

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

LUANA SARMENTO NEVES DA ROCHA

**Correção cirúrgica de espinha bífida fetal pela técnica da mini-
histerotomia em um hospital universitário: resultados cirúrgicos,
obstétricos e pós-natais**

São Paulo
2023



LUANA SARMENTO NEVES DA ROCHA

Correção cirúrgica de espinha bífida fetal pela técnica da mini-histerotomia em um hospital universitário: resultados cirúrgicos, obstétricos e pós-natais

(Versão Corrigida)

(Versão original encontra-se disponível na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP)

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini
de Carvalho

(Versão corrigida de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Luana Sarmento Neves da
Correção cirúrgica de espinha bífida fetal pela
técnica da mini-histerotomia em um hospital
universitário : resultados cirúrgicos, obstétricos
e pós-natais / Luana Sarmento Neves da Rocha. -- São
Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Mário Henrique Burlacchini de
Carvalho.

Descritores: 1.Espinha bífida 2.Mielomeningocele
3.Disrafismo espinhal 4.Defeito do tubo neural
5.Cirurgia fetal 6.Cirurgia intrauterina

USP/FM/DBD-195/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho aos meus pais, Anna Regina e Paulo Henrique, pelo ensinamento passado desde quando eu era criança de que somente por meio da educação é possível crescer e alcançar resultados valorosos! Vosso esforço e sacrifício nesse sentido fizeram de mim e de meus irmãos pessoas que reconhecem o valor do estudo e do trabalho, e que estão constantemente em busca da evolução pessoal e profissional. Vocês são a nossa base e o nosso exemplo!

AGRADECIMENTOS

É preciso agradecer àqueles que me prestaram auxílio durante a execução deste trabalho, pois tal resultado não teria sido possível sem sua fundamental colaboração. Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, por sua disponibilidade, seu interesse e me guiar acertadamente em cada uma das muitas etapas deste processo. Não posso também deixar de agradecer à senhora Lucinda Cristina Pereira, secretária da pós-graduação da Clínica Obstétrica, por sua enorme boa vontade e seu desejo genuíno de ajudar a superar as burocracias inerentes à pesquisa e à pós-graduação. O trabalho desta senhora é imprescindível na jornada dos alunos e ela merece todo o reconhecimento devido! Aos meus colaboradores e amigos da Obstetrícia, com quem convivi por mais de três anos, que compartilharam comigo o dia a dia da coleta de dados e seguimento das pacientes do estudo, além, também, dos assistentes da Obstetrícia, que muito contribuíram para a execução da pesquisa, deixo o meu muito obrigada! É preciso, também, agradecer às gestantes e a suas famílias por terem aceitado participar do trabalho e pela confiança em nós depositada acerca da sua própria saúde e da saúde daquelas pessoas que lhes são mais valiosas, os seus filhos. Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, deixo o meu sincero agradecimento pela especialista em Medicina Fetal que me formei, pela melhor ginecologista e obstetra que me tornei ao me aperfeiçoar e pela médica mais preparada que me construí. Esta casa é o berço da melhor Medicina pública que se pratica neste país, e tenho muito orgulho de ter feito aí parte tão importante da minha formação. Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus pais, Anna Regina Sarmiento Rocha e Paulo Henrique Nunes Neves da Rocha, pelo incentivo e pela crença incondicional em mim; e ao meu marido e companheiro de vida, Gustavo Luiz Behrens Pinto, pelo exemplo de esforço e dedicação necessários à carreira acadêmica, bem como, pelo apoio e pelas palavras revigorantes nos momentos mais difíceis.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Rocha LSN. *Correção cirúrgica de espinha bífida fetal pela técnica da mini-histerotomia em um hospital universitário: resultados cirúrgicos, obstétricos e pós-natais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A espinha bífida aberta (EBA) é a malformação mais comum do Sistema Nervoso Central, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. A cirurgia intrauterina é, hoje, o tratamento de eleição, apesar do risco de complicações associadas. Os objetivos primários do estudo foram relatar a ocorrência de complicações maternas e fetais e a incidência de derivação ventriculoperitoneal (DVP) até 12 meses na população submetida à cirurgia intrauterina para tratamento de EBA por meio da técnica da mini-histerotomia em um hospital universitário brasileiro. Os objetivos secundários envolveram a identificação de fatores de risco para as complicações mais frequentes e os fatores associados à colocação do *shunt*. **MÉTODOS:** Trinta e nove pacientes foram submetidas à correção cirúrgica de EBA por meio da técnica da mini-histerotomia, entre outubro de 2015 e agosto de 2019. A regressão logística foi usada para estimar a razão de chances (*OR*) dos fatores associados às complicações mais frequentes, bem como, para estimar a *OR* dos fatores associados à DVP até 12 meses. **RESULTADOS:** As idades gestacionais médias na cirurgia e no parto foram de $24,88 \pm 1,16$ semanas e $33,23 \pm 3,68$ semanas, respectivamente. Parto prematuro ocorreu em 30 pacientes (76,9%); RPMO, em 18 pacientes (46,2%). Houve 13 casos de corioamnionite (33,3%), sendo este o único fator associado à ocorrência de RPMO abaixo de 34 semanas e parto prematuro abaixo de 34 semanas ($p < 0,001$, *OR* 18,33 [3,44 – 97,7] e $p = 0,012$, *OR* 7,50 [1,38 – 40,88], respectivamente). A taxa de DVP até 12 meses foi de 34,2%, sendo encontrados como fatores associados por meio da análise multivariada a medida do ventrículo lateral antes da cirurgia (≥ 15 mm *versus* < 12 mm; $p = 0,046$; *OR*, 1,35 [1,01 – 1,82]) e o nível da lesão ($>L2$ *versus* $\leq L3$; $p = 0,004$; *OR*, 39,52 [3,25 – 480,69]). Vinte e oito mães (71,8%) e 31 fetos (79,5%) apresentaram, pelo menos, uma complicação, de diferentes gravidades. Não houve nenhuma morte materna. **CONCLUSÃO:** Foram apresentados os resultados cirúrgicos, obstétricos e pós-natais dos primeiros 39 casos de cirurgia intrauterina para correção de EBA por meio da técnica da mini-histerotomia em um hospital público terciário no Brasil, sendo confirmada sua factibilidade neste tipo de ambiente hospitalar. As complicações mais frequentes foram parto prematuro, RPMO e corioamnionite, esta última atuando como fator de risco para os dois primeiros eventos. A frequência de DVP até 12 meses também foi determinada e os fatores de risco para sua ocorrência foram ventrículos laterais maiores antes da cirurgia e níveis mais altos da lesão vertebral.

Descritores: Espinha bífida; Mielomeningocele; Disrafismo espinhal; Defeito do tubo neural; Cirurgia fetal; Cirurgia intrauterina.

ABSTRACT

Rocha LSN. *Prenatal repair of spina bifida through the mini-hysterotomy technique at a university hospital: surgery, pregnancy and postnatal outcomes* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

INTRODUCTION: Open spina bifida (OSB) is the most common malformation of the central nervous system with great impact in patients' quality of life. Prenatal surgery is the current standard treatment despite associated risks of fetal and maternal complications. Primary goals were to report maternal and fetal complications related to the procedure as well as the occurrence of ventriculoperitoneal shunting (VPS) at 12 months of age in the population submitted to *in utero* repair of OSB through a mini-hysterotomy in a university hospital that is part of the public health system in Brazil. Secondary goals were to identify risk factors associated with the most common complications and with VPS at 12 months. **METHODS:** Thirty-nine patients were submitted to prenatal repair of OSB through the mini-hysterotomy technique between October 2015 and August 2019. Logistic regression was used to estimate the Odds-ratio (OR) of factors associated to the most frequent complications as well as to estimate risk factors associated with shunting at 12 months. **RESULTS:** Mean gestational age at surgery and at birth were 24.88 ± 1.16 weeks and 33.23 ± 3.68 weeks, respectively. Preterm birth (PTB) occurred in 30 patients (76.9%); premature rupture of membranes (PROM) was seen in 18 patients (46.2%). There were 13 cases of chorioamnionitis (33.3%). The only factor associated with PROM < 34 weeks and PTB < 34 weeks was chorioamnionitis ($p < 0.001$, OR 18.33 [3.44 – 97.7] and $p = 0.012$, OR 7.50 [1.38 – 40.88], respectively). There was a 34.2% rate of VPS at 12 months. Through multivariate analysis, the associated risk factors were larger ventricle size before surgery (≥ 15 mm versus < 12 mm; $p = 0.046$; OR, 1.35 [1.01 – 1.82]) and higher lesion level ($>L2$ versus $\leq L3$; $p = 0.004$; OR, 39.52 [3.25 – 480.69]). A total of 28 mothers (71.8%) and 31 fetuses (79.5%) presented at least one minor to major complication. There were no cases of maternal death. **CONCLUSION:** Surgery, obstetric and postnatal results of the first 39 cases of *in utero* repair of OSB through the mini-hysterotomy technique in a public tertiary hospital in Brazil were presented, confirming its feasibility in this type of hospital setting. Most frequent complications were PTB, PROM and chorioamnionitis. The only risk factor for PTB and PROM was chorioamnionitis. The rate of VPS at 12 months was determined, as well as its risk factors, which were larger lateral ventricles before surgery and higher vertebral lesion level.

Descriptors: Spina bifida; Myelomeningocele; Spinal dysraphism; Neural tube defect; Fetal surgery; Prenatal surgery.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Passos da correção cirúrgica de espinha bífida fetal por meio da técnica da mini-histerotomia – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019..... 36
- Figura 2** - Recrutamento das pacientes para correção cirúrgica de espinha bífida fetal – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais da população submetida à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019.....	46
Tabela 2 -	Características cirúrgicas e desfechos gerais da população submetida à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019	47
Tabela 3 -	Complicações maternas em pacientes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019.....	49
Tabela 4 -	Complicações fetais em pacientes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019.....	50
Tabela 5 -	Fatores de risco para parto prematuro abaixo de 34 semanas em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019	52
Tabela 6 -	Fatores de risco para RPMO abaixo de 34 semanas em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019	53
Tabela 7 -	Fatores de risco para DVP até 12 meses em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 38) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019	55
Tabela 8 -	Análise multivariada entre fatores de risco pré-natais e DVP até 12 meses em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 38) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019	56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPM	Batimentos por Minuto
DP	Desvio Padrão
DPP	Descolamento Prematuro de Placenta
DTN	Defeito do Tubo Neural
DVP	Derivação Ventriculoperitoneal
EBA	Espinha Bífida Aberta
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
ILA	Índice de Líquido Amniótico
IMC	Índice de Massa Corpórea
MBV	Maior Bolsão Vertical
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min.	Minutos
MMC	Mielomeningocele
MOMS	<i>Management of Myelomeningocele Study</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds-ratio</i>
RPMO	Rotura Prematura de Membranas Ovulares
RPPMO	Rotura Prematura Pré-termo de Membranas Ovulares
SCA	Separação Corioamniótica
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TVC	Trombose Venosa Central
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
χ^2	Qui-quadrado
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
\pm	Mais ou menos
\leq	Menor ou igual que
\geq	Maior ou igual que
°	Grau
cm	Centímetro
g	Gramma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
mg	Miligrama
mg/dia	Miligrama por dia
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
N	Número

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS	18
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1	EMBRIOLOGIA	20
3.2	FORMAS CLÍNICAS E TERMINOLOGIA	20
3.3	ETIOLOGIA	21
3.4	CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS	22
3.5	CIRURGIA FETAL	23
3.6	ESTUDOS EM ANIMAIS	23
3.7	ESTUDOS POST-MORTEM	25
3.8	ESTUDOS EM HUMANOS	25
3.9	<i>MANAGEMENT OF MYELOMENINGOCELE STUDY (MOMS)</i>	26
3.10	ESTUDOS PÓS-MOMS	27
3.11	CORREÇÃO CIRÚRGICA DE ESPINHA BÍFIDA FETAL POR FETOSCOPIA	30
4	MÉTODOS	33
4.1	TIPO DE ESTUDO	33
4.2	ÉTICA NA PESQUISA	33
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	33
4.4	PROTOCOLO ASSISTENCIAL	34
4.5	OBTENÇÃO E REGISTRO DOS DADOS	37
4.6	VARIÁVEIS AVALIADAS	38
4.7	CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES MATERNAS E FETAIS	42
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
5	RESULTADOS	45
5.1	PACIENTES DO ESTUDO	45
5.2	CARACTERÍSTICAS POPULACIONAIS	46
5.3	DADOS CIRÚRGICOS E DESFECHOS GERAIS	46
5.4	PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES	48
5.4.1	Complicações maternas	48

5.4.2 Complicações fetais	49
5.4.3 Fatores associados com parto prematuro abaixo de 34 semanas e RPMO abaixo de 34 semanas	51
5.5 DVP ATÉ 12 MESES	54
5.5.1 Fatores de risco para DVP até 12 meses	54
6 DISCUSSÃO	58
6.1 ESCOLHA DA TÉCNICA CIRÚRGICA E OUTRAS QUESTÕES PRÁTICAS	58
6.2 OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES	58
6.2.1 Associação entre a IG na cirurgia e ocorrência de RPMO	59
6.2.2 Complicações maternas	60
6.2.3 Deiscência na cicatriz de cesárea	60
6.2.4 Separação corioamniótica (SCA)	61
6.2.5 Complicações fetais	61
6.3 ASPECTOS TÉCNICOS	62
6.3.1 Curva de aprendizado	62
6.3.2 Duração da cirurgia	63
6.3.3 Tipo da lesão	63
6.4 ASPECTOS RELACIONADOS À DVP	64
7 CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	69
ANEXOS	80
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	80
ANEXO B – 1º ARTIGO PUBLICADO (PRIMEIRA PÁGINA)	83
ANEXO C – 2º ARTIGO PUBLICADO (RESUMO EM INGLÊS)	84

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A espinha bífida aberta (EBA) é a malformação mais comum do Sistema Nervoso Central (SNC)¹. Pertence ao grupo dos defeitos do tubo neural (DTN), também denominada como disrafismo espinhal², sendo a mielomeningocele (MMC) sua forma mais frequente. Decorre de falhas no fechamento do tubo neural que ocorrem por volta da 4ª semana após a concepção³⁻⁵. Tem padrão de herança multifatorial, sendo causado pela combinação de fatores genéticos e ambientais⁶.

A prevalência dos DTN apresenta grande variação entre diferentes regiões geográficas, com prevalência global média estimada em 1 caso a cada 1000 nascimentos^{6,7}. No Brasil, onde os dados sobre a prevalência da doença são escassos, alguns estudos apontam para taxas que variam entre 0,83-1,87 para cada 1000 nascimentos⁸. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2003, o Brasil era o 4º país com a maior incidência de espinha bífida entre os 41 países estudados, com taxa de 1,14 para cada 1000 nascidos vivos⁹.

É uma condição clínica grave, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, principalmente devido à dependência funcional dos portadores da doença^{10,11}. As principais manifestações da EBA incluem condições como a malformação de Arnold-Chiari tipo II e suas consequências, hidrocefalia, distúrbios motores, disfunções urinárias e intestinais, além de deformidades ortopédicas¹².

Até o final da década de 1990, o tratamento para EBA consistia na correção cirúrgica do defeito, sendo realizada logo após o nascimento¹³. Os principais objetivos da cirurgia pós-natal eram preservar o tecido viável, reconstituir a anatomia e prevenir infecções, uma vez que havia o entendimento de que os déficits neurológicos presentes ao nascimento eram permanentes e irreversíveis em sua maioria¹⁴.

Uma série de estudos experimentais realizados entre os anos 1980 e 2000 levou à formulação e ao estabelecimento de uma teoria que ficou conhecida como “*two-hit*” hypothesis, ou teoria dos dois danos em uma tradução livre¹⁵⁻¹⁷. Segundo essa teoria, o primeiro dano seria o próprio defeito congênito, ou seja, a neurulação deficitária da medula espinhal e a ausência de cobertura medular pelos componentes musculoesqueléticos e cutâneos^{18,19}. A segunda etapa do dano consistiria nos traumas mecânicos, químicos e hidrodinâmicos causados às estruturas nervosas diretamente expostas ao ambiente intrauterino, o que ocasionaria dano neurológico progressivo²⁰.

Após os estudos iniciais acima mencionados, e, a partir da formulação da “*two-hit hypothesis*”, passou-se a acreditar que a segunda etapa do dano poderia ser minimizada com a correção cirúrgica das lesões durante a vida fetal, por volta da metade da gestação. Com a cobertura do defeito, os danos adicionais à medula cessariam e os déficits neurológicos ao nascimento seriam reduzidos¹⁵⁻¹⁷. Assim, ao longo dos anos 1990, após estudos em modelos animais evidenciarem resultados promissores da cirurgia intrauterina para correção de lesões semelhantes à EBA humana, centros especializados em cirurgia fetal nos Estados Unidos da América (EUA) iniciaram estudos em humanos com o objetivo de comprovar a factibilidade, segurança e eficácia deste tratamento²¹⁻²⁴.

Nesse contexto, foi realizado o trabalho MOMS, *Management of Myelomeningocele Study*²⁵, estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, que comparou os desfechos da cirurgia fetal a céu aberto com o tratamento clássico pós-natal. Foi publicado em 2011, sendo seus principais achados a redução na derivação ventriculoperitoneal (DVP) até 12 meses (42%), maior frequência de deambulação independente aos 30 meses (42%), maior proporção de reversão da herniação de estruturas da fossa posterior (36%) e nível funcional dois ou mais níveis acima do esperado pelo nível anatômico (32%). Apesar dos benefícios às crianças operadas, o mesmo estudo também demonstrou uma série de complicações maternas, fetais e neonatais, como edema pulmonar materno pós-operatório (6%), separação corioamniótica (SCA) (26%), oligoâmnio (21%), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) (46%), parto prematuro (79%), sangramento materno com necessidade de transfusão de sangue (7%), deiscência da cicatriz uterina (10%) e síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (21%)²⁵.

Após a divulgação dos resultados desse estudo, muitos centros de Medicina Fetal ao redor do mundo^{26,27} e no Brasil^{28,29} adotaram a cirurgia intrauterina de EBA fetal a céu aberto como tratamento de escolha, pois, apesar da existência de complicações associadas, os benefícios às crianças submetidas ao procedimento mostraram-se indiscutíveis. Nesse contexto, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), hospital universitário integrado ao sistema público de saúde, que conta com uma equipe de cirurgia fetal, iniciou a realização da cirurgia intrauterina de MMC fetal em 2015.

