MÁRCIO JOSÉ ROSA REQUEIJO

**Precisão da ultra-sonografia bidimensional convencional
e da ultra-sonografia tridimensional na
avaliação do nível da lesão
em fetos com espinha bífida aberta**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Bunduki

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Requeijo, Márcio José Rosa

Precisão da ultra-sonografia bidimensional convencional e da ultra-sonografia tridimensional na avaliação do nível da lesão em fetos com espinha bífida aberta / Márcio José Rosa Requeijo. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Victor Bunduki.

Descritores: 1.Feto 2.Ultra-sonografia 3.Ultra-sonografia pré-natal 4.Avaliação
5.Lesões pré-natais 6.Disrafismo espinal

USP/FM/SBD-470/08

"Todo homem, por natureza, quer saber."

[Aristóteles](#) (384 a.C. - 322 a.C.)

Dedicatória

Àqueles que sempre acreditaram que era possível, e
são a fonte de tudo que acredito, do correto, do justo,
da honestidade e da força da família:

meus pais **Jaime Requeijo** e **Ozair Rosa Requeijo**,
meus irmãos **Maurício, Márcia** e **Maira**

Agradecimentos

Nossos agradecimentos se estendem a muitos que contribuíram para que este estudo fosse possível, colaborando de modo inestimável para a sua conclusão.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, um exemplo de profissional de sucesso, que me causa profunda admiração. Exemplo marcante em minha vida profissional, a quem muito agradeço pela oportunidade de estar aqui, neste momento;

Ao **Prof. Bussamara Neme**, pela sabedoria, pelas histórias e pela frase que nunca esquecerei: “Não basta estar preparado, tem que ter sorte”.

Ao meu grande orientador, **Prof. Dr. Victor Bunduki**, companheiro de todos os momentos, grande amigo, acima de tudo, e participante deste estudo;

A **Dra. Maria Okumura**, inspiradora, outra das várias pessoas marcantes em minha vida profissional, com sua presença forte, mesmo sem dizer nada, alguém a quem muito admiro e participante deste estudo;

Ao **Dr. Rodrigo Ruano**, grande amigo e participante deste estudo;

A **Dra. Daniella Aguiar Moreira da Silva**, pelo companheirismo e incentivo nas horas difíceis;

A **Dra. Roseli Mieko Y. Nomura**, sempre presente, incentivadora e solícita a quem não há palavras que possam agradecer a sua grande amizade;

Ao Prof. Dr. Seizo Miyadahira, companheiro, presente na banca de qualificação, pela paciência na avaliação e pelas excelentes considerações para o aprimoramento deste trabalho;

Ao Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, grande amigo, responsável por inúmeras modificações propostas na qualificação;

Ao Dr. Adolfo Liao, amigo, com quem tive a grande oportunidade de muito aprender nesta minha jornada e a quem agradeço pela oportunidade de conviver e trabalhar no Hospital São Luiz, além de ter sido responsável por sugestões inestimáveis neste estudo;

A Dra. Rossana P. V. Francisco, sempre com idéias que melhoraram em muito este estudo, como uma boa mineira, falando pouco e fazendo muito;

Ao Dr. Javier Miguelez, amigo de longa data, muito agradeço pela ajuda na finalização deste estudo;

Ao Dr. Marco Antônio B. Lopes, amigo de todas as horas, que sempre me ajudou com palavras e ações, o meu mais profundo obrigado;

Ao Dr. Prof. Roberto Eduardo Bittar, grande incentivador e responsável pelo contato com a tutoragem para os alunos do quarto ano de Medicina, um dos meus maiores prazeres na clínica obstétrica;

Ao Dr. Soubhi Kahhale, Dra. Maria de Lourdes Brizot, Ana Maria Kondo, Dr. André M. L. de Oliveira, Dra. Andréia Sapienza, Dr. Antonio G. Amorim Filho, Dr. Eduardo S.V. B. da Fonseca, Dra. Eliane A. Alves, Dra. Eliane Azeka Hase, Dra. Érica Rades, Dr. Fábio Roberto Cabar, Dra. Lílian Maria Lopes, Dra. Joelma Queiroz Andrade, Dr. Koji Fushida, Dr. Marcelo Graziano Custódio, Dr. Marcelo Galetta, Dra. Maria Rita F. L. Bortolloto, Dr. Mário Macoto Kondo, Dr. Nilton H. Takiuti, Dr. Oswaldo

T. Toma, Dr. Pedro Paulo Pereira, Dra. Renata Lopes Ribeiro, Dra. Rosa Maria S. Ruocco, Dr. Silvio Martinelli, Dra. Thatianne C. Trindade, Dra. Venina I. P. V. L. Barros, Dr. Edécio A. de Moraes e Dra. Adriana Lippi Weissman, pelos ensinamentos que muito contribuíram para minha formação profissional e científica, nestes últimos seis anos de convivência, com a certeza de que levo um pouco de cada um comigo;

Aos colegas e amigo (a) s, **Dra. Gabriele Farina, Dra. Rowena Badra, Dra. Adriana Fukao, Dra. Renata Assunção, Dra. Juliana Limeira, Dra. Ana Paula Damiano, Dra. Carla Bicudo, Dra. Luciana C. Longo e Pereira, Dra. Rita de Cássia A. Machado, Dra. Sâmia Albuquerque Alves, Dra. Verbênia Nunes Cosa, Dra. Cristiane Ortigosa, Dra. Isabel Gomes Noronha, Dr. Eduardo Jorge A. Pimenta, Dra. Aline Girotto Ricci, Dra. Estela Naomi Nishie, Dra. Ana Paula Mosconi, Dra. Alessandra F. Fernandes, Dra. Carla F. S. de Paula, Dra. Carolina Hofmeister, Eliener de Souza Fazio, Dra. Lisandra S. Bernardes, Marcelo Costa de Barros, Mariana Barbosa do Egito, Patrícia Cordeiro Vicente, Dra. Patrícia Pennachioti, Dra. Raquel G. T. Ribeiro, Dr. Sérgio Aloísio Duarte, Dr. Vinicius P. Zanlorenzi, Dra. Juliana Carvalho, Dra. Lília Araújo Lima de Oliveira, Dra. Luciana Freitas Garcia, Dra. Mary Rodrigues Ribeiro, Dra. Milena Prado Ninno Nozaki, Dr. Alexandre Nozaki, Dr. Mário H. Y. Kahatsu, Dr. Thiago Martinelli, Dra. Eliana J. M. Yokota, Dra. Juliana A. C. e Silva, Dra. Karine Tosta, Dra. Karina E F Moreira, Dra. Marina U. Yamamoto, Dra. Tânia Aida e Dra. Tatiana Bernáth Liao**, companheiros de caminhada, um grande abraço;

A **Dra. Clarissa Oliveira Lamberty**, grande amiga e incentivadora, um abraço especial;

A **Dra. Vanessa dos Santos Bodstein Bivar**, pela paciência, incentivo e pelas aulas de História;

A **todos** os demais, médicos assistentes, residentes e demais alunos de pós-graduação e de graduação do HCFMUSP, em especial a todas as turmas do quarto ano de medicina dos últimos seis anos, dos quais tive o privilégio de ter sido tutor, meu muito obrigado.

A **Amadeu Santos e Míriam Souto**, que muito contribuíram na obtenção dos dados para que este trabalho pudesse ser concretizado. Meus sinceros agradecimentos;

Às funcionárias do ambulatório e enfermaria, **Gláucia Anjos, Leda Fins, Maria das Graças Silva, Maria do Carmo Canela, Regina Conessa, Marina Martins da Silva, Terezinha Hideco Tase, Aparecida do Carmo Lopes, Josefa José Marinho, Terezinha “filhinha”**, presentes nesta jornada, meus agradecimentos;

A **Sra. Inês Muras Fuentes Jazra**, secretária da pós-graduação da disciplina de Obstetrícia do HCFMUSP, pelo apoio inestimável, desde o princípio;

A **Sras. Soraia Cristina Ferreira da Silva, Fátima Batista e Márcia Aparecida Batista**, secretárias da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pela ajuda administrativa e amizade;

Aos amigos da informática, **Alan Garcia da Silva e William Santos**, por todo o suporte técnico e pela amizade, nestes anos;

A querida auxiliar de enfermagem **Maria Aparecida Pereira Domingues “Cida”**, presente, desde o início;

Aos amigos da PUCCAMP, em especial ao **Dr. Douglas** e a **Dra. Márcia Bueno**;

Aos amigos do grupo **DASA, CDB, do MBA da FGV** e do **Hospital São Luiz**;

Aos amigos de Belo Horizonte, presentes em meu coração;

A todas as **pacientes do setor de medicina fetal**, motivo maior da realização deste estudo;

Finalmente, àqueles que habilmente nos criticaram e assim nos estimularam a buscar inspiração e força para escrever mais este trabalho.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de medicina. Serviço de biblioteca e documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	10
3	PROPOSIÇÃO.....	15
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	55
5	RESULTADOS.....	57
6	DISCUSSÃO.....	87
7	CONCLUSÕES.....	100
8	ANEXOS.....	103
9	REFERÊNCIAS	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
CONEP	- Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
DATN	- Defeitos abertos do Tubo Neural
DOG	- Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
DTN	- Defeitos do fechamento do Tubo Neural
EUA	- Estados Unidos da América
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MMC	- Mielomeningocele
Pag	- Páginas
QI	- Quociente de Inteligência
SILOG	- Sistema informatizado de laudos em obstetrícia e ginecologia
USG-2D	- Ultra-sonografia bidimensional
USG-3D	- Ultra-sonografia tridimensional

Resumo

Requeijo MJR. *Precisão da ultra-sonografia bidimensional convencional e da ultra-sonografia tridimensional na avaliação do nível da lesão em fetos com espinha bífida aberta* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 135 p.

Introdução: A espinha bífida tem incidência de 0,5 a 0,8 / 1.000 nascimentos, com mortalidade neonatal ao redor de 33% e sequelas em torno de 65% nos sobreviventes. Em relação ao diagnóstico, a ultra-sonografia é capaz de diagnosticar cerca de 80% a 100% dos casos de espinha bífida. **Objetivo:** Avaliar comparativamente a precisão da ultra-sonografia bidimensional e da ultra-sonografia tridimensional em determinar o nível da lesão vertebral (primeira vértebra aberta) em casos espinha bífida aberta fetal comparada à avaliação pós-natal realizada por exame radiológico da coluna vertebral do recém-nascido. **Método:** Estudo prospectivo longitudinal analisou fetos com espinha bífida aberta atendidos no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, durante o período compreendido entre os anos de 2004 a 2008. Foi estabelecido o nível da lesão vertebral em 45 fetos por meio de exames ultra-sonográficos bidimensionais e tridimensionais (dois examinadores em cada método). O nível da lesão no pós-natal foi estabelecido por exame radiológico (radiografia simples) da coluna do recém-nascido, considerado o padrão ouro para sua definição, sendo então comparado ao nível encontrado nos exames ultra-sonográficos bidimensionais e tridimensionais pré-natais. As gestações foram seguidas no ambulatório de pré-natal e o parto programado para correção cirúrgica pós-natal imediata. **Resultado:** Precisão diagnóstica do nível de lesão da espinha bífida pela ultra-sonografia bidimensional de 47,7 %, elevando-se para 77,7 %, se considerado o erro de até um nível, 87,7 % com até dois níveis e de 100 % com até três níveis, com boa concordância interobservador neste método. Precisão diagnóstica do nível de lesão da espinha bífida pela ultra-sonografia tridimensional de 44,4 %, elevando-se para 80,0 % se considerado o erro de até um nível, 88,8 % com até dois níveis e de 100 % com até três níveis, com boa concordância interobservador neste método. Nos casos em que houveram erro no diagnóstico do nível da lesão, tendência a subestimação do nível da lesão nos dois métodosbidimensional: 55,3% dos casos e tridimensional: 62% dos casos). **Conclusões:** Não houve diferença percentual relevante entre a detecção realizada pela ultra-sonografia bidimensional e pela tridimensional, não se demonstrando vantagens no uso da metodologia tridimensional no diagnóstico do nível de lesão nos casos de espinha bífida. Houve tendência a subestimar o erro em ambas as metodologias.

Descritores: 1. Feto 2. Ultra-sonografia 3. Ultra-sonografia pré-natal
4. Avaliação 5. Lesões pré-natais 6. Disrafismo espinal

Summary

Requeijo MJR. *Precision of conventional two-dimensional and three-dimensional sonography in the evaluation of the lesion level in fetuses with open spina bifida* [Thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 135 p.

Introduction: Incidence of spina bifida is about 0.5 to 0.8 per 1,000 births, with neonatal mortality around 33% and handicap in about 65% of survivors. Sonography diagnoses about 80% to 100% of cases. **Objective:** To evaluate the precision of both two-dimensional and three-dimensional sonography in determining vertebral lesion level (the first open vertebra) in open spina bifida cases compared to postnatal radiological assessment of the newborn. **Methods:** This was a prospective longitudinal study comprising fetuses with open spina bifida attending the Fetal Medicine division of the Obstetrics Department, HCFMUSP, from 2004 to 2008. Vertebral lesion level was established by both two-dimensional and three-dimensional sonography in 45 fetuses (two examiners in each method). Lesion level in the neonatal period was established by radiological assessment (simple X-rays) of the spine, considered as the gold standard. This was compared to the level found in both two-dimensional and three-dimensional prenatal scans. All pregnancies were followed in our hospital prenatally and delivery was scheduled in order to allow immediate postnatal surgical correction. **Results:** Two-dimensional sonography precisely estimated the spina bifida level in 47.7% of cases. In 77.7% of cases, the estimate error was within one vertebra, in 87.7% up to two vertebrae and in 100% up to three vertebrae, showing a good interobserver agreement. Three-dimensional sonography precisely estimated the lesion level in 44.4 of cases. In 80 % of cases, the estimate error was within one vertebra, in 88.8% up to two vertebrae and in 100% up to three vertebrae, also showing a good interobserver agreement. Whenever an estimate error was observed, both two-dimensional and three-dimensional scans tended to underestimate the true lesion level (55.3% of cases in two-dimensional scans and 62% in three-dimensional). **Conclusions:** No relevant differences between diagnostic performance of two-dimensional and three-dimensional scans were observed. The use of three-dimensional sonography showed no additional benefit in diagnosing the lesion level in cases of spina bífida. Errors in both methods showed a tendency to underestimate the lesion level.

DESCRIPTORS: 1.Fetus 2.Ultrasound 3.Prenatally Ultrasound
4. Evaluation 5. Prenatal Lesions 6. Spinal Dysraphism

Introdução

1

Os defeitos do fechamento do tubo neural são as malformações mais freqüentes do sistema nervoso central, encampando um grupo heterogêneo de anomalias congênitas, resultantes do não fechamento do tubo neural, em fase precoce da formação fetal. Apresentam um espectro clínico variável, sendo os mais comuns a anencefalia e a espinha bífida, esta última, o tema central deste estudo e das considerações a seguir.

A espinha bífida caracteriza-se por formação incompleta das estruturas que protegem a medula espinhal e por fechamento inapropriado dos ossos da coluna, podendo se apresentar sob as formas aberta e oculta, com ou sem envolvimento neurológico. Os tipos mais comuns são a mielomeningocele e a meningocele, que são formas abertas de espinha bífida e podem resultar em graves seqüelas neurológicas, sendo sua incidência de 0,5 a 0,8 por mil nascimentos (American College of Obstetrician and Gynecologist, 1986).

A espinha bífida oculta é observada quando a pele recobre o defeito, podendo vir associada a estigmas cutâneos que indicam o disrafismo como lipomas, tufo de pêlos, fossetas sacrococcígeas, alterações no suco glúteo, apêndices cutâneos, dentre outros menos comuns, e acredita-se que 5 a 10 % da população possa ser portadora de algum grau de espinha bífida oculta, coberta por pele íntegra (Khan et al., 2007). Sua incidência é de 0,1 a 0,14

por mil nascimentos (American College of Obstetrician and Gynecologist, 1986; Henriques et al., 2004).

Os defeitos do tubo neural apresentam causas multifatoriais, genéticas e ambientais. Várias pesquisas demonstram que a carência de ácido fólico na dieta da mãe seria o fator de risco mais importante para a ocorrência dessa malformação e que a suplementação desse ácido pode evitar o problema em 70% a 80% dos casos (Smith, 1992; Czeizel & Dudas, 1992; Canadian task Force on the Periodic Health examination, 1994, Bunduki et al., 1995; Czeizel, 1995).

Nos Estados Unidos da América, estima-se um gasto, durante a vida, de aproximadamente US\$294.000,00 com cada criança portadora de espinha bífida, demonstrando ser essa doença um grave problema sócio-econômico (Botto et al., 1999).

Os defeitos do tubo neural são entidades conhecidas, desde aos primórdios da humanidade, comprovado por esqueletos com espinha bífida de cerca de 3.000 anos, em escavações arqueológicas.

A mielomeningocele foi descrita por Hipócrates e Aristóteles que referiam que o tratamento era inexistente e a prática de infanticídio era muito comum (Gool JB e Gool JD, 1986; McLone, 1996; Zambelli, 2006).

Os Olmecas, uma antiga cultura pré-colombiana, que se desenvolveu entre 1500 a.C. e 400 a.C., no território do atual México, são autores de figuras de homens supostamente acometidos por defeitos de tubo neural, os “homem - jaguar” (Fig. 1), muitas vezes, retratados com uma fenda vertical

frontal de modo semelhante ao jaguar macho que tem uma fenda vertical seguindo o comprimento da sua cabeça. Em especial, portadores de espinha bífida podem apresentar separação das suturas cranianas pela hidrocefalia, que resulta numa depressão na cabeça, que coincide com as características do homem-jaguar e se acredita dever-se a esse fato a origem do nome (Murdy, 1981; Banta, 1996).

Figura 1 - Figura Olmeca representando o Homem-Jaguar Bebe (Monumento de Las Limas- México). Observar a presença de fenda vertical frontal

São observadas também descrições da ocorrência de espinha bífida na literatura do período medieval. A associação entre deformidades nos pés e a hipertricose lombar ou lombosacral poderia ser a origem da mitológica figura do “Satyr ou sátiro” (Fig. 2).

Satyr, do grego Sátyroi (Σάτυροι), e os Faunos, seu correspondente na mitologia romana, eram divindades dos bosques, montanhas e regiões agrestes e dançavam ao som de flautas, címbalos, castanholas e gaitas de foles.

Os artistas renascentistas e barrocos pintaram inúmeros sátiros e faunos (Khan et al., 2007).

Figura 2 - Figura representando “O Satyr ou Sátiro”

O tratamento cirúrgico dos recém-nascidos portadores de mielomeningocele foi durante muito tempo, centro de calorosas discussões científicas, em que se debatia o peso econômico e social que tais crianças trariam aos seus pais e à sociedade.

As primeiras descrições relatadas sobre o tratamento efetivo, nos casos de espinha bífida, foram a ligadura da mielomeningocele e a tentativa de esclerose por meio da utilização de soluções iodadas. Em ambos os casos, os resultados foram desastrosos (Trowbridge, 1828; Morton, 1875; Zambelli, 2006).

