

Cirurgia fetal para correção de mielomeningocele

Fetal surgery to correct myelomeningocele

Cirugía fetal para corregir el mielomeningocele

Glaucaia Silva Alencar¹.

RESUMO

Objetivo: Discorrer sobre a cirurgia fetal para correção de mielomeningocele. **Revisão Bibliográfica:** A mielomeningocele (MMC) é uma deformidade congênita da coluna vertebral que ocorre dentro do tubo neural e impede que ele se feche na quarta semana de gravidez, período em que os ossos da coluna do bebê não se desenvolvem adequadamente durante a gravidez, podendo surgir uma bolsa nas costas contendo a medula espinhal, nervos e líquido cefalorraquidiano. Dependendo do grau de dano, pode causar diferentes disfunção neurológica. É uma cirurgia cujo procedimento é benéfico para o neurodesenvolvimento, e atualmente existem duas técnicas para a realização da cirurgia pré-natal: a cirurgia aberta, que utiliza uma laparotomia materna em seu procedimento, e um procedimento que utiliza o acesso percutâneo triplo via fetoscopia. **Considerações finais:** Devido à alta incidência da MMC e à grave incapacidade crônica que ela proporciona na vida do paciente, é muito importante a realização de cirurgia para correção dessa anormalidade.

Palavras-chave: Cirurgia fetal, Cirurgia intrauterina, Mielomeningocele.

ABSTRACT

Objective: To discuss fetal surgery to correct myelomeningocele. **Bibliographic Review:** Myelomeningocele (MMC) is a congenital spinal deformity that occurs within the neural tube and prevents it from closing in the fourth week of pregnancy, a period in which the baby's spine bones do not develop properly during pregnancy, a pouch may appear on the back containing the spinal cord, nerves and cerebrospinal fluid. Depending on the degree of damage, it can cause different neurological dysfunction. It is a surgery whose procedure is beneficial for neurodevelopment, and currently there are two techniques for performing prenatal surgery: open surgery, which uses a maternal laparotomy in its procedure, and a procedure that uses triple percutaneous access via fetoscopy. **Final considerations:** Due to the high incidence of MMC and the severe chronic disability that it provides in the patient's life, it is very important to perform surgery to correct this abnormality.

Key words: Fetal surgery, Intrauterine surgery, Myelomeningocele.

RESUMEN

Objetivo: Discutir la cirugía fetal para corregir el mielomeningocele. **Revisión bibliográfica:** El mielomeningocele (MMC) es una deformidad espinal congénita que ocurre dentro del tubo neural e impide que se cierre en la cuarta semana de embarazo, período en el que los huesos de la columna del bebé no se desarrollan adecuadamente durante el embarazo, puede aparecer una bolsa en la espalda que contiene la médula espinal, los nervios y el líquido cefalorraquídeo. Dependiendo del grado de daño, puede causar diferentes disfunciones neurológicas. Es una cirugía cuyo procedimiento es beneficioso para el neurodesarrollo, y actualmente existen dos técnicas para realizar la cirugía prenatal: la cirugía abierta, que utiliza en su procedimiento una laparotomía materna, y un procedimiento que utiliza el triple acceso percutáneo vía fetoscopia. **Consideraciones finales:** Debido a la alta incidencia de MMC y la discapacidad crónica severa que proporciona en la vida del paciente, es muy importante realizar cirugía para corregir esta anomalía.

Palabras clave: Cirugía fetal, Cirugía intrauterina, Mielomeningocele.

¹Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Manaus – AM.

INTRODUÇÃO

A medicina fetal faz parte da obstetrícia moderna e pode ser definida como a ciência que estuda o desenvolvimento fetal e sua fisiologia, a fisiopatologia das malformações e distúrbios congênitos, e o diagnóstico e tratamento desses períodos anormais (ZUGAIB M, et al., 2012)

A cirurgia fetal surgiu de uma necessidade clínica, pois há muito se sabe que algumas lesões congênitas podem causar danos progressivos e irreversíveis mesmo no ambiente intrauterino. A partir desse raciocínio, hipotetiza-se que o reparo pré-natal de algumas lesões será capaz de prevenir ou reverter o dano tecidual, restaurar o desenvolvimento normal e permitir uma sobrevida de alta qualidade (ROCHA LSN, et al., 2018).