É muito importante para a comunidade médica e para a população brasileira que procedimento de tamanha relevância seja realizado por um hospital público universitário, aplicando e difundindo conhecimento, além de contribuir diretamente para a assistência em saúde da população. O fato de o tratamento ser realizado em um hospital universitário com custos financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é capaz de eliminar alguns vieses de

seleção e publicação que podem estar presentes em outros trabalhos com financiamento privado. As características específicas da população assistida, predominantemente carente, também podem evidenciar complicações não previstas em outros centros.

A EBA é uma doença com alta prevalência entre as malformações congênitas no Brasil, ocasionando sequelas que afetam, de forma significativa, a vida dos pacientes e de seus familiares. É importante garantir que a população tenha acesso ao tratamento mais eficiente, no entanto, é preciso levar em consideração todos os riscos envolvidos e buscar estratégias para minimizá-los, otimizando os resultados cirúrgicos. Assim, o propósito desse trabalho é conhecer e reportar os achados cirúrgicos e perinatais da cirurgia fetal para correção de EBA por meio da técnica da mini-histerotomia em um hospital público terciário no Brasil, compará-los com os de outros centros de excelência, bem como descrever fatores que possam estar associados com o aumento na morbidade cirúrgica das gestantes e dos fetos submetidos ao procedimento.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

São objetivos primários:

- a) determinar a incidência de complicações maternas e fetais associadas à cirurgia intrauterina de MMC pela técnica da mini-histerotomia.
- b) definir a incidência de DVP até 12 meses de vida na população estudada.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

São objetivos secundários:

- a) identificar fatores de risco para as complicações mais frequentes;
- b) identificar fatores associados à ocorrência de DVP até 12 meses.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 EMBRIOLOGIA

A formação do tubo neural em humanos ocorre em duas fases distintas: a primária, que consiste no seu fechamento, e a secundária, que consiste na canalização⁶. O fechamento se dá de maneira simultânea em diferentes pontos do tubo neural³⁰, ocorrendo nos sentidos cranial e caudal ao mesmo tempo^{5,6,14}. Existe pequena divergência entre diferentes autores sobre o momento exato em que ocorre cada etapa desse processo. Segundo Copp et al., a neurulação primária se inicia no 22º dia pós-fertilização, o fechamento da porção cranial se completa no 24º dia e o fechamento da porção caudal é finalizado no 26º dia pós-fertilização⁶. Já segundo Shaer et al., o processo se inicia no 19º dia, o fechamento do neuroporo anterior se dá no 25º dia e o do neuroporo posterior, no 28º dia pós-fertilização⁵.

Os defeitos de fechamento da porção cranial do tubo neural que ocorrem durante o período de neurulação primária dão origem a malformações, como a anencefalia e a encefalocele, enquanto os defeitos de fechamento da porção caudal do tubo neural resultam na EBA^{5,14}. No caso da espinha bífida fechada, em que as lesões são recobertas por pele, os defeitos ocorrem depois desse período (pós-neurulação ou canalização)¹⁴.

3.2 FORMAS CLÍNICAS E TERMINOLOGIA

A classificação dos diferentes tipos de DTN não é simples, por vezes, sendo confusa e contraditória. De forma geral, eles podem ser divididos em abertos, com exposição do tecido neural e perda liquórica, ou fechados, quando são recobertos por pele e não há exposição de estruturas neurais nem perda de liquor².

Os defeitos abertos do tubo neural que acometem a coluna, também denominados de espinha bífida aberta, ou, ainda, disrafismo espinhal aberto, incluem, principalmente, a MMC e a mielosquise (ou mielocèle), e, menos comumente, hemimielocèle e hemimielomeningocèle³¹. Na MMC, tanto a medula espinhal como as meninges projetam-se além do canal medular por meio do defeito ósseo na coluna. No caso da mielosquise, apenas o componente medular exterioriza-se pela lesão, sem a aparência cística das meninges, resultando em uma lesão plana². Como as consequências clínicas da MMC e da mielosquise são muito semelhantes, elas são comumente denominadas de MMC indiscriminadamente, e, assim, serão citadas daqui em diante (exceto quando for importante diferenciar as duas formas).

Já os DTN que são recobertos por pele apresentam uma variedade maior de lesões que, em geral, têm menos repercussão clínica². Alguns de seus principais representantes incluem a meningocele, lipomeningocele e lipomielomeningocele³¹. Existe ainda a espinha bífida oculta, forma de disrafismo espinhal em que há apenas defeito vertebral ao nível da 1ª e 2ª vértebras sacrais, sendo recoberta por pele, em geral, assintomática, e permanecendo, frequentemente, indetectada^{6,12}.

3.3 ETIOLOGIA

Os DTN têm herança multifatorial, sendo causados pela combinação de fatores genéticos e ambientais⁶. Sua prevalência é maior em regiões com piores condições socioeconômicas³²; em pacientes que fazem uso de anticonvulsivantes, como ácido valproico³³, varfarina e ácido retinoico³⁴; e em pacientes diabéticas ou obesas³⁵⁻³⁷. Hipertermia materna durante as fases iniciais do desenvolvimento embrionário também parece aumentar o risco de ocorrência de espinha bífida³⁸. Há, ainda, reconhecimento de que o risco é maior em pacientes que tiveram um ou mais filhos acometidos pela doença^{14,34,39,40}.

No entanto, apesar de a maior parte dos casos de EBA ser esporádica³¹, cerca de 2-16% estão associados a defeitos cromossômicos ou gênicos^{5,6,41,42}. Entre os defeitos cromossômicos mais comuns estão as trissomias dos cromossomos 18 e 13 e as triploidias⁴⁰⁻⁴⁴.

A deficiência de ácido fólico durante o período embrionário também tem papel significativo na ocorrência dos defeitos abertos do tubo neural^{45,46}, o que se acredita estar relacionado ao papel do folato em regular vias importantes para o metabolismo celular, como a síntese de ácido nucleico e reações de metilação^{12,39,47}. O conhecimento da associação entre a deficiência de ácido fólico e os DTN levou diversos países a implementarem políticas públicas de enriquecimento de alimentos com ácido fólico, com estudos posteriores evidenciando redução na prevalência da doença^{48,49}. No Brasil, em 2002, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou que fosse feita a fortificação de farinhas de trigo e milho com ácido fólico, o que deveria ser implementado em até 18 meses⁵⁰. Desde então, diferentes estudos têm identificado menor prevalência de DTN no país, com taxas até 39% menores em comparação a períodos pré-fortificação^{51,52}.

3.4 CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

A malformação de Arnold-Chiari tipo II ocorre em mais de 75% dos pacientes com MMC¹, sendo considerada virtualmente presente em todos os casos⁵³. Consiste em uma fossa posterior pequena, com herniação das tonsilas cerebelares por meio do forame magno, compressão do tronco cerebral e obliteração da cisterna magna⁵⁴. A fisiopatologia se dá pela perda contínua de liquor por meio da lesão, o que promove perda da pressão hidrostática^{54,55}. As manifestações clínicas típicas do Chiari II incluem disfunções cerebelares (como distúrbios da coordenação motora), do centro respiratório medular (como apneia) e dos nervos cranianos (como dificuldade para engolir)⁵⁴.

Cerca de 80-90% dos indivíduos com MMC apresentam hidrocefalia significativa¹, o que se acredita ocorrer, primariamente, por obstrução ao fluxo normal de liquor ao nível do 4º ventrículo pelas estruturas comprimidas na fossa posterior⁵⁴. A maior parte desses pacientes necessitará de procedimentos para drenagem do liquor, como a DVP. Complicações desses dispositivos, como infecção e obstrução, são responsáveis por aumento nas taxas de morbidade e mortalidade durante a infância e adolescência^{56,57}.

A protrusão das estruturas neurológicas pelo defeito vertebral é responsável pela ocorrência de déficits motores e sensitivos, que podem ter graus variados. A dependência à cadeira de rodas correlaciona-se com o nível da lesão: 90% dos pacientes com lesão torácica são dependentes de cadeira de rodas, enquanto apenas 17% daqueles com lesão sacral o são⁵⁸. Alterações ortopédicas são frequentes, como desvios da coluna (escoliose e cifose) e pé torto congênito¹.

Também fazem parte das comorbidades dos portadores de MMC as disfunções urinária e fecal, devido à lesão das raízes dos nervos sacrais. Além da questão social relacionada à incontinência urinária, que pode ser parcialmente resolvida pelo cateterismo intermitente, existe um risco para perda progressiva da função renal devido ao refluxo vésico-ureteral e infecções urinárias de repetição^{1,59,60}. A disfunção intestinal pode apresentar-se como incontinência fecal ou constipação crônica⁶¹.

Há grande variação do desenvolvimento neurocognitivo em indivíduos com MMC por influência de fatores ambientais, psicossociais e socioeconômicos⁶², mas sabe-se que algumas áreas específicas do neurodesenvolvimento são mais afetadas nesses pacientes^{10,63}. A presença de hidrocefalia e de complicações relacionadas às derivações ventriculares parece ser um grande fator relacionado a maior prejuízo neurocognitivo, com piores performances global e específica (memória, linguagem, atenção e função executiva)⁶⁴.

3.5 CIRURGIA FETAL

As cirurgias fetais são, hoje, uma realidade em muitos centros especializados em todo o mundo, tendo sido inseridas no meio médico há cerca de 50 anos⁶⁵. Na maior parte das vezes, devido aos riscos significativos inerentes às intervenções pré-natais, os procedimentos cirúrgicos intrauterinos são indicados em casos de patologias graves, com alto risco de morte ou prognóstico muito reservado⁶⁶, e seguindo os critérios de Harrison para cirurgia fetal: 1) diagnóstico acurado; 2) história natural da doença e prognóstico estabelecidos; 3) ausência de tratamento pós-natal efetivo; 4) modelos animais evidenciando benefícios da cirurgia intrauterina; 5) intervenções feitas em centros especializados, com aprovação dos comitês de ética institucionais e com o consentimento da mãe ou de ambos os pais⁶⁷.

Até o final dos anos 1990, o tratamento para a MMC consistia na realização de cirurgia para o fechamento da lesão logo após o nascimento e cuidados de suporte por toda a vida¹³. Uma série de estudos observacionais e experimentais em animais e em humanos, realizados ao longo de quase três décadas (1984-2011), resultaram em evidência robusta de que o tratamento intrauterino de MMC trazia benefícios, modificando a evolução da doença e reduzindo os danos causados. Apesar de a MMC não ser considerada uma patologia letal quando isolada, a grande morbidade que acarreta aliada ao acúmulo de evidência acima mencionado foram suficientes para que a cirurgia intrauterina pudesse ser estabelecida como terapia padrão, mesmo considerando os riscos envolvidos e inerentes aos procedimentos cirúrgicos fetais.

3.6 ESTUDOS EM ANIMAIS

Os primeiros estudos experimentais para correção intrauterina da MMC foram realizados em macacos⁶⁸, ratos¹⁵ e porcos⁶⁹. Nos três estudos, de maneira geral, os autores provocaram cirurgicamente a ocorrência de lesões semelhantes aos disrafismos espinhais humanos nos animais, realizando sua cobertura imediata em uma parte deles, enquanto o restante permanecia com as lesões expostas. Os resultados dos três estudos foram muito semelhantes, evidenciando déficit neurológico similar ao da MMC humana naqueles animais em que o defeito havia sido deixado descoberto, enquanto o outro grupo não apresentava déficits neurológicos (ou os tinha em menor severidade). Tais resultados mostraram, pela primeira vez, que a cirurgia intrauterina poderia modificar a evolução natural dos disrafismos espinhais abertos.

No modelo experimental em ratos de 1990 acima citado¹⁵, Heffez e colaboradores propuseram a teoria dos dois danos (*“two-hit” hypothesis*) para explicar os danos neurológicos em crianças com disrafismo espinhal aberto: displasia medular congênita primária complicada por danos secundários ocorridos no ambiente intrauterino. Até então, acreditava-se que as sequelas neurológicas decorrentes da MMC eram diretamente causadas pela displasia medular embriológica. A nova hipótese levantada pelos autores do estudo sugeria que danos medulares adquiridos durante a gestação complicavam a lesão original, resultando nos déficits conhecidos, danos esses que, aparentemente, poderiam ser reduzidos pelo tratamento intrauterino. Surgiam também, naquele momento, outras evidências para dar suporte à *“two-hit” hypothesis*, como estudos ultrassonográficos demonstrando a presença de movimentos normais nos membros inferiores de fetos com MMC até cerca de 17 semanas, que desapareciam ou se mostravam anormais após esse período^{70,71}, e os chamados experimentos da natureza, em que se observavam casos de disrafismos espinhais fechados, portanto recobertos por pele, como a lipomielomeningocele, apresentando déficits neurológicos muito mais leves em comparação aos déficits encontrados em casos de defeitos abertos⁷².

Após a publicação desses modelos experimentais iniciais, Meuli e colaboradores desenvolveram um modelo experimental em um mamífero maior e com tempo de gestação mais prolongado, que melhor se comparava à espinha bífida em humanos: o modelo em ovelhas^{16,17,73}. De maneira geral, neste modelo, o defeito era criado na metade da gestação (75º dia), sendo corrigido em parte dos animais em uma segunda cirurgia, no 100º dia da gravidez, e deixado sem correção no restante dos animais até o momento do parto. Os três artigos publicados com este modelo evidenciaram que os grupos de ovelhas cujas lesões haviam sido deixadas sem correção apresentavam incontinência urinária e fecal, paraplegia flácida e perda da sensibilidade nos membros posteriores após o nascimento. Em contrapartida, as ovelhas cujas lesões haviam sido corrigidas posteriormente à sua criação apresentavam algum grau de atraso neurológico e fraqueza nos membros posteriores, porém eram capazes de ficar em posição de quatro apoios, andar e subir escadas, funções que o primeiro grupo de ovelhas não era capaz de executar. A principal conclusão dos autores foi a de que os desfechos neurológicos dos fetos submetidos à correção intrauterina do defeito eram significativamente melhores do que os não reparados, sugerindo que a cirurgia fetal em humanos poderia também reduzir o dano e resgatar função neurológica ao nascimento.

3.7 ESTUDOS POST-MORTEM

Estudos *post-mortem* de fetos com MMC ajudaram a melhor entender as lesões sob o aspecto histopatológico^{74,75}. Estas gestações haviam sido interrompidas de maneira eletiva por opção da gestante. O primeiro desses estudos, publicado em 1996 por Hutchins e colaboradores⁷⁴, incluiu oito fetos entre 19 e 25 semanas. Seus principais achados foram a descrição da lesão (defeito ósseo vertebral com abertura das camadas que recobrem a medula, deixando-a exposta) e a descrição de diferentes graus de dano à medula, com perda completa do tecido nervoso no centro da lesão em alguns casos. Um segundo estudo realizado com 10 fetos, publicado em 1997 por Meuli e colaboradores⁷⁵, encontrou resultados semelhantes. Os autores concluíram que, apesar de haver um defeito congênito, o principal dano medular parecia advir da destruição traumática durante a gestação e o parto.

3.8 ESTUDOS EM HUMANOS

Em 1997, foi publicado o primeiro relato de cobertura de MMC em fetos humanos por Bruner, Tulipan e colaboradores²¹. Quatro fetos com idades gestacionais entre 22 e 24 semanas foram submetidos à cobertura do defeito por retalho de pele realizada por meio de endoscopia. Houve dois óbitos fetais e os dois bebês sobreviventes não mostraram melhora nos déficits neurológicos, o que levou os autores a abandonarem a técnica endoscópica enquanto novos refinamentos não fossem desenvolvidos. No início de 1998, Bruner e Tulipan publicaram estudo de correção de MMC por laparotomia e histerotomia em três fetos, comprovando a factibilidade do procedimento, sem grandes riscos aparentes às mães e aos fetos⁷⁶. Logo em seguida, ainda em 1998, o grupo dos mesmos autores publicou um novo estudo evidenciando ausência de herniação das estruturas da fossa posterior nos quatro fetos submetidos à cirurgia intrauterina²³. Tal trabalho também sugeriu a possibilidade de redução da hidrocefalia e da necessidade de DVP nos fetos submetidos ao tratamento intrauterino uma vez que apenas dois dos quatro bebês operados precisaram do *shunt*. No mesmo ano de 1998, Adzick e colaboradores publicaram o primeiro caso de cirurgia fetal para espinha bífida do *Children's Hospital* da Filadélfia²². O procedimento também foi realizado pela via aberta e o recém-nascido demonstrou ausência de hidrocefalia e da malformação de Chiari tipo II, sem déficits neurológicos aparentes até os 6 meses de vida, apesar de apresentar uma lesão alta, ao nível da 11ª vértebra torácica, que costuma resultar em sequelas motores importantes.

A partir daí, sucessivos estudos em humanos foram sendo publicados nos EUA: Sutton e colaboradores apresentaram os primeiros 10 casos da cirurgia fetal no *Children's Hospital* da Filadélfia evidenciando redução da herniação do cérebro posterior⁷⁷; Bruner e colaboradores mostraram redução da herniação do cérebro posterior e da hidrocefalia nos primeiros 29 casos da cirurgia aberta na universidade de Vanderbilt, em Nashville, no estado do Tennessee⁷⁸; os primeiros 50 casos operados na Filadélfia foram publicados por Johnson e colaboradores, com resultados apontando para a redução da DVP, parada ou redução da progressão da ventriculomegalia, resolução da herniação do cérebro posterior e melhora do nível motor²⁴. Em 2003, com uma casuística significativa de 178 pacientes, o grupo da universidade de Vanderbilt publicou trabalho mostrando fatores preditores para a necessidade de DVP em fetos submetidos à cirurgia intrauterina de espinha bífida⁷⁹. Neste trabalho, os fetos com tamanho ventricular < 14 mm e idade gestacional (IG) ≤ 25 semanas no momento da cirurgia e com nível da lesão em L4 ou abaixo apresentavam menos chance de requerer uma DVP após o nascimento, mostrando um grupo de candidatos de “melhor prognóstico”.

3.9 MANAGEMENT OF MYELOMENINGOCELE STUDY (MOMS)

Apesar de os benefícios da cirurgia fetal mostrarem-se cada vez mais consistentes, os trabalhos acima citados também relatavam importantes riscos maternos e fetais advindos do procedimento, como oligoâmnio, RPMO, parto prematuro e deiscência da cicatriz uterina^{77,78}. Além disso, os resultados clínicos desses estudos eram comparados a coortes previamente publicadas, incorrendo no risco de vieses. Ainda, seguimento neurológico mais prolongado era necessário para concluir sobre os efeitos da cirurgia intrauterina em longo prazo. Dessa forma, foi desenhado um estudo multicêntrico prospectivo e randomizado comparando a cirurgia fetal à cirurgia após o nascimento, que ficou conhecido como *Management of Myelomeningocele Study (MOMS)*²⁵. Tal estudo foi patrocinado pelo *National Institutes of Health – NIH* – dos EUA e teve a participação de três centros de cirurgia fetal: o *Children's Hospital* da Filadélfia, a Universidade de Vanderbilt no Tennessee e a Universidade da Califórnia. Antes do início do estudo, todos os outros centros de cirurgia fetal no país concordaram em não realizar a cirurgia fetal até que o trabalho fosse concluído.