Na década de 60, estimava-se que somente uma entre sete crianças teria chance de freqüentar a escola e apenas uma em 70 conseguiria apresentar desempenho escolar normal. Em relação ao conjunto de pacientes: 90% morriam entre seis e 12 anos, sendo que a sobrevida nos primeiros sete anos não ultrapassava a 28% dos casos; 26% tinham óbito relacionado a complicações infecciosas, principalmente respiratórias e hidrocefalia aguda; o restante apresentava complicações e poderia evoluir ao óbito, após longos períodos, até mesmo vários anos, devido à hidrocefalia de evolução lenta e/ou devido a complicações renais (Pierre-Kahn, 1990; Quinn e Adzick, 1997; Perry et al., 2002; Zambelli, 2006).

A história natural da espinha bífida começou a mudar com a introdução do *Silastic* (elastômero de silicone) para produção das derivações ventrículo-peritoniais, introduzidas por John Holter e Eugene Spitz, na década de 50, no Children's Hospital na Philadelphia, EUA, com o desenvolvimento da válvula de Spitz-Holter. A disponibilização de válvulas

mais eficazes para o tratamento da hidrocefalia, na década de 70, possibilitou sobrevida e qualidade de vida, antes impensável aos portadores dessa malformação (Boockvar et al., 2001; Rittler et al., 2004; Zambelli, 2006).

Com a possibilidade de maior sobrevida com as válvulas ventrículo-peritoniais, o diagnóstico dessa malformação passou a ter importância crucial e a possibilidade do diagnóstico precoce se tornou uma ferramenta muito importante no seu manejo.

A relação da sociedade com as malformações fetais varia em todo o mundo. Na Europa, onde a interrupção da gestação é permitida por lei, Garne et al. (2005) relataram, no período compreendido entre 1996 e 1999, a incidência de 599 casos de espinha bífida, sendo que 405 (68%) foram diagnosticados no período pré-natal, e a interrupção da gestação ocorreu em 314 casos (representando 52% do total e 77,5 % dos casos diagnosticados).

Em nosso País, onde a interrupção da gestação é proibida por lei nos casos de espinha bífida, estudos sobre avanços na detecção dessa malformação, no período pré-natal, são de grande valia aos profissionais e familiares envolvidos com o problema.

A ultra-sonografia se apresenta como o método de escolha para o diagnóstico da espinha bífida, no período gestacional, sendo capaz de detectar em torno de 80% a 100% dos casos, demonstrando ser um método tecnicamente viável no rastreamento dessa malformação, associado ao fato

que cresce a acessibilidade das gestantes a essa tecnologia (Okumura, 2002).

Brunner et al. (2004) porém, referem que o método apresenta limitações quanto ao diagnóstico do nível da lesão, demonstrando que a ultra-sonografia bidimensional define exatamente o nível da lesão vertebral em apenas 38%, elevando-se para 96% em erros de até dois níveis e de 100% com erro de até três níveis, quando realizada em centros de referência por profissionais capacitados. A constatação da possibilidade de erros de até três níveis torna temerosa sua utilização como fator decisivo no manejo dessa malformação, pois erros dessa magnitude fazem variar amplamente o prognóstico da lesão quanto à deambulação, força motora principalmente dos membros inferiores e do controle dos esfíncteres vesical e anal. Outros estudos demonstram também que o nível da lesão seria um fator de exclusão para a cirurgia intra-uterina, nos casos acima da quarta vértebra lombar, e essa variação no diagnóstico do nível da lesão poderia influenciar na decisão da indicação cirúrgica, evidenciando a importância de sua correta definição (Joseph et al., 1999; Northrup et al., 2000; Brunner et al., 2004; Kohl et al., 2006).

A ultra-sonografia tridimensional tem sido descrita como coadjuvante importante na avaliação de inúmeras malformações fetais, pois possibilita uma visão espacial da lesão, além da reconstrução multiplanar, particularmente interessantes do ponto de vista visual, porém o seu papel na melhoria da precisão diagnóstica, nos casos de espinha bífida não está bem estabelecido.

A ausência de dados conclusivos sobre a comparação da ultra-sonografia bidimensional com a tridimensional na avaliação do nível da lesão nos casos de espinha bífida estimulou a realização deste estudo. Por ser o nível da lesão um fator decisivo para o prognóstico fetal e a ocorrência de problemas secundários (e de gravidade variável) depender do nível da lesão encontrada (Peralta, 2001), a sua correta definição se apresenta como fator primordial e decisivo, o que nos leva a questões importantes a serem respondidas: seria a ultra-sonografia um método confiável na definição do nível da lesão nos casos de espinha bífida? Seria a ultra-sonografia tridimensional um método superior à ultra-sonografia bidimensional, nessa definição?

Estas respostas são importantíssimas para o aconselhamento da gestante, da família e dos profissionais envolvidos, além de contribuir para a identificação de fetos que se beneficiaram de eventual cirurgia intra-uterina. Tais conhecimentos permitiriam, ainda, uma melhor escolha dos casos passíveis de interrupção, baseados em lesões de mal prognóstico, definido para as lesões mais altas (nos países onde a lei assim o permitir), demonstrando a importância e a relevância deste estudo.

Revisão da literatura

2

2.1 - EMBRIOLOGIA E ANATOMIA

A formação do sistema nervoso se inicia com o espessamento do ectoderma, situado acima da notocorda, formando as pregas neurais, que se aproximam formando o tubo neural (Fig. 3). Esse processo é induzido pela própria notocorda e pelo mesoderma. O fechamento do tubo neural se inicia na região cervical e estende-se progressivamente no sentido cranial (completando-se por volta do 24º dia) e no sentido caudal até L1-L2 (completando-se por volta do 26º dia). Entretanto, o fechamento do tubo neural pode dar-se em múltiplos sítios concomitantemente (Busam et al., 1993).

Figura 3 - Esquema de formação embriológica inicial do tubo neural

As falhas desse processo levam aos disrafismos craniais e espinhais com exposição de tecido nervoso, os chamados defeitos de fechamento do tubo neural (DTN).

Cranialmente, o tubo neural dilata-se e dá origem ao encéfalo primitivo e, caudalmente, à medula espinhal (Fig. 4). O encéfalo primitivo, por sua vez, dará origem ao prosencéfalo (do qual se formam o telencéfalo e o diencéfalo), ao mesencéfalo e ao rombencéfalo (do qual se formam o metencéfalo e o mielencéfalo).

Figura 4 - O tubo neural e sua diferenciação para formação do sistema nervoso

A formação do tubo neural na região lombo-sacral dá-se pela vacuolização e coalescimento de células indiferenciadas localizadas, caudalmente, ao tubo neural já formado e que, posteriormente, integram-se

a ele. Esse processo de neurulação secundária termina ao redor da sétima semana e, na sua falha, leva a disrafismos cobertos de pele ou espinha bífida oculta (Moore et al., 2003).

2.1.1 - A coluna vertebral

A coluna vertebral, quando completa, é dividida em cervical, torácica ou dorsal, lombar, sacro e cóccix (Fig. 5).

Coluna Cervical: é formada por sete vértebras. São ditas C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7. As vértebras C1 e C2 são chamadas de Atlas e Áxis, respectivamente.

Coluna Dorsal ou Torácica: é formada por 12 vértebras, todas apresentando a mesma estrutura. São ditas T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11 e T12.

Coluna Lombar: possui o corpo maior do que o das outras vértebras e é formada por cinco vértebras, são ditas: L1, L2, L3, L4 e L5.

Sacro: é formado por cinco vértebras, fundidas entre si. São ditas S1, S2, S3, S4 e S5.

Cóccix: é formado por três ou quatro vértebras, fundidas entre si.

Figura 5 - Anatomia da coluna vertebral humana (Netter, 2000)

Curvaturas da Coluna Vertebral

Numa vista lateral, a coluna apresenta várias curvaturas consideradas fisiológicas, são elas: cervical (convexa ventralmente - lordose), torácica (côncava ventralmente - cifose), lombar (convexa ventralmente - lordose) e

pélvica (côncava ventralmente - cifose). Quando uma dessas curvaturas está aumentada, chamamos de hipercifose ou hiperlordose.

Numa vista anterior ou posterior, a coluna vertebral não apresenta nenhuma curvatura. Quando ocorre alguma curvatura, nesse plano, chamamos de escoliose. Alguns casos de espinha bífida, pelo defeito ósseo associado, podem vir acompanhados de alguma alteração da curvatura.

2.2 - OS DEFEITOS DE TUBO NEURAL

Defeitos durante o fechamento do tubo neural produzirão uma série de malformações, dependendo do momento, extensão e altura da falha. A anencefalia e a espinha bífida são os exemplos mais importantes de DTN.

A incidência geral dos DTN oscila de 0,36 a 1,7 por mil nascimentos, com mortalidade neonatal em torno de 60% e seqüela em torno de 60% dos sobreviventes, sendo a mais grave a paralisia cerebral (Jensson et al., 1988; Källén et al., 1994; American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996). Antecedente de abortamento espontâneo também parece aumentar o risco de DTN em gestações subseqüentes, especialmente para os casos de espinha bífida (Carmi et al., 1994).

O defeito mais rostral e grave é a **anencefalia** que consiste em malformação caracterizada pela ausência total ou parcial do encéfalo e da calota craniana. Recém-nascidos com anencefalia possuem expectativa de

vida muito curta e o risco de sua incidência aumenta em torno de 5%, a cada gravidez subsequente, com maior incidência em mães muito jovens ou com idade avançada (Farley et al., 2002).

Os defeitos na coluna e medula espinhal, como raquisquise, meningocele e mielomeningocele, são os mais freqüentes e recebem também a denominação de **espinha bífida**. A sua gravidade tem estreita relação com a altura da lesão. Ateremo-nos, nesta revisão, à avaliação dos aspectos importantes sobre a espinha bífida.

2.3 - A ESPINHA BÍFIDA

A espinha bífida é um defeito congênito caracterizado por formação incompleta da medula espinhal e das estruturas que protegem a medula e engloba uma série de malformações. O nome espinha bífida relaciona-se ao fechamento inapropriado de ossos da coluna, sendo uma das mais freqüentes malformações congênitas no mundo e responsável por importantes seqüelas neurológicas. Pode ser classificada em espinha bífida aberta e espinha bífida oculta (Quadro 1).

Considera-se espinha bífida aberta quando existe descontinuidade da pele sobre a falha (90% dos casos de espinha bífida), sendo os tipos mais comuns a meningocele e a mielomeningocele.

A meningocele é caracterizada por um hiato na coluna, por meio do qual ocorre uma protusão cística do saco meníngeo, sem tecido nervoso, em seu interior.

A mielomeningocele se caracteriza pela protusão cística, contendo tecido nervoso exposto em seu interior não coberto por pele, o que ocorre em 90% dos casos, sendo o tipo mais comum de espinha bífida. Atualmente, há duas teorias para explicar a lesão neurológica nos fetos com mielomeningocele. Segundo a primeira, há um defeito no fechamento no tubo neural e a lesão neurológica decorre desse mesmo defeito. De acordo com a segunda teoria, devido à lesão de fechamento do tubo neural, a medula e as raízes nervosas ficam expostas à agressão pelo líquido amniótico e a pequenos traumas, ocorrendo, secundária e paulatinamente, uma lesão neurológica (Adelberg et al., 2005).

Quadro 1 - Classificação dos tipos de espinha bífida

Tipo	Desordem	Características
Aberta	Mielomeningocele	Lesão contendo líquido, meninges e com tecido nervoso exposto não coberto por pele
	Meningocele	Lesão cística composta por líquido, meninges e pele
	Lipomielomeningocele	Massa de gordura, geralmente coberta por pele, que se estende para a medula
	Raquisquis	Ausência da pele e do saco (envoltório) com os elementos neurais descobertos
Oculto com Envolvimento Neural	Diastematomyelia	A porção caudal da medula é partida. Os segmentos são, muitas vezes, separados por um esporão ósseo ou cartilaginoso
	Medula presa	Cone medular e filum terminal espessados e fixos à estrutura óssea
	Sinus dérmico	Fístula epitelial que se estende da pele para tecidos mais profundos. Possibilidade de comunicação com o espaço subdural e desenvolvimento de meningite
Oculto sem Envolvimento Neural	Espinha bífida oculta	Fechamento incompleto de arcos vertebrais não acompanhados de outras alterações

Rede Sarah de hospitais de reabilitação, 2007

A espinha bífida aberta é dita rota quando as meninges estão ausentes, sendo denominada raquisquis.

Nas meningoceles, a medula e as raízes nervosas cobertas pela dura-máter não são malformadas, possibilitando um desenvolvimento normal ao

feto e à criança. Nesse caso, a hidrocefalia e as malformações cerebrais associadas são eventos raros, podendo ser acompanhados ou não de elevação de alfa-fetoproteína e de acetilcolinesterase, na dependência de estar ou não recoberta de pele (Pierre-Kahn, 1990).

Na mielomeningocele, as raízes que partem da medula, na altura da lesão, se apresentam malformadas, freqüentemente, resultando em paralisia, tanto maior quanto mais alta for a localização da lesão. É mais comum entre L5 e S1. Está geralmente associada à hidrocefalia e a aumento da alfa-fetoproteína e da acetilcolinesterase. Constitui urgência neonatal e a intervenção consiste em repor a medula e suas raízes, dentro do canal raquidiano, fechar o saco dural e dar um revestimento cutâneo satisfatório. Quando está associada à hidrocefalia, pode ser necessária a colocação de uma derivação ventrículo-peritonal e os pais devem ser informados que a conduta neurocirúrgica poderá não melhorar os danos pré existentes. Apresenta grande associação com anencefalia, hidrocefalia, pé torto congênito e disfunções do esfíncter vesical e anal. A presença de polihidrâmnio por transudação do líquido cefalorraquidiano das meninges expostas também é um evento comum. Um tipo menos comum é a lipomielomeningocele, apresentando-se como uma mielomeningocele com massa de gordura em seu interior, geralmente coberta por pele (Pierre-Kahn, 1990).

A espinha bífida oculta é observada quando a pele recobre o defeito, podendo vir associada a estigmas cutâneos que indicam o disrafismo como lipomas, tufo de pêlos, fossetas sacrococcígeas, alterações no suco glúteo,

apêndices cutâneos, dentre outros menos comuns. Acredita-se que 5 a 10 % da população seja portadora de algum grau de espinha bífida oculta. Pode ser classificada em dois grupos: com ou sem envolvimento neural. Estão no primeiro grupo a Diastematomyelia, a Medula presa e o Sinus dérmico e, no segundo, temos a espinha bífida oculta propriamente dita (Henriques et al., 2004).

Segundo os critérios pós-natais estabelecidos por Lober em 1971, o prognóstico é melhor nos casos de espinha bífida localizada abaixo da primeira vértebra lombar e não associada à cifoescoliose severa (Lorber & Ward, 1985).

A evolução natural dessa malformação, principalmente nos casos da mielomeningocele, como já referido, provoca mortalidade de 90 a 100% dos portadores não tratados, a grande maioria no primeiro ano de vida, sendo a hidrocefalia e a meningite as maiores causas de morte nos primeiros dois anos. Quando não tratados, nos primeiros dois meses de vida, a sobrevida nos primeiros sete anos, não ultrapassa a 28% dos casos (Pierre-Kahn, 1990).

2.4 - INCIDÊNCIA DA ESPINHA BÍFIDA

A incidência de espinha bífida aberta é de 0,5 a 0,8 por mil nascimentos, com mortalidade neonatal ao redor de 33% e sequelas em torno de 65% dos sobreviventes. A espinha bífida oculta tem incidência de

0,1 a 0,14 por mil nascimentos, com mortalidade neonatal em torno de 7% e seqüelas em torno de 10% dos sobreviventes (American College of Obstetrician and Gynecologist, 1986). No caso específico de mielomeningocele, o risco de recidiva varia de acordo com a história familiar (Quadro 2).

Quadro 2 - Risco de recidiva nos casos de mielomeningocele em relação a sua história familiar

<i>História familiar de mielomeningocele</i>	<i>Recidiva</i>
Um filho prévio com MMC:	2,0%
Dois filhos prévios com MMC:	5,0%
Três filhos prévios com MMC:	10%
Mãe e filho anterior com MMC:	6,5%
Irmãos com MMC:	2,0%
Tia materna com MMC:	1,0%
Parentes de primeiro ou segundo grau com MMC:	0,3%
Um filho com vértebras múltiplas ou disrafismo vertebral:	2,0%
Idade materna acima de 35 anos:	0,33%
Idade materna abaixo de 35 anos:	0,14%

Khan et al., 2007

2.5 - FATORES ASSOCIADOS À ESPINHA BÍFIDA

Estudos relatam maior frequência de espinha bífida em neonatos do sexo feminino. A explicação para esse fenômeno tem sido o fato de que,

para o fechamento do tubo neural, o feto do sexo feminino necessita de maior quantidade de gonodotrofina coriônica humana do que o sexo masculino e deficiências desse hormônio podem aumentar o risco para a referida malformação. Como a concentração máxima de gonadotrofina coriônica humana ocorre entre 40 a 50 dias após a fecundação, essa hipótese se reforça, pois o tubo neural se fecha nas primeiras quatro semanas do desenvolvimento embrionário (Jenerich, 1975).

A frequência na ocorrência das malformações congênitas pode variar de acordo com a estação de nascimento. Estudos demonstram que a espinha bífida tende a ser mais freqüente no verão (Nussbaum et al., 2002; Nugud et al., 2003; Pei et al., 2003).

Outros estudos também mostram relação entre doenças crônicas maternas e a espinha bífida, como por exemplo, a diabetes (Stevenson et al., 1993; Nazer et al., 2001; Cortés, 2003).

Em relação à idade, mães de 13 a 19 anos e aquelas com 35 anos ou mais têm maior probabilidade de ter um filho com espinha bífida (Nazer et al., 2001; Nazer et al., 2001b; Farley et al., 2002; Cortés, 2003).

Não se observa na maioria dos estudos, correlação entre idade paterna e espinha bífida, embora Mc Intosh et al., (1995) descrevam um padrão geral de aumento de risco para defeitos do tubo neural, catarata congênita, encurtamento do membro superior e síndrome de Down, nos casos de idade paterna avançada e que são necessários maiores estudos.

Em relação à paridade, observa-se aumento do risco de malformações congênitas, na primeira gestação e em mães com mais de seis gestações anteriores. A literatura refere que a multiparidade é um risco para a ocorrência de espinha bífida (Nazer et al., 2001b; Rittler et al., 2004).

A escolaridade materna e paterna ligadas à ocorrência de espinha bífida, estaria condicionada a pais com baixa escolaridade e, assim, menor condição socioeconômica, com ingestão de menores quantidades de proteínas, polissacarídeos, fibras, ferro e niacina e ácido fólico pelas mães, o que aumentaria o risco da citada malformação, sendo também observado uma maior incidência no ambiente rural que no ambiente urbano (Wasserman et al., 1998; Farley et al., 2002; Groenen et al., 2004; Mc Ewing et al., 2005).