Inúmeras cirurgias são realizadas durante a gravidez com o objetivo de tratar ou melhorar as chances de sobrevivência do feto e, de fato, o que é considerado parte da cirurgia fetal nem envolve manipulação direta do feto (PERALTA CFA e BARINI R, 2011). A Deficiência do Fechamento do Tubo Neural (DFTN) é uma malformação congênita comum que ocorre por volta do 28º dia de vida intrauterina, ou 4ª semana da embriogênese, devido à falha no fechamento do tubo neural embrionário (ADZICK NS, 2011).

A MMC é a variante mais grave compatível com a vida e a forma mais comum de espinha bífida (SAADAI P e FARMER DL, 2012). É a malformação mais comum causada por defeitos no fechamento do tubo neural. A incidência global varia de 0,1 a 10 casos por 1.000 nascidos vivos. A incidência de MMC em todo o mundo está associada a áreas de baixo desenvolvimento socioeconômico, como evidenciado pelo Mapa de Defeitos Congênitos publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2003 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

É uma malformação embrionária do sistema nervoso central que ocorre durante as primeiras quatro semanas de gestação devido à falha no fechamento do tubo neural, fazendo com que a abertura do corpo vertebral, fáscia muscular, pele e dura se projetem e exponham a coluna vertebral aberta em forma plana onde recebe os nervos nome da placa ou substrato (BIZZI JWJ e MACHADO A, 2012). Estima-se que para cada 1000 nascidos vivos no Brasil, 1,139 apresentem algum tipo de disrafismo espinhal, sendo a MM a responsável pela maior parte dos casos (BALDISSEROTTO CM, et al., 2010).

A etiologia da MMC é multifatorial. Estudos epidemiológicos demonstraram significativamente baixas condições socioeconômicas, baixa escolaridade dos pais, idade materna abaixo de 19 e acima de 40 anos, população hispânica, exposição a altas temperaturas no início da gravidez, açúcar elevado no sangue ou diabetes, obesidade materna, ácido fólico, drogas antagonistas e anticonvulsivantes aumentam a gravidez risco com defeitos do tubo neural, incluindo MMC (AU KS, et al., 2010). Os primeiros estudos experimentais de MMC fechada *in útero* foram realizados em primatas em meados da década de 1980 nos primatas (MICHEJDA M, 1984).

A MMC também pode ser mencionada como a forma mais grave de espinha bífida e é, caracterizada por protrusão da medula espinhal e meninges através do defeito da medula espinhal e uma série de manifestações clínicas, incluindo hérnia cerebral posterior, hidrocefalia, disfunção sensorial e motora, disfunção intestinal e disfunção urinária (MARENCO ML, et al., 2013).

Um diagnóstico pré-natal de MMC pode antecipar uma série de cuidados, incluindo parto, aconselhamento e informações dos pais sobre o distúrbio associado e medidas a serem tomadas imediatamente após o nascimento, além de alertas dos profissionais envolvidos no tratamento do paciente com MMC (BIZZI JWJ e MACHADO A, 2012).

A correção da má formação em fetos humanos iniciou em 1997, com Bruner JP, et al. (1997) em procedimento realizado por via endoscópica. No ano seguinte, Adzick NS, et al. (1998) iniciaram a correção da MMC por histerectomia.

Especialmente no caso de MMC, a neurocirurgia fetal pode ser realizada por cirurgia aberta ou exame fetoscópico. A cirurgia aberta inclui correção do MM após laparotomia materna e abertura do útero e membrana amniótica. Atualmente, o procedimento é amplamente divulgado na literatura e os resultados foram confirmados no estudo MOMS, um grande ensaio clínico randomizado controlado (ADZICK NS, et al., 2011).

Outra possibilidade de correção pré-natal é a cirurgia por meio de técnicas fetoscópicas. A Fetoscopia tem sido feita por acesso percutâneo tríplice até atingir o interior da cavidade uterina (PEDREIRA DA, et al., 2014). Em ambas as técnicas, o maior desafio está correlacionado a possível ruptura prematura da membrana.