O estudo teve início em 2003, com o objetivo de recrutar 200 pacientes, 100 em cada grupo. Havia dois objetivos primários: 1) combinação de morte fetal/neonatal ou a necessidade de DVP até 12 meses de vida; 2) avaliação do desenvolvimento mental e função motora aos 30 meses de vida. Desfechos secundários também seriam avaliados, como complicações cirúrgicas

e gestacionais, além de morbidade e mortalidade neonatais. As pacientes do grupo de cirurgia fetal foram operadas com idades gestacionais entre 19 e 25 6/7 semanas. Este trabalho foi interrompido precocemente em 2010, após o recrutamento de 183 pacientes, devido à superioridade da cirurgia fetal em comparação à cirurgia após o nascimento em relação aos desfechos avaliados. Seus principais resultados mostraram redução da DVP até 12 meses (40% *versus* 82%, $p < 0,001$), maior frequência de crianças deambulando independentemente aos 30 meses (42% *versus* 21%, $p < 0,001$), maior frequência de reversão da herniação do rombocéfalo (36% *versus* 4%, $p < 0,001$) e nível funcional dois ou mais níveis melhor do que o esperado segundo o nível anatômico nos pacientes submetidos à cirurgia fetal em comparação à cirurgia pós-natal (32% *versus* 12%, $p = 0,005$)²⁵.

Apesar dos benefícios indiscutíveis do tratamento fetal, também foram observadas importantes complicações maternas e fetais/neonatais. As mais frequentes incluíram edema pulmonar materno após a cirurgia (6% *versus* 0%, $p = 0,03$), SCA (26% *versus* 0%, $p < 0,001$), oligoâmnio (21% *versus* 4%, $p = 0,001$), RPMO (46% *versus* 8%, $p < 0,001$), parto prematuro (79% *versus* 15%, $p < 0,001$), necessidade de transfusão de sangue (7% *versus* 1%, $p = 0,03$), deiscência da histerorrafia no momento do parto (10%) e síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (21% *versus* 6%, $p = 0,008$)²⁵.

3.10 ESTUDOS PÓS-MOMS

Impulsionados pelos importantes achados do decisivo estudo *MOMS*, centros de Medicina Fetal em todo o mundo passaram a adotar a cirurgia intrauterina como opção de tratamento para a MMC fetal, adicionando muitos dados sobre o tema à literatura. Algumas variações foram propostas, como modificações na técnica cirúrgica (maiores ou menores), e critérios de inclusão e exclusão foram alterados, sempre objetivando reduzir as complicações e melhorar os desfechos maternos e fetais/neonatais. Também foram publicados estudos complementares ao *MOMS*, com a população completa em relação ao estudo original, acrescentando achados de grande relevância.

O primeiro dos estudos adicionais ao *MOMS*, com os dados completos de toda a população, foi publicado em 2015 por Tulipan e colaboradores⁸⁰. Além de atualizar os resultados sobre o desfecho primário (combinação de morte fetal/neonatal ou a necessidade de DVP até 12 meses de vida) com os dados adicionais de 25 crianças que atingiram a idade de 12 meses, confirmando os achados do primeiro estudo, também analisou possíveis fatores preditores de DVP até 12 meses. Por meio da regressão logística multivariada, apenas o

tamanho do ventrículo lateral antes da cirurgia apresentou influência no risco de DVP até 12 meses, ocorrendo em 20% dos casos com ventrículo < 10 mm, 45,2% entre 10-15 mm e 79% dos casos com ventrículo ≥ 15 mm ($p = 0,01$).

O segundo desses estudos, publicado em 2016 por Johnson et al.⁸¹, detalhou as complicações obstétricas de todas as 183 mulheres que participaram do estudo e avaliou os fatores de risco para a ocorrência dessas complicações após a cirurgia fetal. As principais complicações obstétricas das pacientes submetidas ao tratamento intrauterino foram SCA, oligoâmnio, RPMO, trabalho de parto espontâneo e parto prematuro. Por meio da análise multivariada, foram encontradas, como fatores de risco para RPMO, a nuliparidade, a IG na cirurgia (maior risco abaixo de 24 semanas) e a ocorrência de SCA. Para parto prematuro abaixo de 34 semanas, apenas oligoâmnio esteve associado. Como fator de risco para cicatriz da histerotomia não intacta, a nuliparidade foi a única variável associada.

O terceiro dos estudos com a população completa do *MOMS* atualizou os desfechos pediátricos com a coorte completa até 30 meses de vida⁸². Além de confirmar os achados do estudo inicial acerca dos benefícios do tratamento fetal em relação à função motora e ao autocuidado, seus principais resultados incluíram: 1) a presença de movimento dos joelhos antes da cirurgia, lesão ao nível de L3 ou abaixo e lesão do tipo mielosquise como fatores preditores de deambulação independente aos 30 meses; 2) lesão do tipo mielosquise como fator preditor de função motora dois ou mais níveis melhor do que o esperado pelo nível anatômico; e 3) a ocorrência de DVP aos 30 meses não se correlacionou com a função motora, estando estes dois importantes desfechos dissociados.

Os três centros que participaram do estudo *MOMS*, o *Children's Hospital* da Filadélfia, a Universidade de Vanderbilt e a Universidade da Califórnia, estão entre os primeiros que passaram a oferecer o tratamento fetal após o estudo controlado. Em 2014, a equipe de cirurgia fetal da Universidade de Vanderbilt publicou trabalho com 43 pacientes submetidas ao tratamento intrauterino entre 2011 e 2013⁸³. Os autores propuseram modificações na técnica cirúrgica e relataram resultados preliminares com redução das taxas de RPMO, SCA e parto prematuro, em comparação ao estudo *MOMS*. As alterações em relação à técnica cirúrgica descrita no trabalho original consistiram em: 1) ajustes na histerotomia, com mais delicadeza durante a abertura da cavidade amniótica e ancoramento da membrana amniótica à parede uterina antes da ampliação da histerotomia com o grampeador; e 2) ajustes no fechamento uterino, sendo realizado com sutura contínua ancorada em toda a espessura da parede, suplementada a intervalos com pontos em "X".

Em 2015, o grupo do *Children's Hospital* da Filadélfia publicou estudo com 100 pacientes operadas entre 2011 e 2014, descrevendo os desfechos cirúrgicos, do parto e neonatais²⁶. Propuseram pequena mudança na histerotomia, acrescentando o uso de um *clamp* intestinal atraumático apreendendo toda a espessura da parede uterina antes da utilização do grampeador para ampliar a histerotomia, bem como uso de óleo mineral estéril no dispositivo para melhor permitir seu desacoplamento. Apresentaram resultados similares aos do *MOMS*, concluindo que a cirurgia pode se tornar cada vez mais segura e que os desfechos podem ser ainda melhores com o aprimoramento da técnica cirúrgica e com o ganho de experiência. Os mesmos autores publicaram, também em 2015, artigo acerca da ocorrência de SCA e RPMO em coorte de 88 pacientes⁸⁴. Evidenciaram que a SCA é um importante fator de risco para o desenvolvimento de RPMO e parto prematuro, e que as cirurgias realizadas abaixo de 23 semanas estiveram associadas com alto risco para RPMO e SCA, modificando o critério de inclusão do procedimento para pacientes entre 23-25 6/7 semanas.

No Brasil, existem trabalhos acerca da correção a céu aberto de MMC fetal desde 2012⁸⁵, quando foram publicados os primeiros seis casos da cirurgia, que haviam sido realizados entre 2003 e 2004, no Hospital São Paulo. Em 2018, a mesma equipe publicou casuística de 237 pacientes operadas entre 2011 e 2017 com algumas mudanças em comparação ao estudo *MOMS*²⁵. Nos critérios de inclusão, as modificações foram a IG na cirurgia entre 24 e 27 semanas e o índice de massa corpórea (IMC) materno $< 40 \text{ kg/m}^2$. Na técnica cirúrgica, as mudanças incluíram a realização da histerotomia de forma manual, sem uso de grampeador, com auxílio de duas pinças *De Bakey* para melhor controle da hemostasia. Apresentaram resultados similares e mesmo superiores ao estudo *MOMS* acerca dos desfechos maternos e fetais, com maior taxa de redução da herniação da fossa posterior (71,4%) e menor incidência de partos prematuros (24%), roturas de membranas ovulares (27%) e deiscência da cicatriz uterina (3,8%).

Outro grupo brasileiro, liderado pelo cirurgião fetal Fábio Peralta, desenvolveu uma técnica com histerotomia de tamanho menor e sem utilização de grampeadores, que ficou conhecida como mini-histerotomia. A publicação inicial do grupo, em 2017²⁹, evidenciou a factibilidade do procedimento e apresentou resultados semelhantes aos do estudo pós-*MOMS* do *Children's Hospital* da Filadélfia²⁶ em relação às complicações obstétricas. Em 2020, o mesmo grupo publicou importante casuística de 176 pacientes operadas entre 2014 e 2019⁸⁶, evidenciando a influência da IG na cirurgia nos desfechos perinatais e taxas de DVP. Os autores observaram que cirurgias realizadas mais precocemente estiveram associadas com menores

taxas de DVP, menor tempo cirúrgico, maior incidência de reversão da herniação da fossa posterior e maior latência entre a cirurgia e o parto.

Na Europa, há um centro especializado em Medicina Fetal na Suíça com diversas publicações sobre cirurgia aberta para tratamento de MMC fetal⁸⁷⁻⁹¹. Recentemente, em trabalho publicado em 2020 por Vonzun e colaboradores com 124 pacientes submetidas ao tratamento entre 2010 e 2019⁹², os autores propuseram a sistematização das complicações maternas e fetais segundo duas classificações específicas, de maneira a uniformizar os eventos e tornar os estudos mais comparáveis. Para as complicações maternas, utilizaram um sistema de classificação de complicações cirúrgicas baseado no tipo de tratamento necessário, graduando-as em 5 níveis⁹³. Para as complicações fetais, foi utilizado um sistema misto com as definições de prematuridade da Organização Mundial da Saúde (OMS) e a terminologia de eventos adversos do *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*, também graduando-as em 5 níveis^{94,95}.

Após mais de uma década da consolidação da cirurgia fetal como terapia de escolha para o tratamento dos disrafismos espinhais abertos, permanece a busca pelos refinamentos com o objetivo de alcançar resultados cada vez mais favoráveis às mães e aos fetos submetidos ao tratamento e reduzir ao máximo as complicações mais comumente associadas ao procedimento.

3.11 CORREÇÃO CIRÚRGICA DE ESPINHA BÍFIDA FETAL POR FETOSCOPIA

Como relatado acima, a primeira tentativa de cirurgia intrauterina de EBA se deu pela técnica endoscópica, em 1997²¹. Como os resultados não foram muito animadores, a abordagem por fetoscopia foi deixada em segundo plano. No entanto, a partir das primeiras publicações com a técnica aberta, ficou evidente que o risco de complicações estava, pelo menos em parte, associado à incisão cirúrgica realizada no útero para acesso à cavidade uterina e ao feto, o que impulsionou o desenvolvimento de novos estudos por fetoscopia, passando por longo período em modelos animais antes do início da experimentação humana⁹⁶⁻⁹⁸. Os objetivos eram manter os benefícios neurológicos e reduzir a frequência de complicações obstétricas e fetais/neonatais, possibilitar os partos vaginais e preservar a fertilidade das pacientes.

Assim, equipes de cirurgia fetal em diferentes países começaram a oferecer a cirurgia fetal para tratamento de EBA por fetoscopia desde a década de 2000, com grande número de publicações na década de 2010. Entre os principais trabalhos publicados, estão os de Denise Lapa, pesquisadora brasileira e grande defensora da abordagem por fetoscopia⁹⁸⁻¹⁰¹; do professor Thomas Kohl, na Alemanha¹⁰²⁻¹⁰⁴, e do pesquisador Michael Belfort, nos EUA^{105,106}.

Mais recentemente, em 2021, foi publicado estudo multicêntrico pelo *International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium*, reunindo 300 casos de cirurgia intrauterina de espinha bífida por fetoscopia¹⁰⁷. Foram utilizadas duas variações da abordagem cirúrgica por esta via, com 55% dos casos operados pela técnica inteiramente percutânea e 45% pela técnica assistida por laparotomia. Entre as principais complicações, houve SCA em 37,9% dos casos, RPMO em 54,6%, e partos prematuros em 71,8% das pacientes. Cerca de 31% das pacientes tiveram o parto pela via vaginal e, entre as 162 pacientes que tiveram parto cesárea e houve registro do aspecto da cicatriz no momento do parto, não ocorreu nenhum caso de deiscência da cicatriz uterina. DVP até 12 meses foi realizada em 43,8% dos pacientes. Ao ser feita comparação de natureza retrospectiva com os resultados do estudo *MOMS*, não foram encontradas diferenças significantes nas taxas de complicações obstétricas (como DPP, oligoâmnio, SCA e RPMO), na incidência de partos prematuros e de peso ao nascer, na ocorrência de complicações neonatais (como desconforto respiratório, sepse ou óbito perinatal), na função motora ao nascimento comparada com o nível anatômico da lesão, e na frequência de DVP até 12 meses. Também foi possível verificar menor incidência de deiscência da cicatriz uterina nos casos do consórcio de fetoscopia. Apesar de limitações relacionadas à variabilidade técnica e ausência de uniformidade dos protocolos entre os centros envolvidos no consórcio de fetoscopia, as primeiras conclusões são que não parece haver diferenças significantes entre as abordagens aberta e por fetoscopia em relação aos benefícios e principais complicações da cirurgia fetal, mas que a via fetoscópica parece oferecer vantagens ao permitir partos vaginais e ao apresentar menor incidência de deiscência uterina, o que pode ter impacto no futuro reprodutivo das pacientes.

Atualmente, a opinião de grande parte dos especialistas e pesquisadores na área é de que a abordagem por fetoscopia tornou-se equivalente às técnicas abertas, com a vantagem de oferecer menor risco de complicações maternas, podendo tornar-se a opção de escolha em alguns centros. No entanto, é preciso considerar que tal abordagem requer equipamento especializado e pessoal altamente treinado para sua realização, o que pode impor barreiras à sua implementação de maneira disseminada, especialmente em locais com recursos limitados.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

O desenho do presente estudo foi do tipo observacional de corte transversal, com coleta prospectiva dos dados e análise retrospectiva dessas informações. A amostra de pacientes foi convencional, sendo constituída pelas gestantes que eram encaminhadas ao setor de Medicina Fetal do HCFMUSP, preenchiam os critérios de inclusão e desejavam participar do estudo.

4.2 ÉTICA NA PESQUISA

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital (CAAE 93020218.7.0000.0068) e todas as pacientes assinaram termo de consentimento informado antes da cirurgia.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão para a cirurgia fetal foram:

- gestação única;
- nível superior da lesão entre T1 e S1;
- evidência ultrassonográfica de herniação da fossa posterior: presença da malformação de Arnold-Chiari tipo II;
- IG entre 19 e 26 6/7 semanas no dia da cirurgia;
- cariótipo fetal normal;
- idade materna ≥ 18 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- presença de malformações não relacionadas à espinha bífida;
- cifose severa ($\geq 30^\circ$);
- parto prematuro anterior ou colo curto à ultrassonografia transvaginal (< 25 mm);
- descolamento prematuro de placenta (DPP);

- $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- contraindicação à cirurgia (incluindo histerotomia prévia no segmento uterino).

4.4 PROTOCOLO ASSISTENCIAL

As pacientes encaminhadas de outros serviços com suspeita ou diagnóstico estabelecido de EBA eram submetidas a uma avaliação ultrassonográfica morfológica minuciosa pela equipe de Medicina Fetal do HCFMUSP, incluindo exame de ecocardiografia fetal por especialistas na área.

O diagnóstico ultrassonográfico era feito a partir da presença conjunta dos seguintes achados:

- corte axial do crânio: crânio em formato de limão siciliano; cerebelo em formato de banana; cisterna magna obliterada;
- corte sagital médio do crânio: herniação cerebelar por meio do forame magno;
- corte sagital da coluna: perda da continuidade da pele ao nível da lesão; presença de imagem cística no local da lesão (ausente nos casos de mielosquise);
- corte coronal da coluna: afastamento dos arcos vertebrais no local da lesão; presença de imagem cística no local da lesão (ausente nos casos de mielosquise); visualização do placoide neural;
- corte axial da coluna: perda da integridade da pele ao nível da lesão, que adquire aspecto em “V” ou “U”; afastamento dos arcos vertebrais ao nível da lesão; protrusão cística das meninges por meio do defeito ósseo ao nível da lesão nos casos de MMC (ausente nos casos de mielosquise).