Com relação à consangüinidade, estudos demonstram que a transmissão pode ocorrer no tipo autossômico recessivo, sendo maior no sexo feminino (Nazer et al., 2001; Nazer et al., 2001b).

2.6 – PATOGÊNESE

A espinha bífida apresenta padrão de herança genética multifatorial, ou seja, sofre influência de fatores genéticos e ambientais como a deficiência de folato, o aumento da ingestão de ácido retinóico, álcool, a ação de anticonvulsivantes como a difenilidantoína, carbamazepina e ácido valpróico, além do diabetes melitus, obesidade materna, deficiência de zinco

e hipertermia (Larroque et al., 1992; Buehler et al., 1994; Northrup, 2000; Kozma, 2001; Nazer et al., 2001).

Alguns autores associam o efeito teratogênico da carbamazepina à diminuição do nível da enzima de detoxicação microsomal epóxide hidrolase, alterando o metabolismo do folato. O ácido valpróico aumenta em três vezes o risco de DTN, além de outras malformações (Buehler et al., 1994). O controle dos quadros convulsivos deve ser realizado com a menor dose possível e, de preferência, com uma única medicação, encaminhando e/ou orientando as pacientes, no período pré-concepcional, a respeito dos riscos dessa terapia.

Em torno de 1 a 2% das mulheres que fazem uso de ácido valpróico, no início da gestação, apresentam fetos com espinha bífida (Wegner & Nau, 1992).

Especula-se que vários genes estejam envolvidos no fechamento do tubo neural, podendo alguns deles ter forte participação ou forte ação, associando-se a outros. Genes ligados ao metabolismo do ácido fólico, como o 5,10 metileno-tetra-hidrofolato-redutase por efeito de mutação c677t desse gene, têm sido observados em pacientes afetados, bem como em suas mães (Melvin et al., 2000; Richter et al., 2001).

Park et al. (1993) relatam um caso de feto masculino, cujo cariótipo apresenta excesso de 11 q distal e de 13 proximal, resultante de uma translocação familiar, associada à DTN.

Fineman et al. (1982) descrevem quatro famílias com herança autossômica dominante para disrafia espinhal e Jensson et al. (1988) relatam uma família com provável padrão de herança ligada ao cromossomo X para anencefalia e espinha bífida.

Elevação dos níveis de homocisteína também é encontrada no líquido amniótico de fetos com espinha bífida, sugerindo que uma alteração no seu metabolismo possa estar associada a essas malformações (Steegers-Theunissen et al., 1995).

Os DTN podem ainda estar ligados a diversas síndromes genéticas, como a de Meckel-Grubel, a de Waardenburg e as Trissomias 13 e 18 (Melvin et al., 2000).

Vários estudos referem que a carência de ácido fólico na dieta da mãe seria o fator de risco mais importante para a ocorrência dessa malformação e que a suplementação desse ácido poderia evitar o problema em 70% a 80% dos casos. Recomendam, ainda, que todas as gestantes sejam aconselhadas a aumentar o consumo de ácido fólico na dieta ou complementá-la, a partir de um mês antes da concepção e durante o primeiro trimestre. A suplementação de ácido fólico também está indicada em casos de história de abortamento anterior (Yates et al., 1987; Smith, 1992; Czeizel & Dudas, 1992; Carmi et al., 1994; Canadian task Force on the Periodic Health examination, 1994; Bunduki et al., 1995; Mc Donnell et al., 1999).

2.7 - COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À ESPINHA BÍFIDA

A espinha bífida pode vir associada a condições com graus variáveis de complicação e de acometimento no sistema nervoso central fetal, como a hidrocefalia, a malformação de Arnold-Chiari, a medula presa e a seringomielia.

A hidrocefalia é o aumento anormal do líquido cefalorraquidiano com aumento da pressão intracraniana e do perímetro cefálico. Pode estar presente no nascimento, mas freqüentemente surge após o fechamento da mielomeningocele. Cerca de 90% das crianças com mielomeningocele desenvolvem hidrocefalia e quanto mais alta a lesão medular, maior o risco de seu aparecimento. A hidrocefalia é a manifestação mais precoce e o tratamento quase sempre demanda intervenção cirúrgica com colocação de derivação ventrículo-peritonal. No caso de deficiência apenas discreta da absorção do líquido cefalorraquidiano, pode não se desenvolver hidrocefalia sintomática, por meses ou anos. Mudanças de comportamento, tais como: alterações da personalidade, da linguagem, do desempenho escolar, cefaléia recorrente, convulsões, estrabismo ou diminuição da acuidade visual podem sugerir hidrocefalia ou obstrução do sistema valvular nas crianças já operadas.

Outra alteração associada é a malformação de Arnold-Chiari, representada pela herniação do cerebelo, parte do quarto ventrículo e porção inferior do bulbo para dentro do canal vertebral, presente na maioria

dos casos de mielomeningocele e a principal causa de hidrocefalia. Estrabismo, respiração ruidosa, crises de apnéia, distúrbios do sono, dificuldade para a alimentação e alterações funcionais de membros superiores sugerem essa malformação.

A medula presa é outra condição que pode estar presente, devido a um estiramento mecânico da medula, causando déficit neurológico progressivo podendo causar alteração do nível sensitivo-motor, da função vesical e do desenvolvimento ou agravamento de deformidades, como o pé torto e a escoliose.

A seringomielia caracteriza-se por um acúmulo de líquido cefalorraquidiano em cavitações, dentro da medula, que pode ser secundária ao mal funcionamento do sistema valvular ou da malformação de Arnold-Chiari. Pode causar desenvolvimento de escoliose, fraqueza muscular cervical e de membros superiores ou dor lombar (Bunduki et al., 1996; Boockvar et al., 2001; Okumura e Zugaib, 2002; Adelberg et al., 2002).

A espinha bífida determina problemas secundários, de gravidade variável, dependendo do nível da lesão e do grau de envolvimento neurológico, como a bexiga neurogênica, o intestino neurogênico, a úlcera de pressão, os problemas ortopédicos, a deficiência cognitiva e a alergia ao látex.

Na bexiga neurogênica, ocorrem perdas constantes de urina e/ou esvaziamento incompleto da bexiga. No intestino neurogênico, lesões de nível mais alto estão, principalmente, relacionadas à inatividade da parede

intestinal e, nas lesões mais baixas, com incontinência. Nos pacientes dependentes de cadeira de rodas, há propensão à constipação crônica e, em pacientes com paralisias mais baixas, como apenas dos pés, tendência à incontinência fecal. A associação entre incontinência urinária e fecal está presente em 83% dos casos (Wilson et al., 1984, Margotto, 2002).

As úlceras por pressão são encontradas em áreas de apoio do peso corporal como pés e região glútea. Como os pacientes com espinha bífida pela lesão neurológica podem ter essas áreas insensíveis à dor são suscetíveis ao desenvolvimento dessas ulcerações.

São observados também problemas ortopédicos como as deformidades articulares, decorrentes do desequilíbrio muscular determinado pelas paralisias totais ou parciais. O pé torto ocorre nos casos de comprometimento de nível motor lombar médio ou acima. Lesões de nível lombar alto ou torácico podem estar acompanhadas de luxação ou contratura do quadril. A escoliose pode ser congênita devida a malformações vertebrais ou secundárias, ao desequilíbrio muscular nas lesões altas, seringomielia ou medula presa. Por causa da paralisia, os portadores de mielomeningocele desenvolvem osteopenia com risco de fraturas patológicas e, como não sentem dor, podem andar sobre as fraturas favorecendo o desenvolvimento de hematomas, de febre, cujo quadro clínico pode ser confundido com osteomielite (Harris et al., 1993; Zelop et al., 2003).

A Deficiência Cognitiva é outro problema secundário comum. Somente 23 % dos pacientes com espinha bífida têm quociente de

Inteligência (QI) acima de 100 e mais de 50% têm dificuldade de aprendizado (Wilson et al., 1984).

Coniglio e Bart (1997) acompanharam vinte crianças nascidas com mielomeningocele, submetidas à correção precoce. Compararam a avaliação cognitiva com o grau de ventriculomegalia e nível da lesão para tentar prever o prognóstico neurológico. O estudo observa que, nas crianças com ventriculomegalia ausente ou leve (ventrículo lateral < 12 mm) o quociente de Inteligência após 10 anos foi superior a 90, enquanto, naquelas com ventriculomegalia moderada ou grave, a média foi de 74 (sempre abaixo de 90), demonstrando diferença estatística entre os dois grupos. Esse estudo também relaciona níveis lesionais mais baixos com maiores valores de QI.

Masini et al. (2007), em acompanhamento ambulatorial do desenvolvimento de crianças portadoras de espinha bífida, observam uma relação entre ventriculomegalia no período gestacional e QI. As crianças que não apresentaram ventriculomegalia, durante a gestação, tiveram QI médio de 95 e as que desenvolveram ventriculomegalia progressiva tiveram QI médio de 85. Referem que pacientes operados precocemente têm melhor prognóstico cognitivo. As crianças com maior envolvimento cognitivo são geralmente as não operadas, as que nasceram com perímetro cefálico bem acima do normal ou as que desenvolveram infecção do sistema nervoso central.

Observa-se, nos casos de portadores de espinha bífida, o desenvolvimento de alergia ao látex, normalmente encontrado em luvas para

cirurgia e alguns tipos de cateter. Atualmente, foram identificados sete tipos de proteínas sensibilizadoras que receberam classificação de alérgenos (Hev b-1 a b-7) pela União Internacional de Sociedades de Imunologia. Os sintomas são: lacrimejamento intenso, coriza, dificuldade respiratória e lesões urticariformes na pele (Baur et al., 1998).

Um estudo entre pacientes com espinha bífida mostrou 60% de sensibilidade segundo história clínica, testes laboratoriais e cutâneos, embora nem todos tenham demonstrado sintomas alérgicos, durante os procedimentos realizados (Ellsworth et al., 1993).

Observa-se, também, associação alérgica entre espinha bífida e alimentos como banana, abacate, batata, tomate, kiwi, mamão e castanhas por possuírem proteínas semelhantes, algumas até idênticas, às aquelas encontradas no látex (Kurup et al., 1994).

2.9 - O NÍVEL FUNCIONAL NA ESPINHA BÍFIDA

A medula espinhal é organizada em segmentos ao longo de sua extensão. Raízes nervosas de cada segmento deixam a medula para inervarem regiões específicas do corpo. Os segmentos da medula cervical (C1 a C7) controlam os movimentos da região cervical e dos membros superiores; os torácicos (T1 a T12) controlam a musculatura do tórax, abdome e parte dos membros superiores; os lombares (L1 a L5) controlam os movimentos dos membros inferiores e os segmentos sacrais (S1 a S5)

controlam parte dos membros inferiores e o funcionamento da bexiga e intestino. Na espinha bífida, os nervos envolvidos podem ser incapazes de controlar a musculatura correspondente, determinando paralisias de graus variáveis.

Define-se como *paralisia alta* a resultante de defeito medular, começando ao nível dos segmentos torácicos ou lombares altos (L1-L2), *paralisia média*, no segmento médio lombar (L3) e *paralisia baixa*, nos segmentos lombares baixos (L4-L5) ou sacrais.

A posição das raízes motoras lesadas na medula é chamada de nível motor e sua definição é importante para a classificação funcional e o acompanhamento pode ser realizado avaliando a sua evolução. Modificações do nível motor podem sugerir progressão neurológica (Quadro 3).

Com o conhecimento da altura da lesão, o fator prognóstico mais importante, nos casos de espinha bífida, é possível predizer déficits e complicações associadas (Quadro 4).

Quadro 3 - Avaliação do nível motor nos casos de espinha bífida

Nível	Músculo	Movimentos	Teste
L1-L2	Psoas	Flexão do quadril	Levantar o joelho na posição sentada
L3-L4	Quadríceps	Extensão da perna	Chutar uma bola na posição sentada
L5-S1	Flexores do joelho	Flexão do joelho	Fletir a perna na posição prona
L4-L5	Tibial anterior	Flexão dorsal do pé	Andar no calcanhar
S1-S2	Panturilha	Flexão plantar do pé	Andar na ponta dos pés

Rede Sarah de hospitais de reabilitação, 2007

Quadro 4 - Complicações associadas ao nível acometido na espinha bífida

Raízes	Comportamento motor	Função do esfíncter	Prognóstico para deambular	Risco de hidrocefalia
L1 - L2	Paraplegia	Anormal	Mau prognóstico. Movimento somente em cadeira de rodas	96%
L3 - L4	Envolvimento do quadríceps	Anormal	L3: mau prognóstico. Movimentação somente em cadeira de rodas L4: deambulação somente com muletas	86%
L5 -S1	Dorsiflexão e flexão plantar dos pés, Hipotonia do glúteo	Anormal	Bom prognóstico; às vezes dependendo de um pequeno apoio nos pés	60%
S2 - S4	Hipotonia dos dedos dos pés	Pode estar conservada	Movimentação sem auxílio	-

Margotto, 2002

2.9.1 - A mobilidade e o seguimento a longo prazo nos casos de espinha bífida

A mobilidade a longo prazo, nos casos de espinha bífida, foi avaliada por Hunt e Poulton, em 1995, que avaliaram a capacidade de deambulação e inteligência. Das 119 crianças analisadas, nascidas entre 1963 e 1970, 61 (52%) estavam vivas. Foi observada uma menor sobrevida em crianças com nível de lesão acima de T1. Dos pacientes vivos, 32% deambulavam e 68% necessitavam de cadeiras de rodas, sendo que essa capacidade estava mais relacionada com o nível neurológico do que com o nível anatômico da lesão, tendo havido piora na capacidade de deambulação, ao longo dos anos (13 pacientes que, aos 10 anos, deambulavam, necessitavam agora de

cadeiras de rodas). Na avaliação de QI, foi observado que 70 % dos pacientes tinham QI > 80 e que havia relação entre o nível da lesão e o QI.

Para determinar se achados ultra-sonográficos, no período gestacional, podem, predizer nos fetos com espinha bífida aberta, a sua evolução no acompanhamento ambulatorio e a necessidade de colocação de válvula ventrículo-peritonia no pós-natal, Biggio et al. (2001) realizaram estudo retrospectivo em que avaliaram gestações, cujos fetos apresentavam espinha bífida isolada, de janeiro 1996 a março de 2000. Eram analisadas imagens estáticas e relatórios gerados a cada 3-4 semanas, a partir do diagnóstico até o parto, tendo sido avaliados o nível e o tipo de lesão, a dilatação ventricular e as extremidades inferiores. Como resultado, 33 casos de espinha bífida aberta isolada foram identificados. Lesões mais baixas com dilatações ventriculares pequenas (< 12 mm) foram associadas à boa evolução ambulatorial. Nenhuma criança com lesão torácica teve acompanhamento só ambulatorial (n = 11); todas as crianças com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia tiveram colocação de shunt. Em contrapartida, todas as crianças com lesões L4-sacral (n = 10) tiveram somente acompanhamento ambulatorial, assim como 50% dos pacientes com lesões L1-L3 (n = 12). Como conclusão, referem que a determinação ultra-sonográfica do nível da lesão é útil em predizer qual feto necessitará de cirurgia para colocação de *shunt* e aqueles que só realizarão acompanhamento ambulatorial.

Masini et al. (2006) acompanharam 144 fetos com espinha bífida, identificadas intra-útero, de 1980 a 2005 (um no primeiro trimestre, 64 no

segundo trimestre e 79 no terceiro trimestre). Desses, 125 nasceram vivos, 115 foram submetidos à cirurgia para reparo da espinha bífida e 88, à colocação de shunt ventrículo-peritônio. Ocorreram 21 casos de mortalidade perinatal ou infantil. Foram acompanhadas, ambulatoriamente, 97 crianças, das quais oito (8,2%) apresentavam pequeno déficit intelectual, duas (2,1%) sério déficit intelectual e 87 (89,7%) desenvolvimento intelectual dentro da normalidade. A função motora dos membros inferiores estava comprometida em 55 casos (56,7%) e a função esfinteriana, em 72 casos (74,2%).

Stupin et al. (2006) acompanharam, durante dez anos, crianças que tiveram diagnóstico de espinha bífida realizado em centro terciário, durante o período gestacional, na Universidade de Medicina Charité, em Berlin, na Alemanha. Foram diagnosticados 34 casos de espinha bífida, dos quais 22 nasceram vivos, todos por cesariana eletiva. Observaram um caso de óbito neonatal e os outros 21 foram submetidos à correção cirúrgica. Destes, 16 tiveram acompanhamento pelos nove anos seguintes. Somente 19% tinham continência normal, mas 75% apresentavam funções cognitivas apropriadas para a idade. Foi observada melhor evolução em pacientes com lesões sacrais.

Masini et al. (2007) ampliaram o estudo do ano anterior que agora apresentava 154 fetos com espinha bífida, identificada intra-útero, de 1980 a 2006 (um no primeiro trimestre, 71 no segundo trimestre e 82 no terceiro trimestre). Do total, 132 nasceram vivos, 120 foram submetidos à cirurgia para reparo da espinha bífida e 97, também à colocação de shunt ventrículo-peritônio. Ocorreram 26 casos de mortalidade perinatal ou infantil. Foram

acompanhados, ambulatoriamente, 94 crianças (com média de oito anos). Um bom desenvolvimento intelectual foi encontrado em 73 casos (77,7%). A função motora dos membros inferiores estava preservada em 58 crianças, representando 61,7% dos casos e a função esfinteriana estava comprometida em 61 crianças, ou seja, 64,9% dos casos.

2.10 - RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

A dosagem de alfa-fetoproteína é usada no rastreamento ante natal dos DATN, sendo complementada pela dosagem de acetilcolinesterase e a realização de ultra-sonografia morfológica fetal (Robbin et al., 1993; Rose & Mennuti, 1993). Mesmo nos casos em que os pais não desejam o abortamento ou ele não é permitido por lei, o diagnóstico ante natal prepara melhor os pais e a equipe de saúde para lidar com o problema, por ocasião do nascimento (Hamilton & Dornan, 1992).

2.10.1 - Rastreamento bioquímico

A presença de níveis elevados de alfa-fetoproteína, no líquido amniótico de fetos com DATN, na década de setenta, levou à pesquisa de seu uso no rastreamento e diagnóstico dessa malformação (Brock & Sutcliffe, 1972).

A alfa-fetoproteína é produzida, inicialmente, pelo alantóide e, posteriormente, pelo trato gastro-intestinal e fígado fetal, atingindo o líquido

amniótico por filtração renal e a circulação materna pela via transamniótica e transplacentária. Atinge pico sérico fetal e no líquido amniótico, ao redor da 12ª e 13ª semana, sendo que o nível sérico fetal é em torno de 150 vezes o nível amniótico. O nível sérico materno, entretanto, aumenta progressivamente com a idade gestacional, sendo a sua dosagem preferentemente realizada entre a 16ª e 18ª semana de gestação (Rose & Mennuti, 1993).

