, transmitidos por via materna ou paterna, conferem aumento da susceptibilidade a MMC (MARTINEZ et al., 2009).

Polimorfismos nos genes transportadores de folato *Folr1*, *Folr2* e *Folr3* parecem conferir certa susceptibilidade para a meningomielocele, em determinadas populações, como demonstrado em estudo populacional (O'BYRNE et al., 2010).

Polimorfismos em diversos genes, relacionados não só ao metabolismo do ácido fólico, como também ao metabolismo da cobalamina podem estar associados aos DFTNs (PANGILINAN et al., 2012).

Pesquisas com o gene *BRCA1*, em 268 pacientes, sugerem que a expressão diferencial deste, durante a configuração de um embrião com MMC, pode modificar a localização da lesão e ter importante impacto na morbidade e mortalidade (KING et al., 2007).

A enzima paraoxonase 1 (PON1) é responsável pela desativação de organofosfatos no sistema nervoso central. Polimorfismos do gene *PON1* parecem contribuir para a susceptibilidade de mulheres expostas a pesticidas organofosfatados originarem filhos com MMC (GONZALEZ-HERRERA et al., 2010).

3.5.3 Ácido retinoico

A vitamina A e seu metabolito ativo, chamado de ácido retinoico, está implicada diretamente no desenvolvimento embrionário, principalmente na regulação da diferenciação e padronização celular. O ácido retinoico atua na indução da diferenciação neural através do gene *NeuroM* e atua em colaboração com o *Shh* para definir a diferenciação neural (MADEN, 2006). Tanto a sua deficiência como o seu excesso podem provocar vários defeitos embrionários e, dentre estes, do desenvolvimento neural, mostrando grandes semelhanças, principalmente na espinha bífida (QUEMELO; LOURENÇO; PERES, 2007; ZHAO et al., 2008). A ingestão inadvertida, durante a gravidez, de Isotretinoína, um retinoide prescrito para o tratamento do acne cístico, pode ser um fator de risco para DFTNs e MMC (ZHAO et al., 2008). Estudos sobre a associação de genes receptores de ácido retinoico (RAR) e a MMC em seres humanos, levantaram a hipótese de que variantes genéticas destes genes podem estar associadas a um maior risco de mielomeningocele (TRAN et al., 2011).

3.5.4 Diabetes e obesidade maternos

A obesidade e o diabetes mellitus (DM) maternos são fatores que contribuem para o aparecimento de DFTNs.

De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) sobrepeso e obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que podem prejudicar a saúde. O Índice de massa corporal (IMC) é usado para classificar sobrepeso e obesidade em adultos. É calculado dividindo-se o peso da pessoa em quilos, pelo quadrado da sua altura em metros (kg/m^2). Desta forma, um IMC igual ou maior do que 25 é considerado sobrepeso, enquanto um IMC igual ou maior do que 30 é obesidade (“WHO | Obesity and overweight”, [s.d.]).

Um maior risco para DFTNs, principalmente a MMC, foi observado em mulheres obesas, quando comparadas às de peso normal (WALLER et al., 1994; SHAW; VELIE; SCHAFFER, 1996). Resultados semelhantes foram encontrados em estudos de casos-controle (SHAW et al., 2000) e em outro de metanálise e revisão sistemática, observando que as mulheres com sobrepeso ou $\text{IMC} \leq 29 \text{ Kg}/\text{m}^2$ não

apresentavam risco tão elevado quanto as obesas, em relação a MMC (STOTHARD et al., 2009). Um estudo de metanálise mostrou que a obesidade materna estava associada a um aumento de risco de 1,7 vezes e que a obesidade grave associava-se a aumento de risco de 3 vezes nas obesas graves, para a geração de filhos com DFTNs (RASMUSSEN et al., 2008).

Mulheres obesas, quando comparadas às de peso normal, apresentam risco quase 2 vezes maior, de gerar crianças com MMC. Isto seria decorrente de alterações metabólicas associadas com a obesidade, como níveis elevados de insulina, estrógenos e ácido úrico, resistência a insulina, hipercapnia e hipóxia crônica, além da presença de DM, poderiam ser fatores relacionados a um maior risco de DFTNs (WATKINS et al., 1996). Estas alterações poderiam ser explicadas pelo fato do embrião não apresentar pâncreas e, conseqüentemente células beta, até a sétima semana de gestação. Assim, os fetos gerados por mães com excesso de glicose plasmática seriam mais propensos a organogênese anormal (LUPO et al., 2012).

Dietas auto-aplicadas, com o intuito de reduzir o ganho de peso durante a gestação, sem acompanhamento profissional, também podem ter importante participação na maior prevalência de MMC em conceptos de obesas, pois acarretariam menor ingestão de alimentos contendo AF (RAY et al., 2005).

Estudos populacionais, com casos-controles, demonstraram maior risco de DFTNs, em especial a MMC, em filhos de mulheres com DM e índice de massa corporal aumentado (WATKINS et al., 1996; KÄLLÉN, 1998; SHAW et al., 2003; ANDERSON et al., 2005). O excesso de glicose, resultante do diabetes materno, seria transportado para as células do embrião e acarretaria estresse oxidativo (EO) e conseqüente redução da expressão do gene *Pax-3*, essencial para o desenvolvimento do tubo neural, resultando em aumento da síntese ou estabilidade da proteína *p53*, que ativa a morte celular interrompendo o processo de fechamento do tubo neural (LOEKEN, 2005). A obesidade materna poderia aumentar a exposição dos embriões aos oxidantes, devido a intolerância a glicose materna, aumentando o risco relativo para DFTNs e mielomeningocele (CHANG et al., 2003).

A “síndrome metabólica”, a qual é caracterizada por obesidade abdominal, DM ou resistência insulínica, etnia não branca, hipertensão arterial crônica, dislipidemia e proteína C reativa sérica altamente sensível elevada, foi avaliada através de estudo populacional e de casos-controles, demonstrando que existe

elevada associação de risco desta síndrome com defeitos do tubo neural (RAY et al., 2007).

A presença de uma associação de risco de DFTNs com índice glicêmico alto e elevada ingestão de sacarose, foi encontrada em um estudo de casos-controles, realizado nos EUA, onde também foi utilizada regressão logística. Também foi observado que, dentre um conjunto de nutrientes do qual faziam parte cisteína, ácido oleico, e vitamina C, riboflavina, vitaminas B6 e B12 e luteína, apenas a esta última estava relacionada com redução do risco de DFTNs, e que a associação restringia-se a mulheres que não ingeriam suplementos (CARMICHAEL; WITTE; SHAW, 2009).

A investigação de polimorfismos de codificação em genes envolvidos no metabolismo da glicose e obesidade e suas associações com MMC foi objeto de estudo populacional com casos-controle, realizado em pacientes com MMC e seus parentes. Foram encontrados SNPs nos genes *LEPR*, *GLUT1* e *HK1*, demonstrando alterações estatisticamente significativas na transmissão das mães para prole afetada. Estas alterações poderiam resultar em excesso de apoptose e consequente aumento da susceptibilidade a mielomeningocele (DAVIDSON et al., 2008).

Estudo populacional com casos-controles, abrangendo 737 mulheres que geraram conceptos com DFTNs, observou a presença de SNPs nos genes *FTO*, *TCF7L2* e *LEP* em diabéticas e obesas. A MMC foi o fenótipo mais comum, sendo encontrado em 449 indivíduos, correspondendo a 60,9% (LUPO et al., 2012).

Mais recentemente, observou-se que o risco de DFTNs é duas vezes maior em mulheres obesas ou com sobrepeso, e que seria decorrente de dietas deficientes em folato, associação ao diabetes, ativação de apoptose ou hiperinsulinemia. Também deve ser dada atenção ao fato de que a presença de apenas um dos quatro principais componentes da “síndrome metabólica” está associada a um risco duplo de DFTNs (MCMAHON et al., 2013).

3.5.5 Fatores geográficos, étnicos

Em um mesmo continente, ou país, podem ocorrer significativas variações na prevalência. Estudo realizado na Europa, abrangendo 20 regiões de 10 países,

apontou números significativamente menos elevados na região continental do que nas ilhas britânicas (“Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group”, 1991). Na América do Sul, ao final do século passado, o Brasil apresentava prevalência de DFTNs quase duas vezes maior do que a encontrada no Uruguai (CASTILLA et al., 2003).

A prevalência de MMC e anencefalia, em crianças geradas por mulheres brancas com descendência hispânica ou não, após medidas de fortificação com AF, apresentou declínio significativo, não ocorrendo o mesmo com os conceitos de mulheres negras de origem não hispânica, conforme estudo realizado com grupos étnicos nos EUA, entre os anos de 1995 e 2002, tendo como base dados obtidos nos períodos de pré-fortificação, fortificação opcional e mandatória (WILLIAMS et al., 2005).

3.5.6 Hábitos de vida

Hábitos, como consumo de café, alcoolismo e tabagismo, nos períodos pré e gestacional, são responsáveis por diversos tipos de defeitos congênitos. As primeiras pesquisas, sobre estes hábitos, não demonstraram relação destes com a MMC (MCDONALD; ARMSTRONG; SLOAN, 1992).

Estudos nos quais ratos foram expostos ao fumo passivo demonstraram que, embora os níveis de AF se mostrassem reduzidos, não foram observados DFTNs (HORN et al., 2008).

A cafeína é uma xantina metilada do grupo dos alcaloides, que atua como estimulante leve do sistema nervoso central, e que está presente em diversas bebidas que incluem café, chá preto chá mate, guaraná e colas, além do chocolate. A sua ação teratogênica sobre o TN tem sido motivo de estudos e discussões.

Em um estudo de caso-controle com mães de 2.030 bebês malformados, seis tipos de defeitos, inclusive DFTNs, foram analisados em relação à ingestão de 8 mg/Kg/ dia, durante a gravidez, de bebidas contendo cafeína. O risco relativo não foi significativo, em nenhuma das malformações estudadas (ROSENBERG et al., 1982). É considerada como moderada a ingestão de quantidades $\leq 5-6$ mg / kg por dia (CHRISTIAN; BRENT, 2001). Outra pesquisa, sobre os prováveis efeitos

teratogênicos da cafeína, e outras substâncias, não demonstrou correlação da cafeína com malformações do sistema nervoso (MCDONALD; ARMSTRONG; SLOAN, 1992).

No entanto, estudo de caso-controle, realizado com 768 mães de crianças com DFTNs, encontrou significativo aumento de risco para a MMC naquelas que tiveram consumo superior ou igual a 10 mg/Kg por dia. A elevação dos níveis de homocisteína, após a ingestão da cafeína, seria uma das explicações para esta ação teratogênica (SCHMIDT et al., 2009). Pesquisa complementar, realizada com o mesmo grupo analisado, estudando genes relacionados ao metabolismo da cafeína, sugere que os efeitos prejudiciais poderiam ser resultantes do polimorfismo dos genes *CYP1A2* e *NAT2* (SCHMIDT et al., 2010). Um estudo de caso-controle, realizado na Itália, apontou que doses elevadas de cafeína, isto é, iguais ou maiores do que 300 mg/dia - equivalente a mais de 3 xícaras de café - estavam associadas a maior risco de MMC (DE MARCO et al., 2011). Como os DFTNs resistentes ao folato podem ser prevenidos pelo inositol, uma das hipóteses para a ação deletéria da cafeína, seria que esta promoveria a inibição dos receptores do inositol (CAVALLI et al., 2011).

Pesquisas com embriões de galinha expostos à cafeína, principalmente em altas doses, mostraram significativas alterações nas fases de neurulação, resultando em falhas no fechamento do TN (MA et al., 2012).

O consumo de chás, tanto o preto, como o verde e o “oolong”, este utilizado principalmente como emagrecedor, tem suscitado dúvidas e discussões. Os chás são fontes importantes de um grupo de flavonoides, chamados de catequinas. Estudos, realizados em camundongos, mostraram que o chá verde causa efeitos celulares semelhantes aos da insulina (WALTNER-LAW et al., 2002), e que as catequinas nele existentes são potentes inibidores da DHFR e, conseqüentemente, promovem a redução das concentrações séricas de AF (NAVARRO-PERÁN, GARCÍA-CÁNOVAS; RODRÍGUEZ-LÓPEZ.,2005; NAVARRO-MARTÍNEZ; GARCÍA-CÁNOVAS; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, 2006).

Duas pesquisas, sobre estes chás, realizadas com humanos apresentaram resultados opostos: uma, realizada somente com chá verde, sugere ser improvável que a ingestão desta bebida afete as concentrações saudáveis de folato (AUGUSTIN et al., 2009). Outra, estudando tanto o chá verde como o “oolong”, concluiu que o

consumo elevado destes estava associado com baixos níveis de séricos de AF entre gestantes saudáveis (SHIRAISHI et al., 2010).

Estudos mais recentes mostram que a ingestão de chás, independentemente do tipo, em altas doses, estaria associada a um maior risco para MMC na prole (YE et al., 2011; YAZDY et al., 2012).

3.5.7 Medicamentos e substâncias tóxicas

Diversas drogas e substâncias estão listadas entre as que podem ter ação deletéria sobre a formação do tubo neural, aumentando o risco de doenças como a MMC. Dentre estas podem ser citados as que atuam como antagonistas do AF. Drogas, como o ácido valproico (AV), aminopterina, e metotrexato (MTX), atuam bloqueando as reações enzimáticas das quais o folato participa. A carbamazepina (CBZ) e o arsênico também estão relacionadas com DFTNs (HERNÁNDEZ-DÍAZ et al., 2001).

Estudo comparativo entre mulheres com epilepsia, em tratamento com drogas antiepilépticas (DAE), e mulheres saudáveis, apresentou taxa de malformação de 6,1% nos filhos das epiléticas que foram tratadas com DAE. Nas crianças filhas de mulheres com epilepsia não tratada, foi encontrada taxa de 2,8% e no grupo controle com mulheres saudáveis a taxa foi de 2,2% (TOMSON; BATTINO, 2009).

A mielomeningocele é o DFTN específico associado com a exposição de gestantes ao AV ou CBZ, e a prevalência desta malformação varia de 1 a 2% nas expostas ao ácido valproico, contra 0,5% a 1% nas que fazem uso de carbamazepina (KÄLLÉN, 1994; YERBY, 2003), enquanto na população geral a prevalência é de 0,1% (MATLOW; KOREN, 2012). Estudo multicêntrico com casos controles, apontou que o risco absoluto de ocorrer o nascimento de criança com MMC, em mulher que utilizou AV em monoterapia, no primeiro trimestre de gestação, é de 6,0% (ARTEAGA-VÁZQUEZ; LUNA-MUÑOZ; MUTCHINICK, 2012).

Durante o processo de fusão das pregas, para a formação do tubo neural, a apoptose é um processo controlado. Existem evidências de que o AV proporcionaria um aumento da apoptose, reduzindo o número de células e consequentes danos ao fechamento do TN (MALLELA; HRUBEC, 2012).

Mulheres que fizeram uso de AV durante a gravidez e que geraram feto malformado, se continuarem a tomar a droga apresentam risco superior a 50% de, na próxima gravidez, gerarem um feto malformado, quando comparadas à aquelas que fizeram uso do medicamento mas não geraram crianças malformadas (BJERKEDAL et al., 1982; VAJDA et al., 2013).

Os riscos apresentados por gestantes, que fazem uso de AV, conceberem filhos com MMC podem ser até cinco vezes maiores do que os apresentados por gestantes que utilizam a CBZ (GLADSTONE et al., 1992; KÄLLÉN, 1994; PERUCCA, 2005; HERNÁNDEZ-DÍAZ et al., 2012).

O uso da CBZ, durante o primeiro de trimestre da gravidez, tem risco de 3,3% para malformações congênitas, se utilizada em monoterapia (JENTINK et al., 2010). Quando em associação com outras DAE, em especial o AV, aumenta significativamente o risco de anomalias congênitas, entre elas a MMC (ROSA, 1991); (MATALON et al., 2002).

A suplementação periconcepcional com ácido fólico tem pouca ação protetiva em mulheres epiléticas que fazem uso de AV e CBZ (YERBY, 2003). Tratamentos prolongados com estas drogas aumentariam as concentrações plasmáticas de homocisteína (VERROTTI et al., 2000). As mulheres epiléticas apresentam mais polimorfismos do gene *MYHFR C677T* do que aquelas que não apresentam a doença (KINI et al., 2007; BELCASTRO; STRIANO, 2012).

Embora existam relatos de mulheres que, no primeiro trimestre de gestação, tenham feito uso de efavirenz e dado a luz crianças com MMC (FUNDARÒ et al., 2002; SAITOH et al., 2005), estudos de revisão sistemática e metanálise demonstraram que o risco, nestes casos, é baixo (FORD et al., 2010; FORD; CALMY; MOFENSON, 2011).

O consumo maternal de fumosina, micotoxina produzida pelo fungo *Fusarium verticillioides*, que pode infectar o milho e alimentos feitos a sua base, é um fator de risco para os DFTNs, especialmente em combinação com outros fatores de risco como susceptibilidade genética e de deficiência de AF. Este fungo prejudica a expressão do receptor de folato *Folr 1*, resultando em falha do fechamento do tubo neural (MARASAS, et al., 2004; GELINAU-VAN WAES et al., 2009). Os efeitos embrionários da fumosina, no entanto, podem ser protegidos e o desenvolvimento normal ser restabelecido através da suplementação materna com ácido fólico, conforme estudos realizados em fêmeas grávidas de camundongos (GELINEAU-

VAN WAES et al., 2005; GELINEAU-VAN WAES, 2010). Estudo de caso-controle, realizado nos EUA, demonstrou aumento na prevalência de DFTNs, inclusive MMC, nos filhos de mulheres consumidoras de alimentos feitos com milho, no caso “tortillas” (MISSMER et al., 2006).

O MTX, que pode ser utilizado para o tratamento de neoplasias malignas e, mais atualmente, para a interrupção de gravidez tubária, atua inibindo a enzima DHFR, por competitividade, podendo causar distúrbios no metabolismo do ácido fólico e, conseqüentemente, estar relacionado a um maior risco para DFTNs (LEE et al., 2012). Estudos em camundongos, os quais foram inoculados com diferentes dosagens de MTX, demonstraram que esta substância proporcionou o aparecimento de diversos defeitos congênitos, em especial os DFTNs (ZHAO et al., 2012) No entanto, este efeito teratogênico é questionado (HYOUN; OBIČAN; SCIALLI, 2012).

3.5.8 Fatores nutricionais

O zinco desempenha importante papel no desenvolvimento fetal, inclusive na transcrição de genes, divisão e diferenciação celular e pode estar relacionado com os DFTNs.

Estudos realizados com recém-nascidos com MMC e suas mães, mostraram que as genitoras das crianças malformadas apresentavam concentrações de zinco, significativamente mais elevadas nos cabelos do que as mães do grupo controle. No entanto, as concentrações médias nos cabelos dos recém-nascidos, de ambos os grupos, foram semelhantes (BERGMANN; MAKOSCH; TEWS, 1980). Outro estudo, também analisando as concentrações de zinco nos cabelos e sangue de crianças com MMC e meningocele e suas mães, mostrou que tanto as mães e filhos, deste grupo, apresentavam deficiências significativas deste elemento nos cabelos quando comparados ao grupo controle. Em relação as concentrações séricas, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo de doentes e o de controle (SRINIVAS et al., 2001).

Baixas concentrações séricas de zinco foram encontradas, tanto nas mães como em conceptos com DFTNs, quando comparados com grupos-controle, em estudos mais recentes (ZEYREK et al., 2009; DEY et al., 2010).

3.5.9 Hipertermia

Episódios de hipertermia materna, em especial a febre, durante o período gestacional são considerados fatores teratogênicos para diversas anomalias e, dentre elas, aqueles que acometem o sistema nervoso central (SNC). Fatores genéticos e epigenéticos podem afetar o desenvolvimento embrionário, causando anomalias. A proliferação celular, nos mamíferos, é dependente dos chamados níveis ótimos de temperatura, e variações desta podem ter efeitos negativos no desenvolvimento fetal, durante as primeiras semanas de gestação (EDWARDS, 2006).

O aumento da temperatura corporal de uma gestante pode ser devido a infecções, bacterianas ou virais, e a fatores externos como proximidade a fontes de calor, exercícios físicos, cobertores elétricos e sauna (MORETTI et al., 2005).

Os DFTNs pertencem a um grupo de malformações que tem origem durante a embriogênese e ocupam a segunda posição dentre os defeitos congênitos mais prevalentes decorrentes de gestações em humanos (HOSAKO et al., 2009). A ação patogênica da hipertermia, e sua relação com os DFTNs, parece estar relacionada à superexpressão da proteína Cx43, de acordo com estudos realizados em hamsters (ZHANG et al., 2012). Essa proteína, que tem um importante papel na regulação da diferenciação celular durante o desenvolvimento embrionário, pode sofrer ação de temperatura elevada que resultaria em expressão anormal ou super-expressão desta proteína, o que está relacionado a muitas malformações congênitas, entre elas os DFTNs.

Estudos populacionais e de caso-controle apontam haver relação entre várias fontes de hipertermia, externas ou internas, com os DFTN, inclusive a MMC (SUAREZ; FELKNER; HENDRICKS, 2004; LI et al., 2006; YIN et al., 2011; AGOPIAN et al., 2012; WANG et al., 2013).

3.5.10 Ocupação dos pais e exposição a teratógenos

A exposição dos pais, durante o desempenho de suas funções ocupacionais ou por proximidade residencial, a substâncias teratogênicas tem sido associada a aumento de risco de DFTNs na prole.

Discreto aumento de risco, para gerarem filhos com MMC, foi encontrado em mulheres com atividades agrícolas, quando comparadas com as de grupo-controle (BLATTER; ROELEVELD, 1996).

A utilização residencial de pesticidas ou a contaminação de alimentos por agrotóxicos, por aplicação direta ou por proximidade a áreas de aplicação, resultando em exposição de nível baixo ou moderado, de mulheres nas primeiras semanas de gestação, tem sido apontada como fator predisponente a DFTNs, em especial a anencefalia e a MMC (BRENDER et al., 2010). Pesticidas como carbamato de metila, amidas e benzimidazol, representaram maiores chances de risco para a MMC, em duplo estudo de casos-controles (RULL; RITZ; SHAW, 2006).

Um risco mais elevado de DFTNS, em especial anencefalia, foi encontrado em filhos de agricultores de batata, do sexo masculino, que utilizaram o fungicida mancozeb. Entretanto, o mesmo não foi encontrado nos agricultores do sexo feminino (NORDBY et al., 2005).

O benzeno é um dos mais prevalentes poluentes perigosos do ar em áreas urbanas. Estudo populacional, realizado com mães que vivem em setores censitários com elevados níveis de benzeno, revelou que estas apresentam chance 3,8 maior de gerarem filhos com MMC, quando comparadas com mulheres expostas a níveis mais baixos (LUPO et al., 2011). O estresse oxidativo desempenharia importante papel na ação teratogênica desta substância (LUPO et al., 2012).

Diversos tipos de solventes orgânicos têm, sabidamente, potencial teratogênico, provavelmente por estresse oxidativo. Concentrações placentárias elevadas de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) e hexa-cloro-ciclohexano (HCH), assim como o seu isômero gama (BHC), estão associados a maior prevalência de DFTNs, conforme pesquisa realizada em áreas poluídas na China (REN et al., 2011). Estudo com caso-controle mostrou maior prevalência de MMC em crianças geradas por mães expostas a solventes clorados, mas não com solventes aromáticos (DESROSIERS et al., 2012).

A contaminação da água potável por fertilizantes nitrogenados, em combinação com pesticidas, apresenta significativa correlação com maior prevalência de defeitos do tubo neural em determinadas áreas rurais (LI; WANG; WU, 2012).