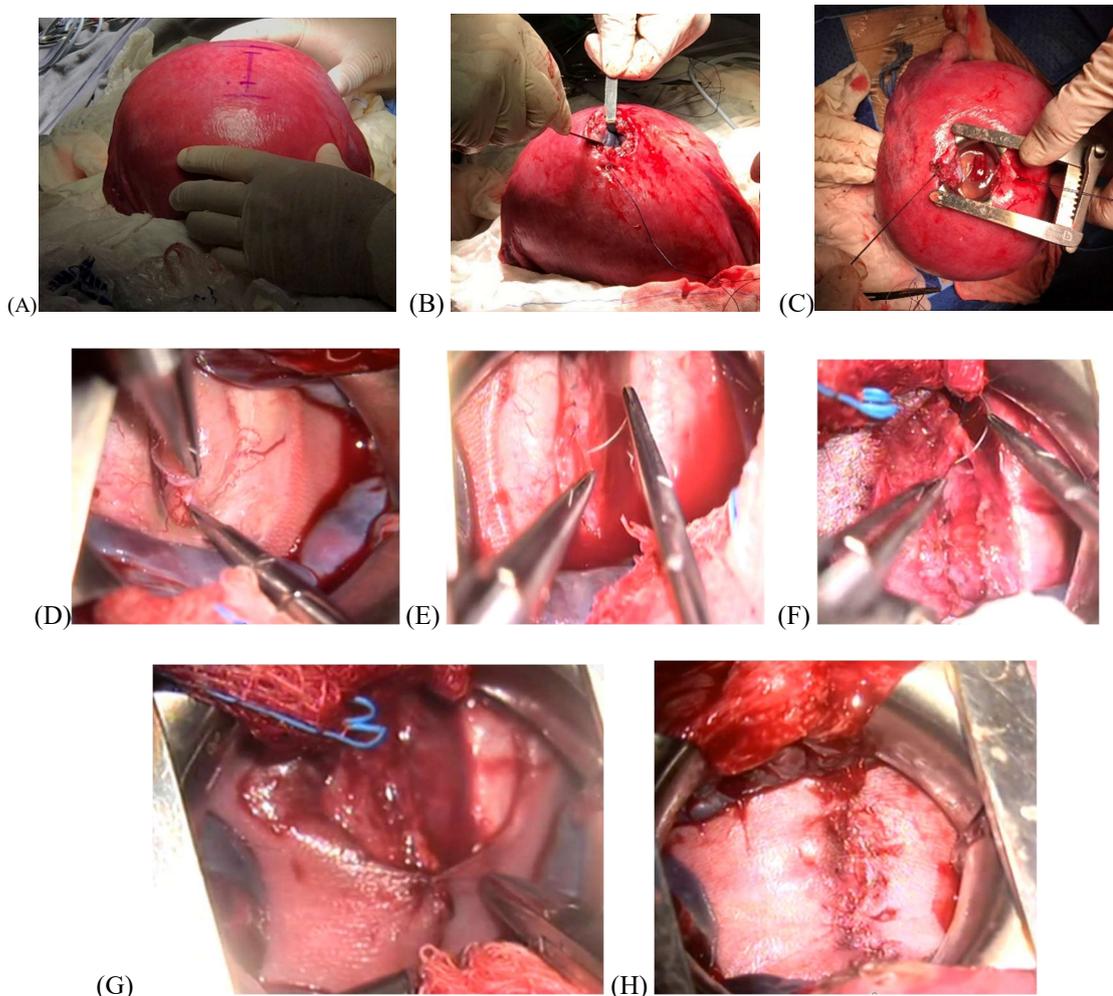
O nível de abertura da lesão era determinado a partir da visualização da primeira vértebra com afastamento inequívoco dos processos laterais em corte coronal e no sentido craniocaudal. A identificação da vértebra era feita utilizando a última costela como marcador da última vértebra torácica (T12) e o aspecto superior da crista ilíaca como marcador da última vértebra lombar (L5).

Líquido amniótico para obtenção de cariótipo fetal banda G convencional era coletado durante o procedimento cirúrgico em todos os casos, à exceção daquelas pacientes que já tivessem realizado este exame. As pacientes elegíveis para cirurgia recebiam orientações acerca

dos riscos e benefícios do procedimento, permitindo que decidissem sobre a sua realização de posse de todas as informações pertinentes. A cirurgia era, então, agendada para a data mais próxima.

O procedimento cirúrgico era realizado no centro obstétrico do HCFMUSP por equipe multidisciplinar fixa composta por obstetras especialistas em Medicina Fetal, neurocirurgiões e anesthesiologistas. A técnica cirúrgica utilizada foi uma adaptação da mini-histerotomia proposta pelo grupo coordenado pelo cirurgião fetal Fábio Peralta²⁹, da seguinte forma: 1) anestesia materna combinada (geral e epidural); 2) incisão de Pfannenstiel ampliada; 3) exteriorização do útero; 4) escolha do local para realização da incisão uterina a depender da posição da placenta, garantindo uma distância mínima de 2 cm da borda placentária; 5) manobra de versão fetal guiada por ultrassonografia para adequado posicionamento do feto, quando necessário; 6) marcação da região da histerotomia na superfície uterina (pelo menos, 2 cm distante da borda placentária); 7) passagem de dois pontos de reparo (englobando toda a espessura da parede uterina) com fio Vycril 0, em sentido longitudinal, cada um a 1 cm de distância do local de marcação da histerotomia; 8) incisão longitudinal na parede uterina utilizando eletrocautério até a identificação da membrana corioamniótica; 9) abertura da cavidade amniótica e pinçamento das bordas da membrana corioamniótica com pinças tipo Kelly; 10) drenagem parcial do líquido amniótico; 11) realização de sutura contínua ancorada com fio Vycril 2-0 ao redor das bordas da incisão, envolvendo toda a espessura uterina, de forma a fixar a membrana amniótica à parede uterina; 12) colocação do afastador Ankeney ao redor da incisão de forma a mantê-la aberta e facilitar a correção da lesão fetal; 13) reparo da lesão em três camadas (placoide, dura-máter e/ou fâscia muscular e pele) com o auxílio de um microscópio cirúrgico; 14) em caso de impossibilidade de fechamento primário da pele fetal, era colocado um *patch* de colágeno sobre o defeito e/ou eram realizadas incisões de alívio em um ou ambos os lados da lesão fetal; 15) fechamento da parede uterina em duas camadas: a) três pontos em “X” com fio Vycril 0 incluindo apenas o miométrio e a membrana corioamniótica (sem o nó) e dois pontos em “U” com fio Ethibond apenas no miométrio, b) fechamento da serosa com sutura contínua ancorada utilizando o fio Monocryl 3-0; 16) antes do fechamento dos pontos em “X”, a cavidade amniótica era preenchida com 250-350 ml de solução salina aquecida com diluição de vancomicina 1 mg/ml, sob visão ultrassonográfica, até normalização do líquido amniótico; 17) limpeza e revisão da cavidade abdominal; 18) restituição do útero à cavidade abdominal; e 19) fechamento da cavidade abdominal por planos anatômicos (Figura 1).

Figura 1 - Passos da correção cirúrgica de espinha bífida fetal por meio da técnica da mini-histerotomia – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019. (A) Local da incisão uterina. (B) Sutura das membranas corioamniótica ao miométrio. (C) Lesão fetal exposta após colocação do afastador Ankeney. (D) Dissecção do placoide neural. (E) Fechamento do placoide neural (neurulação). (F) Fechamento da dura-máter e fáscia muscular. (G) Fechamento da pele fetal. (H) Aspecto final após fechamento da pele fetal.



Fonte: Acervo da Clínica Obstétrica HCFMUSP (2015-2019)

O manejo perioperatório incluía a antibioticoprofilaxia com cefazolina na dose de 2 g antes da incisão abdominal, vancomicina diluída no soro fisiológico utilizado para restituir o líquido à cavidade amniótica antes do seu fechamento na dose de 1 mg/ml e cefalexina na dose de 2 g/dia por 7 dias após a cirurgia. Os regimes anestésico e tocolítico incluíam anestesia geral após sequência rápida de indução com administração de propofol, fentanil e rocurônio endovenosos; manutenção da anestesia geral com um agente volátil como o sevoflurano, que era titulado conforme a necessidade durante a cirurgia para permitir o relaxamento uterino; bolus endovenoso de nitroglicerina para suplementação do relaxamento uterino, se necessário; para tocolise, atosiban ou terbutalina era utilizado/a desde o início do procedimento e mantido/a

pelas primeiras 24 horas após a cirurgia, e sulfato de magnésio era administrado a partir do início do fechamento uterino e mantido por 5 horas após a cirurgia; nifedipina oral na dose de 80 mg/dia e progesterona vaginal na dose de 400 mg/dia eram iniciadas após a interrupção do sulfato de magnésio e mantidas até o parto.

Havia programação de alta hospitalar para 6 dias após a realização da cirurgia, caso as pacientes apresentassem evolução favorável e sem intercorrências, e após realização de exame ultrassonográfico demonstrando batimentos cardíacos fetais normais e quantidade habitual de líquido amniótico. Muitas pacientes eram provenientes de outras cidades do estado de São Paulo e, até mesmo, de outros estados, sendo aconselhadas a permanecer na cidade até o momento do parto. Reavaliações ultrassonográficas eram agendadas a cada 2 semanas e as consultas de pré-natal de rotina agendadas conforme protocolo institucional. O parto era agendado para ser realizado por via cesariana com IG de 37 semanas. Cesáreas pré-termo eram realizadas em situações de trabalho de parto prematuro devido ao risco de rotura uterina, quando havia sinais clínicos de corioamnionite ou DPP, ou em outras situações materno-fetais que requeressem a realização do parto. Caso a gestante apresentasse RPMO, ela era internada e manejada de forma expectante até 36 semanas, quando era feito o parto, sendo monitorada clínica e laboratorialmente para sinais de corioamnionite neste período. Se a RPMO ocorresse após 36 semanas, o parto era realizado imediatamente. Após o parto, as crianças mantinham seguimento por equipe multidisciplinar do próprio hospital, incluindo pediatras, neuropediatras, ortopedistas e urologistas.

4.5 OBTENÇÃO E REGISTRO DOS DADOS

Os dados do estudo foram obtidos de maneira prospectiva desde o momento de inclusão das pacientes no estudo até sua alta hospitalar após o parto. Informações sobre fatos transcorridos após as altas materna e da criança foram obtidas por meio dos registros em prontuários físicos e eletrônicos do HCFMUSP. Os dados relativos às seis pacientes que tiveram o parto em outras instituições foram obtidos por meio de contato com profissionais de saúde responsáveis por tais pacientes nos respectivos hospitais.

4.6 VARIÁVEIS AVALIADAS

As seguintes variáveis foram avaliadas no estudo:

a) variáveis maternas:

- idade (anos);
- etnia (brancas, negras e pardas);
- escolaridade (educação primária, educação secundária, ensino superior);
- estado civil (solteiras, casadas, amasiadas);
- paridade (nulíparas, primíparas, múltiparas);
- realização de cirurgia uterina prévia;
- IG no diagnóstico (semanas).

b) variáveis ultrassonográficas pré-cirúrgicas:

- peso fetal (g);
- sexo fetal (feminino e masculino);
- posição da placenta (anterior, posterior e lateral);
- maior bolsão vertical de líquido amniótico (MBV) (cm);
- nível da lesão (torácica, L1-L2, L3-L4 e L5-S1);
- tipo da lesão (MMC e mielosquise);
- medida do corno posterior do ventrículo lateral (mm);
- presença de ventriculomegalia (medida do corno posterior do ventrículo lateral > 10 mm);
- medida da cisterna magna (mm);
- presença de pé torto congênito: unilateral ou bilateral;
- medida do colo uterino por via transvaginal (mm).

c) variáveis cirúrgicas:

- IG na cirurgia (semanas);
- tamanho da histerotomia (cm);
- tempo cirúrgico total (minutos);
- tempo cirúrgico fetal (minutos);
- uso de incisões de alívio ou *patch* de colágeno para aproximar a pele fetal;

- ocorrência de bradicardia fetal (frequência cardíaca fetal < 110 bpm);
- transfusão de sangue durante a cirurgia.

d) variáveis ultrassonográficas pós-cirúrgicas:

- quantidade de líquido amniótico (maior bolsão vertical – MBV – até 27 6/7 semanas; índice de líquido amniótico – ILA – após 28 semanas);
- ocorrência de SCA: visualização ultrassonográfica da membrana amniótica flutuando livremente, com acúmulo de fluido entre esta e a membrana coriônica;
- medida do corno posterior do ventrículo lateral (mm);
- ventriculomegalia (medida do corno posterior do ventrículo lateral > 10 mm);
- medida da cisterna magna (mm);
- presença de pé torto congênito: unilateral ou bilateral;
- reversão da herniação da fossa posterior.

e) variáveis relacionadas ao período pós-cirúrgico, parto e pós-parto:

- tempo de internação hospitalar após a cirurgia (dias);
- edema pulmonar materno;
- RPMO e IG da sua ocorrência: diagnóstico clínico a partir de história típica de perda de líquido em quantidade moderada e de forma súbita, com evidência de saída de líquido por meio do orifício externo do colo uterino ou coletado em fundo de saco posterior ao exame especular;
- DPP: quadro clínico de dor abdominal e hipertonia uterina, com a presença ou não de sangramento vaginal;
- corioamnionite clínica: utilizados os critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais de febre, taquicardia materna (frequência cardíaca > 100 bpm), taquicardia fetal (frequência cardíaca > 160 bpm), útero irritável ou sensibilidade uterina aumentada, conteúdo vaginal purulento, leucocitose (> 15.000 leucócitos/mm³ ou aumento de 20%), aumento da proteína C reativa em 20%, diminuição abrupta do líquido amniótico, alteração do perfil biofísico fetal com ausência de movimentos respiratórios fetais. A febre é um critério maior, podendo ser utilizada isoladamente, enquanto os outros são critérios menores, requerendo a presença de, pelo menos, dois deles para confirmar o diagnóstico¹⁰⁸;

- corioamnionite histopatológica: infiltração difusa de neutrófilos nas membranas corioamnióticas, como definido por Kim CJ et al.¹⁰⁹;
 - trabalho de parto espontâneo;
 - IG do parto (semanas);
 - intervalo entre a cirurgia e o parto (dias);
 - aparência da cicatriz de histerotomia no parto: íntegra ou com deiscência (perda da integridade da parede uterina em sua espessura total);
 - atonia uterina;
 - realização de histerectomia puerperal;
 - transfusão de sangue durante o parto;
 - peso ao nascer (g);
 - morte materna;
 - óbito fetal (óbito do feto antes do nascimento);
 - óbito neonatal (óbito da criança até o 28º dia de vida);
 - DVP até 12 meses de vida: os critérios para DVP foram os mesmos utilizados pelos autores do estudo *MOMS* nas suas publicações^{25,80}. O critério 1 era a ocorrência de, pelo menos, dois dos seguintes: a) aumento na distância occipito-frontal ajustada para a IG, definida como cruzando percentis (se um platô fosse atingido, o critério não era preenchido); b) fontanela abaulada ou suturas afastadas ou sinal do pôr do sol; c) hidrocefalia crescente em estudos de imagem consecutivos definida por aumento na razão do diâmetro biventricular sobre o diâmetro biparietal de acordo com o método de O'Hayon et al.¹¹⁰; ou d) circunferência cefálica > percentil 95 para a IG. O critério 2 era a presença de siringomielia com ventriculomegalia. O critério 3 era ventriculomegalia com sintomas da malformação de Chiari II (estridor, dificuldades de deglutição, apneia, bradicardia). Por último, o critério 4 era vazamento persistente de liquor pela lesão ou abaulamento da lesão;
 - tempo para DVP até 12 meses de vida (dias).
- f) *variáveis investigadas quanto à associação com parto prematuro abaixo de 34 semanas:*
- idade materna (anos);
 - etnia (brancas, negras e pardas);
 - nuliparidade;

- posição da placenta (anterior, posterior ou lateral);
- SCA;
- oligoâmnio (MBV < 2 cm ou ILA < 5 cm);
- DPP;
- RPMO;
- corioamnionite;
- IG na cirurgia (semanas);
- duração da cirurgia (tempo fetal e tempo total, em minutos);
- comprimento do colo uterino (mm);
- duração da internação hospitalar após o procedimento (dias).

g) variáveis investigadas quanto à associação com RPMO abaixo de 34 semanas:

- idade materna (anos);
- etnia (brancas, negras e pardas);
- nuliparidade;
- posição da placenta (anterior, posterior ou lateral);
- SCA;
- oligoâmnio (MBV < 2 cm ou ILA < 5 cm);
- DPP;
- corioamnionite;
- IG na cirurgia (semanas);
- duração da cirurgia (fetal e total, em minutos);
- comprimento do colo uterino (mm);
- duração da internação hospitalar após o procedimento (dias).

h) variáveis investigadas quanto à associação com DVP até 12 meses:

- medida do corno posterior do ventrículo lateral antes da cirurgia (mm);
- IG na cirurgia (semanas);
- IG no parto (semanas);
- sexo fetal (feminino ou masculino);
- nível da lesão (L2 ou acima, L3 ou abaixo);
- tipo da lesão (MMC ou mielosquise);

- duração da cirurgia (fetal e total, em minutos);
- reversão da herniação da fossa posterior.

4.7 CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES MATERNAS E FETAIS

As complicações maternas durante e após a cirurgia fetal foram avaliadas conforme o sistema de classificação de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo, seguindo o que foi utilizado por Winder et al.⁸⁹. Tal sistema utiliza o tipo de terapia necessário para tratar a complicação como critério para classificá-la em um dos seus cinco graus de gravidade: grau 1 – complicações menores sem necessidade de tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica (à exceção de analgésicos, antipiréticos e antieméticos); grau 2 – complicações necessitando tratamento farmacológico; grau 3 – complicações necessitando intervenção cirúrgica; grau 4 – complicações ameaçadoras de vida requerendo manejo em unidade de terapia intensiva (UTI); e grau 5 – morte.

As complicações fetais foram avaliadas segundo a classificação adotada por Vonzun et al.⁹², que utilizaram a terminologia do *MedDRA* de eventos adversos e as definições de parto prematuro da Organização Mundial da Saúde (OMS)^{94,95} para estabelecer uma classificação em 5 graus de gravidade: grau 1 – complicações menores incluindo parto prematuro tardio (34-36 6/7 semanas); grau 2 – complicações moderadas incluindo parto prematuro moderado (32-33 6/7 semanas); grau 3 – complicações graves incluindo parto muito prematuro (28-31 6/7 semanas); grau 4 – complicações ameaçadoras de vida incluindo parto prematuro extremo (< 28 semanas); e grau 5 – morte.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram testadas para distribuição normal usando o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Variáveis contínuas paramétricas foram reportadas utilizando média e desvio padrão (DP), enquanto as não paramétricas foram reportadas como mediana, mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram representadas em número absoluto e porcentagens. As comparações entre grupos foram realizadas pelos testes *t* de *Student* e *Mann-Whitney* para variáveis contínuas, e pelos testes do qui-quadrado, exato de *Fisher* e de associação *linear-by-linear* para variáveis categóricas.

A regressão logística univariada foi usada para estimar a razão de chances (*odds ratio*, *OR*) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos fatores associados à RPMO, parto prematuro e corioamnionite. As regressões univariada e multivariada foram usadas para estimar a *OR* e o IC 95% dos fatores associados à DVP até 12 meses. No modelo múltiplo, foram selecionadas as variáveis significativas e aquelas com valor de $p < 0,200$.

A significância estatística foi considerada com valor de $p < 0,05$. Todos os dados foram coletados e registrados em uma planilha EXCEL (*Microsoft Corporations*, Redmond, Washington, EUA), sendo analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 20.0, *SPSS Incorporated*, Chicago, Illinois, EUA).