Uma revisão de 103 artigos, cruzando dados de defeitos de tubo neural, diagnóstico pré-natal, prevenção e controle, concluiu que o rastreamento de alfa-fetoproteína, no soro materno, entre a 16ª e 18ª semana de gestação, pode atingir sensibilidade de 83% e especificidade de 98% e seu reflexo, na incidência ao nascimento dos DATN, depende se os fetos acometidos são abortados ou não. Essa revisão orienta que o rastreamento com alfa-fetoproteína deva ser oferecido a gestações de baixo risco, somente se parte de um programa que inclui acesso a todos os serviços necessários de diagnóstico e que as gestantes de alto risco devem ser encaminhadas a aconselhamento genético, antes de engravidar (Canadian Task Force on the Periodic health Examination, 1994).

A elevação dos níveis séricos maternos de alfa-fetoproteína, entretanto, não é específica dos DATN. Defeitos da parede abdominal, anomalias renais (como agenesia ou rins policísticos), nefrose congênita, gestação gemelar, oligohidrânio, baixo peso fetal, obstrução esofágica e intestinal, cisto pilonidal, necrose hepática, higroma cístico, teratoma sacrococcígeo, obstrução urinária, osteogênese imperfeita e defeitos

congênitos da pele como epidermólise bolhosa e eritroderma ictiosiforme congênito, também levam a aumento dos níveis de alfa-fetoproteína, no soro materno, devendo ser confirmada pela sua dosagem no líquido amniótico, pela avaliação ultra-sonográfica morfológica fetal e pela dosagem da acetilcolinesterase (Crandall et al., 1991).

Pacientes da raça negra apresentam níveis séricos de alfa-fetoproteína elevados, em cerca de 10 a 15% dos casos. Perda de peso materno e idade gestacional subestimada também elevaram os níveis de alfa-fetoproteína (Rose & Mennuti, 1993).

Los et al. (1994) encontraram níveis séricos elevados de alfa-fetoproteína em 80% (16/20) dos casos de gestação com oligohidrânio e feto normal.

Por outro lado, algumas condições como o ganho de peso materno, diabetes melitus, obesidade, superestimação da idade gestacional, óbito fetal, moléstia trofoblástica gestacional, trissomias cromossômicas, triploidias e translocações não balanceadas estão associadas a uma diminuição dos níveis séricos de alfa-fetoproteína. No rastreamento dos defeitos abertos de tubo neural, se considera 2,5 múltiplos da mediana como valor de corte para níveis elevados de alfa-fetoproteína, na gestação única, e de 4,5 múltiplos da mediana, na gestação gemelar (Rose & Mennuti, 1993).

Observa-se um aumento dos níveis de OH-Prolina (Hidroxiprolina) no líquido amniótico dos pacientes com DATN. A hidroxiprolina se destaca por ser um aminoácido exclusivo do colágeno. Nos casos de defeitos de tubo neural há um aumento no “*turnover*” de colágeno, possivelmente devido à

tentativa de remodelação na área exposta pelo organismo, o que explicaria os níveis elevados no líquido amniótico, porém não é um exame de rotina utilizado em seu diagnóstico (Huseyin et al., 2003).

Combinando o rastreamento com alfa-fetoproteína e a ultra-sonografia morfológica fetal em casos triados, alguns autores conseguiram diagnóstico de 99% dos fetos anômalos (Robbin et al., 1993).

Outra consideração importante é que, mesmo na ausência de defeitos estruturais detectáveis à ultra-sonografia, valores elevados de alfa-fetoproteína estariam associados a um pior prognóstico obstétrico (Huseyin et al., 2003).

A dosagem de acetilcolinesterase no líquido amniótico se encontra aumentada em casos de DATN, mas devido ao alto custo de sua dosagem é reservada aos casos em que exista suspeita ou dúvidas na ultra-sonografia morfológica fetal em relação a alterações no sistema nervoso fetal, dúvidas quanto à dosagem de alfa-fetoproteína ou naqueles casos em que houve contaminação do líquido amniótico com sangue fetal. Com o uso de um anticorpo monoclonal denominado 4F19, o teste de imunoensaio para acetilcolinesterase, no líquido amniótico, obtém resultados rápidos e quantitativos (Jorgensen et al., 1995; Loft, 1995).

A eletroforese de acetilcolinesterase resulta negativa nos casos de espinha bífida oculta (Bunduki et al., 1996).

2.10.2 - Diagnóstico ultra-sonográfico nos casos de espinha bífida

A avaliação ultra-sonográfica da coluna vertebral, no segundo trimestre, inclui observação do canal espinhal fetal com identificação dos três centros de ossificação vertebral, formando arcos paralelos no plano transversal. A técnica adequada consiste em avaliar a coluna em três planos: transversal, coronal e sagital para se ter uma boa avaliação da medula, canal espinhal e pele, sendo a idade gestacional ideal para essa avaliação em torno da 20ª semana. A ultra-sonografia morfológica fetal seria capaz de detectar em torno de 80% a 100% dos casos de espinha bífida (Okumura, 2002; MC Ewing et al., 2005).

A avaliação do sistema nervoso central pode ser realizada por meio de um corte transversal transtalâmico, que permite visualizar o tálamo, o cavum do septo pelúcido e os cornos anteriores dos ventrículos laterais. Superiormente, visualizam-se os ventrículos laterais e seus respectivos plexos coróides. No corte suboccipital bregmático, têm-se a visualização do cerebelo e da cisterna magna. Essa avaliação rigorosa se justifica pela freqüente associação entre espinha bífida, alterações de fossa posterior e ventriculomegalia (Nyberg, 1988; Levi et al., 1990; Harris et al., 1993).

Para a localização da altura e extensão da lesão na coluna, utiliza-se como pontos de referência a última costela como nível de T12 e a crista ilíaca como nível de L5, ou a contagem direta das vértebras no sentido crânio-caudal (Bunduki et al., 1996a, Brunner et al., 2004).

Na avaliação morfológica fetal, deve-se estar atento a sinais indiretos para espinha bífida, como a curvatura cerebelar anormal ou a ausência do cerebelo por herniação em direção ao canal medular (*sinal da banana - Fig. 7*), diminuição do tamanho cerebelar, perda da convexidade do contorno frontal craniano (*sinal do limão - Fig. 6*), ventriculomegalia (Fig. 8 e 9), diminuição da cisterna magna, alterações na forma da coluna (Fig. 10), pé torto (Fig. 11) e a diminuição da mobilidade dos membros inferiores (Bunduki et al., 1996; Nicolaidis et al., 1986). A curvatura anormal da coluna vertebral é um sinal indireto para a espinha bífida e também um indício de mal prognóstico fetal. Dos vinte casos com espinha bífida, detectados por Harrison et al. (1993), treze apresentavam curvatura acentuada da coluna e sete leves, casos em que apenas três sobreviveram até o nascimento. Entretanto, vale ressaltar que anomalia vertebral não associada à DATN e a outras malformações tem bom prognóstico neonatal (Zelop et al., 1993).

Outro sinal indireto importante é a ventriculomegalia, presente em 88% de casos de espinha bífida, devendo ser pesquisada, de rotina, nos casos de meningocele fetal (Cronemberger et al., 2000).

O raciocínio inverso é também imprescindível, ou seja, todos os casos de ventriculomegalia diagnosticados ao ultra-som pré-natal requerem um estudo detalhado da coluna em busca de espinha bífida. Os sinais indiretos são mais evidenciados antes da 24ª semana de gestação e possíveis a partir da 16ª semana.

Em estudo realizado por D'Addario et al. (2007), foi avaliada a precisão dos sinais indiretos no diagnóstico da espinha bífida. Em 43 fetos

com espinha bífida, observaram a presença do “sinal do limão” em 46,5% dos casos; cerebelo diminuído, em 95,3%; cisterna magna menor que 2 mm, em 93% dos casos; fossa posterior pequena, em 95,3%; ventrículo lateral maior que 10 mm, em 81,3% e a observação direta da espinha bífida só não foi visibilizada em um feto que apresentava alteração cerebelar e de fossa posterior. Dois fetos tinham espinha bífida do tipo oculto e não apresentavam sinais craniais indiretos.

A meningocele (Fig. 13) na ultra-sonografia aparece como formação anecóica, protusa dorsalmente na coluna e limitada por fina membrana, enquanto que nos casos de meningomielocele (90% dos casos), notamos área ecogênica dentro dessa imagem, indicando a presença de raízes nervosas (Fig.12).

O diagnóstico de espinha bífida oculta (quando coberta por pele e sem meningomielocele) é muito mais difícil à ultra-sonografia pré-natal. Na maioria dos casos, passa despercebida, pois o único sinal direto é a partição anormal da coluna, não estando presentes os sinais indiretos descritos nos casos de espinha bífida aberta.

Ghi et al. (2006) referem estudo de 57 casos de espinha bífida, sendo 53 do tipo aberta e quatro do tipo oculta. Observaram, em dois casos do tipo oculta a presença de massa cística complexa e nos outros dois não pode ser diferenciado claramente de um defeito aberto. Nos casos de espinha bífida aberta, foi observado, a presença de sinais indiretos como o “sinal da banana” e o “sinal do limão”, enquanto que, nos casos de espinha bífida oculta, tais sinais não foram observados.

Figura 6 - Feto com espinha bífida apresentando convexidade do contorno frontal craniano, “Sinal do Limão”

Figura 7- Feto com espinha bífida apresentando cerebello com curvatura anormal, “Sinal da Banana”

Figura 8 - Feto com espinha bífida portador de ventriculomegalia com ventrículo lateral medindo 19 mm

Figura 9 - Feto com espinha bífida portador de ventriculomegalia com ventrículo lateral medindo 30 mm

Figura 10 - Feto portador de espinha bífida apresentando tortuosidade na coluna

Figura 11 - Feto portador de espinha bífida apresentando pé torto

Figura 12 - Feto portador de espinha bífida do tipo mielomeningocele (formação anecóica protusa dorsalmente na coluna, limitada por fina membrana com áreas ecogênicas dentro desta imagem representando presença de raízes nervosas)

Figura 13 - Feto portador de espinha bífida do tipo meningocele (observa formação anecóica protusa dorsalmente na coluna e limitada por fina membrana sem imagens em seu interior)

2.10.2.1 – Evolução do diagnóstico ultra-sonográfico bidimensional na espinha bífida

Nos anos 80, a descrição de sinais indiretos, como o do limão e o da banana, propiciou uma evolução no diagnóstico da espinha bífida no segundo trimestre, sendo esses marcadores idade gestacional-dependentes. O “sinal do limão” e o “sinal da banana” foram referidos em 98% e 72%, respectivamente, em fetos antes de 24^a semanas, e em 13% e 81% dos casos, no terceiro trimestre (Van Den Hof et al., 1990).

Com relação à identificação ultra-sonográfica da lesão, Kollias et al. (1992) relatam concordância da localização da espinha bífida aberta, entre a ultra-sonografia pré-natal e a avaliação pós-natal, em 64% dos casos, com discordância de apenas um segmento vertebral, em 79%.

Blumenfeld et al. (1993) relataram a evolução dos sinais ultra-sonográficos em um feto com espinha bífida, em quem, com 10 semanas, observaram irregularidade sacral, com 12 semanas, curvatura do cerebelo e, com 15 semanas, meningocele, ventriculomegalia e o “sinal da banana e do limão”.

Sebire et al. (1997) avaliaram, retrospectivamente, 61.972 gestações submetidas à avaliação de translucência nuchal, entre 11 e 14 semanas. Foram diagnosticados 29 casos de espinha bífida, nenhum no primeiro trimestre, sendo que 28 dos 29 casos foram diagnosticados entre 16 e 22 semanas.

Biggio et al. (2001), avaliando a concordância do nível da lesão pós-natal com o nível diagnosticado por método ultra-sonográfico, obtiveram

92% de concordância, em até dois segmentos, e de 100%, em três segmentos.

Estudo realizado por Peralta (2001), no HCFMUSP, demonstra análise retrospectiva de 26 casos de espinha bífida aberta isolada, com a finalidade de avaliar a relação dos sinais ultra-sonográficos pré-natais e a evolução neurológica pós-natal, além da eficácia da ultra-sonografia fetal no diagnóstico de pé torto, ventriculomegalia e localização do disrafismo espinhal. Demonstra que a presença ou a ausência de ventriculomegalia, durante o período gestacional, e a altura da lesão na coluna podem ser utilizadas como fatores prognósticos para o desenvolvimento neurológico pós-natal, sendo a ultra-sonografia um bom método para a localização da espinha bífida aberta e para a detecção de alterações secundárias como ventriculomegalia e pés tortos.

Buisson et al. (2002), referem sinais indiretos de espinha bífida, no primeiro trimestre de gestação, por ultra-sonografia bidimensional. Relatam retração dos ossos frontais, diminuição da circunferência cefálica, dolicocefalia e paralelismo dos pedúnculos cerebrais, em dois fetos de aproximadamente 12 semanas, cujo novo exame na 22ª semanas confirmou a presença de mielomeningocele e, concluem que esses achados devem ser considerados na avaliação morfológica de primeiro trimestre.

Bruner et al. (2004) avaliaram a precisão na predição do nível anatômico da lesão, nos casos de espinha bífida, por ultra-sonografia bidimensional. Foram avaliados 171 fetos portadores de espinha bífida, no período gestacional, por ultra-sonografia bidimensional, inicialmente, em

centros de diagnóstico ultra-sonográfico não especializados e, depois, em centro especializado (Vanderbilt University Medical Center). Após o nascimento, foram avaliados por ressonância magnética nuclear ou radiografia simples de coluna. Esse estudo demonstra que, no centro especializado (Vanderbilt University Medical Center), houve concordância quanto ao nível da lesão entre a avaliação ultra-sonográfica bidimensional e a avaliação radiológica pós-natal, em 38% dos casos, variando, em um nível, em 78% dos casos e, em até dois níveis, em 96% dos casos e que, em centros de diagnóstico não especializado, há concordância quanto ao nível da lesão em 26% dos casos, variando em um nível, em 66% dos casos, e em até dois níveis, em 78% dos casos. Concluem que, para o aconselhamento sobre os casos de espinha bífida (principalmente nos países onde a interrupção da gestação é permitida por lei e na indicação de cirurgia intra-útero), deve-se optar pelo seguimento em centros especializados e muita cautela na definição do prognóstico fetal, a partir da ultra-sonografia bidimensional.

Confirmando a afirmação anterior, segundo Mc Ewing et al. (2005), o nível anatômico da lesão pode ser avaliado pela ultra-sonografia de segundo trimestre, podendo, no entanto, diferir do diagnóstico pós-natal, o que acarreta implicações no aconselhamento do seu prognóstico.

2.10.2.2 - Diagnóstico ultra-sonográfico tridimensional na espinha bífida

Blaas et al. (2000), com três casos, referem a possibilidade de detecção de espinha bífida, antes da décima semana de gestação, utilizando a ultra-sonografia bidimensional associada à ultra-sonografia tridimensional por via endovaginal.

Lee et al. (2002) avaliaram nove casos de espinha bífida e demonstraram que, na ultra-sonografia bidimensional, o nível espinal observado no pós-natal variou em até um segmento vertebral, em seis de nove casos (66,6%), e, na ultra-sonografia tridimensional, variou em até um segmento vertebral em oito de nove casos (88,8%). Além disso, em cinco de nove casos foi identificado um saco meníngeo íntegro pela metodologia tridimensional. Concluem que a avaliação tridimensional sugere ser de grande auxílio complementar na definição do nível da lesão, nos casos de espinha bífida, e que são necessários estudos mais aprofundados.

Lulla et al. (2007) relatam um caso de espinha bífida torácica suspeitada com oito semanas e confirmada na 13 semanas de gestação, utilizando a ultra-sonografia tridimensional por via transvaginal, tendo sido observado angulação anormal no contorno posterior do embrião, cujo sinal pode ser utilizado na avaliação de rotina no primeiro trimestre.

Carletti et al. (2007) estudaram o valor da ultra-sonografia tridimensional, examinando cinco fetos com espinha bífida, sendo três do tipo aberta e duas do tipo oculto. Observam que o nível do defeito foi corretamente diagnosticado, tanto pela ultra-sonografia bidimensional quanto

pela tridimensional, com margem de erro de duas vértebras e que a única informação diferencial obtida pela ultra-sonografia tridimensional foi a demonstração de uma agenesia parcial do sacro, em um dos fetos com espinha bífida oculta, não revelada pela ultra-sonografia bidimensional. Concluem ser a ultra-sonografia tridimensional um método limitado no estudo do diagnóstico e avaliação da gravidade nos casos de espinha bífida.

2.11- FATORES DIFICULTANTES PARA A AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA NOS CASOS DE ESPINHA BÍFIDA

Alguns fatores que pareceram influenciar a estimativa ultra-sonográfica, tanto bidimensional quanto tridimensional do nível da lesão nos casos de espinha bífida, incluem o biótipo materno, o volume de líquido amniótico, a posição do feto e sua movimentação durante o exame. A qualidade do aparelho e a experiência do examinador também constituem fatores importantes na avaliação do nível da lesão (Hisaba et al.2003; Kasmi et al., 2006; [Merrit, 1998](#); Merz et al., 1995; Merz et al., 1995b).

A obesidade materna parece influenciar o poder de precisão e validade do ultra-som na avaliação da morfologia fetal. Em mulheres obesas, a visualização da anatomia fetal (particularmente a visão das quatro câmaras cardíacas, coluna vertebral e cordão umbilical) é sub-ótima em 15% das pacientes e, por vezes, completamente comprometida, sendo a obesidade o maior fator, inversamente correlacionado à visualização. O

aumento da duração do exame ou o avanço da idade gestacional não ofereceram melhora na resolução (Wolfe et al., 1990; Martin e Ruckman, 1990; Allan et al., 1999, Mancini, 2001).

O volume do líquido amniótico é uma importante variável na avaliação da morfologia fetal. Há grande dificuldade nessa avaliação nos casos com oligohidrâmnio, em que, a sobreposição de imagens e a falta de definição das estruturas podem influenciar, de modo negativo, no diagnóstico e na avaliação de malformações fetais tanto, na avaliação bidimensional quanto na tridimensional pela dificuldade da formação de imagens adequadas e satisfatórias. O oligohidrâmnio pode estar associado à espinha bífida pela sua freqüente associação com defeitos do sistema geniturinário (Khan et al., 2007).

A posição do feto pode dificultar a localização da espinha bífida. Fetos com dorso posterior ou encostado na parede uterina e/ou placenta dificultam a avaliação de sua coluna e podem predispor à sobreposição de imagens na avaliação tridimensional impossibilitando sua utilização (Brunner et al., 2004).

Com relação à movimentação fetal, a literatura refere que esse fator complica a aquisição de imagens tridimensionais, gerando uma série de artefatos ou até mesmo impossibilitando uma imagem adequada (Merz et al., 1995; Merz et al., 1995b).