Experimentos realizados em embriões de galinha, que foram expostos ao solvente n-hexano, o qual é utilizado em muitos produtos industriais como

borrachas, móveis e tintas, demonstraram que esta substância interrompe a atividade celular do tubo neural e pode causar DFTNs (CHENG et al., 2012).

Apesar da exposição materna a substâncias teratogênicas ser de grande importância, também chama a atenção a relação dos DFTNs com a profissão e exposição paterna a determinados agentes. Estudos populacionais observaram que filhos de homens que atuam em determinados grupos ocupacionais, como jardineiros, trabalhadores agrícolas, cozinheiros, faxineiros e trabalhadores de alguns tipos de limpeza, apresentam maior risco de nascerem com MMC, provavelmente devido ao contato com agrotóxicos, solventes e tintas (BLATTER et al., 1997b; SHAW; NELSON; OLSHAN, 2002; FEAR et al., 2007). Estudo de metanálise, sobre homens que foram expostos ao agente laranja na guerra do Vietnã, mostrou que os filhos destes têm risco duas vezes maior de apresentar mielomeningocele (NGO; TAYLOR; ROBERTS, 2010).

A análise do sangue de recém nascidos portadores de DFTNs, principalmente MMC, em estudo de casos-controles, realizado no México, em região de intensa poluição, não mostrou relação entre o excesso de cádmio, chumbo e zinco e estes defeitos. No entanto, mostrou que baixas taxas de zinco estavam correlacionadas aos defeitos do tubo neural (CARRILLO-PONCE et al., 2004). Um outro estudo, realizado com cobaias, mostrou que DFTNs podem ser resultantes da ação do cádmio que, durante a fase embrionária, provocaria falha da fusão das dobras neurais ou apoptose de células no tubo neural (THOMPSON; BANNIGAN, 2008).

3.5.11 Fatores socioeconômicos

Mulheres pertencentes às classes com níveis socioeconômicos mais baixas, apresentam maiores riscos para gerarem crianças com DFTN, inclusive MMC, provavelmente por falta de informação sobre o ácido fólico ou acesso a esta vitamina, além de deficiências nutricionais inerentes a dieta (LI et al., 2006); (DE MARCO et al., 2011).

3.6 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pré-natal da MMC pode ser realizado em 70-90% dos casos, antes da vigésima semana gestacional, através do exame ultrassonográfico de rotina. Caso a ultrassonografia gestacional (USG) apresente resultado positivo, deve ser realizada a dosagem de alfafeto proteína (AFP) no plasma materno. Também pode ser realizada a amniocentese e dosagem da AFP no líquido amniótico (MAYER et al., 2010; WALLINGFORD et al., 2013). A acurácia da USG varia conforme a experiência do examinador, aproximando-se de 100% em centros de referência (CHAN et al., 1995)

Ao exame de ultrassonografia fetal, podem ser encontrados o “sinal do limão” (forma côncava da calota craniana frontal) e o “sinal da banana” (convexidade posterior do cerebelo), alterações decorrentes da malformação de Chiari do tipo II (MCII). Outro achado sugestivo de MMC é a ventriculomegalia (BOWMAN; BOSHNJAKU; MCLONE, 2009)

A ressonância nuclear magnética tem sido utilizada em casos de suspeição de MMC e nos quais o exame ultrassonográfico foi incerto (SALEEM et al., 2009).



Figura 5: Ultrassonografia fetal (pré-natal), apresentando o “sinal do limão” e ventriculomegalia (Cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)

3.7 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A MMC inclui a medula malformada (placódio neural), e as meninges exteriorizadas através de defeito de fechamento dos arcos posteriores das vértebras, músculos, fáscia, derme e epiderme. A MMC pode ser encontrada intacta, contida por um fino saco meníngeo mas, em muitos casos, este pode se romper no parto levando à drenagem de LCR (SANDLER, 2010). No entanto, a preocupação em dividir lesões em íntegras e rotas, estabelecendo assim critérios para cirurgias de emergência, não é relevante, uma vez que o revestimento meníngeo, mesmo quando íntegro não é barreira natural à invasão do SNC por bactérias. As formas de apresentação clínica dependerão do grau de dano neurológico à medula e suas repercussões, em sua grande maioria.

A localização do defeito pode ocorrer no nível da coluna torácica, lombar alta (L1 ou L2), lombar média (L3), lombar baixa (L4 ou L5) ou sacral. As alterações sensoriais e motoras serão consequência do nível da lesão e determinarão qual a gravidade do comprometimento. Lesões no nível torácico geralmente apresentam paraplegia, atrofia importante da musculatura dos membros inferiores e deformidades da coluna vertebral (cifose e escoliose graves). As lesões localizadas de L1 até L5, também apresentam atrofia muscular, paraplegia ou paresia, as quais serão mais brandas a medida que a lesão fica mais distal (HOFFER et al., 1973). As crianças com MMC sacral, geralmente apresentam hipossensibilidade ou anestesia no nível da região perianal, perineal e dos pés (MARASAS, et al., 2004; SANDLER, 2010).

Os danos à medula espinhal e aos nervos periféricos são evidentes ao nascimento e irreversíveis, a despeito do reparo cirúrgico. A MMC pode ocasionar deformidades dos membros inferiores e escoliose. A bexiga neurogênica se manifesta por incontinência urinária, infecções urinárias de repetição e refluxo vesíco-ureteral que pode resultar em insuficiência renal. A malformação de Chiari do tipo II pode levar a compressão e disfunção do tronco encefálico (KAUFMAN, 2004).

A função motora em indivíduos com MMC pode ser semelhante à de outros com comprometimento cerebelar, resultando em comprometimento da coordenação dos movimentos finos, além da clássica tríade cerebelar de dismetria, ataxia e disartria. (DENNIS et al., 2010). Estas alterações são em última análise, decorrentes da MCII, conforme será visto adiante (MCLONE; KNEPPER, 1989).

A MCII é uma anomalia que ocorre quase que exclusivamente na MMC. De acordo com a teoria mais aceita, para explicar a origem da MCII, o LCR escaparia, através da solução de continuidade cutânea para o ambiente intra-uterino. Devido a falha de fechamento do TN ocorreria dificuldade de distensão normal do sistema ventricular embrionária (MCLONE; KNEPPER, 1989; JURANEK; SALMAN, 2010). Esta malformação foi, originariamente, definida como o deslocamento inferior das estruturas da fossa posterior: tronco encefálico, bulbo raquídeo, IV^o ventrículo e porção inferior do cerebelo através do foramen magno em uma fossa posterior de volume reduzido. Outras malformações encefálicas incluem hidrocefalia, disgenesia do corpo caloso e de outras comissuras, displasia do hipocampo, massa intermediária do tálamo alargada, além de alterações estruturais das substâncias branca e cinzenta e defeitos da foice do cérebro e tenda do cerebelo (SANDLER, 2010; MESSING-JÜNGER; RÖHRIG, 2013) .



Figura 6: MMC de região lombossacra, apresentando estigma cutâneo associado (hipertricose sacral) (Cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)

Quase todos os pacientes com MMC, inclusive aqueles com defeitos sacrais, apresentam algum grau de disfunção neurogênica da bexiga e do intestino, decorrente da lesão dos nervos sacrais baixos, que irá requerer contínuo acompanhamento e tratamento. A inervação desordenada da musculatura detrusora e do esfíncter externo de pacientes com MMC afeta negativamente a função da bexiga e é uma potencial ameaça às vias urinárias superiores (SNODGRASS;

ADAMS, 2004). A disfunção vesical está sempre presente na MMC, resultando em bexiga neurogênica que leva a incontinência urinária e danos renais progressivos devido a infecções urinárias recorrentes e fatores urodinâmicos, como altas pressões na bexiga e refluxo vesico-ureteral secundário. A longo prazo, pode ocorrer insuficiência renal (KAUFMAN, 2004; SHAER; CHESCHEIR; SCHULKIN, 2007; FIEGGEN et al., 2014).

As úlceras de pressão podem representar uma complicação tardia, principalmente em adultos com MMC, podendo levar a amputação de membros e, até mesmo, à morte do paciente. Cerca de 30 a 35% dos pacientes, podem apresentar esta complicação. Os défices sensoriais e de memória são apontados como os principais fatores de risco associados com às feridas, bem como a MCII (PLAUM; RIEMER; FROSLIE, 2006).

Estudo realizado no Canadá, utilizando a polissonografia noturna, identificou apneia do tipo central, ou bradipneia causando hipercapnia e hipoxemia, bem como obstrução completa das vias aéreas, em 20% das crianças com MMC observadas, em um hospital infantil. Estas alterações seriam decorrentes de MCII e também de, doença pulmonar restritiva resultante de cifo escolioses e/ou restrição da musculatura respiratória devido a lesões do neurônio motor-inferior (KIRK; MORIELLI; BROUILLETTE, 1999).

A síndrome da medula ancorada ("Tethered cord syndrome"), é uma condição em que a medula espinhal encontra-se anormalmente fixada a estruturas rígidas que impedem a sua ascensão, e que no caso específico da MMC é geralmente devida a cicatrizes no nível da lesão. A restrição dos movimentos e a tração sobre a medula podem resultar em deterioração neurológica insidiosa e progressiva. A piora motora é manifestada por progressiva deformidade dos pés, fraqueza distal e espasticidade. As alterações sensoriais incluem perda de sensibilidade, parestesia e úlceras tróficas. A piora da disfunção neurovesical é frequente, às vezes associada com disfunção da evacuação. Por vezes, a dor pode ser o principal sintoma, podendo se apresentar com irradiação ciática ou restrita à região lombar. Crianças submetidas a correção de MMC podem desenvolver ancoramento medular secundário em até 28% dos casos (YAMADA; LACONO; YAMADA, 1996; OHE et al., 2000; VENKATARAMANA, 2011).

No momento do fechamento do defeito, pelo menos 15% das crianças já apresenta hidrocefalia significativa. Entretanto, até 80% desenvolverá hidrocefalia e

necessitará de derivação liquórica (KAUFMAN, 2004; ADZICK et al., 2011; TAMBURRINI et al., 2013). A derivação ventriculoperitoneal (DVP) pode ser realizada simultaneamente ao fechamento do defeito, se os pacientes apresentarem hidrocefalia significativa por ocasião do nascimento (KAUFMAN, 2004; MACHADO; SANTOS DE OLIVEIRA, 2004). Os doentes submetidos a DVP requerem acompanhamento ao longo da vida, uma vez que são frequentes as revisões devido ao mau funcionamento ou infecções (ADZICK et al., 2011). O mau funcionamento da DVP pode ser devido a obstrução, infecção, drenagem excessiva e presença de loculações ventriculares, principalmente (TULI; DRAKE; LAMBERTI-PASCULLI, 2003).

Pacientes sem aumento evidente da circunferência craniana devem ser observados para os sintomas e sinais de hidrocefalia progressiva: hipertensão de fontanela, disjunção de suturas, aumento do perímetro cefálico, tensão no local da correção do defeito, redução da atividade e sinais e sintomas da malformação de Chiari II, como regurgitação de alimentos pelas fossas nasais, disfagia, estridor laríngeo e apneia. Ultrassonografias seriadas, com aferição do índice de resistência vascular cerebral, são usadas para acompanhar o tamanho dos ventrículos cerebrais. Antes da implantação de uma derivação a presença de infecção liquórica deve ser descartada por exame do LCR (KAUFMAN, 2004; TAMBURRINI et al., 2013).

3.8 TRATAMENTO

O único tratamento efetivo para a MMC é o cirúrgico e pode ser realizado tanto no período ante como pós-natal. A cirurgia para o fechamento do defeito deve ser realizada precocemente, para reduzir as chances de infecção do LCR e, também, o risco de comprometimento das funções mentais e físicas (KAUFMAN, 2004). O objetivo da cirurgia é liberar o placódio da pele anormal circundante e reposicioná-lo dentro do canal espinhal, com a reconstrução da duramater e revestimentos para evitar a perda de LCR e infecção.

Atualmente preconiza-se que o tratamento seja realizado nas primeiras 48 horas de vida, devido aos menores riscos de ventriculite e de deterioração neurológica.

Amparados no fato de o placódio neural poder sofrer danos durante os períodos finais da gestação, devido à exposição ao líquido amniótico, trauma cirúrgico direto, pressão hidrodinâmica ou uma combinação destes fatores, alguns autores (ADZICK; WALSH, 2003; JOHNSON et al., 2003) advogam que o reparo intrauterino, também chamado de pré-natal, pode melhorar o prognóstico neurológico, principalmente na função motora e reduzir a incidência de hidrocefalia dependente de derivação valvular. Entretanto, este tipo de procedimento aumenta os riscos maternos e fetais, como prematuridade e deiscência uterina no parto (FICHTER et al., 2008).

O uso de tecido humano doado, ao nível da fáscia, entre os elementos neurais e os retalhos cutâneos, tem sido advogado para facilitar o fechamento de grandes defeitos, em cirurgias extra-útero (HILL; ELWOOD; LIN, 2012).

3.8.1 A técnica operatória de cirurgia pós-natal

Antibióticos, cobrindo germes gram-positivos e gram-negativos devem ser administrados por via parenteral até o fechamento do defeito, caso este seja realizado nas primeiras 24 horas após o nascimento da criança. Nos demais casos quando houver suspeição de meningite, infecção do LCR ou de colonização da ferida, o uso de antibióticos deve ser continuado por pelo menos 14 dias. Anticonvulsivantes, caso necessário, podem fazer parte do tratamento (KAUFMAN, 2004; VENKATARAMANA, 2011).

Após a pele ser incisada, o placódio é dissecado e liberado dos restos aracnoides circundantes. A dissecação, geralmente, se inicia no limite superior da lesão. Restos aracnóides distróficos devem ser removidos, assim como quaisquer vestígios epidérmicos ou dérmicos. A secção do filum terminale é uma parte integrante do processo, caso o mesmo seja identificado. Uma vez concluída a dissecação, as bordas laterais do placódio são aproximadas até a linha média por suturas subpiais, de modo a transformá-lo em estrutura similar ao tubo neural primitivo. O passo seguinte do reparo cirúrgico consiste em reconstrução do saco dural (OLUTOYE; ADZICK, 1999; CALDARELLI; DI ROCCO, 2008; SUTTON, 2008; VENKATARAMANA, 2011). Nos casos em que houver risco de constrição da dura-máter e compressão da medula espinhal, na altura do fechamento, pode ser

utilizado um enxerto das meninges com fáschia ou substituto dural. Na maioria das vezes, a aposição dos bordos cutâneos é conseguida sem maiores problemas ou apenas com moderado descolamento subcutâneo. Caso a epiderme se mostre anormalmente pálida após a aproximação dos bordos da ferida, é aconselhável algum tipo de retalho. Diversos procedimentos têm sido descritos para a correção de grandes defeitos, mas há que se considerar que descolamentos extensos e tensão exagerada na pele podem provocar isquemia, necrose cutânea e infecção.

No período pós-operatório é importante a criança ser colocada em posição prona, com o objetivo de proteger a ferida de contaminação fecal e urinária.

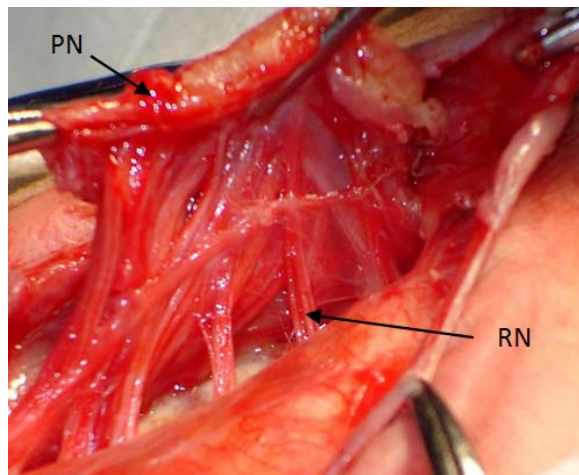


Figura 7: Detalhe de ato operatório, onde se observa raízes nervosas (RN) emergindo anteriormente ao placódio neural (PN) (Cortesia do Dr. J. Francisco Salomão)

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de corte transversal dos registros de prontuários entre os anos de 1990 e 2013, com análise retrospectiva.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) (ANEXO B) e pela Direção do Instituto Fernandes Figueira (IFF) (ANEXO C).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS DADOS ANALISADOS

Foram pesquisados os prontuários de 383 casos de mielomeningocele operados no Instituto Fernandes Figueira (IFF), no período compreendido entre janeiro de 1990 e dezembro de 2013, onde foram identificados registros de 39 casos de mielomeningocele com comprovação de óbito pós-operatório. Todos os registros de casos apresentados foram submetidos a correção cirúrgica pós-natal.

Foram incluídos os dados de pacientes com MMC, nascidos ou não no IFF e que lá foram submetidos a tratamento cirúrgico para a correção da malformação. Foram incluídos todos os registros de casos com CID Q05.0, Q05.1, Q05.2, Q05.3, Q05.4, Q05.5, Q05.6, Q05.7, Q05.8, Q05.9. A busca foi realizada por meio dos registros contidos nos livros de neurocirurgia do IFF durante esse período. Foi feita busca ativa, manual. Só foram incluídos os registros de casos de MMC que continham na evolução a alta hospitalar e seguimento ambulatorial. Só foram incluídos na análise da letalidade aqueles em que o óbito ocorreu no IFF ou que foi comunicado à instituição e que esse registro estivesse no prontuário.

Exclusão: pacientes com MMC não submetidos a tratamento cirúrgico no IFF, para correção do defeito. Doentes que não obtiveram alta hospitalar após tratamento cirúrgico. Aqueles que eram portadores de outros graves defeitos congênitos que contribuíram para a morte fora do sistema nervoso central (SNC) ou aqueles operados fora do intervalo de tempo proposto a ser analisado.

4.3 REGISTRO DAS VARIÁVEIS

A sobrevivência após a cirurgia foi analisada por faixas etárias de acordo com a década de vida. Os óbitos foram contabilizados em meses de vida até a idade de 5 anos e após esta, até os 16 anos, divisão etária foi realizada por anos vividos. A causa mortis, fatores agravantes e complicações foram registradas. Também foi realizado estudo comparativo entre a frequência de gênero e etnia.

A prevalência da MMC no IFF foi calculada para o período compreendido entre os anos de 1994 a 2013 (20 anos), uma vez que não foi possível obter o registro do número de nascidos vivos para o período anterior. O critério acima descrito, também foi utilizado para o cálculo da prevalência em relação aos gêneros.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis coletadas foram inseridas em planilha do Programa EXCEL para Windows® versão 2010. Os registros foram analisados na forma de frequência, mediana, mínima e máxima. O desvio padrão e cálculo de “p” foram realizados no programa Epi Info™ 7.1.4.0.

5 RESULTADOS

Ocorreram no IFF 21310 nascimentos vivos no período compreendido entre 1994 e 2013, e a frequência de MMC foi de 1,5% (n=330). As frequências em relação aos anos de 1990, 1991, 1992 e 1993 não puderam ser calculadas devido à falta de registros de nascidos vivos anualmente, no banco de dados da instituição.

Os resultados, a partir de 1994 até 2013, são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Frequência anual da Mielomeningocele (MMC) no IFF, em relação ao período compreendido entre janeiro de 1994 e dezembro de 2013 (RNV: recém nascidos vivos)

Ano	RNV	MMC	Prevalência	%
1994	928	13	0,0140	1,4
1995	1091	19	0,0174	1,7
1996	1314	8	0,0061	0,6
1997	1270	20	0,0157	1,5
1998	1126	8	0,0071	0,7
1999	1209	11	0,0091	0,9
2000	1144	18	0,0157	1,5
2001	1032	19	0,0184	1,8
2002	908	13	0,0143	1,4
2003	872	15	0,0172	1,7
2004	955	15	0,0157	1,5
2005	870	13	0,0149	1,4
2006	941	13	0,0138	1,3
2007	933	25	0,0268	2,6
2008	956	23	0,0241	2,4
2009	1154	18	0,0156	1,5
2010	1124	24	0,0214	2,1
2011	1094	19	0,0174	1,7
2012	1230	20	0,0163	1,6
2013	1159	16	0,0138	1,3
TOTAL	21310	330		
Média	1065,5	16,5	0,015	1,5
Mediana	1092,5	19	0,0157	1,5

Dos 21310 recém-nascidos vivos (RNV), entre 1994 e 2013, 10894 (51,1%) pertenciam ao gênero masculino e 10299 (48,3%) ao feminino (relação homens/mulheres de 1,05:1). Não nos foi possível encontrar referências relativas ao

gênero em 0,5% (n=117) crianças. A distribuição dos RNV, quanto ao gênero, é apresentada na tabela 2.

Tabela 2: Frequências dos gêneros dos RNV no IFF no período de 1994 à 2013

Ano	RNV	Feminino	%	Masculino	%	Desconhecido (Desc)	%
1994	928	452	48,7	474	51	2	0,2
1995	1091	525	48,1	560	51,3	6	0,5
1996	1314	635	48,3	670	50,9	9	0,6
1997	1270	649	51,1	615	48,4	6	0,4
1998	1126	523	46,4	596	52,9	7	0,6
1999	1209	586	48,4	621	51,3	2	0,1
2000	1144	529	46,2	610	53,3	5	0,4
2001	1032	508	49,2	520	50,3	4	0,3
2002	908	420	46,2	482	53	6	0,6
2003	872	399	45,7	467	53,5	6	0,6
2004	955	442	46,2	504	52,7	9	0,9
2005	870	419	48,1	440	50,5	11	1,2
2006	941	459	48,7	476	50,5	6	0,6
2007	933	461	49,4	464	49,7	8	0,8
2008	956	444	46,4	505	52,8	7	0,7
2009	1154	556	48,1	593	51,3	5	0,4
2010	1124	558	49,6	561	49,9	5	0,4
2011	1094	532	48,6	558	51	4	0,3
2012	1230	616	50	610	49,5	4	0,3
2013	1159	586	50,5	568	49	5	0,4
TOTAL	21310	10299		10894		117	
Média:	1065,5	514,9	48,19	544,7	51,14		0,51
Mediana:	1092,5	524	48,3	559	51		

A análise dos 330 casos de MMC, ocorridos no período compreendido entre 1994 e 2013, demonstrou que ocorreu maior frequência da malformação no sexo feminino, onde foram encontrados 187 casos (56,6%) contra 143 (43,3%) no sexo masculino (tabela 3), representando relação homem/mulher de 0,76:1. Proporções de 1,40:1 e 1,38:1 foram encontradas ao analisarmos as frequências de MMC, em relação aos 21193 RNV e aos 383 casos do IFF (tabela 4), respectivamente. A frequência de MMC nas meninas foi significativamente maior do que nos meninos ($p_c=0.00372$).