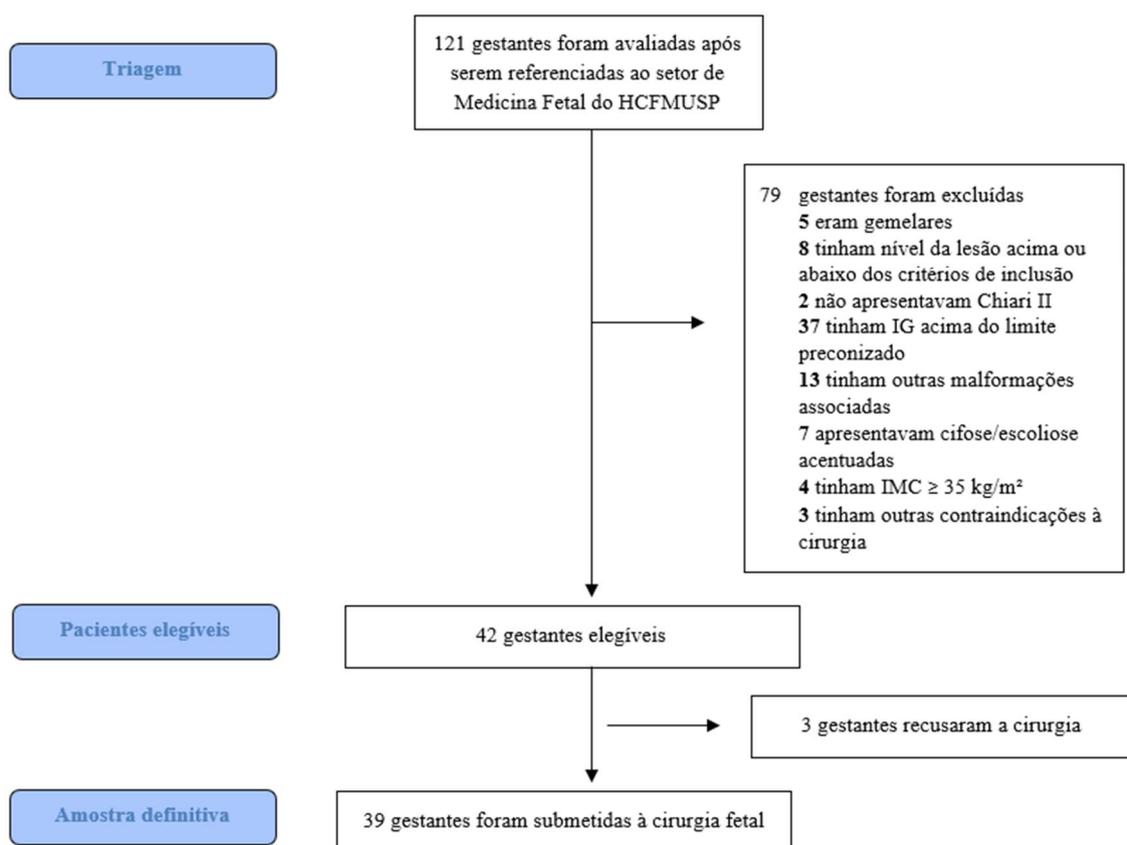
5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 PACIENTES DO ESTUDO

Cento e vinte e uma gestantes foram encaminhadas ao setor de Medicina Fetal do HCMUSP entre outubro de 2015 e agosto de 2019 para serem avaliadas devido a um diagnóstico fetal confirmado ou suspeita de disrafismo espinhal aberto. Dessas 121 gestantes, 79 não preencheram os critérios de inclusão, totalizando 42 pacientes elegíveis, das quais três declinaram a cirurgia. As 39 pacientes remanescentes foram submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal por mini-histerotomia durante o período mencionado acima (Figura 2).

Figura 2 – Recrutamento das pacientes para correção cirúrgica de espinha bífida fetal – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019



Fonte: produção da autora (2023)

5.2 CARACTERÍSTICAS POPULACIONAIS

A Tabela 1 descreve as características gerais da população materna, bem como, os dados relacionados à doença fetal. As lesões fetais foram classificadas como MMC em 74,4% dos casos. As lesões em L3-L4 e L5-S1 representaram 46,2% e 28,2% do total, respectivamente.

Tabela 1 - Características gerais da população submetida à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

Variável	Média ± DP ou N (%)
Idade materna na cirurgia – anos	29,41 ± 5,92
Grupo étnico	
Brancas	21 (53,8)
Pardas	10 (25,6)
Negras	8 (20,5)
Escolaridade	
Educação primária	3 (7,7)
Educação secundária	23 (59)
Ensino superior	13 (33,3)
Casadas ou vivendo com parceiros	29 (74,4)
Nulíparas	17 (43,6)
Cirurgia uterina prévia	7 (18)
Sexo fetal	
Feminino	26 (66,7)
Masculino	13 (33,3)
Nível da lesão à ultrassonografia	
Torácica	2 (5,1)
L1-L2	8 (20,5)
L3-L4	18 (46,2)
L5-S1	11 (28,2)
Nível da lesão L3 ou abaixo	29 (74,4)
Tipo de lesão à ultrassonografia	
Mielomeningocele	29 (74,4)
Mielosquise	10 (25,6)
Ventriculomegalia	30 (76,9)
Medida do ventrículo antes da cirurgia – mm	12,29 ± 3,55
Pé torto (unilateral ou bilateral)	18 (46,1)

5.3 DADOS CIRÚRGICOS E DESFECHOS GERAIS

A Tabela 2 descreve os dados cirúrgicos e os principais desfechos gerais. Foi mais fácil realizar o fechamento primário da pele em fetos com MMC do que naqueles com mielosquise (70% versus 17,2%, $p = 0,004$, $OR 11,20 [2,13 - 58,94]$). A duração da cirurgia em fetos com

mielose foi mais longa, mas a diferença não foi estatisticamente significativa: o tempo cirúrgico fetal e o tempo cirúrgico total foram $98,8 \pm 28,65$ e $235,3 \pm 27,93$ minutos em fetos com mielose *versus* $83,42 \pm 22,74$ e $227,17 \pm 31,14$ minutos em fetos com MMC ($p = 0,100$ e $p = 0,473$, respectivamente). A maioria das pacientes (84,6%) teve o parto no HCFMUSP. A IG média do parto foi $33,23 \pm 3,68$ semanas. Parto prematuro ocorreu em 30 pacientes (76,9%), sendo 22 casos abaixo de 34 semanas (56,4%). RPMO ocorreu em 18 pacientes (46,2%) com IG média de $31,48 \pm 2,78$ semanas. Todos os 18 casos de RPMO levaram a parto prematuro e o tempo mediano entre a rotura das membranas ovulares e o parto foi de 1 dia (0-28).

Tabela 2 – Características cirúrgicas e desfechos gerais da população submetida à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

Variáveis	Média ± DP, mediana [mínimo e máximo] ou n (%)
Características cirúrgicas	
Idade gestacional na cirurgia – semanas	24,88 ± 1,16
Tamanho da histerotomia – cm (n = 36)	3,56 ± 0,33
Tempo cirúrgico total – min (n = 33)	229,7 ± 30,02
Tempo cirúrgico fetal – min (n = 36)	87,69 [55 - 155]
Uso de incisões de alívio ou <i>patch</i> de colágeno	12 (30,8)
Incisões de alívio	8 (20,5)
<i>Patch</i> de colágeno	4 (10,3)
Tempo de internação hospitalar após a cirurgia – dias	6,92 [4 - 17]
Desfechos gerais	
RPMO	18 (46,2)
<30 semanas	4 (22,2)
30-33 6/7 semanas	10 (55,6)
34-36 6/7 semanas	4 (22,2)
Idade gestacional da RPMO – semanas	31,48 ± 2,78
Trabalho de parto espontâneo	20 (51,3)
Idade gestacional no parto – semanas	33,23 ± 3,68
Idade gestacional no parto	
<28 semanas	4 (10,3)
28-31 6/7 semanas	8 (20,5)
32-33 6/7 semanas	10 (25,6)
34-36 6/7 semanas	8 (20,5)
≥37 semanas	9 (23,1)
Peso ao nascer – g	2056,26 ± 700,6
Intervalo entre a cirurgia e o parto – dias	58,97 ± 26,94
Casos com RPMO	55,17 ± 21,21*
Casos sem RPMO	62,24 ± 31,18*
Histerotomia no parto – n (%)	
Intacta	35 (89,7)
Deiscente	4 (10,3)

RPMO: rotura prematura de membranas ovulares

*Intervalo entre a cirurgia e o parto em casos com RPMO e sem RPMO, em dias: $p = 0,421$

5.4 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

5.4.1 Complicações maternas

Os dados relativos às complicações maternas estão apresentados na Tabela 3. Um total de 27 gestantes (69,2%) apresentou, ao menos, uma complicação entre casos leves e graves. Não houve nenhuma morte materna (complicação grau 5), mas três pacientes (7,7%) apresentaram uma complicação severa (grau 4), como detalhado a seguir. A primeira paciente submetida à cirurgia intrauterina de MMC fetal apresentou RPMO com IG de 28 4/7 semanas, evoluindo com sinais clínicos de corioamnionite duas semanas depois. Após a realização da cesárea, ainda no intraoperatório, ocorreu atonia uterina não responsiva à terapia farmacológica, sendo necessário prosseguir à histerectomia puerperal. Transfusão de sangue foi realizada. Esta paciente era uma grande múltipara, com sete outros filhos vivos, e apresentou recuperação sem novas intercorrências após curta estadia em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Outra paciente apresentou convulsão tônico-clônica 6 dias após a cirurgia, sendo diagnosticado quadro de trombose venosa central (TVC). Após manejo em UTI, incluindo tratamento anticoagulante, a paciente recuperou-se sem sequelas permanentes. Durante a investigação, nenhum fator de risco específico para a ocorrência da TVC foi encontrado. Coursou com RPMO com IG 30 6/7 semanas, e, com IG 32 6/7 semanas, desenvolveu quadro clínico compatível com corioamnionite, sendo indicada a realização do parto. Por último, uma paciente apresentou sinais clínicos de peritonite com IG 25 4/7 semanas, 6 dias após a cirurgia fetal. A laparotomia exploratória evidenciou lesão intestinal com infecção da cavidade abdominal, sendo realizadas a cesárea e a ressecção do segmento intestinal comprometido. Ela foi acompanhada em UTI após o tratamento cirúrgico, recuperando-se bem, sem ocorrência de sequelas no longo prazo.

Além das três complicações grau 4 acima mencionadas, 11 pacientes (28,2%) apresentaram, ao menos, uma complicação grau 3. Os quadros mais relevantes incluíram dois casos (5,1%) de DPP, um caso (2,6%) de atonia uterina durante a cesárea em que foi necessária a realização de sutura de *B-Lynch*, e sete casos (17,9%) de corioamnionite clínica. Todos os sete casos de corioamnionite clínica classificados como complicações grau 3 ocorreram em pacientes que apresentaram RPMO, e cinco deles tiveram o diagnóstico também por achados histopatológicos. Outras seis pacientes apresentaram diagnóstico histopatológico de corioamnionite sem que houvesse sinais clínicos da infecção (15,4%), sendo classificadas como complicação grau 1. Assim, foram contabilizados 13 casos de infecção corioamniótica no total (33,3%). Pacientes com corioamnionite, em comparação àquelas que não apresentaram a

infecção, tiveram menor IG ao nascimento ($30,90 \pm 2,96$ versus $34,93 \pm 3,64$ semanas [$p = 0,002$]) e menor peso do recém-nascido ($1633,46 \pm 597,55$ versus $2384,95 \pm 681,96$ gramas [$p = 0,003$]), em média. Complicações grau 2 ocorreram em 23 pacientes (58,9%) e complicações grau 1, em 14 gestantes (35,9%).

Tabela 3 – Complicações maternas em pacientes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

<i>Grau da complicação</i>	<i>N (%)</i>
<i>Grau 1 – Complicações menores sem necessidade de tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica</i>	
Oligoâmnio	7 (17,9)
SCA	1 (2,6)
Corioamnionite (anatomopatológica, apenas)	6 (15,4)
<i>Grau 2 – Complicações necessitando tratamento farmacológico</i>	
RPMO	18 (46,2)
Edema pulmonar	2 (5,1)
Transfusão de sangue	5 (12,8)
Atonia uterina	2 (2,6)
<i>Grau 3 – Complicações necessitando intervenção cirúrgica</i>	
Oligoâmnio	2 (5,1)
DPP	2 (5,1)
Corioamnionite	7 (17,9)
Atonia uterina	1 (2,6)
<i>Grau 4 – Complicações com ameaça à vida requerendo manejo em UTI</i>	
Histerectomia puerperal	1 (2,6)
Convulsão por TVC	1 (2,6)
Peritonite por lesão intestinal durante a cirurgia	1 (2,6)
<i>Grau 5 – Morte</i>	0
Total	28 (71,8)*

SCA: separação corioamniótica; RPMO: rotura prematura de membranas ovulares; DPP: descolamento prematuro de placenta; UTI: unidade de terapia intensiva; TVC: trombose venosa central. *Corresponde à soma de gestantes distintas que apresentaram ao menos uma complicação, de diferentes graus.

5.4.2 Complicações fetais

Os resultados relacionados às complicações fetais estão expostos na Tabela 4. Trinta e um fetos (79,5%) apresentaram complicações. Houve três mortes perinatais (7,7%), portanto, classificadas como complicações grau 5. Uma delas ocorreu intraútero e as outras duas no período neonatal. No primeiro caso, o feto apresentou bradicardia persistente durante o

procedimento cirúrgico, sendo necessária reanimação farmacológica. O feto respondeu à intervenção, e a cirurgia pôde ser terminada sem novas intercorrências, no entanto, ocorreu óbito fetal 6 horas após o procedimento. Não foi autorizada a autópsia deste feto. Entre os óbitos perinatais que ocorreram após o nascimento, um dos casos se deu 3 dias após o parto devido a prematuridade extrema. Este bebê havia nascido com IG 25 4/7 semanas em consequência de lesão intestinal materna acidental durante a cirurgia, com evolução para peritonite, sendo necessária a realização do parto extremamente prematuro. O segundo óbito neonatal ocorreu duas semanas após o parto devido à insuficiência respiratória não responsiva ao tratamento. Este bebê havia nascido com IG 33 semanas devido à oligoâmnio persistente, sendo observada deiscência da cicatriz uterina no momento do parto.

Tabela 4 - Complicações fetais em pacientes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

Grau da complicação	N (%)
<i>Grau 1 – Complicações menores</i>	
Pré-termo tardio (34 - 36 6/7 semanas)	8 (20,5)
<i>Grau 2 – Complicações moderadas</i>	
Bradycardia durante a cirurgia	1 (2,6)
Pré-termo moderado (32 - 33 6/7 semanas)	10 (25,6)
<i>Grau 3 – Complicações severas</i>	
Bradycardia durante a cirurgia (tratamento farmacológico)	1 (2,6)
Muito pré-termo (28 - 31 6/7 semanas)	8 (20,5)
<i>Grau 4 - Complicações com ameaça à vida</i>	
Pré-termo extremo (< 28 semanas)	4 (10,3)
<i>Grau 5 – Morte</i>	
Fetal	1 (2,6)
Neonatal	2 (5,1)
Total	31 (79,5)*

*Corresponde à soma dos fetos distintos que apresentaram ao menos uma complicação, de diferentes graus.

Quatro bebês (10,2%) foram prematuros extremos (complicação grau 4), sendo dois desses nascimentos ocasionados por trabalho de parto espontâneo. As causas para os dois outros partos prematuros extremos foram detalhadas acima, incluindo o óbito fetal e o bebê cujo parto prematuro foi indicado pela peritonite materna. Houve nove (23,1%) complicações grau 3. Um dos casos foi do bebê que apresentou bradicardia persistente durante a cirurgia, sendo necessários procedimentos farmacológicos de reanimação cardíaca, mas que acabou indo a

óbito horas após a cirurgia. As outras oito complicações grau 3 foram ocasionadas por nascimento de bebês muito prematuros, cujas principais indicações de parto incluíram RPMO seguida de trabalho de parto espontâneo e sinais clínicos de corioamnionite.

5.4.3 Fatores associados com parto prematuro abaixo de 34 semanas e RPMO abaixo de 34 semanas

Tanto para as pacientes com parto prematuro abaixo de 34 semanas como para aquelas com ocorrência de RPMO abaixo de 34 semanas, o único fator de risco encontrado foi a corioamnionite ($p = 0,012$, $OR\ 7,50$ [1,38 – 40,88] e $p < 0,001$, $OR\ 18,33$ [3,44 – 97,7] e, respectivamente) (Tabelas 5 e 6). Em relação à corioamnionite, nenhum dos fatores investigados mostrou-se associado: idade materna, IG na cirurgia, tipo de lesão, nuliparidade, posição da placenta, duração da cirurgia (total e fetal), duração da internação hospitalar após a cirurgia, e a necessidade de procedimentos para aproximação da pele fetal (dados não apresentados em tabela).