Por último, a avaliação do nível da lesão é altamente dependente da qualidade do equipamento utilizado e também do operador, sendo

importante sua experiência e habilidade na avaliação da lesão e na determinação do seu nível (Khan et al, 2007; Hisaba et al.2003; Kasmi et al., 2006).

2.12 - CONDUTA OBSTÉTRICA

Os casos de espinha bífida associados à hidrocefalia devem ser acompanhados quanto à sua evolução e deve ser discutida a indicação de resolução, se esta apresentar evolução intra-útero. Nos casos de muito mal prognóstico, como por exemplo, na hidroanencefalia associada, preconiza-se aguardar a evolução natural com conduta obstétrica para a interrupção da gestação, preconizando-se o parto vaginal se possível (Bernardes et al., 2006).

Nos casos de espinha bífida aberta rota (raquisquise), está indicada a via alta, pelo risco de infecção, bem como nos casos de espinha bífida aberta íntegra maior de sete centímetros. Outros autores encontraram melhor função motora nos fetos submetidos ao parto cesárea, antes de entrar em trabalho de parto, mas com igual desenvolvimento neuropsicomotor (Luthy et al., 1991; Bernardes et al., 2006).

A literatura aponta melhor prognóstico dos fetos que são submetidos a parto cesárea, em relação a uma melhor função muscular (Hamilton & Dornan, 1992; Hisaba et al., 2003).

Proposição

3

O presente estudo objetivou avaliar comparativamente, a precisão da ultra-sonografia bidimensional e da ultra-sonografia tridimensional em determinar o nível da lesão vertebral (primeira vértebra aberta), em casos de espinha bífida aberta fetal, e confrontar os resultados com a avaliação pós-natal realizada por exame radiológico (radiografia simples) da coluna vertebral do recém-nascido.

Foi realizado estudo prospectivo longitudinal com objetivo de analisar fetos portadores de espinha bífida aberta isolada, atendidos no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, durante o período compreendido entre os anos de 2004 a 2008.

O nível da lesão vertebral foi obtido por meio de exames ultra-sonográficos bidimensionais e tridimensionais. Os exames ultra-sonográficos bidimensional foram realizados por dois médicos operadores executantes (observadores) e os exames ultra-sonográficos tridimensional foram realizados por outros dois médicos operadores executantes (observadores), cegos entre si para o resultado do nível da lesão na coluna, considerando, como nível da lesão, a primeira vértebra supostamente aberta no sentido crânio-caudal.

A gestante era sempre informada sobre o diagnóstico e/ou confirmação, logo após o exame morfológico fetal. Era esclarecida também das possíveis implicações ao feto, no pós-natal, além de ser oferecida a possibilidade da inclusão neste estudo. As pacientes com diagnóstico de espinha bífida eram encaminhadas para o pré-natal do grupo de medicina fetal e acompanhadas até o termo.

Como suporte, a gestante era encaminhada ao Departamento de Psicologia da Clínica Obstétrica da mesma instituição. A consulta era

realizada, de preferência, após o diagnóstico ultra-sonográfico, e repetida durante todo o evoluir da gestação, com intervalos, a critério da psicologia.

O parto era programado no serviço, conjuntamente com o Departamento de Neurocirurgia, para que a correção ocorresse imediatamente após o nascimento.

O nível da lesão no pós-natal foi estabelecido pelo exame radiológico (radiografia simples) da coluna do recém-nascido, o qual fornece o nível da vértebra onde inicia a abertura das lâminas laterais vertebrais, considerado o padrão ouro para sua localização (Bunduki et al., 1996a; Bruner et al., 2004).

Esse resultado radiológico foi comparado ao encontrado nos exames ultra-sonográficos bidimensionais e tridimensionais.

4.1 - SELEÇÃO E SEGUIMENTO

Quanto à inclusão e exclusão, neste estudo, foram assim estabelecidos os parâmetros:

4.1.1 - Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de espinha bífida aberta isolada em ultra-sonografia morfológica fetal.
2. Ter realizado duas avaliações ultra-sonográficas bidimensionais na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, uma por cada observador responsável;
3. Ter realizado duas avaliações ultra-sonográficas tridimensionais na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, uma por cada observador responsável;
4. Confirmação do diagnóstico de espinha bífida por radiografia simples pós-natal.

4.1.2 - Critérios de exclusão

1. Parto realizado em outro local;
2. Não ter realizado avaliação radiológica pós-natal.

4.1.3 - Coleta de dados do estudo

Durante o período compreendido entre outubro de 2004 (primeiro caso) a março de 2008 (último caso), no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do DOG do HCFMUSP, foram diagnosticados 68 casos de fetos

portadores de espinha bífida, sendo que 23 casos foram excluídos por não se adequarem aos critérios estabelecidos (15 casos por malformações associadas e oito casos por perda de seguimento pós-natal). Ao final, obtivemos 45 fetos considerados aptos a participarem deste estudo, sendo este número considerado satisfatório por avaliação estatística de cálculo amostral.

Foram utilizados dados pós-natais obtidos no Departamento de Neurocirurgia do HCFMUSP.

4.1.3.1- Dados gerais da gestante

As gestantes com diagnóstico de feto com espinha bífida eram entrevistadas pelos pesquisadores, Dr. Márcio José Rosa Requeijo e/ou o Prof. Dr. Victor Bunduki, onde assinavam o termo de consentimento esclarecido (anexo B) caso concordassem em participar do estudo. Antes da realização da avaliação ultra-sonográfica, as gestantes eram entrevistadas por funcionário do setor, e as informações obtidas eram acondicionadas no programa “SILOG”, responsável pela posterior confecção dos laudos.

Para se obter uma ficha completa dos dados (Anexo A) foram obtidas as seguintes informações:

1. Data, registro geral no HCFMUSP, endereço, telefone de contato;
2. Nome completo da paciente registrado com suas iniciais;
3. Idade materna em anos completos;
4. Paridade;

5. Antecedentes pessoais e familiares para espinha bífida (presente ou ausente e, se presente, qual o parentesco).

4.1.3.2- Dados específicos correlacionados com a espinha bífida

Ao ser realizada a avaliação ultra-sonográfica, os seguintes dados foram observados:

1. Idade gestacional no diagnóstico em semanas (para a definição da idade gestacional, utilizou-se a data da última menstruação e/ou ultra-sonografia de primeiro trimestre ou duas ultra-sonografias seqüenciais);
2. Localização do nível da espinha bífida por avaliação ultra-sonográfica bidimensional, pelos dois médicos executantes (observadores).
3. Localização do nível da espinha bífida por avaliação ultra-sonográfica tridimensional, pelos dois médicos executantes (observadores).

Avaliação pós-natal:

Nível radiológico da espinha bífida no período pós-natal.

Os resultados do nível da lesão obtidos pela ultra-sonografia bidimensional e pela ultra-sonografia tridimensional comparados ao nível radiológico pós-natal foram classificados em:

Acerto: o nível de lesão na coluna encontrado na radiografia simples da coluna do recém nascido (padrão ouro) coincidiu com o nível encontrado na avaliação ultra-sonográfica.

Erro de um nível: o nível de lesão na coluna encontrado na radiografia simples da coluna do recém nascido (padrão ouro) variou para mais ou para menos, em um nível, em relação ao encontrado na avaliação ultra-sonográfica.

Erro de dois níveis: o nível de lesão na coluna encontrado na radiografia simples da coluna do recém nascido (padrão ouro) variou para mais ou para menos, em dois níveis, em relação ao encontrado na avaliação ultra-sonográfica.

Erro de três níveis: o nível de lesão na coluna encontrado na radiografia simples da coluna do recém nascido (padrão ouro) variou para mais ou para menos, em três níveis, em relação ao encontrado na avaliação ultra-sonográfica.

OBS: Considerou-se: um nível = uma vértebra.

4.2 - DIAGNÓSTICO DA ESPINHA BÍFIDA

4.2.1- Aparelhos Utilizados

Os exames foram realizados nos aparelhos disponíveis no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do DOG da HCFMUSP, via abdominal com transdutor convexo de 3,5 MHz, modo B (dinâmico), quais sejam:

- Toshiba Ecco Cee 320 (Japão)
- HDI 4000, ATL (Estados Unidos da América)
- Voluson, GE Expert (Estados Unidos da América)
- Voluson, GE Pro (Estados Unidos da América)

Para confecção dos laudos e armazenamento dos dados, como já referido, foi utilizado o programa denominado “SILOG” (com base Windows da Microsoft), presente no Setor de Informática da Clínica Obstétrica do DOG do HCFMUSP.

4.2.2- Técnica em ultra-sonografia bidimensional na avaliação do nível da lesão nos casos de espinha bífida

Na avaliação ultra-sonográfica bidimensional, foram realizados cortes sagitais medianos, coronais e transversais da coluna, realizando uma varredura crânio-caudal, tendo sido considerado corte sagital (Fig. 14 e 15) aquele que divide o corpo humano em metades esquerda e direita, corte coronal (Fig. 16 e 17) aquele que divide o corpo humano em metades ventral

e dorsal e corte transversal (Fig. 18 e 19) aquele que divide o corpo humano em metades superior e inferior. (Bunduki et al., 1996 a; Bruner et al., 2004).

O nível da lesão foi obtido contando-se as vértebras, no sentido crânio-caudal, iniciando-se nas cervicais até o estabelecimento da abertura anormal das lâminas laterais das mesmas, achado que configura esse defeito de fechamento. Foi considerado como nível da lesão a vértebra mais cranialmente acometida pelo defeito de fechamento. Para a localização da altura da lesão na coluna, foi utilizada também, como pontos de referência (Fig 20 e 21) a vértebra coincidente com a última costela considerada como T12 e a crista ilíaca como nível da L5 (Bunduki et al., 1996a; Lee et al., 2002; Bruner et al., 2004).

O primeiro observador realizou a avaliação, anotando o nível em separado. No mesmo dia o segundo observador realizou também o exame, pela mesma técnica, e sem o conhecimento do resultado do operador anterior.

Figura 14 - Espinha bífida corte sagital

Figura 15 - Espinha bífida corte sagital

Figura 16 - Espinha bífida corte coronal

Figura 17 - Espinha bífida corte coronal

Figura 18 - Espinha bífida corte transversal

Figura 19 - Espinha bífida corte transversal

Figura 20 - Corte coronal demonstrando pontos de referência para avaliação do nível da lesão, nos casos de espinha bífida em que a última costela é considerada como nível de T12 e a crista ilíaca como nível da L5

Figura 21 - Corte sagital de coluna fetal com idade gestacional de aproximadamente 20 semanas, ilustrando a contagem direta das vértebras para definição do nível da lesão, em fetos com espinha bífida. Não se observa ossificação de S5

4.2.3- Técnica em ultra-sonografia tridimensional para avaliação do nível da lesão nos casos de espinha bífida

Na avaliação ultra-sonográfica tridimensional, a partir de um corte sagital da coluna fetal, a janela volumétrica foi ajustada para capturar toda a região da coluna vertebral. Em fetos com idade gestacional mais avançada, foram realizadas duas ou mais aquisições parciais da coluna, que possibilitava a observação da espinha bífida .

O ângulo de varredura foi ajustado para capturar apenas a coluna vertebral (15 a 30°), sendo selecionado o modo esqueleto em alta resolução (Fig. 22 e 23), sendo assim obtido o nível da lesão, contando-se as

vértebras, no sentido crânio-caudal, iniciando-se nas cervicais até o estabelecimento da abertura anormal das lâminas laterais das mesmas, achado que configura esse defeito de fechamento. Foi considerado como nível da lesão a vértebra mais cranialmente acometida pelo defeito de fechamento. Para a localização da altura da lesão na coluna, foi utilizada também, como pontos de referência a vértebra coincidente com a última costela considerada como T12 e a crista ilíaca como nível da L5 (Bunduki et al., 1996 a ; Bruner et al., 2004, Lee et al., 2002). Foi considerado como nível da lesão a vértebra mais cranialmente acometida pelo defeito de fechamento. O primeiro observador realizou a avaliação, anotando o nível em separado. No mesmo dia o segundo observador realizou também o exame, pela mesma técnica, e sem o conhecimento do resultado do operador anterior.

Figura 22 - USG-3D demonstrando presença afastamento das lâminas laterais em caso de espinha bífida, com nível da lesão em L2

Figura 23 - USG-3D demonstrando coluna normal em modo esqueleto. Observar pontos de referência para avaliação do nível da lesão, em que a última costela é considerada como nível de T12 (seta superior) e a crista ilíaca como nível da L5 (seta inferior)

4.3 - AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA PÓS-NATAL DA ESPINHA BÍFIDA

O nível real da lesão foi obtido por método radiológico, realizado no departamento de Radiologia do HCFMUSP e analisado pelos médicos do departamento de Neurologia.

Método radiológico – Por meio de radiografia simples ântero-posterior e perfil da coluna vertebral, no período pós-natal, foi identificada a lâmina lateral aberta mais cranial, atestando o nível mais alto da lesão (Fig 24). Esse método foi considerado padrão ouro para a definição de localização da lesão (Bunduki et al., 1996 a ; Bruner et al., 2004).

Figura 24 - Radiografia demonstrando recém-nascido portador de espinha bífida, com nível de lesão em L1. Chama atenção a abertura das lâminas laterais vertebrais

4.4 - DADOS ANALISADOS

Os dados analisados foram divididos em dois grupos: **primários**, que são a essência deste estudo, e **secundários**, que caracterizaram a população estudada (avaliados no item 4.7).

Primários:

- Avaliação dos resultados de cada observador, na ultra-sonografia bidimensional;
- Avaliação dos resultados de cada observador, na ultra-sonografia tridimensional;
- Avaliação dos resultados combinados dos observadores da ultra-sonografia bidimensional e da ultra-sonografia tridimensional.

Secundários:

- Idade materna;
- Paridade;
- Idade gestacional da primeira avaliação ultra-sonográfica;
- Antecedentes pessoais e familiares;
- Localização da lesão.

4.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Tamanho da amostra:

Nossa hipótese é que encontraremos entre os dois métodos analisados 50% de concordância e podendo variar entre 35% a 65%. Para obtermos estimativas com 9% de confiança, necessitávamos de pelo menos 43 casos no estudo. Como nosso número de casos foi de 45 fetos com espinha bífida, o tamanho amostral se demonstrou satisfatório.

Fórmula para o cálculo do tamanho amostral necessário para um estudo descritivo para proporção

$$n = \frac{[z(\alpha)]^2 * p * (1-p)}{d^2}$$

Onde: n = tamanho amostral

z(alfa) = valor obtido por meio da distribuição Normal

se queremos um intervalo de confiança de 95% - z(alfa) = 1,96

p = proporção esperada = 0,50

d = precisão da estimativa = (tamanho do intervalo)/2 = 0,15.

(Rosner, 1995)

Os resultados de cada avaliador, tanto por ultra-sonografia bidimensional quanto por ultra-sonografia tridimensional, foram expressos e comparados em frequência relativa (%).

Os resultados dos observadores de cada método tiveram seus resultados somados, e foi obtida média para efeito de comparação entre os dois grupos.

Para a comparação entre os achados da ultra-sonografia bidimensional e da ultra-sonografia tridimensional, assim como entre seus operadores, foi utilizando o índice *Kappa* (Rosner, 1995).

Interpretação do índice *kappa* (κ):

$\kappa > 0,75$ Reprodutibilidade excelente

$0,4 \leq \kappa \leq 0,75$ Reprodutibilidade boa

$0 \leq \kappa \leq 0,4$ Reprodutibilidade marginal

Para comparação dos níveis de acerto e erro do nível da lesão, entre a ultra-sonografia bidimensional e a ultra-sonografia tridimensional, foi utilizado o teste de *Fisher* (SISA, 2008)

4.6 - EQUIPE DE PESQUISADORES

Os realizadores dos exames ultra-sonográficos (observadores), são Médicos do Setor de Medicina Fetal do DOG do HCFMUSP. Os pesquisadores, Dr. Márcio José Rosa Requeijo (observador 1/ USG-2D) e o Prof. Dr. Victor Bunduki (observador 2/ USG-2D) foram responsáveis pela avaliação ultra-sonográfica bidimensional e a Dra. Maria Okumura (observador 1/USG-3D) e o Dr. Rodrigo Ruano (observador 2/USG-3D) foram responsáveis pela avaliação ultra-sonográfica tridimensional. O Prof. Dr. José Pindaro Plese e o Dr. Fernando Campos Gomes Pinto do Serviço de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram responsáveis pela avaliação radiológica dos casos.

O estudo está de acordo com as normas de ética médica prescritas pela CONEP (resolução 196/96) e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, assim como pelo CAPPesq do HCFMUSP (Anexo C).

4.7 - CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO MATERNA ESTUDADA

A idade materna, neste estudo, teve média de 26,3 anos, com desvio padrão de 7,2 anos, mediana de 24,1 anos, mínima de 16,2 anos e máxima de 45,1 anos.

Dividindo por faixa etária, encontramos incidência de 17,8% em idade até 19 anos, 20,0% acima de 35 anos e a maior incidência em mães com idade de 20 a 34 anos com 62,2%.

Gráfico 1 - Distribuição da população estudada segundo a idade materna

Em relação à paridade, as primigestas representaram a maior incidência deste estudo, com trinta casos (67,0 %), as secundigestas, com oito casos (18,0 %), as tercigestas, com dois casos (4,0 %) e outras paridades (até sextigesta) representaram cinco casos (11,0 %).

Gráfico 2 - Distribuição da população estudada segundo a paridade

A idade gestacional média da primeira ultra-sonografia realizada em nossa instituição foi de 28,8 semanas, com desvio padrão de 5,2 anos, mediana de 28,1 anos, idade mínima de 18 semanas e máxima de 38 semanas.

Não obtivemos, em nosso estudo, casos diagnosticados no primeiro trimestre, sendo que 42,2% (19 casos) foram diagnosticados no segundo trimestre e 57,8% (26 casos), no terceiro trimestre.

Não houve história pessoal ou familiar de casos de espinha bífida na população estudada.

Gráfico 3 - Distribuição da população estudada segundo a idade gestacional no diagnóstico

Com relação à localização das lesões nos fetos acometidos, foram classificadas em cervicais, torácicas, lombares e sacrais e assim se distribuíram:

Cervicais: três casos (6,7 %);

Torácicas: sete casos (15,6 %);

Lombares: 34 casos (75,6 %);

Sacrais: um caso (2,2%).

Gráfico 4 - Distribuição da população estudada segundo a localização da lesão

Resultados

5

5.1 - AVALIAÇÕES FETAIS PELA ULTRA-SONOGRAFIA BIDIMENSIONAL E PELA ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL NOS CASOS DE ESPINHA BÍFIDA

5.1.1 - Avaliação entre os observadores que realizaram a ultra-sonografia bidimensional

Quanto à avaliação pela ultra-sonografia bidimensional pelo **observador 1**, obteve-se um nível de coincidência (acerto) em relação à radiografia simples da coluna realizada no pós-natal de **57,8 %**, considerando erro de um nível, aumentou para **84,5%**, considerando erro de dois níveis, aumentou para **91,1 %** e considerando erro de três níveis, foi de **100,0%**.