Tabela 3: Frequência (Freq) da MMC em crianças dos gêneros feminino (MMCF) e masculino (MMCM) em relação aos recém-natos vivos femininos (RNVF) e masculinos (RNVM) nascidos no IFF, entre os anos de 1994 e 2013

Ano	RNV	RNVF	RNVM	MMC	MMCF	Freq%	MMCM	Freq%
1994	928	452	474	13	9	0,9	4	0,4
1995	1091	525	560	19	13	1,1	6	0,5
1996	1314	635	670	8	5	0,3	3	0,2
1997	1270	649	615	20	10	0,7	10	0,7
1998	1126	523	596	8	3	0,2	5	0,4
1999	1209	586	621	11	5	0,4	6	0,4
2000	1144	529	610	18	12	1	6	0,5
2001	1032	508	520	19	11	1	8	0,7
2002	908	420	482	13	10	1,1	3	0,3
2003	872	399	467	15	11	1,2	4	0,4
2004	955	442	504	15	6	0,6	9	0,9
2005	870	419	440	13	7	0,8	6	0,6
2006	941	459	476	13	7	0,7	6	0,6
2007	933	461	464	25	13	1,3	12	1,2
2008	956	444	505	23	11	1,1	12	1,2
2009	1154	556	593	18	8	0,6	10	0,8
2010	1124	558	561	24	20	1,7	4	0,3
2011	1094	532	558	19	6	0,5	13	1,1
2012	1230	616	610	20	9	0,7	11	0,8
2013	1159	586	568	16	11	0,9	5	0,4
TOTAL	21310	10299	10894	330	187		143	
Média:						0,84		0,62
Mediana:						0,85		0,55

Tabela 4: Distribuição dos 383 casos de MMC, e suas frequências, em relação ao sexo

Ano	Fem N°	Freq Fem%	Masc N°	Freq Masc%	Desc N°	Desc%
1990	9	56,2	4	25	3	18,7
1991	7	58,3	4	33,3	1	8,3
1992	8	66,6	3	25	1	8,3
1993	11	78,5	3	21,4	0	
1994	9	69,2	4	30,7	0	
1995	13	68,4	6	31,5	0	
1996	5	62,5	3	37,5	0	
1997	10	50	10	50	0	
1998	3	37,5	5	62,5	0	
1999	5	45,4	6	54,5	0	
2000	12	66,6	6	33,3	0	
2001	11	57,8	8	42,1	0	
2002	10	76,9	3	23	0	
2003	11	73,3	4	26,6	0	
2004	6	40	9	60	0	
2005	7	53,8	6	46,1	0	
2006	6	50	6	50	0	
2007	13	52	12	48	0	
2008	11	47,8	12	52,1	0	
2009	8	44,4	10	55,5	0	
2010	20	83,3	4	16,6	0	
2011	6	31,5	13	68,4	0	
2012	9	45	11	55	0	
2013	11	68,7	5	31,2	0	
Total	221		157		5	

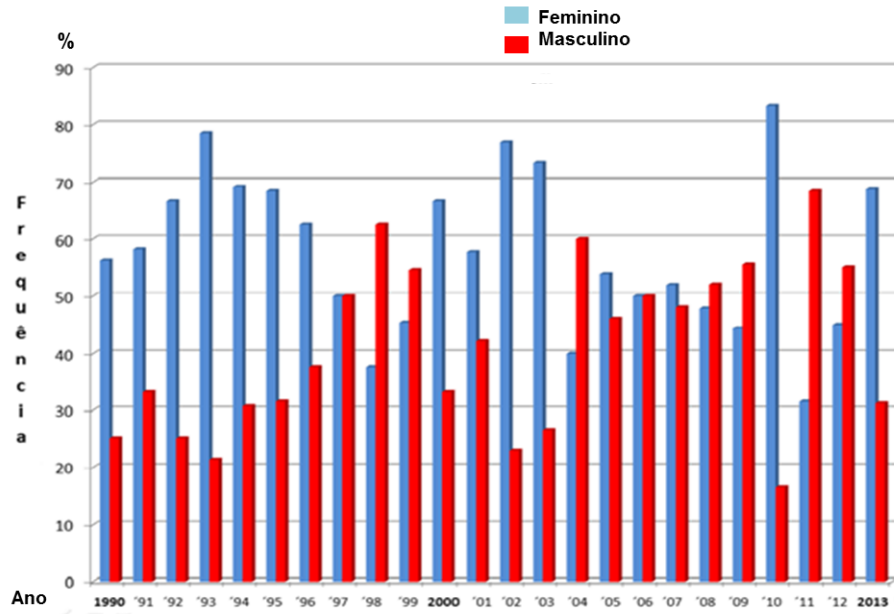


Gráfico 1: Frequências anuais de MMC no IFF, em relação ao gênero, no período de 1990 até 2013

O número total de óbitos associados a MMC no pós-operatório, apresentou frequência de 10,1% (n=39). Destes, 16 mortes ocorreram antes da alta hospitalar. Considerando os registros aqui analisados, os óbitos válidos apresentaram uma frequência de 6%, n=23, dos 383 casos de MMC registrados de 1990 a 2013.

A sobrevida média dos 23 doentes com MMC, submetidos a cirurgia e que faleceram após a alta hospitalar, de acordo com os registros, foi de 33,8 meses (2,8 anos), com mínimo de 2 meses e máximo de 11 anos (132 meses).

A frequência média de MMC no IFF, encontrada no período pré-fortificação (1994 - 2005) foi de 1,34% e a do período pós-fortificação (2006 - 2013) foi de 1,81%. Observamos aumento significativo da frequência da MMC, no IFF, nos anos subsequentes a adição obrigatória com ácido fólico, quando comparados aos respectivos períodos (1,34% versus 1,81%, $p_c=0,0055$). As frequências são apresentadas no gráfico 2 e tabela 5.

Tabela 5: Número de nascidos vivos (NV) no IFF, casos de MMC e as frequências anuais a partir de 1994 até 2013

Ano	NV (n°)	MMC (n°)	Freq (%)
1994	928	13	1,4
1995	1091	19	1,7
1996	1314	8	0,6
1997	1270	20	1,5
1998	1126	8	0,7
1999	1209	11	0,9
2000	1144	18	1,5
2001	1032	19	1,8
2002	908	13	1,4
2003	872	15	1,7
2004	955	15	1,5
2005	870	13	1,4
2006	941	13	1,3
2007	933	25	2,6
2008	956	23	2,4
2009	1154	18	1,5
2010	1124	24	2,1
2011	1094	19	1,7
2012	1230	20	1,6
2013	1159	16	1,3

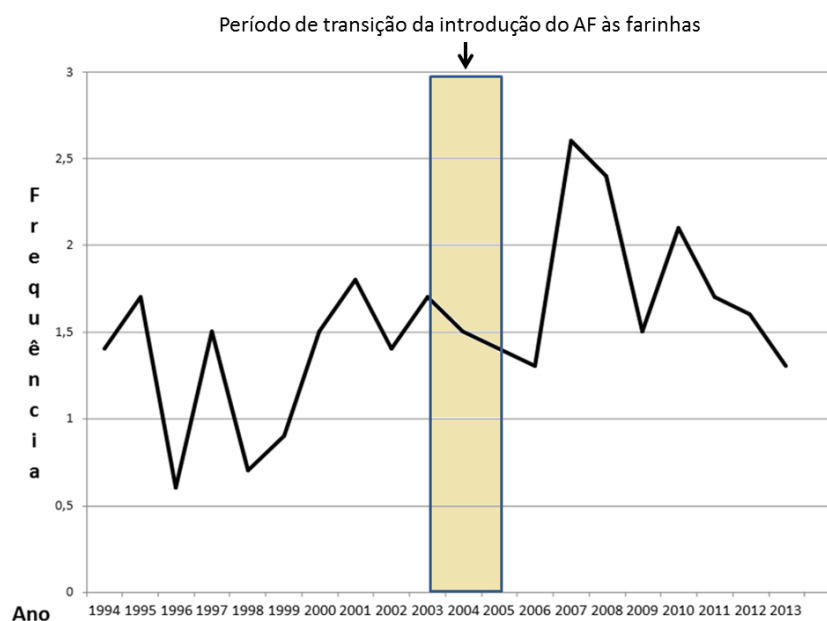


Gráfico 2: Comparativo entre as frequências de MMC no IFF nos períodos pré-fortificação (1994 - 2005) e após a adição obrigatória de AF às farinhas (2006 - 2013)

A área demarcada no gráfico 3 representa o período de implantação das farinhas fortificadas, isto é: 18 meses a partir da publicação da resolução RDC 344/2002, acrescidos de 3 meses de consumo das farinhas, acrescidos de 9 meses de gestação. O acréscimo de mais um período de 3 meses, resultando em um período total de 36 meses, compreendido entre janeiro de 2003 até dezembro de 2005), se fez necessário devido aos dados epidemiológicos do SINASC e IFF, serem contabilizados ao final de anos completos. O modelo utilizado está de acordo com o utilizado por Orioli e colaboradores (2011).

Utilizando os mesmos critérios, realizamos pesquisa nos dados fornecidos pelo SINASC, comparando as prevalências anuais de MMC (espinha bífida) no Brasil e estado do Rio de Janeiro, nos anos de 1999 até 2012 e comparamos os resultados com os obtidos no IFF no mesmo período (Tabela 6 e Gráfico 3).

Tabela 6: Frequências de MMC no Brasil (FreqBR), no Estado do Rio de Janeiro (FreqRJ) e IFF (FreqIFF), em relação ao número de RNV

	RNVBR	MMCBR	Freq BR	RNVRJ	MMCRJ	FreqRJ	RNVIFF	MMCIFF	FreqIFF
Ano	Nº	Nº	%	Nº	Nº	%	Nº	Nº	%
1999	3256433	185	0,0056	269079	29	0,0107	1209	11	0,9
2000	3206761	403	0,0125	259659	36	0,0138	1144	18	1,5
2001	3115474	505	0,0162	242783	18	0,0074	1032	19	1,8
2002	3059402	502	0,0164	232615	37	0,0159	908	13	1,4
2003	3038251	566	0,0186	232566	54	0,0232	872	15	1,7
2004	3026548	634	0,0200	230195	48	0,0208	955	15	1,5
2005	3035094	465	0,0153	223286	36	0,0161	870	13	1,4
2006	2944928	389	0,0132	218586	39	0,0178	941	13	1,3
2007	2891328	435	0,015	217070	52	0,0239	933	25	2,6
2008	2934828	448	0,0152	215992	42	0,0194	956	23	2,4
2009	2881581	461	0,0159	216799	41	0,0189	1154	18	1,5
2010	2861868	545	0,019	215437	51	0,0236	1124	24	2,1
2011	2913160	559	0,0191	220772	47	0,0212	1094	19	1,7
2012	2905789	555	0,019	222923	52	0,0233	1230	20	1,6
Total	42071445	6652		3217762	582		14422	246	

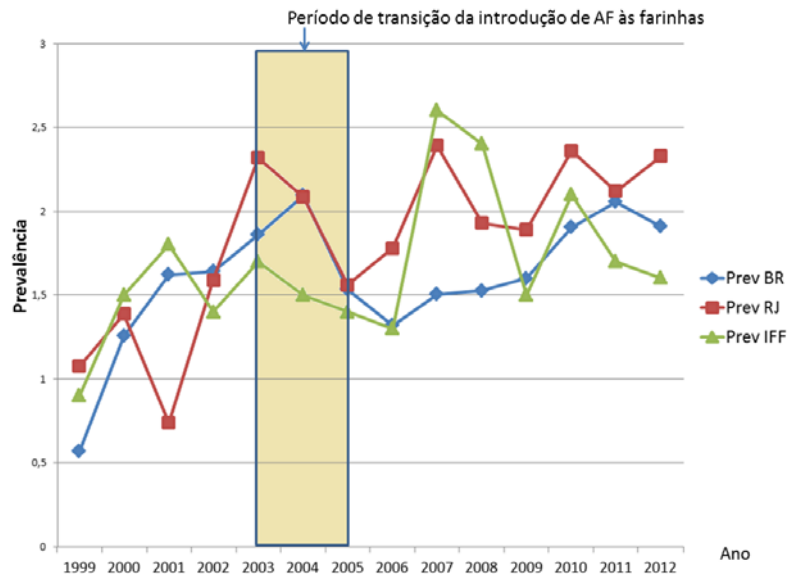


Gráfico 3: Comparativo das frequências de MMC no Brasil (PrevBR), no estado do Rio de Janeiro (PrevRJ) e Instituto Fernandes Figueira (PrevIFF). A área demarcada corresponde ao período de transição na implantação da fortificação obrigatória das farinhas com AF

A análise da prevalência anual dos períodos de pré (1999 - 2005) e pós-fortificação (2006 - 2012), tanto no Brasil como no Estado do Rio de Janeiro, demonstrou que, a despeito da adição de vitaminas e AF nas farinhas, ocorreu aumento da MMC (0,0151% versus 0,0166%, $p=0,000014$ e 0,0154% versus 0,0211%, $p=0,00078$, respectivamente). A análise estatística dos casos registrados no IFF para estes períodos (1999 - 2005 e 2006 - 2012), demonstrou que não ocorreu aumento significativo da frequência da MMC (1,88%, no período pós-fortificação, versus 1,45%, no período pré-fortificação, $p_c=0,053$).

Foram encontrados 39 óbitos (10,1%) no IFF entre os anos de 1990 e 2013. No período anterior a fortificação alimentar com AF (janeiro de 1990 - dezembro de 2005), foram verificados 225 casos de MMC, com letalidade de 13,7% ($n=31$). Ocorreram 11 mortes (4,8%) antes que a criança obtivesse alta hospitalar e 20 crianças (8,8%) morreram depois desta. Após a implantação da fortificação obrigatória com AF, ocorreram 158 casos de MMC, com frequência de 5% ($n=8$) de óbitos totais relativos ao período. Destes 5 (3,1%) se deram antes da alta hospitalar. A frequência de mortes, após a alta hospitalar, no mesmo período, foi de 1,8% ($n=3$).

O número de óbitos após a alta hospitalar, apresentou declínio significativo nas crianças nascidas nos anos subsequentes a implementação obrigatória de AF

(8,8% versus 1,8%, $p=0,0040$). Entre os anos de 1990 e 2004, inclusive, ocorreram 20 óbitos de RN com MMC, representando 86,9%. A maioria destes ($n=7$) ocorrendo antes do primeiro aniversário. Foram verificados 3 mortes no período pós-fortificação, sendo que 2 ocorreram antes da criança completar 1 ano de vida. As frequências são apresentadas no gráfico 4 e tabela 7.

Tabela 7: Óbitos ocorridos após a alta hospitalar, em crianças nascidas nos anos anteriores (área clara) e após fortificação obrigatória (área escurecida)

Reg IFF	Data Nascimento	Data Óbito
20511	02-jan-90	10-mar-92
23079	24-mar-90	01-jun-01
28753	10-out-90	05-mar-92
34567	22-jul-91	16-abr-92
40448	08-abr-92	07-out-92
40469	05-mai-92	29-set-92
62505	28-ago-95	11-abr-96
64264	30-nov-95	17-fev-97
64637	23-dez-95	26-abr-96
70491	21-set-96	17-ago-99
81160	16-fev-98	02-jun-05
81980	02-abr-98	03-abr-09
91603	02-dez-99	18-mar-00
91710	01-mar-00	19-jul-02
92975	03-abr-00	20-ago-02
95242	07-ago-00	15-fev-10
99603	02-jan-00	19-out-03
99637	13-mai-01	18-fev-02
104367	27-mai-02	31-dez-02
119656	10-dez-04	06-jun-06
138812	18-fev-08	15-set-08
152472	04-mai-10	08-jul-10
153442	30-jun-10	25-jun-11

A análise dos coeficientes de letalidade, no período relativo à pré-fortificação dos alimentos, incluídos os anos de transição, e após a sua implantação, mostrou queda no número de óbitos após a adição de AF aos alimentos. Esta redução foi significativa para o número total de mortes (5,06% versus 13,7%, $p_c=0,0091$), mas não para as ocorridas antes da alta hospitalar (3,6% versus 4,8%, $p=0,450$). Para tal análise, fizemos uso dos mesmos critérios utilizados por ORIOLI et al., 2011 e

Schuler-Faccini (SCHULER-FACCINI et al., 2013), sendo os resultados apresentados na tabela 8 e gráfico 4.

Tabela 8: Coeficientes de letalidade em relação aos períodos de pré e pós-fortificação

Período	Coeficientes		
	Total	AAH	ApAH
Pré-fortificação	0,137	0,048	0,075
Pós-fortificação	0,050	0,036	0,037

Coef.: coeficiente de letalidade; AAH recém nascidos falecidos antes da alta hospitalar; ApAH- recém nascidos falecidos após alta hospitalar

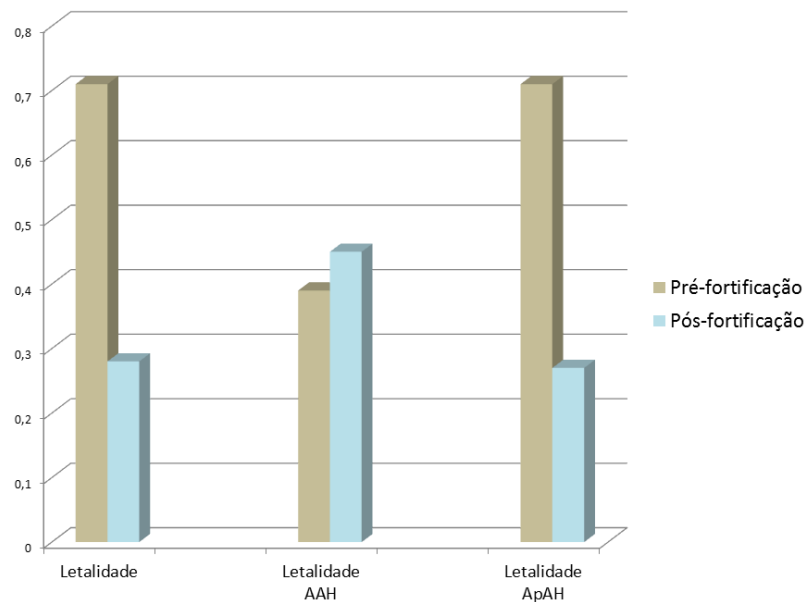


Gráfico 4: Valores relativos a letalidade dos RNV nascidos antes e após a fortificação obrigatória, conforme o demonstrado na tabela 8

No estudo da letalidade, em relação aos anos, observamos que esta apresentou declínio, mas sem observar padrões. A taxa de letalidade se apresentou menor após a RDC 344, como apresentado na tabela 9 e gráfico 5.

Tabela 9: Taxas anuais de letalidade por MMC no IFF

Ano	Nº MMC	Óbitos	Letalidade
1990	16	0	0,0625
1991	11	0	0
1992	12	5	0,416667
1993	14	0	0
1994	13	0	0
1995	19	0	0
1996	8	2	0,25
1997	20	1	0,15
1998	8	0	0
1999	11	1	0,181818
2000	18	1	0,055556
2001	19	1	0,052632
2002	13	4	0,307692
2003	15	1	0,333333
2004	15	0	0,066667
2005	13	1	0,230769
2006	13	1	0,076923
2007	25	0	0,04
2008	23	1	0,043478
2009	18	1	0,166667
2010	24	2	0,125
2011	19	1	0,052632
2012	20	0	0
2013	16	0	0,0625
TOTAL	383	23	

Na tabela 9 e gráfico 5, as áreas em destaque correspondem ao período considerado como de implementação da obrigatoriedade de AF nas farinhas e o necessário para ocorrerem os nascimentos de crianças beneficiadas pela fortificação.

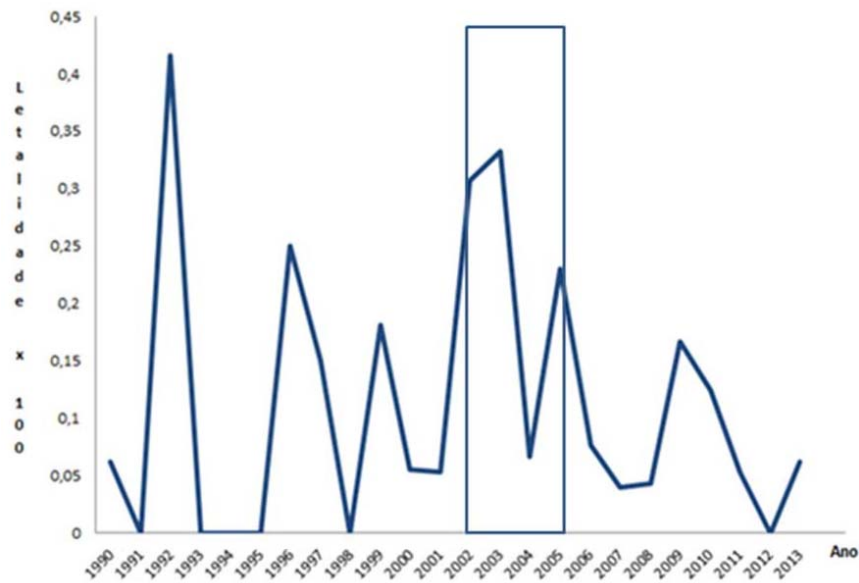


Gráfico 5: Índices anuais de letalidade em pacientes com MMC

A maior concentração de óbitos ocorreu antes de 1 ano de idade: 39,1% (n=9), com média de 5,6 meses. A segunda maior concentração foi encontrada em crianças com idade entre 2 e 3 anos (n=5) e a terceira entre 1 e 2 anos (n=4). As frequências são mostradas no gráfico 6 e tabela 10.

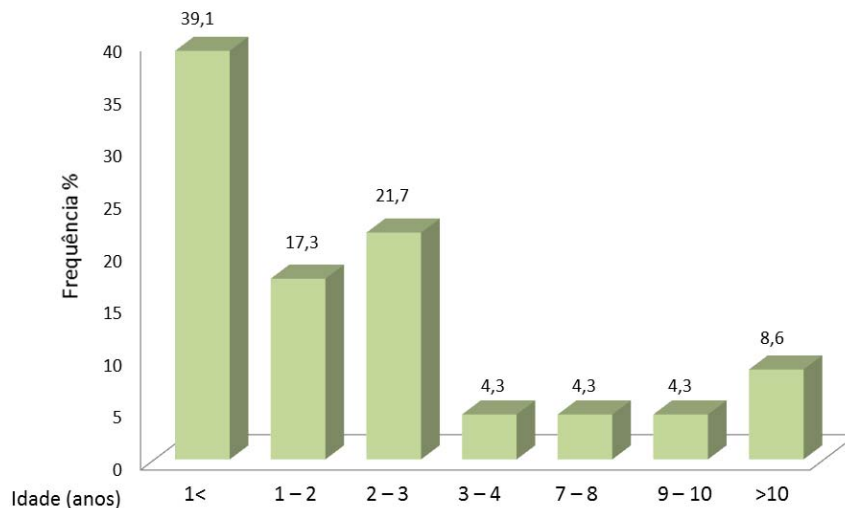


Gráfico 6: Distribuição dos óbitos por faixas etárias

Tabela 10: Registros dos casos analisados considerando as variáveis data de nascimento, data e idade no óbito

Reg IFF	Iniciais	Data Nasc	Data Óbito	Idade Óbito
20511	PTP	02-jan-90	10-mar-92	2 a e 2 m
23079	TLF	24-mar-90	01-jun-01	11 anos
28753	HUMST	10-out-90	05-mar-92	2 a e 9 m
34567	PNR	22-jul-91	16-abr-92	1 a e 9 m
40448	MMA	08-abr-92	07-out-92	6 meses
40469	MSS	05-mai-92	29-set-92	5 meses
62505	LS	28-ago-95	11-abr-96	7 meses
64264	TSD	30-nov-95	17-fev-97	1 a e 3 m
64637	GS	23-dez-95	26-abr-96	4 meses
70491	LLC	21-set-96	17-ago-99	2 a e 11 m
81160	MAS	16-fev-98	02-jun-05	7 anos
81980	VPP	02-abr-98	03-abr-09	11 anos
91603	AVO	02-dez-99	18-mar-00	4 meses
91710	GAS	01-mar-00	19-jul-02	2 a e 3 m
92975	CASP	03-abr-00	20-ago-02	2 a e 4 m
95242	JPMVS	07-ago-00	15-fev-10	9 a e 10 m
99603	AL	02-jan-00	19-out-03	3 a e 9 m
99637	MR	13-mai-01	18-fev-02	9 meses
104367	ACN	27-mai-02	31-dez-02	7 meses
119656	VBOP	10-dez-04	06-jun-06	1 a e 6 m
138812	VPF	18-fev-08	15-set-08	7 meses
152472	FLFS	04-mai-10	08-jul-10	2 meses
153442	LVOS	30-jun-10	25-jun-11	1 ano

Na análise dos 23 óbitos incluídos na pesquisa observamos que 14 ocorreram no sexo feminino (60,8%) e em 9 do masculino.