Tabela 5 – Fatores de risco para parto prematuro abaixo de 34 semanas em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

Variável	Parto < 34 semanas (n = 22)	Parto ≥ 34 semanas (n = 17)	p valor	OR [IC 95%]
Idade materna	29,64 ± 5,71	29,12 ± 6,33	0,79	1,01 [0,91 - 1,13]
Etnia				
Negra	4 (50)	4 (50)		0,43 [0,06 - 2,97]
Parda	3 (30)	7 (70)	0,080 ^b	2,50 [0,47 - 13,39]
Branca	15 (71,4)	6 (28,6)		1
Nuliparidade				
Sim	10 (58,8)	7 (41,2)	1	1,19 [0,33 - 4,28]
Não	12 (54,5)	10 (45,5)		
Placenta				
Anterior	13 (61,9)	8 (38,9)		1
Posterior	9 (52,9)	8 (47,1)	0,613 ^b	0,69 [0,19 - 2,53]
Lateral	0	1 (100)		<i>Não calculada</i>
SCA				
Sim	0	1 (100)	0,436 ^b	<i>Não calculada</i>
Não	22 (57,9)	16 (42,1)		
Oligoâmnio				
Sim	4 (50)	4 (50)	0,709 ^b	0,72 [0,15 - 3,43]
Não	18 (58,1)	13 (41,9)		
DPP				
Sim	2 (100)	0	0,495 ^b	<i>Não calculada</i>
Não	20 (54,1)	17 (45,9)		
RPPMO				
Sim	12 (66,7)	6 (33,3)	0,334	2,20 [0,60 - 8,08]
Não	10 (47,6)	11 (52,4)		
Corioamnionite				
Sim	11 (84,6)	2 (15,4)	0,012	7,50 [1,38 - 40,88]
Não	11 (42,3)	15 (57,7)		
Idade gestacional na cirurgia – semanas	24,69 ± 1,15	24,66 ± 1,18	0,939	1,02 [0,59 - 1,78]
Duração da cirurgia – min				
Total	229,73 ± 32,75	229,64 ± 27,07	0,993	1,0 [0,98 - 1,02]
Fetal	79 (55 - 155)	90 (60 - 140)	0,76	1,0 [0,97 - 1,03]
Comprimento do colo – mm	34,94 ± 4,80	35,29 ± 6,73	0,871	0,99 [0,86 - 1,13]

Valores são apresentados como média±DP, mediana [mínimo e máximo] ou n (%)

^bTeste exato de Fisher

SCA: separação corioamniótica; DPP: descolamento prematuro de placenta; RPPMO: rotura prematura de membranas ovulares; OR: odds-ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 6 – Fatores de risco para RPMO abaixo de 34 semanas em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 39) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

Variável	Com RPMO < 34 semanas (n = 14)	Sem RPMO < 34 semanas (n = 25)	p valor	OR [IC 95%]
Idade materna	28,44 ± 6,76	31,14 ± 3,57	0,174	1,09 [0,96 - 1,24]
Etnia				
Negra	2 (25)	6 (75)		0,44 [0,72 - 2,74]
Parda	3 (30)	7 (70)	0,739 ^b	0,57 [0,11 - 2,84]
Branca	9 (42,9)	12 (57,1)		1
Nuliparidade				
Sim	7 (41,2)	10 (58,8)	0,738	1,50 [0,40 - 5,60]
Não	7 (31,8)	15 (68,2)		
Posição da placenta				
Anterior	7 (33,3)	14 (66,7)		1
Posterior	7 (41,2)	10 (58,8)	0,833 ^b	1,40 [0,37 - 5,27]
Lateral	0	1 (100)		<i>Não calculada</i>
SCA				
Sim	0	1 (100)	1,0 ^b	<i>Não calculada</i>
Não	14 (36,8)	24 (63,2)		
Oligoâmnio				
Sim	2 (25)	6 (75)	0,686 ^b	0,53 [0,09 - 3,05]
Não	12 (38,7)	19 (61,3)		
DPP				
Sim	1 (50)	1 (50)	1,000 ^b	1,85 [0,11 - 32,00]
Não	13 (35,1)	24 (64,9)		
Corioamnionite				
Sim	10 (76,9)	3 (23,1)	<0,001 ^b	18,33 [3,44 - 97,70]
Não	4 (15,4)	22 (84,6)		
Idade gestacional na cirurgia – semanas	24,82 ± 1,07	24,43 ± 1,29	0,319	0,74 [0,41 - 1,33]
Duração da cirurgia – min				
Total	225,65 ± 28,12	239 ± 33,66	0,247	1,02 [0,99 - 1,04]
Fetal	85 [60 - 155]	79,50 [55 - 140]	0,355	1,01 [0,99 - 1,04]
Comprimento do colo – mm	36,03 ± 6,60	33,75 ± 3,52	0,286	0,92 [0,79 - 1,07]
Tempo de internação hospitalar – dias	6 [6 - 17]	6 [4 - 17]	0,814	1,12 [0,87 - 1,44]

Valores são apresentados como média ± DP, mediana [mínimo e máximo] ou n (%)

^bTeste exato de Fisher

RPMO: rotura prematura de membranas ovulares; OR: odds-ratio; 95% IC: intervalo de confiança de 95%; SCA: separação corioamniótica; DPP: descolamento prematuro de placenta

5.5 DVP ATÉ 12 MESES

DVP nos primeiros 12 meses de vida ocorreu em 13 crianças (34,2%), com tempo mediano para sua colocação de 92 dias (4-331). Dessas, seis crianças (15,4%) necessitaram o *shunt* antes da alta, com tempo mediano de 35 dias para sua colocação (4-52). A maioria dos casos apresentou mais de um critério para a DVP: sete crianças apresentavam abaulamento da fontanela, 10 crianças apresentavam circunferência cefálica acima do percentil 95, e todos os casos apresentavam hidrocefalia crescente em exames de imagem consecutivos. Reversão da herniação da fossa posterior (completa ou parcial) ocorreu em 76,5% dos casos (26/34). Após o nascimento, nenhum dos pacientes necessitou reabordagem cirúrgica por vazamento liquórico por meio da lesão.

5.5.1 Fatores de risco para DVP até 12 meses

A regressão logística univariada demonstrou que o tamanho do ventrículo antes da cirurgia, o nível da lesão e a IG na cirurgia influenciaram a ocorrência de DVP no primeiro ano de vida (Tabela 7). A média do ventrículo antes da cirurgia foi maior em crianças com a DVP até 12 meses em comparação àquelas sem a DVP ($14,38 \pm 4,04$ versus $11,39 \pm 2,75$ mm; $p = 0,029$; OR 1,39 [1,03–1,88]). Cerca de 12% das crianças com medida do ventrículo lateral < 12 mm, 46,2% com medida do ventrículo lateral entre 12-15 mm, e 62,5% com medida do ventrículo ≥ 15 mm receberam o *shunt* ($p = 0,008$). Em comparação aos fetos com medida do ventrículo lateral < 12 mm, aqueles com tamanho do ventrículo ≥ 15 mm antes da cirurgia tiveram chance mais alta de DVP até 12 meses (OR 12,5 [1,60–97,65]). Oitenta por cento das pacientes com nível da lesão fetal em L2 ou acima tiveram DVP até 12 meses em comparação a 17,9% das pacientes com nível da lesão em L3 ou abaixo ($p = 0,002$; OR 18,4 [2,96-114,30]). As gestantes cujas crianças requereram DVP até 12 meses foram submetidas à cirurgia mais tardiamente do que aquelas cujas crianças não a requereram ($25,25 \pm 1,18$ versus $24,37 \pm 1,06$ semanas de IG; $p = 0,036$; OR 2,23 [1,05–4,74]).

Tabela 7 – Fatores de risco para DVP até 12 meses em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 38) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

Variável	DVP até 12 meses (n = 13)	Sem DVP até 12 meses (n = 25)	p valor	OR [IC 95%]
Medida do ventrículo antes da cirurgia – mm	14,38 ± 4,04	11,39 ± 2,75	0,029 ^c	1,39 [1,03–1,88]
Medida do ventrículo antes da cirurgia por categoria – mm				
<12 mm	2 (11,8)	15 (88,2)		1
≥12–15 mm	6 (46,2)	7 (53,8)	0,008 ^a	6,43 [1,03–40,26]
≥15 mm	5 (62,5)	3 (37,5)		12,50 [1,60–97,65]
Sexo fetal				
Feminino	9 (34,6)	17 (65,4)	0,938 ^a	0,94 [0,22–4,01]
Masculino	4 (33,3)	8 (66,7)		
Nível da lesão				
L2 ou acima	8 (80)	2 (20)	0,002 ^a	18,4 [2,96–114,30]
L3 ou abaixo	5 (17,9)	23 (82,1)		
Tipo da lesão				
Mielomeningocele	8 (28,6)	20 (71,4)	0,227 ^a	0,40 [0,09–1,77]
Mielosquise	5 (50)	5 (50)		
Idade gestacional na cirurgia – semanas	25,25 ± 1,18	24,37 ± 1,06	0,036 ^c	2,23 [1,05–4,74]
Tempo cirúrgico – min				
Fetal	105 [65 - 134]	75 [55 - 155]	0,130 ^d	1,02 [0,99–1,05]
Total	237,84 ± 31,50	224,40 ± 28,56	0,265 ^c	1,02 [0,99–1,04]
Idade gestacional no parto – semanas	32,26 ± 3,01	33,83 ± 3,96	0,218 ^c	0,89 [0,74–1,07]
Reversão da herniação da fossa posterior (n = 33)				
Sim	8 (30,8)	18 (69,2)	0,377 ^b	0,33 [0,06–1,85]
Não	4 (57,1)	3 (42,9)		

Valores são apresentados como média ± DP, mediana [mínimo e máximo] ou N° (%)

^aTeste de associação *linear-by-linear*; ^bTeste exato de Fisher; ^cTeste t de Student; ^dTeste de Mann–Whitney

DVP: derivação ventriculoperitoneal; OR: *odds-ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

A regressão multivariada revelou que medidas maiores do ventrículo lateral antes da cirurgia ($p = 0,046$; OR, 1,35 [1,01–1,82]) e níveis mais altos da lesão ($p = 0,004$; OR, 39,52 [3,25–480,69]) comportaram-se como fatores de risco independentes para DVP até 12 meses (Tabela 8). IG mais tardia à cirurgia não permaneceu significativa ($p = 0,056$; OR, 2,80 [0,98–8,01]).

Tabela 8 – Análise multivariada entre fatores de risco pré-natais e DVP até 12 meses em gestantes submetidas à correção cirúrgica de espinha bífida fetal (n = 38) – HCFMUSP, São Paulo, 2015-2019

Variável	OR ajustada (IC 95%)	p valor
Medida do ventrículo antes da cirurgia – mm	1,35 [1,01–1,82]	0,046
Nível da lesão – \leq L2 ou \geq L3	39,52 [3,25–480,69]	0,004
Idade gestacional na cirurgia – semanas	2,80 [0,98–8,01]	0,056

DVP: derivação ventriculoperitoneal; OR: *odds-ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este trabalho apresenta desfechos cirúrgicos, obstétricos, fetais e pós-natais dos primeiros casos de EBA fetal corrigidos no HCFMUSP entre outubro de 2015 e agosto de 2019.

6.1 ESCOLHA DA TÉCNICA CIRÚRGICA E OUTRAS QUESTÕES PRÁTICAS

A técnica utilizada foi a mini-histerotomia, descrita, pela primeira vez, em 2017, por Botelho e colaboradores²⁹. Consiste em uma modificação da cirurgia aberta clássica na qual a incisão uterina é menor e não se utilizam grampeadores. Esta técnica já teve demonstrada sua factibilidade e os seus resultados são comparáveis à técnica clássica em relação aos desfechos materno-fetais. Optou-se por reproduzir a técnica da mini-histerotomia devido a seus promissores resultados iniciais, além de ter sido desenvolvida por um pesquisador brasileiro. Assim, o cirurgião fetal que desenvolveu a técnica, Cleisson Fábio Andrioli Peralta, foi convidado a participar das 10 primeiras cirurgias em conjunto com a equipe do HCFMUSP, auxiliando e supervisionando o processo de aprendizado.

A IG limite para realização da cirurgia foi estendida em uma semana em comparação ao estudo *MOMS*, de 25 6/7 semanas para 26 6/7 semanas. Esta mudança foi feita para permitir que um número maior de pacientes pudesse ser submetido ao tratamento, uma vez que o diagnóstico da espinha bífida e o encaminhamento para centros de referência comumente ocorre mais tardiamente no 2º trimestre no sistema de saúde público brasileiro.

Apesar de constar como critério de inclusão a presença de um cariótipo normal, a maioria das pacientes obteve material para a realização do exame durante a cirurgia. Caso houvesse um resultado anormal, a paciente seria excluída da análise, o que não aconteceu em nenhum dos casos. Optou-se por esse procedimento devido ao fato de a maioria dos casos de espinha bífida enquanto achado isolado não estar associada a doenças genéticas. Além disso, o exame genético realizado era o cariótipo convencional banda G, com resultado disponível em cerca de 21 dias. A espera pelo resultado inviabilizaria o tratamento para muitas pacientes, pois as faria ultrapassar a IG limite, tendo sido essa a melhor alternativa encontrada.

6.2 OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES

Optou-se por utilizar sistemas padronizados de classificação de complicações maternas e fetais com o objetivo de facilitar a comparação entre diferentes estudos, permitindo o melhor

conhecimento do seu impacto nos desfechos, além do aconselhamento mais objetivo das famílias em relação aos riscos e benefícios do tratamento intrauterino para espinha bífida. A maioria das complicações, direta ou indiretamente relacionadas aos procedimentos cirúrgicos, foi leve a moderada, mas houve algumas complicações mais significativas que merecem ser discutidas.

As complicações mais frequentemente relacionadas à cirurgia intrauterina foram parto prematuro (76,8%), RPMO (46,2%) e corioamnionite (33,3%). Os resultados de parto prematuro e RPMO foram muito similares àqueles do estudo *MOMS* (79% e 46%, respectivamente)²⁵. Em comparação com o estudo de Peralta et al., de 2021, com 176 pacientes operadas pela técnica da mini-histerotomia⁸⁶, a taxa de partos prematuros foi semelhante (76,4%), porém houve menor incidência de RPMO (28,3%), o que, provavelmente, está relacionado à grande diferença entre a quantidade de pacientes participantes dos dois estudos e, possivelmente, à diferença nas experiências das duas equipes, com os 39 casos aqui apresentados considerados integrantes da curva de aprendizado.

Foi identificada ocorrência de corioamnionite em cerca de 1/3 dos casos de cirurgia intrauterina, sendo incluídos nessa contagem tanto os casos clínicos, que tinham como resultado a indicação de parto em caráter de urgência, como os casos diagnosticados após o parto, por meio da análise histopatológica da placenta. No total, foram sete casos clínicos, dos quais cinco apresentaram achados histopatológicos em concomitância, e 11 casos diagnosticados por meio da análise histopatológica, dos quais seis não tinham critérios clínicos em concomitância. A maioria dos trabalhos contabiliza como corioamnionite apenas os casos com critérios clínicos e laboratoriais. Se assim tivesse sido feito, teriam sido contabilizados 7 casos de corioamnionite (17,9%). É importante sinalizar que o achado histopatológico de corioamnionite não implica necessariamente a ocorrência de infecção, estando, mais diretamente, associado à inflamação, mas que a cascata inflamatória desencadeada também pode culminar em rotura das membranas e parto prematuro¹⁰⁹. Tal mecanismo, provavelmente, explica o motivo pelo qual o conjunto dos casos de corioamnionite clínica com os casos diagnosticados apenas por histopatologia esteve associado com a ocorrência de parto prematuro e rotura de membranas ovulares.

6.2.1 Associação entre a IG na cirurgia e ocorrência de RPMO

Em trabalho publicado em 2016 com 88 pacientes operados por meio da técnica aberta clássica, Soni e colaboradores identificaram que cirurgias realizadas com IG abaixo de 23 semanas apresentavam maior risco de RPMO e parto prematuro⁸⁴, tendo modificado a IG como

critério de inclusão para a cirurgia intrauterina para ≥ 23 semanas. No presente estudo, a IG na cirurgia não esteve associada com a ocorrência de RPMO. Houve média de IG na cirurgia mais alta que no trabalho de Soni e colaboradores, e apenas duas pacientes foram operadas abaixo de 23 semanas, não sendo possível avaliar os efeitos de cirurgias mais precoces nesta população. Peralta e colaboradores⁸⁶ também não observaram maior risco de RPMO com cirurgias realizadas mais precocemente. Assim, não parece estar completamente estabelecida a relação entre RPMO e cirurgias realizadas abaixo de 23 semanas, sendo necessários novos trabalhos e discussão mais ampla acerca da mudança definitiva da IG à cirurgia como critério de inclusão para realização do procedimento, especialmente considerando os efeitos deletérios progressivos que a lesão fetal sofre exposta no ambiente intrauterino.

6.2.2 Complicações maternas

Houve três complicações maternas grau 4 (7,7%), que são complicações com ameaça à vida e que requerem manejo em UTI, o que representou menos complicações deste tipo do que no estudo de Winder et al. (12,5%)⁸⁹, e taxa semelhante à relatada por Vonzun et al. (6,4%)⁹². Apesar de estas intercorrências terem sido relevantes, elas não resultaram em sequelas permanentes às pacientes, e todas receberam alta com as complicações tratadas e revertidas. Além disso, é importante salientar que não houve nenhuma morte materna, classificada como complicação grau 5. Como em qualquer cirurgia de grande porte, há risco de complicações, e as pacientes precisam conhecê-los antes de decidirem submeter-se ao procedimento. No geral, presume-se, por esses dados, que há um baixo risco para complicações maternas graves e morte materna.

6.2.3 Deiscência na cicatriz de cesárea

A taxa de deiscência da cicatriz de cesárea nesta coorte (10,3%) foi a mesma encontrada pelos investigadores do estudo *MOMS* (10%)²⁵. Porém, esta taxa foi mais alta em comparação a outros estudos que utilizaram a técnica da mini-histerotomia, com frequências de deiscência de 5,1% e 3,5%^{29,86}. É importante ressaltar que não há uma definição precisa na literatura para deiscência uterina das cicatrizes de histerotomia após cirurgias fetais, o que traz subjetividade para esta avaliação. Também é preciso informar que a maioria dos partos das pacientes do estudo foi realizada pelos obstetras de plantão, que não incluíam membros da equipe de cirurgia fetal. Por estes motivos, é possível que a taxa de deiscência uterina tenha sido superestimada e

que representasse apenas cicatrizes recentes, com aspecto diverso do restante do miométrio, uma vez que os partos ocorreram em até 15 semanas após a cirurgia, portanto, sem tempo hábil para aparência tecidual de cicatrização completa da histerorrafia a qual a maioria dos obstetras está acostumada. O fato de nenhuma das pacientes apresentar sinais ou sintomas de deiscência uterina corrobora tal interpretação.

Nenhuma das quatro pacientes incluídas na estatística de deiscência da histerorrafia no parto havia sido submetida a cirurgias uterinas prévias e três delas eram nulíparas. Johnson e colaboradores⁸¹ também observaram que mulheres nulíparas apresentavam risco mais alto de deiscência da cicatriz uterina no parto, porém o motivo por trás não está claro. Além disso, não foi feito seguimento das pacientes até a ocorrência de novas gestações, de maneira que não foi possível entender o risco da mini-histerotomia para as mulheres e futura prole neste estudo.

6.2.4 Separação corioamniótica (SCA)

Diversos estudos demonstraram que a SCA é bastante frequente em pacientes submetidas à cirurgia fetal para correção de MMC^{25,111}. O estudo de Johnson e colaboradores⁸¹ identificou a ocorrência de SCA como um fator de risco para rotura de membranas ovulares em qualquer IG. Soni et al.⁸⁴ reportaram maior incidência de RPMO e partos mais prematuros em pacientes com SCA. No presente estudo, houve apenas um caso de SCA (2,6%), que não se apresentou como um fator de risco para a ocorrência de RPMO e parto prematuro. Botelho e colaboradores reportaram apenas um caso (2,6%) de SCA²⁹, e Bennet et al. mencionaram que não tiveram casos de separação das membranas⁸³.