Quanto à avaliação pela ultra-sonografia bidimensional pelo **observador 2**, obteve-se um nível de coincidência (acerto) em relação a radiografia simples da coluna realizada no pós-natal de **37,8 %**, considerando erro de um nível, aumentou para **71,1 %**, considerando erro de dois níveis, aumentou para **84,4 %** e considerando erro de três níveis, foi de **100,0%**.

A análise estatística demonstrou boa concordância entre os observadores pelo coeficiente *Kappa*.

Coeficiente Kappa

<i>Estatística</i>	<i>Valores</i>	<i>ASE</i>	<i>95% de confiança</i>
<i>Kappa</i>	0.436	0.102	0.236 - 0.637

($p < 0,001$)

Nos casos em que houve erro do nível da lesão no **observador 1**, verificou-se uma tendência à superestimação do nível da lesão em **47,4 %** (9/19) e de subestimação do nível da lesão em **52,6 %** (10/19).

Nos casos em que houve erro do nível da lesão no **observador 2**, verificou-se uma tendência à superestimação do nível da lesão em **42,9 %** (12/ 28) e de subestimação do nível da lesão em **57,1 %** (16/28).

Tabela 1 - Avaliação dos resultados entre observadores que realizaram a USG-2D em relação à acerto e níveis de erro

	Acerto	1 Nível	2 Níveis	3 Níveis	Total
Operador 1	26 (57,8%)	12 (26,7%) Acumulado: 84,5%	3 (6,7%) Acumulado: 91,1%	4 (8,9%) Acumulado: 100 %	45
Operador 2	17 (37,8%)	15 (33,3%) Acumulado: 71,1 %	6 (13,3%) Acumulado: 84,4 %	7 (15,6%) Acumulado: 100 %	45

FONTE: Clínica obstétrica do HCFMUSP, setor de medicina fetal.

NOTA: Fetos avaliados durante o período compreendido entre outubro de 2004 a março de 2008.

FAIXA ETÁRIA: 18 a 38 semanas.

Gráfico 5 – Distribuição dos resultados entre os avaliadores que realizaram a USG-2D em relação à acerto e níveis de erro

5.1.2 - Avaliação entre os observadores que realizaram a ultra-sonografia tridimensional

Quanto à avaliação pela ultra-sonografia tridimensional pelo **observador 1**, obteve-se um nível de coincidência (acerto) em relação à radiografia simples da coluna realizada no pós-natal de **48,9 %**, considerando erro de um nível, aumentou para **84,5%**, considerando erro de dois níveis, aumentou para **88,9 %** e considerando erro de três níveis, foi de **100,0%**.

Quanto à avaliação pela ultra-sonografia tridimensional pelo **observador 2**, obteve-se um nível de coincidência (acerto) em relação à radiografia simples da coluna realizada no pós-natal de **40,0 %**, considerando erro de um nível, aumentou para **75,6%**, considerando erro de dois níveis, aumentou para **88,9 %** e considerando erro de três níveis, foi de **100,0%**.

A análise estatística demonstrou boa concordância entre os observadores pelo coeficiente *Kappa*.

Coeficiente *Kappa*

<i>Estatística</i>	<i>Valores</i>	<i>ASE</i>	<i>95% de confiança</i>
<i>Kappa</i>	<i>0.427</i>	<i>0.107</i>	<i>0.219 - 0.636</i>

($p < 0,001$)

Nos casos em que houve erro do nível da lesão no **observador 1**, verificou-se uma tendência à superestimação do nível da lesão em **34,8%** (8/23) e de subestimação do nível da lesão em **65,2 %** (15/23).

Nos casos em que houve erro do nível da lesão no **observador 2**, verificou-se uma tendência à superestimação do nível da lesão em **40,7 %** (11/27) e de subestimação do nível da lesão em **59,3 %** (16/27).

Tabela 2 - Avaliação dos resultados entre observadores que realizaram a USG-3D em relação à acerto e níveis de erro

	Acerto	1 Nível	2 Níveis	3 Níveis	Total
Operador 1	22 (48,9%)	16 (35,6 %)	2 (4,4 %)	5 (11,1%)	45
		Acumulado:	Acumulado:	Acumulado:	
		84,5 %	88,9 %	100 %	
Operador 2	18 (40,0%)	16 (35,6 %)	6 (15,6 %)	5 (11,1%)	45
		Acumulado:	Acumulado:	Acumulado:	
		75,6 %	88,9 %	100 %	

FONTE: Clínica obstétrica do HCFMUSP, setor de medicina fetal.

NOTA: Fetos avaliados durante o período compreendido entre outubro de 2004 a março de 2008.

FAIXA ETÁRIA: 18 a 38 semanas.

Gráfico 6 – Distribuição dos resultados entre os avaliadores que realizaram a USG-3D em relação à acerto e níveis de erro

5.2- AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS COMBINADOS DOS OBSERVADORES QUE REALIZARAM A ULTRA-SONOGRAFIA BIDIMENSIONAL E A ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL

Quanto à avaliação combinada dos resultados, no grupo da ultra-sonografia bidimensional, obteve-se um nível de coincidência (acerto) em relação à radiografia simples da coluna realizada no pós-natal de **47,8 %**, considerando erro de um nível, aumentou para **77,8%**, considerando erro de dois níveis, aumentou para **87,8 %** e considerando erro de três níveis, foi de **100,0%.**

Quanto à avaliação combinada dos resultados, no grupo da ultra-sonografia tridimensional, obteve-se um nível de coincidência (acerto) em relação a radiografia simples da coluna realizada no pós-natal de **44,4 %**, considerando erro de um nível, aumentou para **80,0%**, considerando erro de dois níveis, aumentou para **88,9 %** e considerando erro de três níveis, foi de **100,0%.**

Teste de *Fisher*:

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de acerto ($p = 0,55$), um nível ($p = 0,34$), dois níveis ($p = 0,61$) e três níveis ($p = 0,64$) entre a metodologia bidimensional e tridimensional (para um nível de significância convencionado de 0,05).

A análise estatística demonstrou concordância marginal na avaliação do coeficiente *Kappa*, entre os grupos, ou seja, os casos acertados pela

ultra-sonografia bidimensional não foram necessariamente os mesmos acertados pela ultra-sonografia tridimensional.

Coeficiente Kappa

<i>Estatística</i>	<i>Valores</i>	<i>ASE</i>	<i>95% de confiança</i>
<i>Kappa</i>	<i>0.342</i>	<i>0.076</i>	<i>0.194 - 0.490</i>

(p < 0,001)

Nos casos em que houve erro do nível da lesão no grupo da ultra-sonografia bidimensional, observou-se uma tendência à superestimação do nível da lesão em **44,7 %** (26/47) e de subestimação do nível da lesão em **55,3 %** (21/47).

Nos casos em que houve erro do nível da lesão no grupo da ultra-sonografia tridimensional, observou-se uma tendência à superestimação do nível da lesão em **38,0 %** (19/50) e de subestimação do nível da lesão em **62,0 %** (31/50).

Tabela 3 – Avaliação dos resultados combinados dos observadores que realizaram a USG-2D e a USG-3D em relação à acerto e níveis de erro

	Acerto	1 Nível	2 Níveis	3 Níveis	Total
USG-2 D	43 (47,8 %)	27 (30,0%)	9 (10,0%)	11 (12,2%)	90
		Acumulado:	Acumulado:	Acumulado:	
		77,8 %	87,8%	100,0%	
USG-3D	40 (44,4 %)	32 (35,6%)	8 (8,9%)	10 (11,1%)	90
		Acumulado:	Acumulado:	Acumulado:	
		80,0 %	88,9 %	100,0%	

FONTE: Clínica obstétrica do HCFMUSP, setor de medicina fetal.

NOTA: Fetos avaliados durante o período compreendido entre outubro de 2004 a março de 2008.

FAIXA ETÁRIA: 18 a 38 semanas.

Gráfico 7 – Distribuição dos resultados combinados dos observadores que realizaram a USG-2D e a USG-3D em relação à acerto e níveis de erro

Os defeitos de tubo neural são causadores de altos índices de mortalidade perinatal e infantil e de graves complicações crônicas nos sobreviventes. No caso da espinha bífida, o seu diagnóstico pré-natal possibilita um melhor entendimento do problema e das patologias associadas o que auxilia, entre outras ações, o planejamento de futuras gestações com efetivo aconselhamento genético quanto ao prognóstico.

Nesse ponto, observa-se a importância do diagnóstico pré-natal, que embora tenha melhorado significativamente durante os últimos anos, continua representando um problema desafiante para o ultra-sonografista, em especial quanto à localização da lesão, importante fator prognóstico.

Os portadores de espinha bífida podem apresentar perda motora e sensorial principalmente nas extremidades mais baixas, complicações urológicas, intestino neurogênico, complicações ortopédicas, úlcera de pressão, deficiência cognitiva e alergias, com graus variáveis de incapacitação e de dependência para próteses, muletas, cadeira de rodas ou de auxílio de terceiros por toda a vida. A gravidade dessas complicações, o ponto de disfunção neurológica e a presença de complicações associadas, embora um tanto imperfeitamente, podem ser previstos na dependência do nível da lesão nesses pacientes.

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), por se tratar de hospital universitário e terciário, dispõe de setor específico para atendimento dos casos de malformação fetal, e a busca desse conhecimento se justifica, pois a elucidação de questões relativas às intercorrências associadas à espinha bífida disponibilizará subsídios a serem utilizados na conduta assistencial prestada a essas gestantes e ao feto, objetivando o aprimoramento do atendimento pré-natal e assistencial especializado.

Nosso estudo objetivou avaliar comparativamente a precisão da ultra-sonografia bidimensional e da ultra-sonografia tridimensional em determinar o nível da lesão vertebral (primeira vértebra aberta), em casos de espinha bífida aberta fetal, e confrontar os resultados com a avaliação pós-natal realizada por exame radiológico (radiografia simples) da coluna vertebral do recém-nascido, possibilitando estimar a contribuição dessas duas metodologias para o diagnóstico do nível da lesão, considerado um importante fator prognóstico nesses casos.

Dividiremos nossa discussão em duas partes, a primeira, com a caracterização da população materna estudada, e a segunda, discutindo a localização da lesão nos casos de espinha bífida pela ultra-sonografia bidimensional e tridimensional.

CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO MATERNA ESTUDADA

Com relação à idade materna, observamos, na literatura, estudos referindo que mães de 13 a 19 anos e as com 35 anos ou mais apresentam uma maior probabilidade de terem um filho portador de espinha bífida (Nazer et al., 2001; Farley et al., 2002; Cortés, 2003).

Em nosso estudo, a idade materna média foi de 26,3 anos, valor muito próximo ao de outros estudos como o de Peralta (2003) com idade média de 27 anos, Hisaba (2003) e Sbragia et al. (2004), com média de 25 anos e Nazer et al. (2001), com média de 28,4 anos.

Em nosso estudo, observamos que, 62,2% das gestantes apresentavam idade entre 20 e 34 anos. Cunha et al. (2005) refere que 65,9 % de mães de filhos com espinha bífida apresentavam idade entre 20 e 34 anos. Verifica-se, porém, que esses valores são próximos aos observados em estudos com gestação de baixo risco. Cabral et al., em 2003, em estudo de 3919 gestantes de baixo risco, observou 63,0 % das gestações, com idade materna entre 20 e 34 anos.

Dados do DATASUS referem que esta faixa etária representou 68,8% dos partos com nascidos vivos e 68,7% dos casos de espinha bífida no período 2004-2005 no Brasil. Estes dados parecem sugerir que a predominância de mães entre 20 e 34 anos encontrada em nosso estudo, é compatível com a realidade nacional e influenciada pela predominância de partos nesta faixa etária (Anexos E e F). Porém, nosso estudo não objetivou

analisar a prevalência e a distribuição por idade e consideramos que, para adequada avaliação dessa variável, serão necessários mais estudos com ênfase nesta questão.

Com relação à paridade, o fato de 67,0 % de nossos casos serem primigestas chamou nossa atenção. Sbragia et al. (2004) encontraram 50 % de primigestas em seu estudo. Rubin (1967) destaca que o risco para uma malformação congênita aumenta consideravelmente na primeira gestação e em mães com mais de seis gestações. Parece-nos que essa variável esteja intimamente ligada ao fator idade materna, pelo fato de nosso estudo contar com idade materna média de 26,3 anos, era previsível encontrar um número importante de primigestas, como nos parece que foi o caso. Mais uma vez, enfatizamos que nosso estudo limita-se à descrição desses dados, pois não se trata de um estudo de análise epidemiológica e acreditamos que, para a avaliação desta variável, sejam necessários estudos em nossa população com este objetivo.

Com relação à idade gestacional no diagnóstico da espinha bífida, nosso estudo considerou a idade gestacional em semanas, em que o diagnóstico ultra-sonográfico da espinha bífida foi realizado em nosso serviço. Nossa idade gestacional no diagnóstico da espinha bífida teve média de 28,8 semanas.

Outros autores encontraram valores próximos: Peralta (2003) refere média de 27 semanas e Sbragia et al. (2004), média de 29 semanas. Foi observado, porém, que essa idade gestacional estava muito acima de diversos outros estudos como o de Appasamy (2006), com média de 20

semanas, Gui et al. (2006), com média de 21 semanas, Lee et al. (2002), com média de 21,8 semanas, Brunner et al. (2004), com média de 23 semanas e Garne et al. (2005), com média de 24 semanas.

Não houve diagnóstico ultra-sonográfico, no primeiro trimestre, em nosso estudo, sendo que 42,2% dos casos foram diagnosticados no segundo trimestre e 57,8, no terceiro trimestre. Mansini et al. em 2007, só diagnosticaram um caso no primeiro trimestre, 46,1%, no segundo trimestre e 53,3%, no terceiro trimestre, demonstrando a dificuldade do diagnóstico precoce.

Por ser o HCFMUSP um centro terciário para medicina fetal e receber um número importante de casos referenciados de outros centros, após o diagnóstico primário, acreditamos que a idade gestacional no diagnóstico da espinha bífida poderia ter sido mais precoce, sendo possível até mesmo no primeiro trimestre, caso as pacientes tivessem seu diagnóstico primário realizado nessa instituição. Acreditamos ser essa a causa de nossa idade gestacional apresentar média mais elevada e ausência de diagnósticos no primeiro trimestre de gestação.

A LOCALIZAÇÃO DA LESÃO PELA ULTRA-SONOGRAFIA NOS CASOS DE ESPINHA BÍFIDA

Com relação à localização da lesão, a literatura demonstra consenso em referir a região lombar como a mais acometida nos casos de espinha bífida.

Cronemberger et al. (2000) refere a maior frequência dos casos em nível lombar com 48,6% dos casos.

Okumura (2002) refere que a localização mais frequente da espinha bífida ser entre L5 e S1.

Estudo de Rintoul et al. (2002), refere 62% em localização lombar, 23%, em localização torácica e 15%, em localização sacral.

Hisaba et al. (2003), referem em seu estudo, a distribuição de 51,0% dos casos acometendo a região lombo-sacra, 26,4%, a região lombar, 13,2%, a região sacral e 9,4%, a região toracolombar.

Margotto (2004) relata ser a região lombar e lombosacra acometidas em 80% dos casos.

Appresamy et al. (2006) citam 40% em localização lombar e 20% nas regiões cervical, torácica e sacral.

Zambelli (2006) encontrou 52,0% dos pacientes com lesão em região lombossacra, 35,7%, com lesão toracolombar, 8,1%, com localização

exclusivamente sacral, 3,0%, com localização exclusivamente lombar e 1,0 % com lesão cervical.

Em nosso estudo, encontramos predominância de lesões lombares com 75,6 % dos casos; seguidas de torácicas, com 15,6 %; cervicais, em 6,7 % e sacrais em 2,2%. O predomínio das lesões na região lombar foi compatível com a literatura, confirmando a hipótese de Honorato (1994) de que a localização preferencial da espinha bífida seja a região lombossacral, sugerindo suscetibilidade particular do ponto de fechamento do neuróporo posterior e, também, que as formas lombares baixas ou sacrais seriam devido a uma vacuolização excessiva quando do processo de canalização.

Contudo, com relação ao diagnóstico ultra-sonográfico, nos casos de espinha bífida, a literatura não demonstra consenso. Observa-se ampla variação em relação à precisão do nível exato da lesão pela ultra-sonografia bidimensional, com valores que variam de 38 a 64% (Kollias et al., 1992; Bruner et al., 2004) e, com relação à margem de erro, estudos relatam variações que podem chegar a até três níveis (Kollias et al., 1992; Biggio et al., 2001; Bruner et al., 2004). Outra questão importante é que, a literatura não refere trabalhos conclusivos que indiquem a precisão da ultra-sonografia tridimensional na determinação do nível da lesão com a mesma metodologia.

Com relação à localização ultra-sonográfica do nível da lesão, nossos resultados demonstraram precisão de 47,8% na avaliação ultra-sonográfica bidimensional, e de 44,4% na avaliação ultra-sonografia tridimensional (comparados ao achado radiológico pós-natal).

Se considerado o erro de um nível, ou seja, de uma vértebra, esse índice chegou a 77,8% na ultra-sonografia bidimensional e de 80,0% na ultra-sonografia tridimensional; considerando o erro de dois níveis, 87,8% e 88,9% respectivamente, sendo de 100% se considerado o erro de até três níveis, para ambos os métodos.

Poucos estudos, na literatura, compararam a precisão da ultra-sonografia bidimensional com a tridimensional, nos casos de espinha bífida, e mesmo assim, com casuística bem modesta e metodologia distinta à por nós utilizada. Esses estudos afirmam ser a ultra-sonografia tridimensional uma metodologia complementar à ultra-sonografia bidimensional (Blaas et al., 2000; Lee et al., 2002; Carletti et al., 2007).

Observamos, em nosso estudo, que os níveis de precisão da metodologia bidimensional e da tridimensional com o achado radiológico pós-natal foram de 47,8% e 44,4%, respectivamente, sem diferença estatística significativa avaliada pelo teste de *Fisher*. Desta forma, concluímos com base em nosso material, que não houve vantagem percentual na utilização da metodologia tridimensional no diagnóstico da espinha bífida.

Outra observação em relação à comparação entre a ultra-sonografia bidimensional e a ultra-sonografia tridimensional foi que, apesar de níveis de coincidência com os achados radiológicos pós-natais serem percentualmente próximos (47,8% e 44,4%, respectivamente), a análise estatística pelo índice *Kappa* (análise estatística para avaliação de concordância entre métodos) demonstrou não haver boa concordância entre

essas metodologias, ou seja, os casos em que houve concordância com o achado radiológico pós-natal (acerto), não eram necessariamente os mesmos nas duas técnicas. Esse fato sugere rendimento distinto entre as duas técnicas para a avaliação do nível da lesão, mesmo com avaliadores altamente especializados, como foi o caso deste estudo. Acreditamos que, esse assunto poderá ser melhor estudado em análises posteriores que apresentem maior número de casos, divididos por critérios como idade gestacional, peso materno, posição fetal e localização da lesão.