Tabela 11: Frequência (*f*) da mortalidade por gênero e faixas etárias

Idade		2 - 11 m	1 - 2 a	2 - 3 a	3 - 4 a	7 - 8 a	9 - 10 a	> 12 a	Média (Anos)
Sexo	Nº/ f	Nº/ f	Nº/ f	Nº/ f	Nº/ f	Nº/ f	Nº/ f	Nº/ f	
Feminino	14 (0,609)	6 (0,26)	3 (0,13)	3 (0,13)	1 (0,043)	1 (0,043)			1,8
Masculino	9 (0,391)	3 (0,13)	1 (0,043)	2 (0,086)			1 (0,043)	2 (0,086)	4,4
Total	23	9 (0,39)	4 (0,17)	5 (0,21)	1 (0,043)	1 (0,043)	1 (0,043)	2 (0,086)	2,7

Tabela 12: Distribuição dos óbitos em relação ao sexo e etnia

Reg IFF	Cor	Sexo
23079	Branca	Masculino
28753	Branca	Masculino
34567	Não Branca	Masculino
40448	Não Branca	Masculino
40469	Branca	Masculino
64637	Não Branca	Masculino
81980	Não Branca	Masculino
92975	Branca	Masculino
95242	Branca	Masculino
20511	Branca	Feminino
62505	Não Branca	Feminino
64264	Não Branca	Feminino
70491	Não Branca	Feminino
81160	Branca	Feminino
91603	Não Branca	Feminino
91710	Branca	Feminino
99603	Não Branca	Feminino
99637	Não Branca	Feminino
104367	Branca	Feminino
119656	Não Branca	Feminino
138812	Não Branca	Feminino
152472	Não Branca	Feminino
153442	Não Branca	Feminino

A maioria dos óbitos ocorreu em crianças não brancas: 60,8% (n=14) e foi encontrada em 10 das 14 crianças do sexo feminino (71,4%). Este dado, entretanto, não foi significativo ($\chi^2= 1,69$, com 1 grau de liberdade para 0,95). Por outro lado, nas crianças do sexo masculino, ocorreu predominância nas de cor branca (5 em 9), em 55,5%.

A maioria dos defeitos (n=13, 56,5%) foi corrigida nas primeiras 48 horas, assim divididos: 4 nas primeiras 24 horas e 9 no período de 24-48 horas após o parto. Dentre os 10 restantes, 8,6% (n=2) foram submetidos ao tratamento cirúrgico entre 48 e 72 horas e 34,7% (n=8) 72 horas ou mais após o nascimento.

Sete (30,4%) dos RNV estudados, apresentavam MMC rota.

A localização mais frequente do defeito foi na região lombossacra (n= 9), com frequência de 39,1%, seguida das de localização toraco-lombar (n=8) e lombar (n=5) com frequências de 34,7% e 21,7%, respectivamente. Apenas 1 caso se encontrava na região torácica. A maioria dos casos de localização lombossacra e lombar ocorreu em pacientes do sexo feminino (60%), enquanto em relação a

localização toraco-lombar ocorreu maior frequência em RNV do sexo masculino (60%). O único caso de localização torácica ocorreu em paciente do sexo feminino.

Tabela 13: Localização do defeito quanto ao gênero e cor

Reg IFF	Localização	Cor	Sexo
20511	Lombossacra	Branca	Feminino
34567	Lombossacra	Não Branca	Masculino
62505	Lombossacra	Não Branca	Feminino
81160	Lombossacra	Branca	Feminino
81980	Lombossacra	Não Branca	Masculino
91603	Lombossacra	Não Branca	Feminino
95242	Lombossacra	Branca	Masculino
104367	Lombossacra	Branca	Feminino
153442	Lombossacra	Não Branca	Feminino
28753	Toraco-Lombar	Branca	Masculino
40469	Toraco-Lombar	Branca	Masculino
64264	Toraco-Lombar	Não Branca	Feminino
64637	Toraco-Lombar	Não Branca	Masculino
91710	Toraco-Lombar	Branca	Feminino
92975	Toraco-Lombar	Branca	Masculino
99603	Toraco-Lombar	Não Branca	Feminino
138812	Toraco-Lombar	Não Branca	Feminino
23079	Lombar	Branca	Masculino
40448	Lombar	Não Branca	Masculino
70491	Lombar	Não Branca	Feminino
99637	Lombar	Não Branca	Feminino
152472	Lombar	Não Branca	Feminino
119656	Torácica	Não Branca	Feminino

O tratamento inicial, na maioria dos casos, consistiu na correção isolada do defeito em 78,2% (n=18). Em 5 pacientes também foi realizada DVP, neste momento. Não foram observados critérios seletivos para indicar ou contraindicar o tratamento cirúrgico.

Apenas 1 dos pacientes que teve correção isolada inicialmente, não necessitou de DVP posterior. Dos cinco RNV que tiveram tratamento inicial associado a DVP, 2 necessitaram de nova DVP ou da implantação de DVE posteriormente: um por disfunção e outro por infecção, sendo neste, necessária a troca por DVE.

Dez pacientes (43,4%) tiveram necessidade de serem submetidos a procedimentos de DVE, sendo a principal causa a infecção da DVP (n=8). Em outros dois pacientes ocorreu disfunção da derivação.

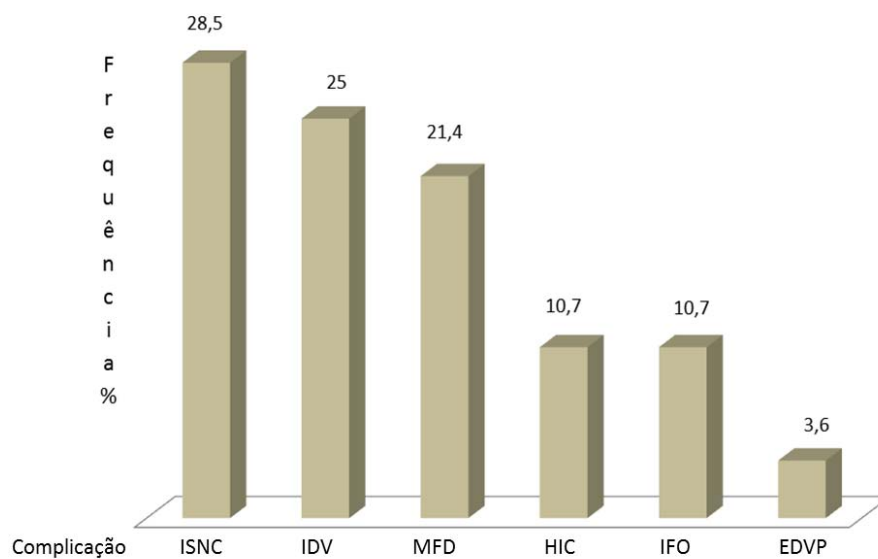
Dezenove RNV foram diagnosticados com malformação de Chiari II ao nascer, representando 82,6% dos casos incluídos. Treze dos 14 (92,8%) recém natos femininos apresentavam MCII, enquanto 66,6% (n=6) das crianças do sexo masculino apresentavam esta malformação. Em 5 RNV, em determinado momento, foram identificados sinais e sintomas compatíveis com a forma sintomática de MCII, representando 23,8% do total dos casos analisados e 27,7% dos casos em que a malformação estava presente, ocorrendo com maior frequência em pacientes do sexo feminino (21,7%, n=4).

Três pacientes (13,4%) apresentavam paralisia das cordas vocais e necessitaram traqueostomia. Em um havia paralisia do III nervo craniano. Dentre as comorbidades não neurológicas apresentadas ao nascimento, foram detectadas: duas comunicações interventriculares; 1 tetralogia de Fallot, uma síndrome de Down e uma síndrome de Edwards.

Em 6 pacientes (26%) não ocorreram complicações inerentes ao tratamento cirúrgico. Destes, 50% haviam sido submetidos apenas a correção do defeito e a outra metade a lomboplastia com DVP. Ocorreram 28 complicações decorrentes dos procedimentos cirúrgicos, algumas consequentes de anteriores, sendo assim distribuídas: 8 casos de infecção do sistema nervoso central, com LCR anormal em 28,5%; infecções das derivações ocorreram em 7 crianças (25%); houve mau funcionamento da derivação em 6 doentes (21,4%); hipertensão intracraniana e infecção da ferida operatória ocorreram em 3 doentes. Uma criança apresentou encurtamento da DVP. As complicações cirúrgicas são mostradas na tabela 14 e gráfico 7.

Tabela 14: Complicações inerentes aos atos operatórios

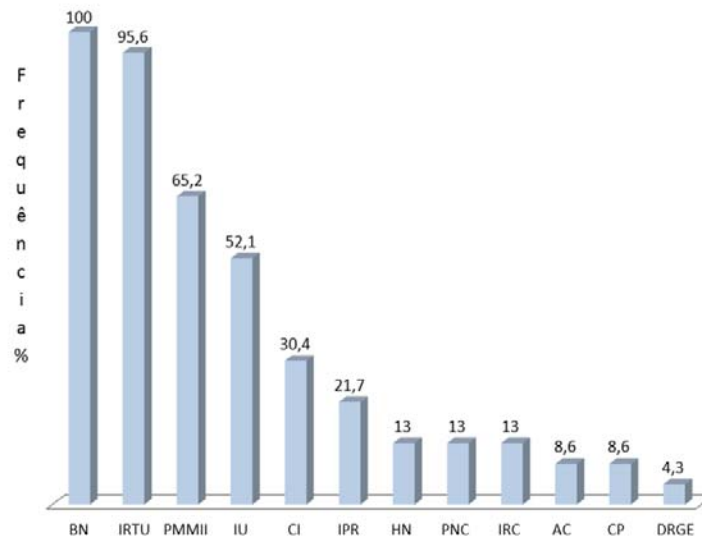
Complicação	Nº	%
Infecção SNC	8	28,5
Infecção Derivação	7	25
Mau Funcionamento da Derivação	6	21,4
Hipertensão Intracraniana	3	10,7
Infecção Ferida Operatória.	3	10,7
Encurtamento DVP	1	3,6
Total	28	100



Legenda: ISNC- infecção do sistema nervoso central; IDV - Infecção da derivação; MFD - Mau funcionamento da derivação; HIC - Hipertensão intracraniana; IFO - Infecção da ferida operatória; EDVP - Encurtamento da DVP

Gráfico 7: Complicações decorrentes dos procedimentos

As complicações decorrentes da doença básica, que contribuíram para a letalidade e mortalidade, foram: bexiga neurogênica; infecções de repetição do trato urinário; paresia dos membros inferiores; incontinência urinaria; infecções respiratórias de repetição; constipação intestinal crônica; insuficiência renal crônica; hidronefrose; criptorquidia, crises de apneia central e doença do refluxo gastroesofágico. Suas frequências são mostradas no gráfico 8.



BN - bexiga neurogênica; IRTU - infecções de repetição do trato urinário; PMMII - paresia ou paraplegia dos membros inferiores; IU - incontinência urinária; CI - constipação intestinal; IPR - infecções pulmonares de repetição; HNB - hidronefrose bilateral; PNC - paralisia de nervos cranianos; IRC - insuficiência renal crônica; AC - apnéia central; Cp - criptorquidia; DRGE - doença do refluxo gastroesofágico

Gráfico 8: Morbidades resultantes da doença

As causas determinante mais frequente de óbitos foram as infecções do SNC que contribuíram com 34,7% (n=8) dos casos. As infecções respiratórias e a sepse de origem urinária foram a segunda causa mais frequente de mortes, contribuindo como causa principal em 21,7% (n=5), cada. As infecções do trato respiratório também participaram como fator agravante em 8 casos. A sepse urinária se apresentou acompanhada de insuficiência renal em todos os casos. A hipertensão intracraniana e a MCII contribuíram, cada uma, em dois pacientes (8,6%) como causa principal. A MCII atuou como causa intercorrente em 4 outros casos. Um doente teve como causa do óbito gastroenterite séptica complicada por insuficiência renal.

Tabela 15: Causas de morte e coadjuvantes

Reg IFF	Causa Mortis	Coadj Morte 1	Coadj Morte 2	Idade Óbito
20511	SU	IREN		2 a e 2 m
23079	IRESP			11 a
28753	SU	IREN		2 a e 9 m
34567	ISNC	Sepse	HD	1 a e 9 m
40448	MCII	IRESP		6 m
40469	ISNC	Sepse	MCII	5 m
62505	ISNC	Sepse	IRESP	7 m
64264	SU	IREN		1 a e 3 m
64637	ISNC	IRESP		4 m
70491	ISNC	IRESP	IREN	2 a e 11 m
81160	IRESP	MCII		7 a
81980	SU	IREN	HD	11 a
91603	ISNC	Sepse	IRESP	4 m
91710	HIC	MCII		2 a e 3 m
92975	HIC	IRESP		2 a e 4 m
95242	ISNC	IRESP		9 a e 10 m
99603	SU	IREN		3 a e 9 m
99637	GES	IREN	MCII	9 m
104367	ISNC	Sepse		7 m
119656	IRESP	IC		1 a e 6 m
138812	MCII	IRESP	BA	7 m
152472	IRESP	SED	CIV	2 m
153442	IRESP	BA	AS	1 a

SU - sepse urinária; IRESP - infecção respiratória; ISNC - infecção do sistema nervoso central; IREN - insuficiência renal; GES - gastroenterite séptica; BA - broncoaspiração; HIC - hipertensão intracraniana; IC - insuficiência cardíaca; SED - síndrome de Edwards; HD- hemorragia digestiva; CIV- comunicação interventricular; AS - apneia do sono.

6 DISCUSSÃO

Poucos estudos relacionados à sobrevida e letalidade de pacientes com MMC tem sido publicados, principalmente dando atenção às faixas etárias.

No material analisado, os RN do gênero feminino foram os mais afetados pela MMC (56,7%). Resultados semelhantes foram encontrados por Au (AU et al., 2008) e Deak (DEAK et al., 2008) embora a diferença entre os sexos não se apresentasse estatisticamente significativa.

A base de nosso estudo foram RN nascidos no IFF, hospital de referência da rede pública federal, para gestações de alto risco. A pesquisa sobre MMC, nos registros desta instituição, nos mostrou que, desde 1994 até 2013, ocorreram 21310 nascimentos vivos, sendo que destes 330 apresentavam MMC. Quando analisados os períodos pré e pós-fortificação obrigatória com ácido fólico observamos que, comparados estes dados, a frequência da MMC também apresentou aumento significativo nos períodos posteriores à implantação compulsória. Este achado pode estar relacionado aos fatos de que: a) somente a fortificação dos alimentos com AF não é suficiente para uma redução importante de nascimentos de crianças com MMC, uma vez que a concentração obrigatória de AF nas farinhas no Brasil, é 1,5 mg/kg, mais baixa do que adotada por outros países latino-americanos, nos quais a redução de DTNs e MMC foi bastante significativa (LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA; ORIOLI, 2010); b) a maior facilidade de acesso aos métodos de diagnóstico pré-natal na rede pública e, por ser o IFF uma instituição de referência para gestações de alto risco fetal, tenha aumentado o número de encaminhamentos para este hospital; c) de acordo com os dados obtidos por Ahrens (AHRENS et al., 2011) pacientes de famílias de baixa renda são mais acometidos por esta malformação, como a maioria dos doentes do IFF. Um amplo estudo abrangendo mais de 13 milhões de nascimentos na Europa e Israel, mostrou que a prevalência de DTN e MMC não apresentou redução substancial, havendo regiões em que ocorreu aumento da malformação. No entanto, há que se considerar que as políticas de suplementação são heterogêneas e que em alguns países não há fortificação de farinhas (BOTTO et al., 2005). Estes dados sugerem que as políticas de adição de AF às farinhas devem ser acompanhadas por campanhas educacionais de conscientização de mulheres com capacidade fértil e por outras fontes de

suplementação de AF, medicamentosas ou naturais, uma vez que um importante percentual das gestações não são planejadas (BOTTO et al., 2005).

Dados coletados pelo ECLAMC em 2010 (LÓPEZ-CAMELO; CASTILLA; ORIOLI, 2010), revelaram uma redução mais acentuada de DFTNs no Chile e na Argentina do que no Brasil. No Brasil, a concentração de enriquecimento nas farinhas é a metade da ofertada nos outros dois países e o consumo estimado de pão em determinadas regiões é muito inferior. No entanto, um estudo utilizando dados do SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos) do Ministério da Saúde do Brasil, mostrou que ocorreu redução significativa na prevalência de MMC após a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho, sendo esta redução calculada em 36%, quando comparados os anos de 2004 e 2006 (ORIOLI et al, 2011). Neste mesmo período, observamos também uma queda na prevalência nacional e no IFF. Entretanto, a partir do ano de 2007 ocorreu aumento da prevalência, como demonstrado, através dos dados obtidos no SINASC, e apresentados na tabela 6. Outro estudo, realizado na cidade do Recife, estado de Pernambuco, não acusou diferenças estatísticas significativas nas prevalências de DFTNs, inclusive MMC, nos períodos de pré e pós fortificação obrigatória das farinhas (PACHECO et al, 2009).

Em nossa série, de 383 RNV com MMC, 23 crianças (6%) evoluíram para o óbito após a alta hospitalar. A maior concentração de mortes ocorreu antes dos pacientes completarem 5 anos de idade (n= 20), respondendo por 86,9 %. A análise das mortes, por faixas etárias, demonstrou que 39,1% (n=9) das crianças não completaram 1 ano de vida. Nas faixas etárias de 1 a 4 anos, encontramos 10 óbitos, sendo 4 (17,3%) entre 1 e 2 anos, 5 (21,7%) entre 2 e 3 anos, e 1 (4,3%) na faixa entre 3 e 4 anos. As quatro mortes restantes ocorreram nas faixas etárias de 7 (n=1), nove (n=1) e dos 11 anos (n=2). Nas séries pesquisadas, a letalidade variou de zero a 61% (ALTHOUSE; WALD, 1980; BRAU et al., 1990; TALAMONTI; D'ALIBERTI; COLLICE, 2007). As maiores frequências de óbitos tendem a ser encontradas nas faixas etárias mais baixas. Em um estudo realizado pela Universidade Federal do Paraná, com 36 crianças afetadas por MMC, foi encontrada letalidade de 16,6% (n=6), sendo que todos os óbitos ocorreram antes dos 2 anos de idade (ULSENHEIMER et al., 2004). No entanto há que se considerar que o período de acompanhamento variou de 6 a 68 meses, com mediana de 24 meses. Em uma outra série, composta de 84 seguimentos, de 1 a 185 meses, 32% (n=27) dos

pacientes morreram sendo que, destes, 74% (n=20) dentro do primeiro mês de vida. (FARAJI et al, 2006). Resultados semelhantes foram encontrados na série de BOWMAN e colaboradores (BOWMAN et al, 2001), na qual a maioria dos óbitos (18/28) ocorreu entre o período neonatal até a idade pré-escolar. Outros relatos nos apresentam dados semelhantes (ALTHOUSE; WALD, 1980; OAKESHOTT; HUNT, 2003; IDOWU; APEMIYE, 2008). A mortalidade diminui após o primeiro ano de vida. Em relação à letalidade, os resultados apresentam variações: Althouse e Wald (ALTHOUSE; WALD, 1980), em sua série, encontraram 9,6% (n=6) de mortes entre as idades de 1 e 5 anos. Outra revisão, (OAKESHOTT et al, 2012), mostrou que 77 crianças (66%) sobreviveram a idade de 5 anos.

A letalidade não se estabiliza com o passar dos anos. A análise conjunta de 7 estudos de longo prazo, coletados na literatura, mostra que até a idade de 16 anos ocorreram 240 dos 337 óbitos relatados, representando 71,2% (ALTHOUSE; WALD, 1980; BOWMAN et al., 2001; OAKESHOTT; HUNT, 2003; ULSENHEIMER et al., 2004; DAVIS et al., 2005; FARAJI et al., 2006; IDOWU; APEMIYE, 2008). A principal causa de mortes nesta faixa etária deve-se, de acordo com Bowman e colaboradores (BOWMAN et al., 2001), à disfunções de derivações ventriculares não reconhecidas. Estes dados são corroborados por Dillon (DILLON et al., 2000) e Piatt Jr (PIATT Jr, 2012). Em coorte avaliada ao longo de 40 anos (HUNT; OAKESHOTT, 2003; OAKESHOTT et al., 2015) havia 56% de sobreviventes em torno dos 20 anos de idade e a letalidade continuou aumentando com o passar dos anos, restringindo-se no início do corrente ano a apenas um terço da coorte inicial. Estes resultados estão em desacordo com os apresentados por Talamonti e colaboradores (TALAMONTI; D'ALIBERTI; COLLICE, 2007) que relatam apenas 5 óbitos dentre 202 pacientes acompanhados durante 25 anos. É possível que estes resultados sejam reflexos da atenção prestada por um grupo multidisciplinar que acompanha crianças e também adultos de maneira continuada, pois, frequentemente, a responsabilidade do tratamento de pacientes com MMC na idade adulta é diluída pela ausência de centros multidisciplinares de tratamento.

O número total de óbitos, em nossa casuística, foi de 39 (10,1%). No período pré-fortificação (janeiro de 1990 - dezembro de 2005), foram verificados 225 casos de MMC, e a letalidade foi de 13,7% (n=31). Neste intervalo foram verificadas 11 mortes antes da alta hospitalar (4,8%). Considerando, apenas os casos em que o óbito ocorreu após a alta hospitalar, encontramos frequência de 8,8% (n=20) no

mesmo período. No período de implantação da fortificação obrigatória com AF, e após este, foram verificados 158 casos de MMC e encontramos frequência de 5,06% (n=8) de óbitos totais relativos ao período. Neste período encontramos 5 mortes neonatais (3,1%) A frequência em relação aos casos incluídos, no mesmo período, foi de 1,8% (n=3). Estes dados mostram que ocorreu redução no total das mortes nos anos que sucederam a adição obrigatória de AF. No entanto, em relação à letalidade neonatal, isto é, aqueles RNV que não obtiveram alta hospitalar, e a total, observamos que, após a adição compulsória de AF, o coeficiente de letalidade não apresentou quedas significativas, o que não confirma os achados de Blencowe (BLENCOWE et al., 2010), quanto ao papel de proteção do AF em relação à mortalidade neonatal.

Em relação aos óbitos após a alta hospitalar, encontramos redução significativa após a adição de AF nas farinhas. Sutton e colaboradores (SUTTON; DALY; KIRKE, 2008) observaram, em uma série de 304 crianças com MMC, nascidas na Irlanda antes dos programas de suplementação pré-concepcional com AF, que somente cerca de 33% completaram o primeiro aniversário e pouco mais de 27% alcançaram a idade de 5 anos. Estudos realizados sobre a sobrevivência de crianças com DFTN e AF mostraram que, embora as taxas de sobrevivência para crianças com MMC tenha apresentado melhoras modestas a partir da fortificação obrigatória com AF, este aumento foi estatisticamente significativo, levando a hipótese de que o AF, além da prevenção da MMC, tenha também papel importante na redução da gravidade da malformação entre os nascidos vivos (BOL et al., 2006; SHIN et al., 2012) e também sobre malformações em outros órgãos ou sistemas (BOTTO et al, 2000). Esta influência é contestada por alguns autores (ROBBINS et al., 2006; LÓPEZ-CAMELO et al. 2010).