Estes três estudos têm em comum um aspecto da técnica cirúrgica: a inclusão de sutura contínua ao redor das bordas da histerotomia para melhor apreender as membranas corioamnióticas ao miométrio. Ao realizar este passo, evita-se a separação das membranas da parede uterina na região incisada, que, provavelmente, representa um ponto de enfraquecimento e de surgimento da SCA.

6.2.5 Complicações fetais

Vonzun e colaboradores⁹² utilizaram a mesma classificação de complicações fetais utilizada neste trabalho, incluindo intercorrências durante a cirurgia, prematuridade e óbito perinatal no estadiamento das complicações. Eles apresentaram 2% de óbitos fetais, semelhante à taxa de 2,6% que foi aqui observada. Outros estudos também relataram resultados de óbitos

perinatais, apesar de não utilizarem a mesma classificação de complicações: 5% no trabalho de Bennet e colaboradores⁸³ e 5,7% no trabalho de Soni e colaboradores⁸⁴, próximo ao que foi encontrado no presente estudo (7,7%). Os partos prematuros entre 28 e 31 6/7 semanas (complicação grau 3) e abaixo de 28 semanas (complicação grau 4) totalizaram 30,8% dos partos desta coorte, resultado que precisa ser otimizado, uma vez que resultou em grande aumento da morbidade e mortalidade neonatais. Acredita-se que a redução na incidência dos partos prematuros abaixo de 32 semanas será possível com ajustes finos na técnica cirúrgica e a partir do acúmulo de experiência da equipe com a inclusão de novos casos.

6.3 ASPECTOS TÉCNICOS

6.3.1 Curva de aprendizado

Tempo e experiência são necessários para alcançar a competência em cirurgias complexas¹¹². De acordo com a metanálise de Joyeux et al.¹¹³, o número de procedimentos necessários para completar a curva de aprendizado em cirurgias de correção de MMC fetal varia de acordo com a técnica cirúrgica, tendo a técnica clássica aberta a menor curva de aprendizagem (35 casos), enquanto 57 ou mais casos consecutivos parecem ser necessários para alcançar a competência em casos de mini-histerotomia. Tais resultados posicionam este trabalho dentro do período de curva de aprendizado, uma vez que se refere aos primeiros 39 casos.

Kahr et al. compararam os desfechos do seu centro de cirurgia fetal entre dois períodos: fase de treinamento e fase de experiência¹¹⁴. A fase de treinamento compreendeu as 11 primeiras cirurgias que eles realizaram sob supervisão de um cirurgião fetal experiente de outro serviço. A fase de experiência incluiu os 52 casos subsequentes. Eles não encontraram diferenças significativas nos desfechos de IG ao parto, ocorrência de SCA e DPP entre as duas fases, o que eles atribuíram a um alto padrão de performance cirúrgica desde o início devido à presença do experiente cirurgião mencionado na primeira fase do estudo. No entanto, eles relataram que complicações menores, como oligoâmnio e hematoma subcoriônico, foram menos comuns na fase de experiência, evidenciando que há uma tendência de melhora na qualidade dos desfechos com o ganho de experiência da equipe.

6.3.2 Duração da cirurgia

A maioria das cirurgias intrauterinas para correção de disrafismos espinhais abertos na América do Norte e na Europa utiliza técnicas abertas com incisões uterinas de 6-8 cm obtidas com uso de grampeadores^{25,115}. Com uso dos grampeadores, a incisão uterina e o ancoramento das membranas corioamnióticas ao miométrio são executados simultaneamente, obtendo hemostasia adequada no momento da histerotomia. Nos casos operados a céu aberto, os cirurgiões fetais brasileiros, geralmente, utilizam variações da técnica clássica e sem o uso de grampeadores^{28,29,86}. Histerotomias manuais e menores estendem a duração do procedimento devido ao fato de serem mais trabalhosas e de a manipulação da lesão fetal durante a cirurgia ser mais difícil com um campo cirúrgico pequeno. No presente estudo, considerou-se importante aderir rigorosamente à técnica cirúrgica descrita por Botelho et al.²⁹.

No trabalho de Moldenhauer e colaboradores, utilizando a técnica clássica, o tempo cirúrgico total foi, em média, de 1,3 horas²⁶. Já Moron et al.²⁸, com incisão manual de 4-6 cm, relataram tempo cirúrgico total de 2 horas, em média. Botelho e colaboradores²⁹, com a técnica de mini-histerotomia, relataram duração cirúrgica total de 3,4 horas. Apesar do tempo cirúrgico mais longo que o reportado por Moldenhauer e colaboradores, Botelho et al. apresentaram intervalo entre a cirurgia e o parto similar, menor incidência de SCA e RPMO, e taxa mais alta de partos após 34 semanas²⁹. O tempo cirúrgico total da população aqui estudada foi de 3,8 horas; no entanto, este tempo cirúrgico prolongado não se associou com RPMO ou parto prematuro abaixo de 34 semanas. O estudo de Johnson et al. não encontrou associação do tempo cirúrgico com SCA, RPMO ou parto prematuro abaixo de 34 semanas na análise de regressão logística multivariada⁸¹. Estes achados sugerem que não parece haver influência da duração da cirurgia nas principais complicações obstétricas da cirurgia intrauterina aberta de MMC fetal, como SCA, RPMO e parto prematuro.

6.3.3 Tipo da lesão

Apesar de os casos de mielosquise representarem apenas 1/4 das lesões fetais operadas neste trabalho, eles estiveram associados à maior dificuldade para o fechamento primário da lesão do que os casos de MMC. Em diversos estudos mencionando dificuldade em obter o fechamento primário, esforços foram feitos com diferentes técnicas para superá-lo^{100,116,117}. A mielosquise é uma lesão plana sem sobra de pele ao redor das bordas, assim, causando maior tensão na linha de sutura, o que dificulta a aproximação das bordas. Neste trabalho, foram

utilizadas incisões de alívio na pele do dorso fetal, de um lado ou de ambos os lados da lesão, ou um *patch* de colágeno para recobrir a lesão. Em todos os oito casos nos quais foram utilizadas incisões de alívio, as cicatrizes deixadas abertas fecharam poucas semanas após o nascimento e não requereram intervenções. Casos em que um *patch* de colágeno é utilizado, frequentemente, parecem incompletamente epitelizados ao nascimento, mas a sua epitelização completa ocorre em poucas semanas. Inexperiência com tal aspecto pode levar a intervenções desnecessárias. Por exemplo, na primeira das quatro pacientes em que se utilizou o *patch* de colágeno para permitir fechamento da lesão, foi rodado um retalho de pele após o nascimento. No entanto, após observação dos casos adicionais, com reepitelização da ferida em poucas semanas, a equipe reavaliou que aquele procedimento fora desnecessário.

6.4 ASPECTOS RELACIONADOS À DVP

Na população estudada, pacientes com ventrículos laterais maiores antes da cirurgia apresentaram maior risco de DVP no primeiro ano de vida. A maioria dos estudos tem demonstrado que o tamanho do ventrículo lateral antes da cirurgia é uma das variáveis que mais se associa à necessidade de derivação^{79,80,86,88}. Tulipan et al.⁸⁰ concluíram que os candidatos ideais para intervenção intrauterina são os fetos com medida do ventrículo lateral antes da cirurgia < 10 mm, e que os fetos com medida do ventrículo lateral antes da cirurgia ≥ 15 mm parecem não se beneficiar da cirurgia no que diz respeito à redução da necessidade de derivação. É imperativo observar, entretanto, que os desfechos relacionados à DVP não parecem estar associados aos desfechos relativos à função motora e que fetos com ventrículos laterais maiores podem se beneficiar da cirurgia independentemente da necessidade do *shunt*⁸².

Outro achado foi de que lesões com nível anatômico mais baixo estiveram associadas com menor ocorrência de DVP até 12 meses. Bruner et al.⁷⁸ publicaram resultados equivalentes: entre as 116 pacientes por eles avaliadas, 38 das 48 pacientes com nível da lesão $\geq L3$ (79%) receberam o *shunt* em comparação a 25 das 68 pacientes com nível da lesão $\leq L4$ (37%) ($p < 0,001$). É possível que as lesões mais altas causem maior impacto na dinâmica da circulação líquórica, levando a graus mais avançados de hidrocefalia e maior necessidade de *shunt* em comparação a lesões mais baixas, porém o mecanismo envolvido ainda não está completamente esclarecido.

Ao contrário deste trabalho, em que a IG não apresentou influência na ocorrência de DVP até 12 meses na análise multivariada, outros autores vêm reportando que a cirurgias realizadas mais precocemente associam-se à proteção quanto à necessidade de derivação

ventricular. Bruner et al.⁷⁹ relataram que, entre as 116 pacientes estudadas, a IG média da cirurgia daquelas pacientes cujos filhos receberam o *shunt* foi de 25,3 semanas em comparação a 24 semanas para aquelas cujos filhos não necessitaram o *shunt* ($p = 0,0005$). Peralta et al.⁸⁶ reportaram que 25% dos 164 pacientes avaliados requereram DVP e haviam sido submetidos à cirurgia com IG mediana de 25,3 semanas, enquanto os outros 75% que não necessitaram o *shunt* foram submetidos à cirurgia com IG mediana de 24,4 semanas ($p = 0,049$). No artigo de Tulipan et al., apesar de agir como preditor de DVP na análise univariada (31,4% dos fetos operados ≤ 23 semanas *versus* 60% dos fetos operados ≥ 24 semanas receberam o *shunt*, $p = 0,03$), a IG na cirurgia não permaneceu como fator de risco significativa na análise multivariada⁸⁰. A explicação dos autores incluiu o fato de ter havido apenas uma pequena diferença entre as idades gestacionais dos fetos operados mais precocemente e mais tardiamente.

A respeito da população aqui estudada, assumiu-se que a IG média mais tardia à cirurgia, a pequena proporção de cirurgias realizadas abaixo de 24 semanas (33%) e o pequeno número de pacientes do estudo influenciou o desfecho da análise multivariada, uma vez que a crença da autora da tese é de que cirurgias fetais realizadas mais precocemente permitem reestabelecimento da circulação liquórica ao seu normal, reduzindo, portanto, a necessidade de DVP após o nascimento. Levando em consideração que a teoria dos dois danos (“*two-hit hypothesis*”) refere-se ao dano neurológico progressivo dos tecidos expostos durante a gestação como o “segundo golpe”¹⁶, é razoável imaginar que quanto mais precocemente ela for realizada, menores serão as sequelas neurológicas, o que pode se aplicar à necessidade de DVP até 12 meses.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho, em que foram apresentados os resultados cirúrgicos, obstétricos e pós-natais dos primeiros 39 casos da correção cirúrgica de EBA fetal por meio da técnica da mini-histerotomia em um hospital público terciário no Brasil, foi possível concluir que:

- a) há complicações maternas e fetais associadas à cirurgia intrauterina, sendo corioamnionite, RPMO e parto prematuro as mais frequentes;
- b) a prevalência de DVP até 12 meses foi de 34,2%;
- c) a corioamnionite foi o único fator associado à RPMO abaixo de 34 semanas e ao parto prematuro abaixo de 34 semanas;
- d) os fatores de risco independentes para DVP nos primeiros 12 meses de vida foram a medida do ventrículo lateral antes da cirurgia (quanto maior sua medida, maior o risco de DVP) e o nível anatômico da lesão (quanto mais alto, maior o risco de DVP).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Moldenhauer JS, Flake AW. Open fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;58:121-32.
2. McComb JG. A practical clinical classification of spinal neural tube defects. *Childs Nerv Syst.* 2015 Oct;31(10):1641-57.
3. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Pilu G, Malinger G. Chapter 5 - Anomalies of dorsal induction. In: Tritsch-Timor I. *Ultrasonography of the prenatal brain.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
4. Moldenhauer JS, Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: after the Management of Myelomeningocele Study (MOMS). *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Dec;22(6):360-6.
5. Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 Jul;62(7):471-9.
6. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 30;1:15007.
7. Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD. Spina bifida and anencephaly prevalence--United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Sep 13;51(RR-13):9-11.
8. Pacheco SS, Impieri de Souza A, de Arruda Vidal S, Queiroz VG, Guerra L, Filho MB, et al. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP: 2000-2004. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2006;6(Supl 1):S35-42.
9. World Health Organization (WHO). International Centre for Birth Defects. *World Atlas of Birth Defects.* Geneva, Switzerland: WHO. 2003. 248p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42630/9241580291_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
10. Burmeister R, Hannay HJ, Copeland K, Fletcher JM, Boudousquie A, Dennis M. Attention problems and executive functions in children with spina bifida and hydrocephalus. *Child Neuropsychol.* 2005 Jun;11(3):265-83.
11. Mahone EM, Zabel TA, Levey E, Verda M, Kinsman S. Parent and self-report ratings of executive function in adolescents with myelomeningocele and hydrocephalus. *Child Neuropsychol.* 2002 Dec;8(4):258-70.
12. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1999 Nov 11;341(20):1509-19.

13. Adzick NS. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. *Semin Pediatr Surg.* 2013 Feb;22(1):10-7.
14. Junqueira Bizzi JW, Machado A. Mielomeningocele: conceitos básicos e avanços recentes Meningomielocoele: basic concepts and recent advances. *J Bras Neurocirurg.* 2012;23(2):138-51.
15. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1990 Jun;26(6):987-92.
16. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, Adzick NS. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med.* 1995 Apr;1(4):342-7.
17. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Hoffman KM, Harrison MR, Adzick NS. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1995 Jul;30(7):1028-32.
18. Meuli M, Moehrlen U. Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. *Pediatr Surg Int.* 2014 Jul;30(7):689-97.
19. Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther.* 2001 Sep-Oct;16(5):312-22.
20. Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Feb;15(1):9-14.
21. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 1):153-8.
22. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet.* 1998 Nov 21;352(9141):1675-6.
23. Tulipan N, Hernanz-Schulman M, Bruner JP. Reduced hindbrain herniation after intrauterine myelomeningocele repair: a report of four cases. *Pediatr Neurosurg.* 1998 Nov;29(5):274-8.
24. Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ, et al. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug;189(2):482-7.
25. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):993-1004.
26. Moldenhauer JS, Soni S, Rintoul NE, Spinner SS, Khalek N, Martinez-Poyer J, et al. Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):235-40.

27. Möhrlen U, Ochsenbein-Kölbl N, Mazzone L, Kraehenmann F, Hüsler M, Casanova B, et al. Benchmarking against the MOMS Trial: Zurich Results of Open Fetal Surgery for Spina Bifida. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(2):91-97.
28. Moron AF, Barbosa MM, Milani H, Sarmiento SG, Santana E, Suriano IC, et al. Perinatal outcomes after open fetal surgery for myelomeningocele repair: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2018 Sep;125(10):1280-6.
29. Botelho RD, Imada V, Rodrigues da Costa KJ, Watanabe LC, Rossi Júnior R, De Salles AAF, et al. Fetal myelomeningocele repair through a mini-hysterotomy. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(1):28-34.
30. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet.* 1993 Oct 1;47(5):723-43.
31. Salih MA, Murshid WR, Seidahmed MZ. Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects. *Saudi Med J.* 2014 Dec;35 Suppl 1(Suppl 1):S5-S14.
32. Little J, Elwood J. Socio-economic status and occupation. In: Elwood J, Little J, Elwood JH, editors. *Epidemiology and control of neural tube defects Vol 20 of Monographs in epidemiology and biostatistics.* Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 456–520.
33. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology.* 1987 Jun;35(3):465-73.
34. Lynch SA. Non-multifactorial neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005 May 15;135C(1):69-76.
35. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology.* 2005 Jan;16(1):87-92.
36. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA.* 1996 Apr 10;275(14):1089-92.
37. Watkins ML, Scanlon KS, Mulinare J, Khoury MJ. Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida? *Epidemiology.* 1996 Sep;7(5):507-12.
38. Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Oct;70(10):815-9.
39. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet.* 2004 Nov 20-26;364(9448):1885-95.
40. Hall J, Solehdin F. Genetics of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1998;4:269-81.

41. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (II): partial aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Dec;46(4):336-51.
42. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Dec;46(4):325-35.
43. Sepulveda W, Corral E, Ayala C, Be C, Gutierrez J, Vasquez P. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects: prenatal identification with ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Apr;23(4):352-6.
44. Harmon JP, Hiatt AK, Palmer CG, Golichowski AM. Prenatal ultrasound detection of isolated neural tube defects: is cytogenetic evaluation warranted? *Obstet Gynecol.* 1995 Oct;86(4 Pt 1):595-9.
45. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991 Jul 20;338(8760):131-7.
46. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992 Dec 24;327(26):1832-5.
47. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Sep;7(9):724-31.
48. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health.* 2016 Jan;106(1):e24-34.
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 May 7;53(17):362-5.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. *Diário Oficial da União.* 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html.
51. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM; INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional); ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones Congénitas). Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A.* 2010 Oct;152A(10):2444-58.
52. Orioli IM, Lima do Nascimento R, López-Camelo JS, Castilla EE. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011 Sep;91(9):831-5.

53. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002 Mar;109(3):409-13.
54. Danzer E, Thomas NH, Thomas A, Friedman KB, Gerdes M, Koh J, et al. Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):269.e1-269.e8.
55. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci*. 1989;15(1):1-12.
56. Casey AT, Kimmings EJ, Kleinlugtebeld AD, Taylor WA, Harkness WF, Hayward RD. The long-term outlook for hydrocephalus in childhood. A ten-year cohort study of 155 patients. *Pediatr Neurosurg*. 1997 Aug;27(2):63-70.
57. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst*. 2006 Jul;22(7):692-7.
58. Cochrane DD, Wilson RD, Steinbok P, Farquharson DF, Irwin B, Irvine B, et al. Prenatal spinal evaluation and functional outcome of patients born with myelomeningocele: information for improved prenatal counselling and outcome prediction. *Fetal Diagn Ther*. 1996 May-Jun;11(3):159-68.
59. Selzman AA, Elder JS, Mapstone TB. Urologic consequences of myelodysplasia and other congenital abnormalities of the spinal cord. *Urol Clin North Am*. 1993 Aug;20(3):485-504.
60. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol*. 1983 Apr;129(4):823-6.
61. Younoszai MK. Stooling problems in patients with myelomeningocele. *South Med J*. 1992 Jul;85(7):718-24.
62. Foss S, Flanders TM, Heuer GG, Schreiber JE. Neurobehavioral outcomes in patients with myelomeningocele. *Neurosurg Focus*. 2019 Oct 1;47(4):E6.
63. Yeates KO, Enrile BG, Loss N, Blumenstein E, Delis DC. Verbal learning and memory in children with myelomeningocele. *J Pediatr Psychol*. 1995 Dec;20(6):801-15.
64. Iddon JL, Morgan DJ, Loveday C, Sahakian BJ, Pickard JD. Neuropsychological profile of young adults with spina bifida with or without hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1112-8.
65. Moise KJ Jr. The history of fetal therapy. *Am J Perinatol*. 2014 Aug;31(7):557-66.
66. Adzick NS, Harrison MR. Fetal surgical therapy. *Lancet*. 1994 Apr 9;343(8902):897-902.