Em nosso estudo, foi observada uma tendência à subestimação dos níveis da lesão, tanto na metodologia bidimensional quanto na tridimensional (55,3% e 62%, respectivamente). Observamos alguns fatores que poderiam ter predisposto a esse resultado.

Em fetos com idade gestacional próxima de 20 semanas, não se observava a presença de ossificação em topografia de S5, pelo contrário, em fetos no terceiro trimestre era possível sua avaliação. Levando-se em consideração este achado, a contagem direta de vértebras efetuada na direção caudal-cranial demonstrava um nível vertebral mais baixo que o real nas lesões sacrais em avaliações no segundo trimestre, o que poderia levar a subestimação do nível da lesão, confundindo L4 com L5. Esse achado também foi encontrado por Kollias et al. (1992). Lembramos que, na técnica correta, a contagem direta das vértebras deva ser realizada na direção crânio-caudal evitando-se assim este erro.

A presença de grandes angulações na coluna também pode levar ao erro na definição do nível da lesão com a utilização da crista ilíaca como

ponto de referência para L5. Quando a coluna assume posição com o sacro mais baixo, o osso ilíaco é arrastado junto para baixo, podendo seu ápice se apresentar no nível de S1, confundindo a localização da crista ilíaca, o que pode levar à subestimação do nível da lesão. Fato semelhante foi observado na avaliação da última costela que, por ser pequena, pode ficar apagada em casos de angulação da coluna, levando à subestimação da lesão e ao erro de sua utilização como ponto de referência para T12. Porém, por ser a última costela, um ponto de referência fixo, consideremos a sua utilização como referência para T12, mais confiável que a utilização da crista ilíaca como referência para L5, possibilitando assim, maior precisão no nível da lesão. Consideramos como técnica ideal para avaliação da coluna, sua posição o mais retificada possível. O conhecimento desses fatos permite uma melhor precisão no diagnóstico do nível da lesão e não deve ser desconsiderado.

Por último, entendemos que, ao se trabalhar com malformações, com prognóstico dependente do nível da lesão estudada, na dúvida, sempre tendemos a considerar o nível mais baixo e assim esperar melhores resultados, ou seja, optamos sempre por uma visão otimista nos casos de espinha bífida. Porém, observamos que caso tenha havido essa escolha, nem sempre foi a mais acertada.

Os dados obtidos deste estudo demonstram que, mesmo nas melhores condições, com aparelhos de ultra-sonografia modernos e pessoal extremamente qualificado, a determinação do nível da lesão está longe de ser perfeita.

Apesar de nossos operadores terem larga experiência em exames ultra-sonográficos em malformação fetal, especialmente em fetos com espinha bífida, o nível de precisão em relação à avaliação radiológica pós-natal foi baixo, próximo de 50,0%, tanto pela metodologia bidimensional quanto pela tridimensional, apesar de que, ao considerarmos o erro de até uma vértebra (um nível), a precisão esteve próxima de 80% e, com erro de até duas vértebras (dois níveis), a cerca de 90%, em ambas as técnicas, valores esses mais satisfatórios.

O que parece preocupante, na utilização da ultra-sonografia como fator de definição do nível da lesão, nos casos de espinha bífida, é que a presença de variações de até três níveis pode modificar a indicação cirúrgica intra-uterina, resultando em procedimentos não vantajosos em comparação à correção pós-natal devido aos riscos atuais inerentes a este procedimento invasivo.

Com vista a outras técnicas que possam melhorar o diagnóstico, estudos referem à possível utilização da ressonância nuclear magnética como um novo método de avaliação do nível da lesão nos casos de espinha bífida.

Appasamy et al. (2006) compararam a ultra-sonografia e a ressonância nuclear magnética em relação ao nível da lesão da espinha bífida. Observam na ultra-sonografia concordância com o resultado pós-natal de 8/12 casos (66%) e, na ressonância nuclear magnética, em 4/8 casos (50%), não demonstrando vantagens na utilização da segunda em relação à primeira.

Aaronson et al. (2003), compararam também a ultra-sonografia e a ressonância nuclear magnética em relação ao nível da lesão da espinha bífida e observam na ultra-sonografia uma concordância com o resultado pós-natal de 79% e na ressonância nuclear magnética de 82%, não havendo diferença estatística entre os dois métodos.

Os dados obtidos, até o momento, não demonstraram grande melhoria no diagnóstico com a utilização da ressonância nuclear magnética. Acreditamos, porém, que sendo uma tecnologia ainda nova, serão necessários maiores estudos para se avaliar a sua real contribuição, em relação ao diagnóstico do nível da lesão nos casos de espinha bífida.

Por fim, ressaltamos que nosso estudo apresenta uma comparação objetiva e única entre a ultra-sonografia bidimensional e a ultra-sonografia tridimensional, indicando a necessidade de contínua educação dos médicos ultra-sonografistas que se propõem ao estudo de fetos com espinha bífida, por ser essa avaliação tecnicamente muito difícil pelas inúmeras variáveis que se apresentam e pela importância do seu correto diagnóstico. Acreditamos na necessidade de maiores pesquisas para novas técnicas ultra-sonográficas e/ou outros tipos de exames de imagem que possam suplantam o nível diagnóstico atual, permitindo maior segurança na indicação de cirurgias intra-uterinas e também nas informações mais precisas a médicos e familiares sobre o prognóstico pós-natal.

Conclusões

7

1. Observou-se boa concordância entre os avaliadores que realizaram a ultra-sonografia bidimensional, no diagnóstico do nível de lesão da espinha bífida, com precisão diagnóstica de 47,8%, elevando-se para 77,8%, se considerado o erro de até um nível, 87,8%, com erro de até dois níveis e de 100%, com erro de até três níveis.
2. Observou-se boa concordância entre os avaliadores que realizaram a ultra-sonografia tridimensional, no diagnóstico do nível de lesão da espinha bífida, com precisão diagnóstica de 44,4%, elevando-se para 80,0 %, se considerado o erro de até um nível, 88,9% com erro de até dois níveis e de 100%, com erro de até três níveis.
3. Não se observou boa concordância entre o diagnóstico realizado pela metodologia bidimensional e pela metodologia tridimensional, no diagnóstico do nível de lesão da espinha bífida.

4. Não houve diferença percentual e estatisticamente significativa entre os níveis de detecção realizada pela ultra-sonografia bidimensional e pela ultra-sonografia tridimensional, não se demonstrando vantagens no uso da metodologia tridimensional no diagnóstico do nível da lesão nos casos de espinha bífida.
5. Nos casos de erro do nível da lesão, houve tendência à subestimação do nível da lesão, tanto na avaliação bidimensional quanto na tridimensional.

Anexo A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Clínica Obstétrica do DOG do Hospital das Clínicas da FMUSP

Setor de medicina fetal

Instrumento de coleta de dados

**Precisão da ultra-sonografia bidimensional convencional e da ultra-
sonografia tridimensional na avaliação do nível da lesão em fetos com
espinha bífida aberta**

1- Dados gerais da gestante

RG.....

Nome.....

Data.....

Telefone de contato.....

Número do caso.....

Idade materna.....

Paridade.....

Antecedentes pessoais e familiares para espinha bífida (presente ou ausente
e, se presente, qual o parentesco).....

2- Dados específicos correlacionados com a espinha bífida

1. Idade gestacional no diagnóstico:

2. Localização da espinha bífida por avaliação da USG-2D:

Avaliador

1:.....

Avaliador

2:.....

3. Localização da espinha bífida por avaliação da USG-3D:

Avaliador

1:.....

Avaliador

2:.....

4. Nível radiológico da espinha bífida no período pós-natal:

Anexo B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa:

Precisão da ultra-sonografia bidimensional convencional e da ultra-sonografia tridimensional na avaliação do nível da lesão em fetos com espinha bífida aberta

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

A espinha bífida é uma malformação congênita da coluna vertebral da criança, dificultando a proteção da medula espinhal, que é o “tronco” de ligação entre o cérebro os nervos do corpo humano. Quando a medula espinhal nasce aberta, como na espinha bífida, muitos dos nervos podem estar traumatizados ou sem função, sendo que os órgãos que eles fazem funcionar (como a bexiga, intestinos e músculos) podem estar afetados. É muito importante que crianças vítimas desta malformação sejam acompanhadas por profissionais realmente envolvidos com a mesma. Pela ultra-sonografia, feita ainda com a criança dentro da barriga da mãe, uma informação pode ser avaliada, que é o local na coluna onde se apresenta o defeito, o que chamamos de altura da lesão, importante para se prever possíveis complicações após o nascimento.

O motivo que nos leva a estudar o problema é a importância de se determinar a localização da lesão na coluna, em crianças acometidas pela malformação chamada espinha bífida. A pesquisa se justifica pela importância do resultado para se determinar quais os possíveis problemas na criança, após o nascimento. O objetivo deste projeto é determinar o quanto a ultra-sonografia na gestação pode

determinar a localização exata da lesão na coluna das crianças acometidas por espinha bífida, ainda no útero da mãe.

O(S) PROCEDIMENTO(S) DE COLETA DE MATERIAL:

Serão realizadas duas ultra-sonografias por método bidimensional (preto e branco) e duas ultra-sonografias por método tridimensional (colorida) para avaliar a coluna da criança e o defeito de espinha bífida, durante a gestação. Após o nascimento, serão realizadas radiografias da coluna da criança para se comparar o resultado das ultra-sonografias.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS:

Existe um desconforto mínimo na realização do exame, não diferente de uma ultra-sonografia para avaliar seu filho ao qual você já realizou, sem riscos para você e para seu filho, além do benefício de um estudo mais detalhado do problema que ele apresenta.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada, e esclareci minhas dúvidas. Sei que, em qualquer momento, poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O Dr. Márcio José Rosa Requeijo, executante deste estudo, e o professor-orientador Victor Bunduki certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelos executantes da pesquisa. Em caso de dúvidas, poderei chamar o Dr. Márcio José Rosa Requeijo, executante deste estudo e o professor-orientador Victor Bunduki, no ambulatório de medicina fetal da clínica obstétrica do DOG da FMUSP. Declaro que concordo em participar deste estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

Anexo C

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26.10.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **488/06**, intitulado: **"Acurácia de ultra-sonografia bidimensional convencional e da ultra-sonografia tridimensional na avaliação do nível da lesão, em fetos com espinha bífida aberta"** apresentado pelo Departamento de **Obstetrícia e Ginecologia**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. Victor Bunduki**

Pesquisadores Executantes: **Rodrigo Ruono**

Dr. Márcio José Rosa Requeijo

CAPPesq, 26 de Outubro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo C

Ao
SERVIÇO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Faculdade de Medicina da USP

O Coordenador e o Orientador tem pleno conhecimento do que o Protocolo de Pesquisa "Acurácia de ultra-sonografia bidimensional convencional e da ultra-sonografia tridimensional na avaliação do nível da lesão, em fetos com espinha bífida aberta" do Pós-Graduando Márcio José Rosa Requeijo têm a finalidade acadêmica Pós-Graduação, nível Doutorado..

DOG/FMUSP, 12/06/2008

Prof. Dr. **VICTOR BUNDUKI**
Orientador
DOG/FMUSP

Prof. Dr. **EDMUND CHADA BARACAT**
Coordenador Curso de Pós-Graduação
DOG/FMUSP

Anexo D

Avaliação de fetos portadores de espinha bífida aberta

N	Pacientes	Paridade	IM	AF	IGD	USG2D-1	USG2D-2	USG3D-1	USG3D-2	RX
1	ACS	G1P0A0	22	N	28s	T1	T1	T1	T1	T1
2	DJS	G1P0A0	24	N	22s	L2	L5	L2	L2	L2
3	SJD	G1P0A0	28	N	32s5d	T4	T4	T4	T4	T5
4	LRRC	G1P0A0	20,2	N	27s	T9	T9	T9	T9	T12
5	PGLS	G1P0A0	24,5	N	27s4d	T12	T12	T12	L1	L1
6	TCMO	G1P0A0	38,1	N	18s5d	L4	L4	L5	L5	L3
7	GAI	G1P0A0	20,1	N	37s	L4	L4	L4	L4	L3
8	LCC	G1P0A0	35	N	26s1d	T12	T12	L1	T11	T12
9	RTPM	G1P0A0	19,8	N	35s5d	T12	T12	T12	T11	T11
10	JML	G2P0A0	33,4	N	28s5d	L3	L3	L3	L3	L2
11	DPS	G2P0A0	26,8	N	19s5d	L2	L2	L3	L3	L2
12	SLLT	G2P1A0	26,5	N	32s4d	L3	L3	L2	L2	L1
13	RBS	G1P0A0	19,6	N	38s	L5	L5	L5	L4	L2
14	IFC	G1P0A0	23	N	22s	L5	L5	L5	L5	S1
15	VWS	G1P0A0	25,7	N	28s1d	T11	T11	T12	T11	L1
16	TMSB	G3P2A0	38,8	N	29s3d	L4	L4	L4	L4	L4
17	EAA	G1P0A0	19,1	N	27s4d	L4	S1	L4	L5	L4
18	SMP	G2P1A0	38,7	N	31s2d	L3	L3	L3	L5	L3
19	EPCL	G3P2A0	28,8	N	30s4d	L3	L4	L4	L4	L3
20	ROR	G2P1A0	26,3	N	24s4d	L4	L4	L4	L4	L4
21	SCS	G1P0A0	18,4	N	28s6d	T11	T12	L1	T12	T11
22	FLS	G1P0A0	18,2	N	29s5d	L3	L4	L4	L4	L1

Abreviaturas = N - número, IM - idade materna, IGD - Idade gestacional do diagnóstico, N - Não, USG2D-1 – Ultra-sonografia bidimensional avaliador um, USG2D-2-Ultra-sonografia bidimensional avaliador dois, USG3D-1-Ultra-sonografia tridimensional avaliador um, USG3D-2- Ultra-sonografia tridimensional avaliador dois.

RX – Radiografia simples da coluna do recém nascido.

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Pacientes avaliados durante o período compreendido entre Outubro de 2004 e Março de 2008, Faixa etária: 16 a 45 anos.

Sexo: Feminino.

Anexo D

Avaliação de fetos portadores de espinha bífida aberta (Continuação)

N	Pacientes	Paridade	IM	AF	IGD	USG2D-1	USG2D-2	USG3D-1	USG3D-2	RX
23	VSG	G4P3A0	25,5	N	20s4d	L4	L4	L4	L4	L4
24	EAMR	G1P0A0	22,3	N	35s1d	C1	C1	C1	C1	C1
25	FMS	G4P2A1	45,1	N	34s4d	L5	S1	S2	L5	L5
26	IMN	G2P1A0	22,3	N	35s	T12	L1	L2	T12	L2
27	SST	G1P0A0	23,5	N	31s1d	T12	L1	L1	L1	L1
28	NMM	G1P0A0	39,8	N	36s1d	L2	L1	L3	L3	L3
29	ASP	G2P1A0	32,4	N	34s6d	L4	L3	L4	L4	L4
30	SRM	G1P0A0	22,8	N	34s5d	L3	L3	L3	L3	L5
31	JS	G1P0A0	16,2	N	26s	L4	L4	L4	L4	L4
32	MSG	G1P0A0	18,0	N	30s5d	L3	L1	L4	L2	L3
33	SVO	G6P5A0	39,8	N	37s	L5	L5	L5	S1	L5
34	DF	G1P0A0	17,8	N	24s2d	L5	L3	L2	L5	L5
35	PMP	G1P0A0	28,5	N	23s	L5	L5	L5	L3	L5
36	KDC	G1P0A0	20,5	N	27s2d	C5	C4	C5	C1	C4
37	MCA	G1P0A0	25,3	N	35	L3	L3	L3	L3	L2
38	MABN	G1P0A0	23,6	N	28s	L3	L3	L1	L3	L3
39	TMI	G1P0A0	31,7	N	22s5d	L5	L4	L5	L5	L5
40	ABA	G1P0A0	22,5	N	33s	L4	L4	L4	L4	L4
41	FMC	G2P1A0	23,4	N	26s1d	C1	C1	C1	C1	C1
42	SMRS	G5P4A0	28,6	N	27s5d	T8	T8	T8	T11	T8
43	MRS	G5P4A0	37,0	N	24s1d	L3	L4	L3	L4	L3
44	EAA	G1P0A0	19,1	N	30s5d	L4	S1	L4	L5	L4
45	MCS	G1P0A0	24,1	N	21s4d	L4	L4	L3	L2	L3

Abreviaturas = N - número, IM - idade materna, IGD - Idade gestacional do diagnóstico, N - Não, USG2D-1 – Ultra-sonografia bidimensional avaliador um,

USG2D-2-Ultra-sonografia bidimensional avaliador dois, USG3D-1-Ultra-sonografia tridimensional avaliador um, USG3D-2- Ultra-sonografia tridimensional avaliador dois.

RX – Radiografia simples da coluna do recém nascido.

Fonte: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Setor de Medicina Fetal.

Nota: Pacientes avaliados durante o período compreendido entre Outubro de 2004 e Março de 2008, Faixa etária: 16 a 45 anos.

Sexo: Feminino.

Anexo E

TabNet Win32 2.7: Nascidos vivos - Brasil

Página 1 de 1

Nascidos vivos - Brasil

Nascim p/resid.mãe por Ano do nascimento segundo Idade da mãe**Tipo anomal congên:** Espinha bífida**Período:** 2004-2005

Idade da mãe	2004	2005
TOTAL	634	465
10 a 14 anos	5	1
15 a 19 anos	131	99
20 a 24 anos	179	121
25 a 29 anos	149	125
30 a 34 anos	105	77
35 a 39 anos	53	31
40 a 44 anos	11	10
45 a 49 anos	1	1

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC

Copia como .CSV

Copia para TabWin

Anexo F

TabNet Win32 2.7: Nascidos vivos - Brasil

Página 1 de 1

Nascidos vivos - Brasil

Nascim p/resid.mãe por Ano do nascimento segundo Idade da mãe
Período: 2004-2005

Idade da mãe	2004	2005
TOTAL	3.026.548	3.035.096
10 a 14 anos	26.276	26.752
15 a 19 anos	635.014	634.385
20 a 24 anos	936.294	925.680
25 a 29 anos	707.571	719.460
30 a 34 anos	438.137	444.744
35 a 39 anos	215.873	216.962
40 a 44 anos	58.370	58.169
45 a 49 anos	3.842	4.002
50 a 54 anos	98	53
55 a 59 anos	11	3
60 a 64 anos	1	1
Idade ignorada	5.061	4.885

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC

Cópia como .CSV

Cópia para TabWin

Referências

9

Adelberg A, Blotzer A, Koch G, Moise R, Chescheir N, Moise KJ, Wolfe H. Impact of maternal-fetal surgery for myelomeningocele on the progression of ventriculomegaly in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:727-31.