Pode-se especular que, em algumas séries (BOWMAN et al., 2009; Oakeshott et al., 2012), a prevalência de defeitos torácicos baixos e lombares altos era bem mais elevada, responsável por comprometimento neurológico mais acentuado e relacionada a uma maior letalidade. Por outro lado, os estudos conduzidos pelo ECLAMC (LÓPEZ-CAMELO et al., 2010) revelam que após a fortificação das farinhas as lesões torácicas e lombares altas se tornaram menos frequentes, o que por si só justificaria uma diminuição do número de óbitos. Deve-se também considerar que o IFF tem uma experiência acumulada de mais de 25 anos no tratamento destas malformações e que é de se supor que as condutas tenham

sido aprimoradas, que algumas complicações tenham sido prevenidas e outras reconhecidas e tratadas com maior celeridade, reduzindo assim a morbimortalidade.

Em nossa série, detectamos como a causa mais frequente de mortes as infecções do SNC representadas, principalmente, por aquelas que acometeram o LCR (34,7%), seguida da sepse de causa urinária e das infecções respiratórias (21,7%). As infecções do LCR (ventriculites, meningites e abscesso cerebral) são em grande parte consequência de infecções em válvulas de hidrocefalia, que é um preditor de óbito altamente significativa (TULI et al., 2004).

Pacientes com mielomeningocele apresentam elevado risco de infecção do LCR, já que os elementos neurais encontram-se precariamente protegidos e expostos à flora bacteriana hospitalar. Os fatores de risco são controversos e pouco estudados. Dentre estes destacam-se o tempo transcorrido entre o nascimento e a correção do defeito. A incidência de infecção do LCR varia entre 5,5 e 25% nas diversas séries analisadas (LORBER; BRUCE, 1963; JASPER; MERRILL, 1965; LORBER, 1971; SMITH; SMITH, 1973; McCULLOUGH 1989; BRAU, 1990; CHARNEY *et al.*, 1991), podendo desenvolver-se antes ou depois da instalação de derivação ventricular para tratamento da hidrocefalia. Na maioria dos casos, germes habitualmente colonizadores da mielomeningocele são isolados no LCR (LORBER; BRUCE, 1963; BRAU, 1990; CHARNEY *et al.*, 1991). Mcculough e Johnson (1988) e Brau e colaboradores (1990), dividem as ventriculites em associadas e não associadas à implantação de sistema de derivação. Na série deste último, 12,5% dos casos de ventriculite incidiram antes da instalação de derivação valvular, com 5,2% ocorrendo após a implantação da válvula. Ulsenheimer e colaboradores (2004) relatam que a meningite foi responsável por um terço (2/6) dos óbitos de sua série. A ventriculite foi responsável por 50% (3/6) das mortes reportadas por Lorber e Salfield (LORBER; SALFIELD, 1981). Outra série relata que as infecções do SNC foram responsáveis por 49% das 27 mortes em crianças com MMC (FARAJI et al., 2006).

McLone e colaboradores (1982) relatam que todos os seus pacientes portadores de ventriculite já eram portadores de válvulas e não estabelece diferenças entre infecção do SNC adquirida por contaminação do saco e por infecção em derivações. Em seu estudo, a maioria de infecções registradas foi por germes Gram negativos e ocorreram durante o primeiro mês de vida, incidindo, preferencialmente, naqueles pacientes em que o reparo foi tardiamente realizado, sugerindo contaminação da lesão. Uma vez que nosso estudo abrange os pacientes

que tiveram alta hospitalar, admitimos que a maioria absoluta das infecções de LCR foram relacionadas a procedimentos de derivação liquórica.

As infecções urinárias, consequências da bexiga neurogênica e do refluxo vesico ureteral, em alguns casos levaram à sepse urinária e insuficiência renal. Um número importante de pacientes pode apresentar algum grau de insuficiência renal, resultante de infecções urinárias, a qual pode ser causa prevalente de mortalidade (MÜLLER; ARBEITER; AUFRICHT, 2002; VEENBOER et al., 2012)

Em uma casuística brasileira, dois dentre seis casos foram relacionados a pneumonia e à broncoaspiração possivelmente no contexto da MCII (ULSENHEIMER et al., 2004). De acordo com Lorber e Salfield (LORBER; SALFIELD, 1981) a metade dos óbitos de sua série foi devida a parada respiratória por MCII, meningite e obstrução da derivações valvulares.

A MCII foi a terceira causa de mortes, atuando como fator determinante ou intercorrente. Os sinais e sintomas desta malformação são variados e muitas vezes transitórios, o que dificulta a estimativa de sua real frequência na população de neonatos e lactentes. Admite-se que 6 a 32% dos portadores de mielomeningocele, em um momento ou outro, apresentem manifestações neurológicas relacionadas à malformação de Chiari II (MCLONE, 1983; MCCULLOUGH, 1989). Em recém-nascidos e lactentes, o estridor laríngeo é a mais frequente manifestação clínica desta malformação. Paralisia de cordas vocais, dificuldade de sucção, regurgitamento de alimentos pelas fossas nasais, cianose, opistótono, sinais piramidais e apneia podem acompanhar o quadro. Quando sintomática, a MCII torna-se a maior responsável pela mortalidade em portadores de MMC (GILBERT et al., 1986; DAHL et al., 1995). Revisão sistemática da literatura conduzida por Tubbs e Oakes (TUBBS; OAKES, 2004) enfatizou a maior mortalidade em recém-nascidos, podendo chegar a mais de 40% (PARK et al., 1983; SALOMÃO et al., 1998). A principal explicação para os resultados adversos neste grupo etário é a desorganização estrutural do tronco encefálico, com displasia de núcleos de nervos cranianos baixos (SIEBEN; HAMIDA; SHULMAN, 1971). A maioria dos óbitos neste grupo está intimamente relacionado a disfunção de nervos cranianos bulbares e do tronco encefálico, caracterizado pelos sinais e sintomas acima descritos. A MCII foi a causa predominante nas mortes (13/18), segundo resultados obtidos por Bowman e colaboradores (2001) e a maioria destes pacientes havia sido submetida a descompressão da fossa posterior para tratamento da hérnia

cerebelar e muitos também a traqueostomia e/ou gastrostomia. Estes pacientes estavam assim submetidos a maiores riscos no que se refere a infecções e obstruções em derivações ventriculares, além de propensão a infecções de vias aéreas pelos problemas respiratórios característicos desta malformação.

Oakeshott e colaboradores (2010) consideram que metade das mortes após os 5 anos de idade (16/31) foram súbitas e inesperadas, ocorrendo em ambiente comunitário. Necropsia foi realizada em todos os casos. As causas de morte inesperadas abaixo da idade de 5 anos foram broncopneumonia, broncoaspiração, embolia pulmonar e morte no leito, responsáveis por 18% (7/40) dos óbitos ocorridos nesta faixa etária. Acima do quinto ano de vida as principais causas foram crises epiléticas, embolia pulmonar, sepse renal, hidrocefalia aguda, infecção do SNC, entre outras, representando 16 em 31 mortes. Em um estudo, no qual foram encontrados 2% de óbitos (n=5), em um grupo de 215 MMC, não foram apontadas causas predominantes, sendo estas divididas entre insuficiência respiratória, gastroenterite necrotizante, complicações de cirurgia cardíaca, ventriculite e disfunção do tronco cerebral, com uma ocorrência cada (TALAMONTI; D'ALIBERTI; COLLICE, 2007).

Até a introdução das derivações ventriculares internas no final dos anos 1950 os pacientes com hidrocefalia eram em geral condenados à morte ou sobreviviam com severo comprometimento neurológico (NULSEN, SPITZ, 1952). As derivações valvulares alteraram dramaticamente o prognóstico destes pacientes mas foram também responsáveis por diversas complicações, muitas das quais fatais. A incidência de óbitos relacionados a complicações de derivações ventriculares em pacientes com MMC é significativamente maior do que a observada em outras condições mórbidas que requeiram este tipo de tratamento (TAMBURRINI et al., 2013; AMACHER et al., 1984; ISKANDAR et al., 1998). Em um estudo prospectivo com 189 casos de MMC, abrangendo acompanhamento por dez anos, 15 pacientes morreram de complicações relacionadas a derivações, sendo 67% delas relacionadas a mau funcionamento do sistema e o restante a infecções (TULLI; DRAKE; LAMBERTI-PASCULLI, 2003). Um número considerável de pacientes com mielodisplasia morre subitamente, levando a suposição que esta ocorrência seja específica para esta malformação (DAVIS et al., 2005). A alta mortalidade de pacientes com MMC que são dependentes de válvulas sugere fortemente que haja uma relação com a MCII.

A expectativa de vida em crianças com MMC é calculada em 40 anos (DILLON, 2000). No entanto deve-se considerar que o tratamento agressivo desta malformação foi estabelecido apenas no início dos anos 1970 (RAIMONDI; SOARE, 1974; McLONE et al., 1982).

As perdas nos acompanhamentos dos pacientes é um fator que influencia o número real de óbitos. Os percentuais de perdas em seguimentos de pacientes com MMC são variados, podendo oscilar de 6% (TALAMONTI; D'ALIBERTI; COLLICE, 2007) até 17% (SUTTON; DALY; KIRKE, 2008). As causas mais comuns de abandono de acompanhamento ambulatorial, segundo estudo realizado no IFF em 1995, é a falta de centro de tratamento multidisciplinar para a MMC e o fato de que muitos pacientes são provenientes de cidades satélites, o que, associada ao baixo poder aquisitivo, reduz a possibilidade de acompanhamento ambulatorial, uma vez que a maioria apresenta problemas de deambulação e, na maioria das vezes, necessita de transporte não convencional (SALOMÃO et al., 1995).

7 CONCLUSÕES

1. A taxa de letalidade dos pacientes diagnosticados com mielomeningocele, submetidos a tratamento cirúrgico em hospital terciário de referência para gestação de alto risco, e que obtiveram alta hospitalar foi de 6%.

2. O maior número de óbitos ocorreu em crianças abaixo de 1 ano de vida seguido da primeira década de vida e em meninas.

3. As causas de óbitos mais frequentes foram as infecções sistema nervoso central, seguidas das infecções respiratórias e da sepses urinária.

4. A taxa de letalidade decresceu após implementação do ácido fólico quando este passou a ser obrigatório.

5. A malformação de Chiari II foi o fator de co-morbidade mais freqüente.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A elevada taxa de letalidade encontrada no ano de 1992, provavelmente, representa um viés devido aos pequenos números de MMC encontrados nos anos iniciais da pesquisa.

A pesquisa das prevalências anuais da MMC no Brasil e estado do Rio de Janeiro foi realizada em novembro de 2014 através do portal do SINASC - DATASUS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>), sendo utilizada para a pesquisa as seleções “região”, “ano do nascimento”, nascimento por ocorrência”, “região”, unidade da federação”, “tipo de anomalia congênita” e “espinha bífida”. Os termos mielomeningocele ou meningomielocele não constam do banco de dados do SINASC, e dados relativos a outras formas de DFTNs como, por exemplo, meningocele, também incluídas muitas vezes como espinha bífida, podem ter sido computados.

REFERÊNCIAS

ADZICK, N. S. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 15, n. 1, p. 9–14, fev. 2010.

ADZICK, N. S.; THOM, E. A.; SPONG, C. Y.; BROCK, J. W.; BURROWS, P.K.; JOHNSON, M.P.; HOWELL, L.J.; FARRELL, J. A.; DABROWIAK, M. E.; SUTTON, L. N.; GUPTA, N.; TULIPAN, N. B.; D'ALTON, M. E.; FARMER, D. L. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 11, p. 993–1004, 17 mar. 2011.

ADZICK, N. S.; WALSH, D. S. Myelomeningocele: prenatal diagnosis, pathophysiology and management. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 12, n. 3, p. 168–174, ago. 2003.

AGOPIAN, A. J.; CANFIELD, M. A.; OLNEY, R. S.; LUPO, P.J.; RAMADHANI, T.; MITCHELL, L. E.; SHAW, G. M.; MOORE, C. A. Spina bifida subtypes and sub-phenotypes by maternal race/ethnicity in the National Birth Defects Prevention Study. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, 2 dez. 2011.

AGOPIAN, A. J.; LUPO, P.; TINKER, S. C.; CANFIELD, M.A.; MITCHELL, L. E. Working towards a risk prediction model for neural tube defects. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 94, n. 3, p. 141–146, mar. 2012.

AHRENS, K.; YAZDY, M.M.; MITCHELL, A.A.; WERLER, M.M. Folic acid intake and spina bifida in the era of dietary folic acid fortification. **Epidemiology**, v. 22, n. 5, p. 731–737, set. 2011.

ALFARRA, H. Y.; ALFARRA, S. R.; SADIQ, M. F. Neural tube defects between folate metabolism and genetics. **Indian Journal of Human Genetics**, v. 17, n. 3, p. 126–131, set. 2011.

ALTHOUSE, R.; WALD, N. Survival and handicap of infants with spina bifida. **Archives of Disease in Childhood**, v. 55, n. 11, p. 845–850, nov. 1980.

AMACHER, A. L.; WELLINGTON, J. Infantile hydrocephalus: long-term results of surgical therapy. **Child's Brain**, v. 11, n. 4, p. 217–229, 1984.

ANDERSON, J. L.; WALLER, D.K.; CANFIELD, M.A.; SHAW, G. M.; WATKINS, M.; WERLER, M.M. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. **Epidemiology**, v. 16, n. 1, p. 87–92, jan. 2005.

ARTEAGA-VÁZQUEZ, J.; LUNA-MUÑOZ, L.; MUTCHINICK, O. M. Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. **Salud Pública de México**, v. 54, n. 6, p. 579–586, dez. 2012.

AUGUSTIN, K.; FRANK, J.; AUGUSTIN, S; LANGGUTH, P.; OHRVIK, V.; WITTHOFT, C.M.; RIMBACH, G.; WOLFFRAM, S. Green tea extracts lower serum folates in rats at very high dietary concentrations only and do not affect plasma folates in a human pilot study. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 103–108, set. 2009.

AU, K. S.; TRAN, P. X.; TSAI, C.C.; O'BYRNE, M.R.; LIN, J. I.; MORRISON, A. C.; HAMPSON, A. W.; CIRINO, P.; FLETCHER, J.M.; OSTERMAIER, K.K.; TYERMAN, G.H.; DOEBEL, S.; NORTHRUP, H. Characteristics of a spina bifida population including North American Caucasian and Hispanic individuals. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, v. 82, n. 10, p. 692–700, out. 2008.

AU, K. S.; ASHLEY-KOCH, A.; NORTHRUP, H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 16, n. 1, p. 6–15, 2010.

BAKER, C. Neural Crest and Cranial Ectodermal Placodes. In Rao MS,; Jacobson M (ed):**Developmental Neurobiology**. Springer US, 2005.

BASSUK, A. G.; KIBAR, Z. Genetic basis of neural tube defects. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 16, n. 3, p. 101–110, set. 2009.

BELCASTRO, V.; STRIANO, P. Antiepileptic drugs, hyperhomocysteinemia and B-vitamins supplementation in patients with epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 102, n. 1-2, p. 1–7, nov. 2012.

BELL, K. N.; OAKLEY, G. P., Jr. Update on prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 85, n. 1, p. 102–107, jan. 2009.

BERGMANN, K. E.; MAKOSCH, G.; TEWS, K. H. Abnormalities of hair zinc concentration in mothers of newborn infants with spina bifida. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 33, n. 10, p. 2145–2150, out. 1980.

BJERKEDAL, T.; CZEIZEL, A; GOUJARD, J; KALLEN, B.; MASTROIACOVA, P.; NEVIN, N.; OAKLEY, G,Jr; ROBERT, E. Valproic acid and spina bifida. **Lancet**, v. 2, n. 8307, p. 1096, 13 nov. 1982.

BLATTER, B. M.; LAFEBER, A.B.; PETERS, P.W.; ROELEVELD, N.; VERBEEK, A,L.; GABREELS, F.J. Heterogeneity of spina bifida. **Teratology**, v. 55, n. 4, p. 224–230, abr. 1997a.

BLATTER, B. M.; HERMENS, R.; BAKKER, M.; ROELEVELD, N.; VERBEEK, A.L.; ZIELHUS, G.A. Paternal occupational exposure around conception and spina bifida in offspring. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 32, n. 3, p. 283–291, set. 1997b.

BLATTER, B. M.; ROELEVELD, N. Spina bifida and parental occupation in a Swedish register-based study. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 22, n. 6, p. 433–437, dez. 1996.

BLENCOWE, H.; COUSENS, S.; MODELL, B.; LAWN, J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. **International Journal of Epidemiology**, v. 39 Suppl 1, p. i110–121, abr. 2010.

BOANO, R.; FULCHERI, E.; MARTINA, M.C.; FERRARIS, A.; GRILLETTO, R.; CREMO, R.; CESARINI, F.; GANDINI, G.; MASSA, E.R. Neural tube defect in a 4000-year-old Egyptian infant mummy: a case of meningocele from the museum of anthropology and ethnography of Turin (Italy). **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 13, n. 6, p. 481–487, nov. 2009.

BOL, K. A.; COLLINS, J.S.; Kirby, R.S. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. **Pediatrics**, v. 117, n. 3, p. 803–813, mar. 2006.

BONNER, J.; GRIBBLE, S.L.; VEIEN, E.S.; NIKOLAUS, O.B.; WEIDINGER, G.; Dorsky, R.I. Proliferation and patterning are mediated independently in the dorsal spinal cord downstream of canonical Wnt signaling. **Developmental Biology**, v. 313, n. 1, p. 398–407, 1 jan. 2008.

BOTTO, L. D.; MOORE, C.A; KHOURY, M.J.; ERICKSON, J.D. Neural-tube defects. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 20, p. 1509–1519, 11 nov. 1999.

BOTTO, L. D.; LISI, A.; ROBERT-GNANSIA, E.; ERICKSON, J.D.; VOLLLSET, S.E.; MASTROIAOCOVO, P.; BOTTING, B.; COCCHI, G.; de VIGAN, C.; de WALLE, H. et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 330, n. 7491, p. 571, 12 mar. 2005.

BOTTO, L. D.; YANG, Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. **American Journal of Epidemiology**, v. 151, n. 9, p. 862–877, 1 maio 2000.

BOTTO, L. D.; MULINARE, J.; ERICKSON, J. D. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. **American Journal of Epidemiology**, v. 151, n. 9, p. 878–884, 1 maio 2000.

BOUCHARD, S.; DAVEY, M.G.; RINTOUL, N.E.; WALSH, D.S.; RORKE, L.B.; ADZICK, S.N. Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 38, n. 3, p. 451–458; discussion 451–458, mar. 2003.

BOULET, S. L.; YANG, Q.; MAI, C.; KIRBY, R.S.; COLLINS, J.S.; ROBBINS, J.M.; MEYER, R.; CANFIELD, M.A.; MULINARE, J. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 82, n. 7, p. 527–532, jul. 2008.

BOWMAN, R. M.; MCLONE, D.G.; GRANT, J.A.; TOMITA, T.; ITO, J.A. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. **Pediatric Neurosurgery**, v. 34, n. 3, p. 114–120, mar. 2001.

BOWMAN, R. M.; BOSHNJAKU, V.; MCLONE, D. G. The changing incidence of myelomeningocele and its impact on pediatric neurosurgery: a review from the Children's Memorial Hospital. **Child's Nervous System**, v. 25, n. 7, p. 801–806, jul. 2009.

BRAND, R. A. Biographical sketch: Friedrich Daniel von Recklinghausen, MD (1833-1910). **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 469, n. 5, p. 1225–1226, maio 2011.

BRAU, R. H.; RODRÍGUEZ, R.; RAMÍREZ, M.V.; GONZÁLEZ, R.; MARTÍNEZ, V. Experience in the management of myelomeningocele in Puerto Rico. **Journal of Neurosurgery**, v. 72, n. 5, p. 726–731, maio 1990.

BRENDER, J. D.; FELKNER, M.; SUAREZ, L.; CANFIELD, M.A.; HENRY, J.P. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. **Annals of epidemiology**, v. 20, n. 1, p. 16–22, jan. 2010.

BUSBY, A.; ABRAMSKY, L.; DOLK, H.; ARMSTRONG, B. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 330, n. 7491, p. 574–575, 12 mar. 2005.

CALDARELLI, M.; DI ROCCO, C. Myelomeningocele Primary Repair Surgical Technique. In: **In Ozek, MM; Cinalli, G; Maixner, WJ (ed): The Spina Bifida Management and Outcome**. Springer-Verlag Italia, 2008.

CARMICHAEL, S. L.; WITTE, J. S.; SHAW, G. M. Nutrient pathways and neural tube defects: a semi-Bayesian hierarchical analysis. **Epidemiology**, v. 20, n. 1, p. 67–73, jan. 2009.

CARRILLO-PONCE, M. DE L.; MARTÍNEZ-ORDAZ, V. A.; VELASCO-RODRÍGUEZ, M.M.; HERNÁNDEZ-GARCÍA, A.; HERNÁNDEZ-SERRANO, M. C.; SANMIGUEL, F. Serum lead, cadmium, and zinc levels in newborns with neural tube defects from a polluted zone in Mexico. **Reproductive Toxicology**, v. 19, n. 2, p. 149–154, dez. 2004.

CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M.; LOPEZ-CAMELO, J.S.; DUTRA, M.G.; NAZER-HERRERA, J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v. 123A, n. 2, p. 123–128, 1 dez. 2003.

CASTILLO-LANCELOTTI, C.; TUR, J. A.; UAUY, R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. **Public Health Nutrition**, p. 1–11, 31 jul. 2012.

CATALA M. Embryology Applied to Neural Tube Defects (NTDs). In: **In Ozek, MM; Cinalli, G; Maixner, WJ (ed): The Spina Bifida: Management and Outcome**. Springer-Verlag Italia, 2008.

CATALA, M.; TEILLET, M. A.; LE DOUARIN, N. M. Organization and development of the tail bud analyzed with the quail-chick chimaera system. **Mechanisms of Development**, v. 51, n. 1, p. 51–65, maio 1995.

CAVALLI, P.; CAVALLARI, U.; UNFER, V.; TONNI, G. Caffeine intake and risk of neural tube defects. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 91, n. 1, p. 67; author reply 68, jan. 2011.

CHAN, A.; ROBERTSON, E. F.; HAAN, E.A.; RANIERI, E.; KEANE, R.J. The sensitivity of ultrasound and serum alpha-fetoprotein in population-based antenatal screening for neural tube defects. South Australia 1986-1991. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 102, n. 5, p. 370–376, maio 1995.

CHANG, T. I.; HORAL, M.; JAIN, S. K.; WANG, F.; PATEL, R.; LOEKEN, M.R. Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. **Diabetologia**, v. 46, n. 4, p. 538–545, abr. 2003.

CHARNEY, E. B.; MELCHIONNI, J. B.; ANTONUCCI, D. L. Ventriculitis in newborns with myelomeningocele. **American Journal of Diseases of Children**, v. 145, n. 3, p. 287–290, mar. 1991.

CHARON P. Tératologie du tube neural: histoire et paléopathologie. **Antropo**, v. 10, p. 83–101, 2005.

CHENG, X.; WANG, G.; MA, Z.; CHEN, Y.; FAN, J.J.; ZHANG, Z.; LEE, K.K.H.; LUO, H.; YANG, X. Exposure to 2,5-hexanedione can induce neural malformations in chick embryos. **Neurotoxicology**, v. 33, n. 5, p. 1239–1247, out. 2012.