67. Deprest J, Toelen J, Debyser Z, Rodrigues C, Devlieger R, De Catte L, et al. The fetal patient -- ethical aspects of fetal therapy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011;3(3):221-7.
68. Michejda M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. *Z Kinderchir*. 1984 Aug;39(4):259-61.
69. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery*. 1993 Jun;32(6):1005-10.
70. Epstein F, Marlin A, Hochwald G, Ransohoff J. Myelomeningocele: a progressive intra-uterine disease. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 1976;(37):12-5.
71. Korenromp MJ, van Gool JD, Bruinese HW, Kriek R. Early fetal leg movements in myelomeningocele. *Lancet*. 1986 Apr 19;1(8486):917-8.
72. Sutton LN. Lipomyelomeningocele. *Neurosurg Clin N Am*. 1995 Apr;6(2):325-38.
73. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Timmel GB, Harrison MR, Adzick NS. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg*. 1996 Mar;31(3):397-402.
74. Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, Jordan MA, Heffez DS, Blakemore KJ. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1996 Sep-Oct;16(5):701-12.
75. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Seller MJ, Harrison MR, Adzick NS. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg*. 1997 Mar;32(3):448-52.
76. Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. *Pediatr Neurosurg*. 1998 Apr;28(4):177-80.
77. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, Crombleholme TM, Flake AW. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA*. 1999 Nov 17;282(19):1826-31.
78. Bruner JP. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*. 1999 Nov 17;282(19):1819.
79. Bruner JP, Tulipan N, Reed G, Davis GH, Bennett K, Luker KS, et al. Intrauterine repair of spina bifida: preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1305-12.
80. Tulipan N, Wellons JC, Thom EA, Gupta N, Sutton LN, Burrows PK, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr*. 2015 Dec 1;16(6):613-20.

81. Johnson MP, Bennett KA, Rand L, Burrows PK, Thom EA, Howell LJ, et al. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec 1;215(6):778.e1-778.e9.
82. Farmer DL, Thom EA, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, et al. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb 1;218(2):256.e1-256.e13.
83. Bennett KA, Carroll MA, Shannon CN, Braun SA, Dabrowiak ME, Crum AK, et al. Reducing perinatal complications and preterm delivery for patients undergoing in utero closure of fetal myelomeningocele: Further modifications to the multidisciplinary surgical technique: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(1):108-14.
84. Soni S, Moldenhauer JS, Spinner SS, Rendon N, Khalek N, Martinez-Poyer J, et al. Chorioamniotic membrane separation and preterm premature rupture of membranes complicating in utero myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 May 1;214(5):647.e1-647.e7.
85. Hisaba WJ, Cavalheiro S, Almodim CG, Borges CP, de Faria TCC, Araujo E, et al. Intrauterine myelomeningocele repair Postnatal results and follow-up at 3.5 years of age - Initial experience from a single reference service in Brazil. *Child's Nervous System.* 2012;28(3):461-7.
86. Peralta CFA, Botelho RD, Romano ER, Imada V, Lamis F, Júnior RR, et al. Fetal open spinal dysraphism repair through a mini-hysterotomy: Influence of gestational age at surgery on the perinatal outcomes and postnatal shunt rates. *Prenat Diagn.* 2020;40(6):689-97.
87. Kahr MK, Winder F, Vonzun L, Meuli M, Mazzone L, Moehrlen U, et al. Risk factors for preterm birth following open fetal myelomeningocele repair: results from a prospective cohort. *Fetal Diagn Ther.* 2020 Jan 1;47(1):15-23.
88. Vonzun L, Winder F, Meuli M, Moerlen U, Mazzone L, Kraehenmann F, et al. Prenatal Sonographic head circumference and cerebral ventricle width measurements before and after open fetal myelomeningocele repair – prediction of shunting during the first year of life. *Ultraschall Med.* 2020 Oct;41(5):544-9.
89. Winder FM, Vonzun L, Meuli M, Moehrlen U, Mazzone L, Krähenmann F, et al. Maternal complications following open fetal myelomeningocele repair at the Zurich Center for Fetal Diagnosis and Therapy. *Fetal Diagn Ther.* 2019 Sep 1;46(3):153-8.
90. Ochsenbein-Kölble N, Krähenmann F, Hüsler M, Meuli M, Moehrlen U, Mazzone L, et al. Tocolysis for in utero Surgery: Atosiban Performs Distinctly Better than Magnesium Sulfate. *Fetal Diagn Ther.* 2018 Jul 1;44(1):59-64.

91. Möhrlen U, Ochsenbein-Kölbl N, Mazzone L, Kraehenmann F, Hüsler M, Casanova B, et al. Benchmarking against the MOMS Trial: Zurich Results of Open Fetal Surgery for Spina Bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2020 Feb 1;47(2):91-7.
92. Vonzun L, Kahr MK, Noll F, Mazzone L, Moehrlen U, Meuli M, et al. Systematic classification of maternal and fetal intervention-related complications following open fetal myelomeningocele repair – results from a large prospective cohort. *BJOG*. 2021 Jun;128(7):1184-91.
93. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13.
94. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as ammended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
95. MedDRA – Medical Dicionary for Regulatory Activities. Available from: <https://www.meddra.org/>.
96. Kohl T, Hartlage MG, Kiehitz D, Westphal M, Buller T, Achenbach S, et al. Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep. *Surg Endosc*. 2003 Aug;17(8):1218-23.
97. Pedreira DA, Sanchez e Oliveira RC, Valente PR, Abou-Jamra RC, Araújo A, Saldiva PH. Validation of the ovine fetus as an experimental model for the human myelomeningocele defect. *Acta Cir Bras*. 2007 May-Jun;22(3):168-73.
98. Pedreira DA, Zanon N, Nishikuni K, Moreira de Sá RA, Acacio GL, Chmait RH, et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):111.e1-111.e11.
99. Pedreira DA, Zanon N, de Sá RA, Acacio GL, Ogeda E, Belem TM, Chmait RH, et al. Fetoscopic single-layer repair of open spina bifida using a cellulose patch: preliminary clinical experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Nov;27(16):1613-9.
100. Lapa Pedreira DA, Acacio GL, Gonçalves RT, Sá RAM, Brandt RA, Chmait RH, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct;52(4):458-66.
101. Lapa DA, Chmait RH, Gielchinsky Y, Yamamoto M, Persico N, Santorum M, et al. Percutaneous fetoscopic spina bifida repair: effect on ambulation and need for postnatal cerebrospinal fluid diversion and bladder catheterization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Oct;58(4):582-9.

102. Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Nov;44(5):515-24.
103. Degenhardt J, Schürg R, Winarno A, Oehmke F, Khaleeva A, Kawecki A, et al. Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II: maternal management and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Nov;44(5):525-31.
104. Graf K, Kohl T, Neubauer BA, Dey F, Faas D, Wanis FA, et al. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: Neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Feb;47(2):158-61.
105. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Ruano R, Cass DL, Olutoye OO. Fetoscopic Repair of Meningomyelocele. *Obstet Gynecol.* 2015 Oct;126(4):881-4.
106. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, Olutoye OA, et al. Fetoscopic open neural tube defect repair: development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):734-43.
107. Sanz Cortes M, Chmait RH, Lapa DA, Belfort MA, Carreras E, Miller JL, et al. Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Dec;225(6):678.e1-678.e11.
108. Zugaib M, Bittar RE, Francisco R. Infecção intra-amniótica. In: *Protocolos assistenciais, clínica obstétrica, FMUSP.* 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 515-20.
109. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):S29-52.
110. O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: a linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 1998;29(5):245-9.
111. Zaretsky MV, Liechty KW, Galan HL, Behrendt NJ, Reeves S, Marwan AI, et al. Modified hysterotomy closure technique for open fetal surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2018 Aug 1;44(2):105-11.
112. Khan N, Abboudi H, Khan MS, Dasgupta P, Ahmed K. Measuring the surgical “learning curve”: methods, variables and competency. *BJU Int.* 2014;113(3):504-8.
113. Joyeux L, de Bie F, Danzer E, Russo FM, Javaux A, Peralta CFA, et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jun;55(6):730-9.

114. Kahr MK, Winder FM, Vonzun L, Mazzone L, Moehrlen U, Meuli M, et al. Open Intrauterine Fetal Myelomeningocele Repair: Changes in the Surgical Procedure and Perinatal Complications during the First 8 Years of Experience at a Single Center. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(6):485-90.
115. Zamłyński J, Olejek A, Koszutski T, Ziomek G, Horzelska E, Gajewska-Kucharek A, et al. Comparison of prenatal and postnatal treatments of spina bifida in Poland--a non-randomized, single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Sep;27(14):1409-17.
116. Mangels KJ, Tulipan N, Bruner JP, Nickolaus D. Use of bipedicular advancement flaps for intrauterine closure of myeloschisis. *Pediatr Neurosurg.* 2000 Jan;32(1):52-6.
117. Heuer GG, Adzick NS, Sutton LN. Fetal myelomeningocele closure: technical considerations. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):166-71.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Correção intrauterina de mielomeningocele fetal em um Hospital Universitário: avaliação dos parâmetros pré-natais, intraoperatórios e pós-natais

Pesquisador: Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93020218.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.827.651

Apresentação do Projeto:

Os autores apresentam projeto relativo à correção cirúrgica intrauterina da meningomieloccele fetal. Justificam que a cirurgia pré-natal a céu aberto ficou estabelecida como a técnica padrão-ouro para o tratamento da doença, sendo seus principais benefícios as menores taxas de derivação ventricular aos 12 meses de vida e maior capacidade de deambulação independente aos 30 meses de vida. Relatam que há pouco mais de dois anos o HCFMUSP iniciou a realização desse procedimento, sendo importante conhecer os resultados obstétricos e neonatais desses casos.

para tal fim, irão realizar estudo observacional prospectivo descritivo a partir de março de 2018 e pequena casuística retrospectiva de casos realizados entre outubro de 2015 e fevereiro de 2018.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar os resultados das gestantes submetidas à correção intrauterina de mielomeningocele fetal no que diz respeito aos aspectos cirúrgicos, clínicos, obstétricos e neonatais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos a que estão submetidas às pacientes participantes da pesquisa são aqueles inerentes a qualquer procedimento cirúrgico de grande porte, incluindo os riscos anestésicos, infecciosos, de sangramento, trombóticos, entre outros, além dos riscos obstétricos e fetais/neonatais. Os benefícios são aqueles envolvendo a melhora no prognóstico pós-natal de crianças com mielomeningocele fetal, com melhora da função motora, redução da necessidade de derivação

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.827.651

ventricular e melhora do desempenho cognitivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem fundamentação teórica bem descrita, assim como seus objetivos e métodos, adequados para os objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1119095.pdf	03/07/2018 09:01:07		Aceito
Folha de Rosto	FR_MARIO_HENRIQUE_BURLACCHINI_DE_CARVALHO.pdf	03/07/2018 09:00:33	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Outros	CAPPESQ5.pdf	27/06/2018 17:37:15	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_11_06_18.doc	27/06/2018 17:36:53	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Outros	APROVA_CEP_DOG.pdf	21/06/2018 14:06:04	Mario Henrique Burlacchini de	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.827.651

Outros	APROVA_CEP_DOG.pdf	21/06/2018 14:06:04	Carvalho	Aceito
Outros	APROVA_CIAPP.pdf	21/06/2018 14:05:46	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Outros	MMC_04_06_2018.doc	21/06/2018 14:05:29	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_04_06_18.doc	21/06/2018 14:05:09	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Agosto de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B – 1º ARTIGO PUBLICADO (PRIMEIRA PÁGINA)

Archives of Gynecology and Obstetrics
<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06066-y>

MATERNAL-FETAL MEDICINE



Open fetal myelomeningocele repair at a university hospital: surgery and pregnancy outcomes

Luana Sarmiento Neves da Rocha¹ · Victor Bunduki¹ · Antônio Gomes de Amorim Filho¹ · Daniel Dante Cardeal² · Hamilton Matushita² · Hermann Santos Fernandes³ · Fernando Souza Nani³ · Rossana Pulcineli Vieira de Francisco¹ · Mário Henrique Burlacchini de Carvalho¹

Received: 29 September 2020 / Accepted: 9 April 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose Myelomeningocele (MMC) is an open neural tube defect that causes great morbidity. Prenatal open repair is the standard treatment; however, there are many complications related to the procedure. This study reports preliminary findings of open in utero repair of MMC in a public tertiary hospital in Brazil and describes factors that could be associated with increased surgical morbidity.

Methods Thirty-nine patients underwent open in utero repair of MMC from October 2015 to August 2019. The Clavien–Dindo classification of surgical complications and a classification system with the preterm definitions of the World Health Organization were used, respectively, for maternal and fetal complications.

Results A total of 28 mothers (71.8%) and 31 fetuses (79.5%) experienced at least one minor to major complication. Three mothers (7.7%) had a severe grade 4 complication. Fetal complications grades 3 to 5 occurred in 13 fetuses (33.3%). Gestational age at surgery and at birth were 24.88 ± 1.16 weeks and 33.23 ± 3.68 weeks, respectively. Preterm delivery occurred in 30 patients (76.9%), membrane rupture in 18 patients (46.2%) and chorioamnionitis in 13 patients (33.3%).

Conclusion Open fetal surgery for MMC was performed at a Brazilian public tertiary care center, resulting in three grade 4 maternal complications. Relevant fetal complications were also present. The use of a standard classification system for complications renders studies more comparable and data more useful for counseling patients. Adjustments of perioperative procedures and long-term follow-up are needed to determine the real benefit of open in utero repair of MMC at our hospital.

Keywords Myelomeningocele · Spina bifida · Open neural tube defect · Fetal surgery

Introduction

Myelomeningocele (MMC), the most common malformation of the central nervous system (CNS), occurs due to failed closure of the neural tube around the fourth postconceptual week of gestation [1]. It is a form of spinal dysraphism, thus belonging to the group of neural tube defects (NTD) [2]. Medical problems of the disease include paralysis, hydrocephalus, Arnold-Chiari type II malformation, deformations of the limbs and spine, bladder/bowel/sexual dysfunction, and learning disabilities [3].

The treatment of MMC until the late 1990s consisted of surgical closure of the spinal canal right after birth [4]. As neurological deficits are mostly permanent and irreversible, the main objectives of surgical repair included preservation of the viable nervous tissue, anatomical reconstitution, and prevention of infection [5]. The “two-hit” hypothesis is a

✉ Mário Henrique Burlacchini de Carvalho
mario.burlacchini@hc.fm.usp.br

¹ Disciplina de Obstetrícia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255 - 10º andar - Cerqueira Cesar, São Paulo CEP 05403-000, Brazil

² Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, BR, Brazil

³ Disciplina de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, BR, Brazil

ANEXO C – 2º ARTIGO PUBLICADO (RESUMO EM INGLÊS)

Requires Authentication Published online by De Gruyter March 29, 2023

Risk factors for shunting at 12 months following open fetal repair of spina bifida by mini-hysterotomy

Luana Sarmiento Neves da Rocha , Victor Bunduki, Daniel Dante Cardeal, Antônio Gomes de Amorim Filho , Fernando Souza Nani, Stela Verzinhasse Peres, Werther Brunow de Carvalho, Rossana Pulcineli Vieira de Francisco and Mário Henrique Burlacchini de Carvalho 

From the journal *Journal of Perinatal Medicine*
<https://doi.org/10.1515/jjpm-2022-0212>

Abstract

Objectives

Open spina bifida (OSB) is the most common neural tube defect. Prenatal repair reduces the need for ventriculoperitoneal shunting (VPS) due to hydrocephalus from 80–90% to 40–50%. We aimed to determine which variables work as risk factors for VPS at 12 months of age in our population.

Methods

Thirty-nine patients underwent prenatal repair of OSB by mini-hysterotomy. The main outcome was occurrence of VPS in the first 12 months of life. Logistic regression was used to estimate the odds ratios (OR) between prenatal variables and the need for shunting.

Results

VPS at 12 months occurred in 34.2% of the children. Larger ventricle size before surgery (62.5% ≥ 15 mm; 46.2% between 12 and 15 mm; 11.8% < 12 mm; $p=0.008$), higher lesion level (80% $> L2$, vs. 17.9% $\leq L3$; $p=0.002$; OR, 18.4 [2.96–114.30]), and later gestational age at surgery (25.25 ± 1.18 vs. 24.37 ± 1.06 weeks; $p=0.036$; OR, 2.23 [1.05–4.74]) were related to increased need for shunting. In the multivariate analysis, larger ventricle size before surgery (≥ 15 mm vs. < 12 mm; $p=0.046$; OR, 1.35 [1.01–1.82]) and higher lesion level ($> L2$ vs. $\leq L3$; $p=0.004$; OR, 39.52 [3.25–480.69]) were risk factors for shunting.

Conclusions

Larger ventricle size before surgery (≥ 15 mm) and higher lesion level ($> L2$) are independent risk factors for VPS at 12 months of age in fetuses undergoing prenatal repair of OSB by mini-hysterotomy in the studied population.

Keywords: cerebrospinal fluid shunt; fetal surgery; hindbrain herniation; hydrocephalus; myelomeningocele; open spina bifida

Corresponding author: Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, PhD in Obstetrics, Associate Professor of Obstetrics at Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Fetal-Maternal Specialist, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, Disciplina de Obstetrícia, Instituto Central – Hospital das Clínicas, Avenida Doutor Eneas de Carvalho Aguiar, 255 – 10º andar – sala 10.093, CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brazil, Phone: +55 11 2661 8183, E-mail: mario.burlacchini@hc.fm.usp.br

Research funding: None declared.

Author contributions: All authors have accepted responsibility for the entire content of this manuscript and approved its submission.

Competing interests: Authors state no conflict of interest.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individuals included in this study.

Ethical approval: Research involving human subjects complied with all relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration (as revised in 2013), and has been approved by the Research Ethics Committee of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, Brazil (CAAE 93020218.7.0000.0068).