Aaronson OS, Hernanz-Schulman M, Bruner JP, Reed GW, Tulipan NB. Myelomeningocele: Prenatal evaluation - comparison between transabdominal US and MR imaging. *Radiology* 2003; 227(3): 839-43.

Allan LD, Chita SK, Sharland GK, Fagg NL, Anderson RH, Crawford DC. The accuracy of fetal echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 1989; 25:279-88.

Khan AN, Turbull I, Sabih D, Bruno MA, Coombs BD, Mc Hugh K, Krasny RM, Naul LG. Spinal Dysraphism / Myelomeningocele, 2007. Disponível em: <http://www.emedicine.com/radio/topic643.htm>.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Prenatal detection of neural tube defects. Technical bulletin no. 99, Dec 1986.

Appasamy M, Roberts D, Pilling D, Buxton N. Antenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in localizing the level of lesion in spina bifida

and correlation with postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(5):530-36.

Banta JV. The orthopaedic history of spinal dysraphism. I – The early history. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38:848-854.

Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit for natural rubber airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 101:24-27.

Bernardes LS, Bunduki V, Zugaib M. Diagnóstico ultrassonográfico e prognóstico neurológico de fetos com mielomeningocele. *Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia).* 2006;45:256-261.

Biggio JR, Owen J, Wenstrom KD, Oakes WJ. Can prenatal ultrasound findings predict ambulatory status in fetuses with open spina bifida? *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185: 1016-20.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Isaksen CV. The detection of spina bifida before 10 gestation weeks using two and three - dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(1):25-9.

Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshtein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn.* 1993; 13; 863-71.

Boockvar JA, Loudon W, Sutton LN. Development of the Spitz-Holter valve in Philadelphia. *J Neurosurg*. 2001;95(1):145-7.

Botto LD, Moore CA, Khoury JM, Erickson JD. Neural tube defects - Review articles. *Medical Progress*. 1999; 341(20):1509-17.

Brock DJH & Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet*. 1972; 2: 197-9.

Bruner JP, Tulipan N, Dabrowiak ME, Luker KS, Walters K, Burns P, Reed G. Upper level of the spina bifida defect: How good are we? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(61):612-7.

Buehler BA, Velidi RAO, Finnel RH. Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Neurol Clin*. 1994; 12 (4): 741-8.

Buisson O , De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, Moscoso G, Ville Y. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(3):290-92.

Bunduki V, Carneiro VD, Miyadahira S, Zugaib M. O diagnóstico pré-natal de malformações do sistema nervoso central. *Revista de Ginecologia e Obstetrícia*. 1996; 7 (3): 159-163.

Bunduki V, Dommergues M, Zittoun J, Marquet J, Muller F, Dumez Y. Maternal-fetal folate status and neural tube defects: a case control study. *Biol Neonate*. 1995;67:154-9.

Bunduki V, Pedrozo TA, Mesquita AC, Miyadahira S, Zugaib M. Defeitos abertos do tubo neural (DATN): diagnóstico e Conduta - análise 54 casos. *Anais da III Congresso de Ginecologia e Obstetrícia da Região Sudeste da FEBRASGO*, 1996; pág. 10.

Busam KJ, Roberts DJ, Golden JA. Clinical teratology counseling and consultation case report: two distinct anterior neural tube defects in a human fetus: evidence for an intermittent pattern of neural tube closure. *Teratology*. 1993; 48 (5): 339-403.

Cabral SALCS, Costa CFF, Junior SFC. Correlação entre a idade materna, paridade, gemelaridade, síndrome hipertensiva e ruptura prematura de membranas e a indicação de parto cesáreo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003; 25 (10): 739-744,

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. *Can Med Assoc J*. 1994; 151 (2): 151-4.

Carletti A, Ghi T, Ceccarini M, Gabrielli S, Perolo A, Farina A, Rizzo N, Pilu G. Three-dimensional ultrasonography is of limited value in diagnosing fetal spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 416.

Carmi R, Gohar J, Meizner I, Katz M. Spontaneous abortion: high risk factor for neural tube defects in subsequent pregnancy. *Am J Med Genet.* 1994; 51 (2): 93-7.

Coniglio SJ, Bart J. Developmental outcomes of children with myelomeningocele: prenatal predictors. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:319-24.

Cortés F. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. *Rev Chil Pediatr.* 2003; 74(4):208-12.

Crandall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165 (3): 581-6.

Cronemberger MF, Tabuse MKUF, Aguilar LT, Costa MF. Achados oculares em pacientes com mielomeningocele: 72 casos. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo.* 2000;65(5):379-382.

Cunha CJ, Fontana T, Garcias GL, Martino Roth MG. Fatores genéticos e ambientais associados à espinha bífida. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27:268-74.

Czeizel AE. Nutritional supplementation and prevention of congenital abnormalities. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1995; 7: 88-94.

Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects. *N Engl J Med.* 1992;327(26):1832-5.

DATASUS, 2008. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

D'Addario V, Pinto V, Pintucci A, Di Cagno L. Accuracy of six sonographic signs in the prenatal diagnosis of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30: 456-546.

Ellsworth PI, Mergueiran PA, Kleim RB, Rozycki AA. Evaluation and risks factors of latex allergy in spine bifid patients: is it preventable? *J Urol.* 1993; 150:691-693.

Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989-1998. *Public Health.* 2002; 116(2):89-94.

Fineman RM, Jorde LB, Martin RA, Hasstedt SJ, Wing SD, Walker ML. Spinal dysraphia as an autosomal dominant defect in four families. *Am J Med Genet.* 1982; 12: 457-64.

Garne E, Loane M, Dolk H, De vigan C, Sacarano G, Tucker D, Soll C, Gener B, Pierini A, Nelen V, Rösch C, Gillerot Y, Feijoo M, Tincheva R, Queisser-Luft A, Addor MC, Mosquera C, Gatt M, Barisic I. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 6-11.

Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obst Gynecol.* 2006; 28: 899-903.

Gool JB, Gool JD. *A Short History of Spina Bifida.* Manchester, England: Society for Research into Hydrocephalus and Spina Bifida; 1986.

Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, Ocke MC, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Low maternal dietary intakes of iron, magnesium, and niacin are associated with spina bifida in the offspring. *J Nutr.* 2004; 134(6):1516-22.

Hamilton RA, Dornan JC: Neural tube defects. prenatal diagnosis and management. *Ulster Med J.* 1992; 61(2): 127-33.

Harris CP, Townsend JJ, Carey JC. Acalvaria: a unique congenital anomaly. *Am J Med Genet.* 1993; 46 (6): 694-9.

Harrison LA, Pretorius DH, Budorick NE. Abnormal spinal curvature in the fetus. *J Ultrasound Med.* 1992; 11(9): 473-9.

Henriques JGB, Filho PG, Rabelo CP, Santos WHK, Lima PFO. Uso da ultrasonografia na triagem de disrafismos espinhais ocultos. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(3-a): 701-706.

Hisaba WJ, Moron AF, Cavalheiro S, Santana RM, Passos JP, Cordioli E. Espinha bífida aberta: achados ultra-sonográficos e presença de contrações uterinas na predição da evolução motora neonatal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2003;25(6):425-430.

Honorato DC. Disrafismo espinhal oculto com comprometimento medular na infância: da identificação ao momento exato do tratamento cirúrgico [Tese]. Campinas (SP): Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 1994.

Hunt GM, Poulton A. Outcome in spina bifida. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 1995; 37:19-29.

Huseyin O, Aylin T, Semsettin S, Cumhur K, Sadık S, Omer A. Maternal serum and amniotic fluid hydroxyproline levels in neural tube defects. *Fetal Diagn Ther.* 2003; 18:321-323.

Janerich DT. Female excess in anencephaly and spina bifida: possible gestations influences. *Am J Epidemiol.* 1975; 101(1):70-6.

Jensson O, Arnanson A, Gunnarsdottir H, Petursdottir I, Fossdal R, Hreidarsson S. A family showing apparent X-linked inheritance of both anencephaly and spina bifida. *J Med Genet.* 1988; 25: 227-9.

Jorgensen FS, Sundberg K, Loft AG, Arends J, Norgaard-Pedersen B. Alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase activity in first and early second trimester amniotic fluid. 1995; 15 (7): 621-5.

Joseph PB, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Reed GW. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA.* 1999; 282:1819-1825.

Källén B, Cocchi G, Knudsen LB, Castilla EE, Robert E, Daltveit AK, Lancaster PL, Mastroiacovo P. International study of sex ratio and twinning of neural tube defects. *Teratology.* 1994; 50 (5): 322-31.

Kasmi SS, Nejat F, Tajik P, Roozbeh H. The prenatal ultrasonographic detection of myelomeningocele in patients referred to Children's Hospital Medical Center: a cross sectional study. *Reproductive Health*. 2006, 18:3-6.

Kohl T, Hering R, Heep A, Schaller C, Meyer B, Greive C, Bizjak G, Buller T, Van de Vondel P, Gogarten W, Bartmann P, Knöpfle G, Gembruch U. Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human - Early clinical experience and potential. *Fetal Diagn Ther*. 2006;21(2):185-193.

Kollias SS, Goldstein RB, Cogen PH, Filly RA. Prenatally detected myelomeningoceles: sonographic accuracy in estimation of the spinal level. *Radiology*. 1992; 185:109-12.

Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet*. 2001; 98(2):168-75.

Kurup VP, Kelly T, Elms N, Kelly K, Jordan F. Cross-reactivity of food allergens in latex allergy. *Allergy Proc*. 1994; 15:211-216.

Larroque B, Kaminski M, Lelong N, d'Herbomez M, Dehaene P, Querleu D, Crépin G. Folate status during pregnancy: relationship with alcohol

consumption, other maternal risk factors and pregnancy outcome. Eur J Obstet Gyn Repr Biol. 1992; 43:19-27.

Lee W, Tinnakorn C, Romero R, Rosa W, McNie B, Johnson A, Treadwell M, Comstock C H. A diagnostic approach for the evaluation of spina bifida by three-dimensional ultrasonography. Ultrasound Med. 2002 Jun; 21 (6): 619-26.

Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Ultrasound in the first trimester of pregnancy. Radiol Clin North Am. 1990; 28: 19.

Loft AGR. Immunochemical determination of amniotic fluid acetylcholinesterase in the antenatal diagnosis of open neural tube defects. Dan Med Bull. 1995; 42 (1): 54-70.

Lorber J, Ward AM. Spina bifida- a vanishing nightmare? Arch Dis Child. 1985; 60: 1086-91.

Los FJ, Hagenaaars AM, Cohen-Overbeek TE, Quartero HW. Maternal serum markers in second-trimester oligohydramnios. Prenat Diagn. 1994; 14 (7): 565-8.

Lulla C, Hegde A, Shah J, Sheth J. Early antenatal diagnosis of spina bifida presenting with a “step” in the posterior contour of an 8-week embryo. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2007; 36(6):384-86.

Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, Hollenbach KA, Hickok DE, Nyberg DA, Benedetti TJ. Cesarean section before the onset of labour and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med*. 1991; 324: 662-6.

Mancini M C. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(6): 584-608.

Masini L, De Santis M, Noia G, Ciotti S, Cavalieri A F, Zannella M P, Di Rocco C, Caldarelli M, Tamburrini, Rendeli C, Caruso A. Outcome and long term follow-up in 154 cases of prenatally diagnosed spina bífida (SB). *Ultrassound Obstet Gynecol*. 2006; 28: 359-411.

Masini L, De Santis M, Noia G, Ciotti S, Cavalieri A F, Zannella M P, Di Rocco C, Caldarelli M, Tamburrini, Rendeli C, Caruso A. Prenatal findings outcome of open and closed spina bifida: analysis of 164 cases. *Ultrassound Obstet Gynecol*. 2007; 30: 456-546.

Margotto, P R. Defeitos no fechamento do tubo neural. In: Paulo R. Margotto. (Org.). Assistência ao recém-nascido de risco. Brasília: Pórfiro, 2002, v. 1000. 434 p.

Martin GR, Ruckman RN. Fetal echocardiography: a large clinical experience and follow-up. J Am Soc Echocardiogr. 1990; 3:4-8.

McDonnell R, Johnson Z, Doyle A, Sayers G. Determinants of folic acid knowledge and use among antenatal women. J Public Health Med. 1999; 21(2):145-9.

McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. Epidemiology. 1995; 6: 282-88.

Mc Ewing R, Pretorius DH, James HE, Daneshmand S. Prenatal assignation of lesion level in neural tube defects by using ultrasonography. J Neurosurg Pediatrics. 2005; 102: 248-51.

Mc Lone DG. Results of treatment of children born with a myelomeningocele. Clin Neurosurg. 1983; 30:407-412.

Melvin EC, George TM, Worley G, Franklin A, Mackey J, Viles K, Shah N, Drake CR, Enterline DS, McLone D, Nye J, Oakes WJ, McLaughlin C, Walker ML, Peterson P, Brei T, Buran C, Aben J, Ohm B, Bermans I,

Qumsiyeh M, Vance J,; Pericak-Vance MA, Speer MC. Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg*. 2000; 32:1-9.

Merritt CR. Physics of ultrasound. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau, eds. *Diagnostic Ultrasound*. St. Louis: Mosby; 1998. p 3-35.

Merz E, Bahlmann F, Weber G. Volume scanning in the evaluation of fetal malformations: A new dimension in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995; 5: 222-7.

Merz E, Brahman F, Weber G. Macchiella D. Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. *J Perinat Med*. 1995; 23: 213-22.

Morton M. Spina Bifida aperta: treatment by injection. *BMJ*. 1875; i: 381.

Moore KL, Persaud TVN. *The developing human: Clinically oriented embryology*. Ed 7. Philadelphia, 2003.

Murdy, C N. Congenital deformities and the Olmec Were-Jaguar Motif, *American Antiquity*. 1981; 46(4): 861-871.

Nazer J, Cifuentes L, Rodriguez M, Rojas M. Malformaciones del sistema nervioso central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo

Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Rev Med Chil. 2001; 129(10):1163-70.

Nazer J, López-Camelo J, Castilla EE. ECLAMC: estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. Rev Med Chil. 2001; 129(5):531-9.

Netter F H. Atlas de Anatomia Humana. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. Lancet. 1986; 2: 72-4.

Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr. 2000; 30(10):313-32.

Nugud A, Arbab M, Osman TM. Pattern of neural fusion defects in Sudan. Saudi Med J. 2003; 24:S54.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genética médica Thompson & Thompson. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 202-13.

Nyberg DA. Recommendations for obstetric sonography in the evaluation of the fetal cranium. Radiology. 1988; 167: 387.

Okumura M, Zugaib M. Ultra-Sonografia em Obstetrícia. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.211-12.

Park JP, McDermet MK, Doody AM, Marin-Padilla JM, Moeschler JB, Wurster-Hill DH. Familial t(11;13)(q21;q14) and the duplication 11q, 13q phenotype. Am J Genet. 1993; 45 (1): 46-8.

Pei LJ, Li Z, Li S, Hong SX, Ye RW, Chen X, et al. The epidemiology of neural tube defects in high-prevalence and low-prevalence areas of China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2003; 24(6):465-70.

Peralta CF, Bunduki V, Please JP, Figueiredo EG, Miguelez J, Zugaib M. Association between prenatal sonographic findings and post-natal outcomes in 30 cases isolated spina bifida aperta. Prenatal Diagnosis. 2003;23(4):311-314.

Peralta CF. Espinha bífida aberta isolada: relação entre os sinais ultrasonográficos fetais e a evolução neurológica pós-natal [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

Perry VL, Albright AL, Adelson PD. Operative nuances of myelomeningocele closure. Neurosurgery. 2002; 51(3):719-23.

Pierre-Kahn A. Spina bifida aperta: aspects cliniques, pronostic et prise en charge. *Medicine Foetale et Échographie en Gynécologie*. 1990; 2: 23-6.

Quinn TM, Adzick NS. Fetal surgery. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(1):143-57.

Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, 2007. Disponível em: http://www.sarah.br/paginas/doencas/po/p_03_espinha_bifida.htm

Richter B, Stegmann K, Roper B, Boddeker I, Ngo ET, Koch MC. Interaction of folate and homocysteine pathway genotypes evaluated in susceptibility to neural tube defects (NTD) in a German population. *J Hum Genet*. 2001; 46(3):105-9.

Rintoul N, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, Adrick NS. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002; 109:409-413.

Rittler M, López-Camelo J, Castilla EE. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70(1):13-9.

Rose NC, Mennuti MT. Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. *West J Med.* 1993; 159 (3): 312-7.

Robbin M, Filly RA, Fell S, Goldstein RB, Callen PW. Elevated levels of amniotic fluid alpha-fetoprotein: sonographic evaluation. *Radiology.* 1993; 188 (1): 165-9.

Rosner BA. *Fundamentals of biostatistics.* 4th ed. Belmont, CA: Duxbury Press; 1995. p.426.

Rubin A. *Handbook of congenital malformations.* Philadelphia: W. B. Saunders; 1967. p.114-117.

Sbragia L, Machado IN, Rojas CE, Zambelli H, Miranda ML, Bianchi MO. Fetal myelomeningocele and the potential in-utero repair: follow-up of 58 fetuses. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(2B):487-91.

SISA: Simple Interactive Statistical Analysis. 2008. Disponível em:
<http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/fishrhlp.htm>

Stupin J H, Henrich W, Korell M, von Weizsäcker K, Grimmer I, Michael T, Stover B, Dudenhausen J W. Long-Term follow-up of children with prenatally diagnosed neural tube defects (NTDs). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 359-411.

Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJ, Nicolaides KH. Presence de “lemon” sign in fetuses with spina bifida at the 10-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10:403-5.

Smith NC: Detection of the fetus at risk. *Eur J Clin Nutr.* 1992; 46 Suppl 1: S1-5.

Stegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ, Nijhuis JG, Thomas CMG, Borm GF, Eskes TK. Neural tube and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172 (5):1436-41.

Trowbridge A. Three cases of spina bifida successfully treated. *Boston Med Surg J.* 1828;1:753.

Van den Hof M, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evolution of the limon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:322-7.

Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health.* 1998; 88(11):1674-80.

Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology*. 1992; 42 (4 Suppl 5): 17-24.

Wilson RD, Hitchman D, Wittman BV. Clinical follow-up of prenatally diagnosed isolated ventriculomegaly, microcefaly and encephalocele. *Fetal Ther*. 1984; 4: 49-57.

Wolfe HM, Sokol RJ, Martier SM, Zador IE. Maternal obesity: a potential source of error in sonographic prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*. 1990; 76(3 Pt 1):339-42.

Yates JRW, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzman-Rodriguez R, White M, Clark BJ. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clinical Genetics*. 1987; 31: 279-87.

Zambelli HJL. Avaliação da evolução neurocirúrgica de crianças com diagnóstico intrauterino de mielomeningocele e elaboração de protocolo de cirurgia fetal para prevenção de hidrocefalia [Tese]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2006.

Zelop CM, Pretorius DH, Benacerraf BR. Fetal hemivertebrae. associated anomalies, significance and outcome. *Obstet Gynecol*. 1993; 81 (3): 412-6.