CHEN, Y.; WANG, Z.; XIE, Y.; GUO, X.; TANG, X.; WANG, S.; YANG, S.; CHEN, K.; NIU, Y.; JI, W. Folic acid deficiency inhibits neural rosette formation and neuronal differentiation from rhesus monkey embryonic stem cells. **Journal of Neuroscience Research**, v. 90, n. 7, p. 1382–1391, jul. 2012.

CHRISTIAN, M. S.; BRENT, R. L. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. **Teratology**, v. 64, n. 1, p. 51–78, jul. 2001.

CLARKE, J. Role of polarized cell divisions in zebrafish neural tube formation. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 19, n. 2, p. 134–138, abr. 2009.

CORREIA-PINTO, J.; REIS, J.L.; HUTCHINS, G.M.; BAPTISTA, M.J.; ESTEVÃO-COSTA, J.; FLAKE, A. W.; LEITE-MOREIRA, A.F. In utero meconium exposure increases spinal cord necrosis in a rat model of myelomeningocele. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 37, n. 3, p. 488–492, mar. 2002.

COURTEMANCHE, C.; ELSON-SCHWAB, I.; MASHIYAMA, S. T.; KERRY, N.; AMES, B. N. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro. **Journal of Immunology**, v. 173, n. 5, p. 3186–3192, 1 set. 2004.

CZEIZEL, A. E.; DUDÁS, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. **The New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 26, p. 1832–1835, 24 dez. 1992.

DAHL, M.; AHLSTEN, G.; CARLSON, H.; RONNE-ENGSTRÖM, E.; LAGERKVIST, B.; MAGNUSSON, G.; NORRLIN, S.; OLSEN, L.; STRÖMBERG, B.; THUOMAS, K.A. Neurological dysfunction above cele level in children with spina bifida cystica: a prospective study to three years. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 37, n. 1, p. 30–40, jan. 1995.

DAVIDSON, C. M.; NORTHRUP, H.; KING, T.M.; FLETCHER, J.M.; TOWNSEND, I.; TYERMAN, G.H.; AU, K.S. Genes in glucose metabolism and association with spina bifida. **Reproductive Sciences**, v. 15, n. 1, p. 51–58, jan. 2008.

DAVIS, B. E.; DALEY, C.M.; SHURTLEFF, D.B.; DUGUAY, S.; SEIDEL, K.; LOESER, J.D.; ELLENBOGAN, R.G. Long-term survival of individuals with myelomeningocele. **Pediatric Neurosurgery**, v. 41, n. 4, p. 186–191, ago. 2005.

DCD16MAR2010.pdf. [s.d.]. Disponível em:

<<http://imagem.camara.gov.br/Imagem/d/pdf/DCD16MAR2010.pdf>>. Acesso em: 27 jan. 2015.

DEAK, K. L.; SIEGEL, D.G.; GEORGE, T.M.; GREGORY, S.; ASHLEY-KOCH, A.; SPEER, M.C.; NTD COLLABORATIVE GROUP. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, v. 82, n. 10, p. 662–669, out. 2008.

DE MARCO, P.; MERELLO, E.; CALEVO, M.G.; MASCELLI, S.; PASTORINO, D.; CROCETTI, L.; DE BIASIO, P.; PIATELLI, G.; CAMA, A.; CAPRA, C. Maternal periconceptual factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study. **Child's Nervous System**, v. 27, n. 7, p. 1073–1081, jul. 2011.

DENNIS, M.; SALMAN, M.S.; JURANEK, J.; FLETCHER, J.M. Cerebellar motor function in spina bifida meningomyelocele. **Cerebellum**, v. 9, n. 4, p. 484–498, dez. 2010.

DESROSIERS, T. A.; LAWSON, C.C.; MEYER, R.E.; RICHARDSON, D.B.; DANIELS, J.L.; WATERS, M.A.; VAN WIJNGAARDEN, E.; LANGLOIS, P.H.; ROMITTI, P.A.; CORREA, A.; OLSHAN, A. Maternal occupational exposure to organic solvents during early pregnancy and risks of neural tube defects and orofacial clefts. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 69, n. 7, p. 493–499, jul. 2012.

DEY, A. C.; SHAHIDULLAH, M.; MANNAN, M.A.; NOOR, M.K.; SAHA, L.; RAHMAN, S.A. Maternal and neonatal serum zinc level and its relationship with neural tube defects. **Journal of Health, Population, and Nutrition**, v. 28, n. 4, p. 343–350, ago. 2010.

DIAS MS, S. G. Molecular biology of early neural development. In: **McLone, DG (ed): Pediatric Neurosurgery: Surgery of Developing Nervous System**. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 73–86.

DONKELAAR, H. J.; MULLAART, R.; HORI, A.; SHIOTA, K. Neurulation and Neural Tube Defects. in **Donkelaar, H.J.; Lammens, M.; Hori, A (ed) Clinical Neuroembryology Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System**. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2006.

DILLON, C. M.; DAVIS, B.E.; DUGUAY, S.; SEIDEL, K.D.; SHURTLEFF, D.B. Longevity of patients born with myelomeningocele. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 10 Suppl 1, p. 33–34, dez. 2000.

DUBAND, J-L. Diversity in the molecular and cellular strategies of epithelium-to-mesenchyme transitions: Insights from the neural crest. **Cell Adhesion & Migration**, v. 4, n. 3, p. 458–482, set. 2010.

DUDAR, J. C. Qualitative and quantitative diagnosis of lethal cranial neural tube defects from the fetal and neonatal human skeleton, with a case study involving taphonomically altered remains. **Journal of Forensic Sciences**, v. 55, n. 4, p. 877–883, jul. 2010.

DUNLEVY, L. P. E.; CHITTY, L.S.; BURREN, K.A.; DOUDNEY, K.; STOJILKOVIC-MIKIC, T.; STANIER, P.; SCOTT, R.; COPP, A.J.; GREENE, N.D.E. Abnormal folate metabolism in foetuses affected by neural tube defects. **Brain**, v. 130, n. Pt 4, p. 1043–1049, abr. 2007.

EDWARDS, M. J. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 76, n. 7, p. 507–516, jul. 2006.

FARAJI, M.; ASHRAFZADEH, F.; ARIAMANESH, A.; FARAJI, S. Surgical Outcome of Patients With Meningomyelocele Treated With a Team Approach. **Neurosurg Q**, v. 16, n. 2, p. 85–88, jun. 2006.

FEAR, N. T.; HEY, K.; VINCENT, T.; MURPHY, M. Paternal occupation and neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study register. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 21, n. 2, p. 163–168, mar. 2007.

FICHTER, M. A.; DORNSEIFER, U.; HENKE, J.; SCHNEIDER, K.T.M.; KOVACS, L.; BIEMER, E.; BRUNER, J.; ADZICK, N. S.; HARRISON, M.R.; PAPADOPULOS, N.A. Fetal spina bifida repair--current trends and prospects of intrauterine neurosurgery. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 23, n. 4, p. 271–286, 2008.

FIDAS, A.; MACDONALD, H.L.; ELTON, R.A.; WILD, S.R.; CHISHOLM, G.D.; SCOTT, R. Prevalence and patterns of spina bifida occulta in 2707 normal adults. **Clinical Radiology**, v. 38, n. 5, p. 537–542, set. 1987.

FIEGGEN, G.; FIEGGEN, K.; STEWART, C.; PADAYACHY, L.; LAZARUS, J.; DONALD, K.; DIX-PEEK, S.; TOEFY, Z.; FIGAJI, A. Spina bifida: a multidisciplinary perspective on a many-faceted condition. **South African Medical Journal**, v. 104, n. 3, p. 213–217, mar. 2014.

Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity--United States, 1999-2000, 2001-2002, and 2003-2004. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 55, n. 51-52, p. 1377–1380, 5 jan. 2007.

FONSECA, V. M. M.; SICHIERI, R.; BASILIO, L.; RIBEIRO, L.V.C. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. Vol. 6, N° 4, p. 319–327, 2003.

FORD, N.; MOFENSON, L.; KRANZER, K.; MEDU, L.; FRIGATI, L.; MILLS, E.J.; CALMY, A. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. **AIDS**, v. 24, n. 10, p. 1461–1470, 19 jun. 2010.

FORD, N.; CALMY, A.; MOFENSON, L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 25, n. 18, p. 2301–2304, 28 nov. 2011.

FUNDARÒ, C.; GENOVESE, O.; RENDELI, C.; TAMBURRINI, E.; SALVAGGIO, E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. **AIDS**, v. 16, n. 2, p. 299–300, 25 jan. 2002.

FURUKAWA T. First description of spina bifida by Nicolas Tulp. **Neurology**, v. 37, p. 1816, 1987.

GELINEAU-VAN WAES, J.; STARR, L.; MADDOX, J.; ALEMAN, F.; VOSS, K.A.; WILBERDING, J.; RILEY, R.T. Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: mechanisms in an in vivo mouse model. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 73, n. 7, p. 487–497, jul. 2005.

GELINEAU-VAN WAES, J. 12.14 - Fumonisin, Folate, and Neural Tube Defects. In: **McQueen, CA (Ed):Comprehensive Toxicology**. Oxford: Elsevier, 2010. v. Second Editionp. 189–208.

GERSZTEN, P. C.; GERSZTEN, E.; ALLISON, M. J. Diseases of the spine in South American mummies. **Neurosurgery**, v. 48, n. 1, p. 208–213, jan. 2001.

GILBERT, J. N.; JONES, K. L.; RORKE, L.B.; CHERNOFF, G.F.; JAMES, H.E. Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects. **Neurosurgery**, v. 18, n. 5, p. 559–564, maio 1986.

GILBERT, S.F. Formation of the Neural Tube. In: **Developmental Biology. 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000**.

GILBERT, S. F. Continuity and change: paradigm shifts in neural induction. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 45, n. 1, p. 155–164, 2001.

GLADSTONE, D. J.; BOLOGA, M.; MAGUIRE, C.; PASTUSZAK, A.; KOREN, G. Course of pregnancy and fetal outcome following maternal exposure to carbamazepine and phenytoin: a prospective study. **Reproductive Toxicology**, v. 6, n. 3, p. 257–261, 1992.

GONZALEZ-HERRERA, L.; MARTÍN CERDA-FLORES, R.; LUNA-RIVERO, M.; CANTO-HERRERA, J.; PINTO-ESCALANTE, D.; PEREZ-HERRERA, C.; QUINTANILLA-VEJA, B. Paraoxonase 1 polymorphisms and haplotypes and the risk for having offspring affected with spina bifida in Southeast Mexico. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 88, n. 11, p. 987–994, nov. 2010.

GOODRICH, JT. A historical review of the surgical treatment of spina bifida. In: **In Ozek, MM; Cinalli, G; Maixner, WJ (ed): The Spina Bifida Management and Outcome**. Springer-Verlag Italia, 2008.

GOODRICH, J. T.; PONCE DE LEON, F. C. Medical and surgical practice as represented in cultural figures from the pre-conquest Mesoamerican territories. **World Neurosurgery**, v. 74, n. 1, p. 81–96, jul. 2010.

GRAY, H. **Anatomy of the Human Body**. Philadelphia Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000.

HARRIS, M. J. Insights into prevention of human neural tube defects by folic acid arising from consideration of mouse mutants. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 85, n. 4, p. 331–339, abr. 2009.

HERNÁNDEZ-DÍAZ, S; WERLER, M.M.; WALKER, A.M.; MITCHELL, A.A. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. **American Journal of Epidemiology**, v. 153, n. 10, p. 961–968, 15 maio 2001.

HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. ; SMITH, C.R.; SHEN, A.; MITTENDORF, R.; HAUSER, W.A.; YERBY, M.; HOLMES, L.B. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. **Neurology**, v. 78, n. 21, p. 1692–1699, 22 maio 2012.

HESEKER, H. B.; MASON. J.B.; SELHUB, J.; ROSENBERG, I.H.; JACQUES, P.F. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. **The British Journal of Nutrition**, v. 102, n. 2, p. 173–180, jul. 2009.

HIBBARD, B. M.; HIBBARD, E. D. Aetiological factors in abruptio placentae. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5370, p. 1430–1436, 7 dez. 1963.

HILL, S. M.; ELWOOD, E. T.; LIN, J. Closure of meningomyelocele defects using acellular dermal matrix. **Journal of Neurosurgery. Pediatrics**, v. 9, n. 2, p. 156–160, fev. 2012.

HOFFER, M. M.; FEIWELL, E.; PERRY, R.; PERRY, J.; BONNETT, C. Functional ambulation in patients with myelomeningocele. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 55, n. 1, p. 137–148, jan. 1973.

HORN, K. H.; ESPOSITO, E.R.; GREENE, R.M.; PISANO, M.M. The effect of cigarette smoke exposure on developing folate binding protein-2 null mice. **Reproductive Toxicology**, v. 26, n. 3-4, p. 203–209, dez. 2008.

HOSAKO, H.; FRANCISCO, L.E.; MARTIN, G.S.; MIRKES, P.E. The roles of p53 and p21 in normal development and hyperthermia-induced malformations. **Birth Defects Research. Part B, Developmental and reproductive toxicology**, v. 86, n. 1, p. 40–47, fev. 2009.

HUNT, G. M.; OAKESHOTT, P. Outcome in people with open spina bifida at age 35: prospective community based cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 326, n. 7403, p. 1365–1366, 21 jun. 2003.

HYOUN, S. C.; OBIČAN, S. G.; SCIALLI, A. R. Teratogen update: methotrexate. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 94, n. 4, p. 187–207, abr. 2012.

IDOWU, O. E.; APEMIYE, R. A. Outcome of myelomeningocele repair in sub-Saharan Africa: the Nigerian experience. **Acta Neurochirurgica**, v. 150, n. 9, p. 911–913; discussion 913, set. 2008.

ISKANDAR, B. J. ; TUBBS, S.; MAPSTONE, T. B.; GRABB, P.A.; BARTOLUCCI, A. A.; OAKES, W.J. Death in shunted hydrocephalic children in the 1990s. **Pediatric Neurosurgery**, v. 28, n. 4, p. 173–176, abr. 1998.

JASPER, P.; MERRILL, R. Hydrocephalus and myelomeningocele. Central nervous system infections. **Am J Dis Child**, v. 110, p. 652–7, 1965.

JENTINK, J.; DOLK, H.; LOANE, M.A.; MORRIS, J.K.; WELLESLEY, D.; GARNE, E.; DE JONG-VAN DEN BERG, L. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. **British Medical Journal**, v. 341, p. c6581, 2010.

JOHNSON, M. P.; SUTTON, L.N.; RINTOUL, N.; CROMBLEHOLME, T.M.; FLAKE, A.W.; HOWELL, L.J; HEDRICK, H.L.; WILSON, R.D.; ADZICK, N.S. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 189, n. 2, p. 482–487, ago. 2003.

JURANEK, J.; SALMAN, M. S. Anomalous development of brain structure and function in spina bifida myelomeningocele. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 16, n. 1, p. 23–30, 2010.

KÄLLÉN, A. J. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 8, n. 3, p. 203–205, jun. 1994.

KÄLLÉN, K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 12, p. 1103–1111, 15 jun. 1998.

KANEKAR, S.; KANEDA, H.; SHIVELY, A. Malformations of dorsal induction. **Seminars in Ultrasound, CT, and MR**, v. 32, n. 3, p. 189–199, jun. 2011.

KAUFMAN, B. A. Neural tube defects. **Pediatric Clinics of North America**, v. 51, n. 2, p. 389–419, abr. 2004.

KEE, N.; WILSON, N.; DE VRIES, M.; BRADFORD, D.K.; KEY, B.; COOPER, H.M. Neogenin and RGMa control neural tube closure and neuroepithelial morphology by regulating cell polarity. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 48, p. 12643–12653, 26 nov. 2008.

KENNEDY, D.; CHITAYAT, D.; WINSOR, E.J.; SILVER, M.; TOI, A. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. **American Journal of Medical Genetics**, v. 77, n. 4, p. 317–321, 26 maio 1998.

KING, T. M.; Au, K.S.; KIRKPATRICK, T.J.; DAVIDSON, C.; FLETCHER J.M.; TOWNSEND, I.; TYERMAN, G.H.; SHIMMIN, L.C.; NORTHROP, H. The impact of BRCA1 on spina bifida meningomyelocele lesions. **Annals of Human Genetics**, v. 71, n. Pt 6, p. 719–728, nov. 2007.

KINI, U.; LEE, R.; JONES, A.; SMITH, S. RAMSDEN, S.; FRYER, A.; CLAYTON-SMITH, J. Influence of the MTHFR genotype on the rate of malformations following exposure to antiepileptic drugs in utero. **European Journal of Medical Genetics**, v. 50, n. 6, p. 411–420, dez. 2007.

KIRK, V. G.; MORIELLI, A.; BROUILLETTE, R. T. Sleep-disordered breathing in patients with myelomeningocele: the missed diagnosis. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 41, n. 1, p. 40–43, jan. 1999.

KOEHLER, P.J. Neurology in Tulp's *Observationes medicae*. **Journal of the History of the Neurosciences**, v. 5, n. 2, p. 143–151, ago. 1996.

KUMAR, A.; TUBBS, R. S. Spina bifida: a diagnostic dilemma in paleopathology. **Clinical Anatomy**, v. 24, n. 1, p. 19–33, jan. 2011.

LAURENCE, K. M.; JAMES, N.; MILLER, M.H.; TENNANT, G.B.; CAMPBELL, H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 282, n. 6275, p. 1509–1511, 9 maio 1981.

LEE, M. S.; BONNER, J.R.; BERNARD, D.J.; SANCHEZ, E.L.; SAUSE, E.T.; PRENTICE, R.R.; BURGESS, S.M.; BRODY, L.C. Disruption of the folate pathway in zebrafish causes developmental defects. **BMC Developmental Biology**, v. 12, p. 12, 2012.

LIEM, K. F., Jr; TREMML, G.; ROELINK, H.; JESSELL, T.M. Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm. **Cell**, v. 82, n. 6, p. 969–979, 22 set. 1995.

LI, L.; WANG, J.; WU, J. A spatial model to predict the incidence of neural tube defects. **BMC Public Health**, v. 12, p. 951, 2012.

LI, Z.; REN, A.; ZHANG, L.; GUO, Z.; LI, Z. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 20, n. 1, p. 43–53, jan. 2006.

LOEKEN, M. R. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in medical genetics**, v. 135C, n. 1, p. 77–87, 15 maio 2005.

LÓPEZ-CAMELO, J. S.; CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v. 152A, n. 10, p. 2444–2458, out. 2010.

LORBER, J.; BRUCE, A.M. Prospective controlled studies in bacterial "meningitis" in spina bifida cystica. **Developmental Medicine and Child Neurology**, 5:146-53, 1963.

LORBER, J. Results of treatment of myelomeningocele. An analysis of 524 unselected cases, with special reference to possible selection for treatment. **Developmental Medicine and Child Neurology**, 13:279-303, 1971.

LORBER, J.; SALFIELD, S. A. Results of selective treatment of spina bifida cystica. **Archives of Disease in Childhood**, v. 56, n. 11, p. 822–830, nov. 1981.

LOWERY, L. A.; SIVE, H. Strategies of vertebrate neurulation and a re-evaluation of teleost neural tube formation. **Mechanisms of Development**, v. 121, n. 10, p. 1189–1197, out. 2004.

LUPO, P. J.; SYMANSKI, E.; WALLER, D.K.; CHAN, W.; LANGLOIS, P.H.; CANFIELD, M.A.; MITCHELL, L.E. Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999-2004. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 3, p. 397–402, mar. 2011.

LUPO, P. J.; CANFIELD, M.A.; CHAPA, C.; LU, W.; AGOPIAN, A.J.; MITCHELL, L.E.; SHAW, G.M.; WALLER, D.K.; OLSHAN, A.F.; FINNELL, R.H.; ZHU, H. Diabetes and obesity-related genes and the risk of neural tube defects in the national birth defects prevention study. **American Journal of Epidemiology**, v. 176, n. 12, p. 1101–1109, 15 dez. 2012.

MACHADO, H. R.; SANTOS DE OLIVEIRA, R. Simultaneous repair of myelomeningocele and shunt insertion. **Child's Nervous System**, v. 20, n. 2, p. 107–109, fev. 2004.

MADEN, M. Retinoids and spinal cord development. **Journal of Neurobiology**, v. 66, n. 7, p. 726–738, jun. 2006.

MAHALIK, S. K.; VAZE, D.; KANOJIA, R.P.; NARASIMHAN, K.L.; RAO, K.L.N. Multiple neural tube defects may not be very rare. **Child's Nervous System**, v. 29, n. 4, p. 609–619, abr. 2013.

MALLELA, M.; HRUBEC, T. Reduction in valproic acid-induced neural tube defects by maternal immune stimulation: role of apoptosis. **Birth Defects Research. Part B, Developmental and reproductive toxicology**, v. 95, n. 4, p. 296–303, ago. 2012.

MARASAS, W. F. O.; RILEY, R.T.; HENDRICKS, K.A.; STEVENS, V.L.; SADLER, T.W.; GELINEAU-VAN WAES, J.; MISSMER, S.A.; CABRERA, J.; TORRES, O.; GELDERBLUM, W.C.A. Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 4, p. 711–716, abr. 2004.

MARTINEZ, C. A.; NORTHRUP, H.; LIN, J.I.; MORRISON, A.C.; FLETCHER J.M.; TYERMAN, G.H.; AU, K.S. Genetic association study of putative functional single nucleotide polymorphisms of genes in folate metabolism and spina bifida. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 201, n. 4, p. 394.e1–11, out. 2009.

MAS-PASCUAL, M.A.; PÉREZ, E; LUGO, M.J.; ARNAY-DE-LA-ROSA, M.; VELASCO-VASQUEZ, J.; JIMÉNEZ-GÓMEZ, M.C. **Espina Bífida en la Población Prehispánica de El Hierro (Islas Canarias)**. Disponível em: <www.ucm.es/info/aep/boletin/actas/21pdf>. Acesso em: 15 mar. 2012.

MASTROIACOVO, P.; LEONCINI, E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. **BioFactors**, v. 37, n. 4, p. 272–279, ago. 2011.

MATALON, S.; SCHECHTMAN, S.; GOLDZWEIG, G.; ORNOY, A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. **Reproductive Toxicology**, v. 16, n. 1, p. 9–17, fev. 2002.

MATHEWS, S.L. Diagnosing Anencephaly In Archaeology: A Comparative Analysis Of Nine Clinical Specimens From The Smithsonian Institution National Museum Of Natural History, And One From The Archaeological Site Of Kellis 2 Cemetery In Dakhleh Oasis, Egypt. **University of Central Florida**, 2008.

MATLOW, J.; KOREN, G. Is carbamazepine safe to take during pregnancy? **Canadian Family Physician**, v. 58, n. 2, p. 163–164, fev. 2012.

MAYER, S.; WEISSER, M.; TILL, H.; GRÄFE, G.; GEYER, C. Congenital myelomeningocele - do we have to change our management? **Cerebrospinal Fluid Research**, v. 7, p. 17, 2010.

MA, Z.; QIN, Y; WANG, G.; LI, X.; HE, R.; CHUAI, M.; KURIHARA, H.; YANG, X. Exploring the caffeine-induced teratogenicity on neurodevelopment using early chick embryo. **PloS one**, v. 7, n. 3, p. e34278, 2012.

MCCLUGAGE, S. G.; WATANABE, K.; SHOJA, M.M.; LOUKAS, M.; TUBBS, R.S.; OAKES, W.J. The history of the surgical repair of spina bifida. **Child's Nervous System**, v. 28, n. 10, p. 1693–1700, out. 2012.

MCCULLOUGH, D.C. Meningomyelocele: Surgical treatment and results. In: RAIMONDI, A.J.; CHOUX, M.; DI ROCCO, C. (ed). **The Pediatric Spine I. Development and the Dysraphic State**. New York, Springer, p.161-78, 1989.

MCDONALD, A. D.; ARMSTRONG, B. G.; SLOAN, M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects. **American Journal of Public Health**, v. 82, n. 1, p. 91–93, jan. 1992.

MCLONE, D.G.; CZYZEWSKI, D.; RAIMONDI, A.J.; SOMMERS, R.C. - Central nervous system infections as a limiting factor in the intelligence of children with meningomyelocele. **Pediatrics**, 70:338-42, 1982.

MCLONE, D. G. Results of treatment of children born with a myelomeningocele. **Clinical Neurosurgery**, v. 30, p. 407–412, 1983.

MCLONE, D. G.; KNEPPER, P. A. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. **Pediatric Neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 1989.

MCMAHON, D. M.; LIU, L.J.; ZHANG, H.; TORRES, M.E.; BEST, R.G. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 97, n. 2, p. 115–122, fev. 2013.

MESSING-JÜNGER, M.; RÖHRIG, A. Primary and secondary management of the Chiari II malformation in children with myelomeningocele. **Child's Nervous System**, v. 29, n. 9, p. 1553–1562, set. 2013.

MILLICOVSKY, G.; LAZAR, M. L. Spina bifida: role of neural tissue damage during pregnancy in producing spinal paralysis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 86, n. 2, p. 300–301, ago. 1995.

MISSMER, S. A.; SUAREZ, L.; FELKNER, M.; WANG, E.; MERRILL, A.H.,JR.; ROTHMAN, K.J.; HENDRICKS, K.A. Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 2, p. 237–241, fev. 2006.

MITCHELL, L. E.; ADZICK, N.S.; MELCHIONNE, J.; PASQUARIELLO, P.S.; SUTTON, L.N.; WHITEHEAD, A.S. Spina bifida. **Lancet**, v. 364, n. 9448, p. 1885–1895, 20 nov. 2004.

MOLLOY, A. M.; KIRKE, P.N.; TROENDLE, J.F.; BURKE, H.; SUTTON, M.; BRODY, L.C.; SCOTT, J.M.; MILLS, J.L. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. **Pediatrics**, v. 123, n. 3, p. 917–923, mar. 2009.

MORETTI, M. E.; BAR-OZ, B.,; FRIED, S.; KOREN, G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. **Epidemiology**, v. 16, n. 2, p. 216–219, mar. 2005.

MOURY, J. D.; SCHOENWOLF, G. C. Cooperative model of epithelial shaping and bending during avian neurulation: autonomous movements of the neural plate, autonomous movements of the epidermis, and interactions in the neural plate/epidermis transition zone. **Developmental Dynamics**, v. 204, n. 3, p. 323–337, nov. 1995.

MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP. Folate supplements prevent recurrence of neural tube defects. **Nutrition Reviews**, v. 50, n. 1, p. 22–24, jan. 1992.

MÜLLER, T.; ARBEITER, K.; AUFRICHT, C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. **Current Opinion in Urology**, novembro de 2002;12(6):479–84.

MURDY, C.N. Congenital Deformities and the Olmec Were-Jaguar Motif. **American Antiquity**, v. 46(4), p. 861–871, 1981.

NAKATSU, T.; UWABE, C.; SHIOTA, K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. **Anatomy and Embryology**, v. 201, n. 6, p. 455–466, jun. 2000.

NAVARRO-MARTÍNEZ, M. D.; GARCÍA-CÁNOVAS, F.; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, J. N. Tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits ergosterol synthesis by disturbing folic acid metabolism in *Candida albicans*. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 6, p. 1083–1092, jun. 2006.

NAVARRO-PERÁN, E.; GARCÍA-CÁNOVAS, F.; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, J.N. The antifolate activity of tea catechins. **Cancer Research**, v. 65, n. 6, p. 2059–2064, 15 mar. 2005.

NGO, A. D.; TAYLOR, R.; ROBERTS, C. L. Paternal exposure to Agent Orange and spina bifida: a meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 1, p. 37–44, 2010.

NORDBY, K.-C. ; ANDERSEN, A.; IRGENS, L.M.; KRISTENSEN, P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 31, n. 2, p. 89–96, abr. 2005.

NULSEN, F.E.; SPITZ, E.B.; Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein. **Surg Forum** 2:399-403, 1952.

OAKESHOTT, P.; HUNT, G.M.; POULTON, A.; REID, F. Expectation of life and unexpected death in open spina bifida: a 40-year complete, non-selective, longitudinal cohort study. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 52, n. 8, p. 749–753, ago. 2010.

OAKESHOTT, P.; HUNT, G. M. Long-term outcome in open spina bifida. **The British Journal of General Practice**, v. 53, n. 493, p. 632–636, ago. 2003.

OAKESHOTT, P.; HUNT, G. M.; POULTON, A.; REID, F. Open spina bifida: birth findings predict long-term outcome. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 5, p. 474–476, maio 2012.

OAKESHOTT, P.; REID, F.; POULTON, A.; MARKUS, H.; WHITAKER, R.H.; HUNT, G.M. Neurological level at birth predicts survival to the mid-40s and urological deaths in open spina bifida: a complete prospective cohort study. **Developmental Medicine and Child Neurology**, 12 fev. 2015.

O'BYRNE, M. R.; AU, K.S.; MORRISON, A.C.; LIN, J.-I.; FLETCHER, J.M.; OSTERMAIER, K.K.; TYERMAN, G.H.; DOEBEL, S.; NORTHRUP, H. Association of folate receptor (FOLR1, FOLR2, FOLR3) and reduced folate carrier (SLC19A1) genes with meningomyelocele. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 88, n. 8, p. 689–694, ago. 2010.

OHE, N. ; FUTAMURA, A.; KAWADA, R.; MINATSU, H.; KOHMURA, H.; HAYASHI, K.; MIWA, K.; SAKAI, N. Secondary tethered cord syndrome in spinal dysraphism. **Child's Nervous System**, v. 16, n. 7, p. 457–461, jul. 2000.

OLUTOYE, O.; ADZICK NS. Fetal surgery for myelomeningocele. **Seminars in Perinatology**, v. 23, n. 6, p. 462–73, 1999.

OPPENHEIMER, J. Science and Nationality: The Case of Karl Ernst von Baer (1792-1876). **Proceedings of the American Philosophical Society**, v. 134(2), p. 75–82, 1990.

ORIOLO, I. M.; NASCIMENTO, R.L.; LÓPEZ-CAMELO, J.S.; CASTILLA, E.E. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 91, n. 9, p. 831–835, set. 2011.

OSKOUIAN, R. J., Jr; SANSUR, C. A.; SHAFFREY, C. I. Congenital abnormalities of the thoracic and lumbar spine. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 18, n. 3, p. 479–498, jul. 2007.

PACHECO, S. S.; BRAGA, C.; SOUZA, A.I. ; FIGUEIROA, J.N. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 4, p. 565–571, ago. 2009.

PADMANABHAN, R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. **Congenital Anomalies**, v. 46, n. 2, p. 55–67, jun. 2006.

PANG, D.; ZOVICKIAN, J.; OVIEDO, A.; MOES, G.S. Limited dorsal myeloschisis: a distinctive clinicopathological entity. **Neurosurgery**, v. 67, n. 6, p. 1555–1579; discussion 1579–1580, dez. 2010.

PANGILINAN, F.; MOLLOY, A.M.; MILLS, J.L.; TROENDLE, J.F.; PARLE-MCDERMOTT, A.; SIGNORE, C.; O'LEARY, V.B.; CHINES, P.; SEAY, J.M.; GEILER-SAMEROTTE, K.; et al. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects. **BMC Medical Genetics**, v. 13, p. 62, 2012.

PARK, T. S.; HOFFMAN, H.J.; HENDRICK, E.B.; HUMPHREYS, R.P. Experience with surgical decompression of the Arnold-Chiari malformation in young infants with myelomeningocele. **Neurosurgery**, v. 13, n. 2, p. 147–152, ago. 1983.

PERUCCA, E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. **Lancet Neurology**, v. 4, n. 11, p. 781–786, nov. 2005.

PIATT, J. H. Treatment of myelomeningocele: a review of outcomes and continuing neurosurgical considerations among adults. **Journal of Neurosurgery. Pediatrics**, v. 6, n. 6, p. 515–525, dez. 2010.

PINHO, S.; SIMONSSON, P.R.; TREVERS, K.E.; STOWER, M.J.; SHERLOCK, W.T.; KHAN, M.; STREIT, A.; SHENG, G.; STERN, C.D. Distinct steps of neural induction revealed by Asterix, Obelix and TrkC, genes induced by different signals from the organizer. **PloS One**, v. 6, n. 4, p. e19157, 2011.

PLACZEK, M. The role of the notochord and floor plate in inductive interactions. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 5, n. 4, p. 499–506, ago. 1995.

PLAUM, P.-E.; RIEMER, G.; FRØSLIE, K. F. Risk factors for pressure sores in adult patients with myelomeningocele--a questionnaire-based study. **Cerebrospinal Fluid Research**, v. 3, p. 14, 2006.

Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 45, n. 1, p. 52–58, mar. 1991.

PUESCHEL, S. M. Do Olmec figurines resemble children with specific dysmorphology syndromes? **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, v. 53, n. 4, p. 407–415, out. 1998.

PYRGAKI, C.; TRAINOR, P.; HADJANTONAKIS, A.-K.; NISWANDER, L. Dynamic imaging of mammalian neural tube closure. **Developmental Biology**, v. 344, n. 2, p. 941–947, 15 ago. 2010.

QUEMELO, P. R. V.; LOURENÇO, C. M.; PERES, L. C. Teratogenic effect of retinoic acid in swiss mice. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 22, n. 6, p. 451–456, dez. 2007.

RASMUSSEN, S. A.; CHU, S.Y.; KIM, S.Y.; SCHMID, C.H.; LAU, J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 198, n. 6, p. 611–619, jun. 2008.

RAIMONDI, A. J.; SOARE, P. Intellectual development in shunted hydrocephalic children. **American Journal of Diseases of Children**, v. 127, n. 5, p. 664–671, maio 1974.

RAY, J. G.; WYATT, P.R.; VERMEULEN, M.J.; MEIER, C.; COLE, D.E.C. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. **Obstetrics and Gynecology**, v. 105, n. 2, p. 261–265, fev. 2005.

RAY, J. G.; THOMPSON, M.D.; VERMEULEN, M.J.; MEIER, C.; WYATT, P.R.; WONG, P.-Y.; SUMMERS, A.M.; FARRELL, S.A.; COLE, D.E.C. Metabolic syndrome features and risk of neural tube defects. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 7, p. 21, 2007.

RDC_344_2002.pdf, [s.d.]. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f851a500474580668c83dc3fbc4c6735/RDC_344_2002.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 27 jan. 2015

RECKLINGHAUSEN, F. Untersuchungen über die Spina bifida. **Virchows Arch Pathol Anat Histopathol**. 105: pp. 243-330, 1886.

Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, v. 41, n. RR-14, p. 1–7, 11 set. 1992.

REN, A.; QIU, X.; JIN, L.; MA, J.; LI, Z.; ZHANG, L.; ZHU, H.; FINNELL, R.H.; ZHU, T. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 31, p. 12770–12775, 2 ago. 2011.

ROBBINS, J. M.; TILFORD, J.M.; BIRD, Y.M.; CLEVES, M.A.; READING, J.A.; HOBBS, C.A. Hospitalizations of newborns with folate-sensitive birth defects before and after fortification of foods with folic acid. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 906–915, set. 2006.

ROSA, F. W. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 10, p. 674–677, 7 mar. 1991.

ROSENBERG, L.; MITCHELL, A.A.; SHAPIRO, S.; SLONE, D. Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. **JAMA**, v. 247, n. 10, p. 1429–1432, 12 mar. 1982.

ROSSI, A.; CAMA, A.; PIATELLI, G.; RAVEGNANI, M.; BIANCHERI, R.; TORTORI-DONATI, P. Spinal dysraphism: MR imaging rationale. **Journal of Neuroradiology**, v. 31, n. 1, p. 3–24, jan. 2004a.

ROSSI, A.; BIANCHERI, R.; CAMA, A.; PIATELLI, G.; RAVEGNANI, M.; TORTORI-DONATI, P. Imaging in spine and spinal cord malformations. **European Journal of Radiology**, v. 50, n. 2, p. 177–200, maio 2004b.

RULL, R. P.; RITZ, B.; SHAW, G. M. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. **American Journal of Epidemiology**, v. 163, n. 8, p. 743–753, 15 abr. 2006.

SADLER, T. W. Embryology of neural tube development. **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics**, v. 135C, n. 1, p. 2–8, 15 maio 2005.

SADLER, T. W. **Langman's Medical Embryology**. 10th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

SAITOH, A.; HULL, A.D.; FRANKLIN, P.; SPECTOR, S.A. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. **Journal of Perinatology**, v. 25, n. 8, p. 555–556, ago. 2005.

SALEEM, S. N.; SAID, A.H.; ABDEL-RAOUF, M.; EL-KATTAN, E.A.; ZAKI, M.S.; MADKOUR, N.; SHOKRY, M. Fetal MRI in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected neural tube defects (NTDs): impact on diagnosis and management decision. **Neuroradiology**, v. 51, n. 11, p. 761–772, nov. 2009.

SALOMÃO, J. F.; LEIBINGER, R.D.; CARVALHO, J.G.; PINHEIRO, J.A.; LUCCHESI, G.L.; BOMFIM, V. Acompanhamento ambulatorial de pacientes com mielomeningocele em um hospital pediátrico. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 53, n. 3-A, p. 444–450, set. 1995.

SALOMÃO, J. F.; BELLAS, A.R.; LEIBINGER, R.D.; BARBOSA, A.P.; BRANDÃO, M.A. Malformação de Chiari do tipo II sintomática. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 98–106, mar. 1998.

SALUJA, P. G. The incidence of spina bifida occulta in a historic and a modern London population. **Journal of Anatomy**, v. 158, p. 91–93, jun. 1988.

SANDLER, A. D. Children with spina bifida: key clinical issues. **Pediatric Clinics of North America**, v. 57, n. 4, p. 879–892, ago. 2010.

SAV, A. Pathological Anatomy of Spina Bifida. In: **In Ozek MM, Cinalli G, Maixner WJ (ed): The Spina Bifida: Management and Outcome**. [s.l.] Springer-Verlag Italia, 2008. p. 43–57.

SCHMIDT, R. J.; ROMITTI, P.A.; BURNS, T.L.; BROWNE, M.L.; DRUSCHEL, C.M.; OLNEY, R.S. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 85, n. 11, p. 879–889, nov. 2009.

SCHMIDT, R. J.; ROMITTI, P.A.; BURNS, T.L.; MURRAY, J.C.; BROWNE, M.L.; DRUSCHEL, C.M.; OLNEY, R.S. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 88, n. 7, p. 560–569, jul. 2010.

SCHOENWOLF, G. C. Microsurgical analyses of avian neurulation: separation of medial and lateral tissues. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 276, n. 4, p. 498–507, 22 out. 1988.

SCHOENWOLF, G. C.; SMITH, J. L. Mechanisms of neurulation: traditional viewpoint and recent advances. **Development**, v. 109, n. 2, p. 243–270, jun. 1990.

SCHULER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M.T.V.; ROCHA AZEVEDO, L.M.; MOORTHIE, S.; ALBERG, C.; CHOWDHURY, S.; SAGOO, G.S.; BURTON, H.; NACUL, L.C. Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: Examining the case for neural tube defects in Brazil. **Journal of Community Genetics**, v. 5, n. 2, p. 147–155, abr. 2014.

SHAER, C. M.; CHESCHEIR, N.; SCHULKIN, J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 62, n. 7, p. 471–479, jul. 2007.

SHAW, G. M.; VELIE, E. M.; SCHAFFER, D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. **JAMA**, v. 275, n. 14, p. 1093–1096, 10 abr. 1996.

SHAW, G. M.; TODOROFF, K.; FINNELL, R.H.; LAMMER, E.J. Spina bifida phenotypes in infants or fetuses of obese mothers. **Teratology**, v. 61, n. 5, p. 376–381, maio 2000.

SHAW, G. M.; NELSON, V.; OLSHAN, A. F. Paternal occupational group and risk of offspring with neural tube defects. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 16, n. 4, p. 328–333, out. 2002.

SHAW, G. M.; QUACH, T.; NELSON, V.; CARMICHAEL, S.L.; SCHAFFER, D.M.; SELVIN, S.; YANG, W. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, n. 5, p. 972–978, nov. 2003.

SHIN, M. KUCIK, J.E.; SIFFEL, C.; LU, C.; SHAW, G.M.; CANFIELD, M.A.; CORREA, A. Improved survival among children with spina bifida in the United States. **The Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 6, p. 1132–1137, dez. 2012.

SHIOTA K. Embryology of the Human Brain. **Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol**, p. July–September 2008; 2(3):1–8; 1–8, [s.d.].

SHIRAISHI, M.; HARUNA, M.; MATSUZAKI, M.; OTA, E.; MURAYAMA, R.; MURASHIMA, S. Association between the serum folate levels and tea consumption during pregnancy. **Bioscience Trends**, v. 4, n. 5, p. 225–230, out. 2010.

SIEBEN, R. L.; HAMIDA, M. B.; SHULMAN, K. Multiple cranial nerve deficits associated with the Arnold-Chiari malformation. **Neurology**, v. 21, n. 7, p. 673–681, jul. 1971.

SMITHELLS, R. W.; SHEPPARD, S.; SCHORAH, C. J. Vitamin deficiencies and neural tube defects. **Archives of Disease in Childhood**, v. 51, n. 12, p. 944–950, dez. 1976.

SMITHELLS, R. W.; NEVIN, N.C.; SELLER, M.J.; SHEPPARD, S.; HARRIS, R.; READ, A.P.; FIELDING, D.W.; WALKER, S.; SCHORAH, C.J.; WILD, J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. **Lancet**, v. 1, n. 8332, p. 1027–1031, 7 maio 1983.

SMITH, G. K.; SMITH, E. D. Selection for treatment in spina bifida cystica. **British Medical Journal**, v. 4, n. 5886, p. 189–197, 27 out. 1973.

SMITH, J. L.; SCHOENWOLF, G. C. Neurulation: coming to closure. **Trends in Neurosciences**, v. 20, n. 11, p. 510–517, nov. 1997.

SNODGRASS, W. T.; ADAMS, R. Initial urologic management of myelomeningocele. **The Urologic Clinics of North America**, v. 31, n. 3, p. 427–434, viii, ago. 2004.

SRINIVAS, M.; GUPTA, D.K.; RATHI, S.S.; GROVER, J.K.; VATS, V.; SHARMA, J.D.; MITRA, D.K. Association between lower hair zinc levels and neural tube defects. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 68, n. 6, p. 519–522, jun. 2001.

STIEFEL, D.; MEULI, M. Scanning electron microscopy of fetal murine myelomeningocele reveals growth and development of the spinal cord in early gestation and neural tissue destruction around birth. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 42, n. 9, p. 1561–1565, set. 2007.

STONE, P.; FIEGGEN, G. Spina Bifida: an Ongoing Challenge. **Professional Nursing Today**, v. 10 (1), p. 42–46, 2006.

STOTHARD, K. J.; TENNANT, P.W.G.; BELL, R.; RANKIN, J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 301, n. 6, p. 636–650, 11 fev. 2009.

SUAREZ, L.; FELKNER, M.; HENDRICKS, K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 70, n. 10, p. 815–819, out. 2004.

SUTTON, L. N. Fetal surgery for neural tube defects. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 22, n. 1, p. 175–188, fev. 2008.

SUTTON, M.; DALY, L. E.; KIRKE, P. N. Survival and disability in a cohort of neural tube defect births in Dublin, Ireland. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, v. 82, n. 10, p. 701–709, out. 2008.

TALAMONTI, G.; D'ALIBERTI, G.; COLLICE, M. Myelomeningocele: long-term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients. **Journal of Neurosurgery**, v. 107, n. 5 Suppl, p. 368–386, nov. 2007.

TAMBURRINI, G.; FRASSANITO, P.; IAKOVAKI, K.; PIGNOTTI, F.; RENDELI, C.; MUROLO, D.; DI ROCCO, C. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. **Child's Nervous System**, v. 29, n. 9, p. 1569–1579, set. 2013.

TARBY, T.J. A Clinical View of the Embriology of Myelomeningocele. In: **Recate HL (ed) Comprehensive Management of Spina Bifida**. Boston: CRC Press, 1991.

THOMPSON, J.; BANNIGAN, J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. **Reproductive toxicology**, v. 25, n. 3, p. 304–315, abr. 2008.

TOMSON, T.; BATTINO, D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. **Neurologic Clinics**, v. 27, n. 4, p. 993–1002, nov. 2009.

TORTORI-DONATI, P.; ROSSI, A.; CAMA, A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. **Neuroradiology**, v. 42, n. 7, p. 471–491, jul. 2000.

TRAN, P. X.; AU, K.S.; MORRISON, A.C.; FLETCHER, J.M.; OSTERMAIER, K.K.; TYERMAN, G.H.; NORTHRUP, H. Association of retinoic acid receptor genes with meningomyelocele. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 91, n. 1, p. 39–43, jan. 2011.

TUBBS, R. S.; OAKES, W. J. Treatment and management of the Chiari II malformation: an evidence-based review of the literature. **Child's Nervous System**, v. 20, n. 6, p. 375–381, jun. 2004.

TULI, S.; DRAKE, J.; LAMBERTI-PASCULLI, M. Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningoceles. **Child's Nervous System: ChNS**, v. 19, n. 5-6, p. 286–291, jun. 2003.

TULI, S.; TULI, J.; DRAKE, J.; SPEARS, J. Predictors of death in pediatric patients requiring cerebrospinal fluid shunts. **Journal of Neurosurgery**, v. 100, n. 5 Suppl Pediatrics, p. 442–446, maio 2004.

ULSENHEIMER, M. M. M.; ANTONIUK, S.A.; SANTOS, L.H.C.D.; CECCATTO, M.P.; SILVEIRA, A.E.; RUIZ, A.P.; EGGER, P.; BRUCK, I. Myelomeningocele: a Brazilian University Hospital experience. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 4, p. 963–968, dez. 2004.

VAJDA, F. J. E.; O'BRIEN, T.J.; LANDER, C.M.; GRAHAM, J.; ROTEN, A.; EADIE, M.J. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. **Epilepsia**, v. 54, n. 1, p. 181–186, jan. 2013.

VAN ALLEN, M. I.; KALOUSEK, D.K.; CHERNOFF, G.F.; JURILOFF, D.; HARRIS, M.; MCGILLIVRAY, B.C.; YONG, S.L.; LANGLOIS, S.; MACLEOD, P.M.; CHITAYAT, D. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. **American Journal of Medical Genetics**, v. 47, n. 5, p. 723–743, 1 out. 1993.

VAN DER LINDEN; I.J.M.; DEN HEIJER, M.; AFMAN, L.A.; GELLEKINK, H.; VERMEULEN, S.H.H.M.; KLUIJTMANS, L.A.J.; BLOM, H.J. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida. **Journal of Molecular Medicine**, v. 84, n. 12, p. 1047–1054, dez. 2006.

VAN DER PUT, N. M.; THOMAS, C.M.; ESKES, T.K.; TRIJBELS, F.J.; STEEGERS-THEUNISSEN, R.P.; MARIMAN, E.C.; DE GRAAF-HESS, A.; SMEITINK, J.A.; BLOM, H.J. Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. **QJM**, v. 90, n. 8, p. 505–510, ago. 1997.

VEENBOER, P.W.; BOSCH, J.L.H.R.; VAN ASBECK, F.W.A.; DE KORT, L.M.O. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. **PLoS ONE**. 2012;7(10):e48399.

VENKATARAMANA, N. K. Spinal dysraphism. **Journal of Pediatric Neurosciences**, v. 6, n. Suppl 1, p. S31–40, out. 2011.

VERROTTI, A.; PASCARELLA, R.; TROTTA, D.; GIUVA, T.; MORGESE, G.; CHIARELLI, F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. **Epilepsy Research**, v. 41, n. 3, p. 253–257, out. 2000.

WALLER, D. K.; MILLS, J.L.; SIMPSON, J.L.; CUNNINGHAM, G.C.; CONLEY, M.R.; LASSMAN, M.R.; RHOADS, G.G. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 170, n. 2, p. 541–548, fev. 1994.

WALLINGFORD, J. B.; NISWANDER, L.A.; SHAW, G.M.; FINNELL, R.H. The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. **Science**, v. 339, n. 6123, p. 1222002, 1 mar. 2013.

WALTNER-LAW, M. E.; WANG, X.L.; LAW, B.K.; HALL, R.K.; NAWANO, M.; GRANNER, D.K. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 38, p. 34933–34940, 20 set. 2002.

WANG, M.; WANG, Z.-P.; GONG, R.; ZHAO, Z.-T. Maternal flu or fever, medications use in the first trimester and the risk for neural tube defects: a hospital-based case-control study in China. **Child's Nervous System**, 26 out. 2013.

WATKINS, M. L.; SCANLON, K.S.; MULINARE, J.; KHOURY, M.J. Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida? **Epidemiology**, v. 7, n. 5, p. 507–512, set. 1996.

WATSON, S. **Spina Bifida**. New York: The Rosen Publishing Group Inc, 2009.
WHO | Obesity and overweight. Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 3 abr. 2013.

WILLIAMS, L. J.; RASMUSSEN, S.A.; FLORES, A.; KIRBY, R.S.; EDMONDS, L. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. **Pediatrics**, v. 116, n. 3, p. 580–586, set. 2005.

WILSON, S. I.; EDLUND, T. Neural induction: toward a unifying mechanism. **Nature Neuroscience**, v. 4 Suppl, p. 1161–1168, nov. 2001.

WOODHOUSE, C.R.J. Myelomeningocele: neglected aspects. *Pediatric Nephrology*, agosto de 2008;23(8):1223–31.

YAMADA, S.; LACONO, R.; YAMADA, B. Pathophysiology of the tethered spinal cord. In: **in Yamada S, (ed) Tethered cord syndrome**. Park ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons, 1996. p. 29–45.

YAZDY, M. M.; TINKER, S.C.; MITCHELL, A.A.; DEMMER, L.A.; WERLER, M.M. Maternal tea consumption during early pregnancy and the risk of spina bifida. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 94, n. 10, p. 756–761, out. 2012.

YE, R.; Ren, A.; ZHANG, L., LI, Z.; LIU, J.; PEI, L.; ZHENG, X. Tea drinking as a risk factor for neural tube defects in northern China. **Epidemiology**, v. 22, n. 4, p. 491–496, jul. 2011.

YERBY, M. S. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. **Neurology**, v. 61, n. 6 Suppl 2, p. S23–26, 1 set. 2003.

YIN, Z.; XU, W.; XU, C.; ZHANG, S.; ZHENG, Y.; WANG, W.; ZHOU, B. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in Shenyang, China. **Child's Nervous System**, v. 27, n. 1, p. 149–154, jan. 2011.

ZEYREK, D.; SORAN, M.; CAKMAK, A.; KOCYIGIT, A.; ISCAN, A. Serum copper and zinc levels in mothers and cord blood of their newborn infants with neural tube defects: a case-control study. **Indian Pediatrics**, v. 46, n. 8, p. 675–680, ago. 2009.

ZHANG, J.; CHEN, F.-Z.; GAO, Q.; SUN, J.-H.; TIAN, G.-P.; GAO, Y.-M. Hyperthermia induces upregulation of connexin43 in the golden hamster neural tube. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 94, n. 1, p. 16–21, jan. 2012.

ZHANG, T.; XIN, R.; GU, X.; WANG, F.; PEI, L.; LIN, L.; CHEN, G.; WU, J.; ZHENG, X. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. **Public Health Nutrition**, v. 12, n. 5, p. 680–686, maio 2009.

ZHAO, J.; GUAN, T.; WANG, J.; XIANG, Q.; WANG, M.; WANG, X.; GUAN, Z.; XIE, Q.; NIU, B.; ZHANG, T. Influence of the antifolate drug Methotrexate on the development of murine neural tube defects and genomic instability. **Journal of Applied Toxicology**, 13 jul. 2012.

ZHAO, J.-J.; SUN, D.-G.; WANG, J.; LIU, S.-R.; ZHANG, C.-Y.; ZHU, M.-X.; MA, X. Retinoic acid downregulates microRNAs to induce abnormal development of spinal cord in spina bifida rat model. **Child's Nervous System**, v. 24, n. 4, p. 485–492, abr. 2008.

ANEXO A - Autorização de uso da figura de Lowery e Sive (2004)

authorization - renato.salomao@unirio.br - E-mail de UNIRIO Página 1 de 2

E-mail

ESCREVER

authorization Entrada x

Entrada (27)

Com estrela

Importante

Enviados

Rascunhos

Mais

Pesquisar pessoas...

Hazel Sive
renatomsal2

Renato Salomao

Dear Doctor Sive My name is Renato Manganelli Salomão and surgery prof

Hazel Sive <sive@wi.mit.edu>

para Heather, mim

inglês
português
Traduzir mensagem

Dear Renato

Yes, that is fine. I give you permission to use the figure mentioned below.

Best regards

Hazel Sive.

On 12/8/14 8:00 PM, Renato Salomao wrote:

Dear Doctor Sive

My name is Renato Manganelli Salomão and surgery professor of Universidade Federeral do Rio de Janeiro, Brazil

I am currently writing my PhD thesis which theme is "Analyze of death causes in late myelomeningocele".

I appreciated the review named "Strategies of vertebrate neurulation and a re-evaluation of teleost neural tube formation" written by you in Mechanisms of Development 121 (2004) 1189–1197 and I would like to use the pictures of fig 1B in my thesis under your permission

I thank you in advance for your attention

Best regards,

Renato Manganelli Salomão

ANEXO B - Aprovação do CEP-HUGG

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E
GUINLE/HUGG/UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da letalidade por faixas etárias em portadores de mielomeningocele em hospital de referencia no Estado do Rio de Janeiro.

Pesquisador: Renato Manganelli Salomão

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 05712412.5.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 496.264

Data da Relatoria: 17/12/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo sobre a letalidade de crianças tratadas de mielomeningocele no Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o coeficiente de letalidade em diferentes faixas etárias, até os 15 anos de idade, nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para mielomeningocele, em hospital de referencia no Estado do Rio de Janeiro, descrevendo quais as complicações decorrentes da doença que têm impacto negativo na sobrevida destes doentes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo retrospectivo sem riscos para os pacientes. Os benefícios poderão advir do melhor entendimento das causas de letalidade desta população tratada num hospital de referência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto importante na área de conhecimento, avaliará uma população grande tratada num centro de referência em neurocirurgia infantil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há necessidade de TCLE, estudo retrospectivo.

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)1264-5317

Fax: (21)1264-5177

E-mail: hugg@unirio.br;cephugg@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E
GUINLE/HUGG/UNIRIO



Continuação do Parecer: 496.264

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado anteriormente no CEP HUGG. Esta emenda tem como objetivo incluir a instituição Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ como co participante do trabalho.

RIO DE JANEIRO, 16 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** hugg@unirio.br;cephugg@gmail.com



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa: Estudo da letalidade por faixas etárias em portadores de mielomeningocele em hospital de referencia no Estado do Rio de Janeiro.

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF: 44157916700	Nome: Renato Manganelli Salomão
Telefone: (21) 9988-4465	E-mail: remanga2001@hotmail.com

Instituição Proponente

CNPJ: 34.023.077/0002-80	Nome da Instituição: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO
--------------------------	--

É um estudo internacional? Não

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Estudo da letalidade por faixas etárias em portadores de mielomeningocele em hospital de referencia no Estado do Rio de Janeiro.

Contato Público

CPF	Nome	Telefone	E-mail
44157916700	Renato Manganelli Salomão	(21) 9988-4465	remanga2001@hotmail.com

Contato Renato Manganelli Salomão

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Observacional

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema
Mielomeningocele

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
Q05.9	Espinha bifida nao especificada

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C10.500.680.610	Meningomielocele
C16.131.666.680.610	Mielomeningocele

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
Q05.9	Espinha bifida nao especificada

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C16.131.666.680.610	Mielomeningocele

Desenho:

Avaliar o coeficiente de letalidade em diferentes faixas etárias, até os 15 anos de idade, nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para mielomeningocele, em hospital de referencia no Estado do Rio de Janeiro, descrevendo quais as complicações decorrentes da doença que têm impacto negativo na sobrevida destes doentes. O estudo será do tipo descritivo-analítico. Quanto aos meios, a pesquisa será feita em bases de dados, bibliotecas virtuais, na base PubMed, Scielo, Lilacs e Bireme e material bibliográfico (artigos, livros), utilizando-se as palavras chaves: meningomielocele, mielomeningocele, myelomeningocele, espinha bifida, spina bifida, sobrevida, e surveillance que auxiliarão para a fundamentação teórica do projeto e análise do material obtido no Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
Financiamento próprio
mielomeningocele
defeitos do tubo neural
letalidade

Detalhamento do Estudo

Resumo:

A mielomeningocele (MMC) é uma das mais frequentes malformações congênitas e representa a forma mais comum e mais grave de espinha bífida cística, sendo responsável por seqüelas neurológicas que habitualmente comprometem a qualidade de vida de seu portador. Na literatura médica internacional, os relatos sobre a sobrevida em longo prazo de pacientes com MMC, assim como das causas e dos fatores agravantes que contribuíram para os óbitos, são pouco frequentes e antigos, sendo escassos na literatura nacional. Por outro lado, a pesquisa na página do DATASUS, também não esclarece satisfatoriamente esses dados relacionados à doença. Através da pesquisa em prontuários serão analisados os fatores de risco e condições que levaram ao aparecimento da doença. Serão analisados as comorbidades que levaram ao agravamento e/ou ao óbito, sendo traçada, por faixas etárias, a letalidade e sobrevida destes pacientes.

Introdução:

O tubo neural normalmente desenvolve-se a partir da placa neural e começa a fundir-se aproximadamente no 27º dia de gestação e fecha-se no 28º dia gestacional, de forma que somente as extremidades do tubo permanecem abertas. O não fechamento adequado deste tubo é responsável pelo aparecimento de defeitos congênitos da linha média denominados de disrafismos. Para o fechamento do ducto neural existem duas teorias: a tradicional, chamada de deslizamento, que seria contínua e bidirecional e a de Van Allen, na qual o fechamento se daria em múltiplos locais. As principais malformações do tubo neural podem variar desde a anencefalia (ausência parcial ou total do cérebro e calota craniana) até espinha bífida. De acordo com a sua apresentação, a espinha bífida pode ser classificada em três tipos: 1) Espinha bífida oculta: O espectro destas malformações varia desde simples falha de fusão do arco posterior da vértebra, sem significado clínico e presente em até 30% dos casos em que a coluna é examinada, até malformações extremamente complexas, geralmente acompanhadas de estigmas cutâneos, síndrome neuromuscular, distúrbios esfinterianos e alterações vertebrais de maior ou menor gravidade. 2) Meningocele - nesta forma existe solução de continuidade do arco posterior e está associada a herniação das meninges e formação de uma bolsa contendo líquido cefalorraquidiano. As raízes espinhais encontram-se em posição normal, a pele costuma estar íntegra e, ocasionalmente pode estar acompanhada por deformidades neuromusculares e ortopédicas, geralmente associadas a alguma forma de disrafismo espinhal oculto. 3) Mielomeningocele: Entende-se por mielomeningocele o disrafismo espinhal que tem como principais características: a) Anomalias espinhais que incluem a ausência de arcos vertebrais posteriores, a redução do diâmetro ântero-posterior do canal raquidiano e o aumento da distância interpedicular; b) Anomalia estrutural da medula espinhal caracterizada pela presença de placa neural ou placódio, geralmente em níveis torácicos inferiores, lombares e sacros; c) Porção medular malformada exteriorizada por defeito dos arcos vertebrais posteriores, exposta ao ambiente e geralmente revestida por cisto contendo em seu interior líquido cefalorraquidiano e meninges; d) Revestimento cístico geralmente desprovido de pele íntegra e parcialmente constituído por fina membrana de aracnóide que se confunde medialmente com a placa neural ou placódio; e) Coexistência da malformação de Chiari do tipo II; f) Associação a hidrocefalia, na maioria dos casos; g) Associação de anomalias encefálicas, medulares, neurais, esqueléticas e viscerais. A mielomeningocele é a mais complexa das malformações do sistema nervoso central compatível com sobrevida prolongada.

Hipótese:

A letalidade da mielomeningocele aumenta com a idade

Objetivo Primário:

Traçar as taxas de letalidade e de sobrevida, de acordo com a faixa etária, dos pacientes portadores de mielomeningocele, a partir da segunda semana de vida

Objetivo Secundário:

Determinar quais os fatores que contribuíram para o agravamento da doença e quais os mais comuns em nosso meio.

Metodologia Proposta:

Estudo retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes operados por mielomeningocele. O estudo será do tipo descritivo-analítico. Quanto aos meios, a pesquisa será feita em bases de dados, bibliotecas virtuais, na base PubMed, Scielo, Lilacs e Bireme e material bibliográfico (artigos, livros), utilizando-se as palavras chaves: meningomieloceles, mielomeningocele, myelomeningocele, espinha bífida, spina bífida, sobrevida, e surveillance que auxiliarão para a fundamentação teórica do projeto e análise do material obtido no Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz.

Critério de Inclusão:

Os pacientes portadores de espinha bífida cística com diagnóstico confirmado de mielomeningocele pela equipe de neurocirurgia do Instituto Fernandes Figueiras - Fiocruz.

Critério de Exclusão:

Estarão excluídos do trabalho os pacientes portadores de outras formas de espinha bífida cística e eventuais formas de disrafismos ocultos acompanhados por tumorações em região lombar e lombo-sacra, recobertas por pele íntegra.

Riscos:

Não há.

Benefícios:

O estudo poderá proporcionar melhor acompanhamento médico visando evitar fatores e co-morbidades que agravem a doença, levando a uma melhor qualidade de vida e de sobrevida.

Metodologia de Análise de Dados:

As informações serão coletadas e armazenadas em bancos de dados, tipo Epilnfo e Microsoft Access

Desfecho Primário:

A mielomeningocele tem maior taxa de letalidade a medida que a idade aumenta.

Desfecho Secundário:

Co-morbidades como insuficiência renal, defeitos respiratórios, Sínd. de Chiari II aumentam a morbidade da doença

Tamanho da Amostra no Brasil: 150

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	150

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Análise de prontuários

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

150

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Com hidrocefalia	70	análise de prontuários
sem hidrocefalia	80	análise de prontuários

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Sim

CNPJ: 33.781.055/0002-16	Nome/Orgão/Unidade: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS
E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br	Telefone: 2115541730
CPF do Responsável: 33292817668	Nome do Responsável: maria elisabeth lopes moreira

Propõe dispensa do TCLE?

Sim

Justificativa:

Será realizado estudo através de prontuários, não havendo divulgação ou identificação dos pacientes

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
análise final dos dados	29/05/2013	04/06/2013
Coleta de dados	19/08/2012	28/05/2013

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Locomoção	Custeio	R\$ 800,00
Compra de materiais para execução	Custeio	R\$ 5.000,00
Total em R\$		R\$ 5.800,00

Bibliografia:

- Lewis P, Rowland, Merrit's Neurology, 11th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 2005. 2. DeSesso JM, Scialli AR, Holson JF: Apparent lability of neural tube closure in laboratory animals and humans. Am J Med Genet. 1998;87:143-162 3. Adeleye AO, Dairo MD, Olowookere KG: Central nervous system congenital malformations in a developing country: issue and challenges against their prevention. Childs.Nerv.Syst. 2010; 26, 919-924 4. Mehta ST, Levine D: Ultrasound and MR imaging of fetal neural tube defects. Ultrasound Clinics 2007; (2) 2:187-201 5. Salomão JF, Cavalheiro S, Matsushita H, Leibinger RD, Bellas AR, Vanazzi E et al: Cistic spinal dysraphism of cervical and upper thoracic region. Childs. Nerv. Syst. 2006; 22: 234-242 6. Devor EJ, Cordell LS: Neural-tube defects in a prehistoric south-western Indian population. Annals of Human Biology Jan 1981, Vol. 8, No. 1: 65-75 7. Saluja PG: The incidence of spina bifida occulta in a historic and a modern London population. J.Anat. 1988; 158: 91-93 8. Northrup H, Volcik KA: Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr, nov/dec 2000; 317-332 9. Van Rootselaar FJ: The epidemiology of neural tube defects. A mathematical model. Medical Hypotheses. 1998; 41, 78-82 10. Chen C-P: Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. Taiwan J Obstet Gynecol: 2007; 46(4): 325-334 11. Chen C-P: Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (I). Taiwan J Obstet Gynecol: 2008; 47(1): 1-9 12. Stokes M: Neurologia Para Fisioterapeuta. 1ª ed. São Paulo: Editorial Premier: 2000. 13. National Health and Medical Research Council: Revised statement on the relationship between dietary folic acid and neural tube defects such as spina bifida. ACMI Journal. 1995 december 30-31 14. Sadler TW, Merrill AH, Stevens VL, Sullards MC, Wang E, Wang P: Prevention of fumonisin B1-induced neural tube defects by folic acid. Teratology; 2002, 66: 169-176 15. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DEC: Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. Lancet 2002; 360: 2047-2048 16. Vallee B, Falchuk K: The biochemical basis of zinc physiology. Physiol Rev. 1993; 73: 79-118 17. Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F: Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas (I & II). Am J Epidemiol. 1996; 143: 1-24 18. Blatter BM, Roeleveld N: Spina bifida and parenteral occupation in a Swedish register-based study. Scand J Wor. Env and Health. 1996; 22 (6): 433-437 19. Olsson I, Dahl M, Mattsson S, Wendelius M, Aström E, Westborn L: Medical problems in adolescents with myelomeningocele (MMC): an inventory of the Swedish MMC population born during 1986-1989. Acta Paediatrica 2007 96, pp. 446-449 20. Sutton LN: Fetal surgery for neural tube defects. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2008; 22 (1): 175-188 21. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. Pediatr Neurosurg 2001; 34: 114-20 22. Hunt GM, Oakeshott P. Lifestyle in adults aged 35 years who were born with open spina bifida: prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res 2004; 1: 4 23. Craig JJ, Gray WJ, McCann JP. The Chiari/hydroxyringomyelia complex presenting in adults with myelomeningocele: an indication for early intervention. Spinal Cord 1999; 37:275-8 24. Müller T, Arbeiter K, Aufrecht C. Renal function in myelomeningocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement

therapy and transplantation. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 479-84 25. Kirk VG, Morielli A, Brouillette RT: Sleep-disordered breathing in patients with myelomeningocele: the missed diagnosis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1999, 41: 40-43 26. Nota Técnica nº 1551, da Secretaria de Atenção à Saúde, do Ministério da Saúde 27. ECLAMC (Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas) 28. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra MDAG, Nazer-Herrera J. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(2):123-8 29. Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RL, Babeto LT: defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J Pediatr* 2003; 79(2):129-34 30. http://www.ninds.nih.gov/disorders/spina_bifida/spina_bifida.htm (acessada em 04/02/2011) 31. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (acessada em 04/02/2011) 32. Ausili E, Focarelli B, Tabacco F, Murolo D, Sigismundi D, Gasbarrinia A, Rendelli C: Transanal irrigation in myelomeningocele children: an alternative, safe and valid approach for neurogenic constipation. *Spinal Cord*. 2010; 48(7): 560-565 33. Krogh K, Christensen P: Neurogenic colorectal and pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23(4):531-543 34. Mitsui T, Tanaka H, Moriya K, Matsuda M, Nonomura K: Outcomes of lower urinary and bowel function in meningomyelocele patients with augmentation enterocystoplasty. *Spinal Cord* 2008; 46(6): 432-437 35. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Tratado de pediatria, 16ª Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro 2002 36. Sutton LN: Fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2008; 22(1): 175-188 37. Adzick NS: Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin fetal Neonatal Med*. 2010; 15(1): 9-14 38. Cornege J, Blokland E, Jansen H, E, de Jong-de Vos van Steenwijk C. C. E., Poenaru D: Quality of life of children with spina bifida in Kenya is not related to the degree of the spinal defects. *Trop. Med. Int. Health* 2011 vol 16 no 1 30-36 39. Piatt JH Jr: Treatment of myelomeningocele: a review of outcome and continuing neurosurgical considerations among adults. *J Neurosurg. Pediatr.* 2010; 6(6): 515-525 40. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, Coubes P, Bobin S, Touchon J, Escourrou P, Parker F, Bourgin P Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1344-1348 41. Castro SC, Moraes DCG, Martins THP, Comácio SM: Estudo retrospectivo de casos de disrafismo espinhal no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU), no período de 1992-2002. *Biosci.J.* 2010; 26(4): 653-660

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

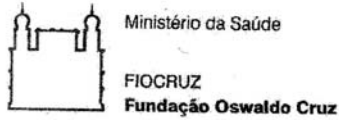
Tipo	Arquivo
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_57124.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_57124.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_227391_E1.pdf
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_431845_E1.pdf
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_68296.pdf
Folha de Rosto	PESQ.pdf
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_457992_E1.pdf
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_74485.pdf
Outros	Projeto renato manganelli.pdf
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_74490.pdf
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_457998_E1.pdf
Carta de Autorização da Instituição	PESQ-1- Folha rosto.pdf
Carta de Autorização da Instituição	Projeto_renato_manganelli[1].pdf
Carta de Autorização da Instituição	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_74490[1].pdf
Carta de Autorização da Instituição	PB_RELATORIO_PESQUISA_57124[1].pdf
Projeto Detalhado	Projeto Letalidade MMC - Cópia.pdf

Finalizar

 Manter sigilo da íntegra do projeto de pesquisa: Não

Justificativa da Emenda:

Este projeto é uma complementação do projeto enviado e aprovado pelo CEP do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, no qual o sistema não encaminhou para a instituição co-participante Instituto Fernandes Figueira (Ministério da Saúde). O reenvio está sendo realizado para avaliação pela instituição co-participante, tendo em vista que da primeira avaliação isso não ocorreu.

ANEXO C - Autorização do Instituto Fernandes Figueira (IFF)**AUTORIZAÇÃO**

AUTORIZO, por meio desta, a realização da pesquisa "Estudo da letalidade por faixas estárias em portadores de mielomeningocele no Instituto Fernandes Figueira", a ser realizado pelo Dr. José Francisco Manganeli Salomão, médico lotado nesta Instituição.

Rio de Janeiro, 13 de março de 2014



Paulo Pires de Mello
Endoscopia Peroral
Cirurgia de Cabeça e Pescoço
CRM:52.64064-6

Dr. Paulo Pires de Mello

Chefe do Departamento de Cirurgia Pediátrica
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IFF - Fiocruz