Normalmente, a espinha bífida é tratada no pós-parto, mas desde a publicação do estudo *Myelomeningocele Management* (MOMS) em 2011, a cirurgia fMMC tornou-se uma opção clínica para pacientes, que demonstrou melhora da função motora, redução da hérnia cerebral posterior e aumento do risco de cirurgia. A necessidade de cirurgia na hidrocefalia em comparação com a cirurgia pré-natal e o fechamento pós-parto (ALREFAI A, et al., 2019). Graças aos avanços da medicina fetal, o diagnóstico pode ser estabelecido no pré-natal. Ultrassonografia de alta resolução (USG) e exames bioquímicos (dose de alfa-fetoproteína plasmática no líquido amniótico (LA) e acetilcolinesterase) (SILVA MAL e CARVALHO R, 2015).

No entanto, nos exames laboratoriais, a presença de altas concentrações de alfa-fetoproteína e acetilcolinesterase no líquido amniótico confirmou o diagnóstico de MMC (YAMASHIRO KJ, et al., 2019). Essa deformidade congênita afeta principalmente a região lombossacral. Estudos mostraram que a hidrocefalia está presente em 80 a 90 por cento dos casos e também envolve a medula espinhal e o tecido acima dos arcos vertebrais (SBRAGIA L, 2010).

A formação do tubo neural é dividida em duas etapas, a primeira etapa é chamada de neurogênese primária. Ocorre da quarta à quinta semana de gestação e corresponde à formação do tubo neural desde a região lombar superior até a região craniana. Neurogênese secundária, que ocorre por volta da sétima semana de gestação e envolve a formação dos canais neurais lombares e sacrais (YEH WSX, et al., 2012). O manejo da MMC pode ser feito de três maneiras: interrupção da gravidez, reparo intrauterino (cirurgia fetal) e reparo pós-parto (GOODNIGHT WH, et al., 2019).

Dentro de todo o contexto o objetivo do trabalho foi discorrer sobre a cirurgia fetal para correção de mielomeningocele (MMC).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A MMC é considerada a variante mais comum da espinha bífida aberta. Comparado com a espinha bífida oculta, o desenvolvimento da espinha bífida aberta está associado a anormalidades precoces na embriogênese do sistema nervoso (BIZZI JWJ e MACHADO A, 2012). O grau de lesão é um fator importante que afeta as características da MMC, sendo que a grande maioria dos casos se localiza na região lombossacral, o que equivale a 75% dos casos clínicos. No entanto, quanto maior o grau de dano, maior o dano do nervo (FAVALE AD, et al., 2016).

Crianças com MMC apresentam vários déficits de desenvolvimento motor, como tronco e cabeça incontroláveis, impossibilitando o paciente de sentar, ficar em pé, engatinhar e andar, fraqueza muscular nas extremidades inferiores e curvatura congênita dos pés, sendo necessário o uso de órteses. Não há cura para a MMC, portanto seu tratamento visa a correção da medula espinhal com cirurgia intrauterina e/ou pós-parto e com fisioterapia para fins de reabilitação (BEVILACQUA SV e PEDREIRA LA, 2015).

A cirurgia fetal está em pleno andamento com as novas abordagens tecnológicas e, para o máximo sucesso, mais pesquisas e refinamentos são necessários para que profissionais relevantes saibam identificar possíveis complicações associadas às novas técnicas cirúrgicas (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

A cirurgia intrauterina de MMC é caracterizada como cirurgia aberta, incluindo laparotomia e histerotomia. A incisão é feita de acordo com a posição do feto, anterior ou posterior. O LA é extraído e armazenado em um recipiente estéril aquecido para reinjeção no final do procedimento. O procedimento envolve duas especialidades médicas: medicina fetal e neurocirurgia (SIAULYS MM, 2012).

Técnicas neurocirúrgicas clássicas são usadas para corrigir o defeito (fechamento em três planos de sutura: dura-máter, aponeurose e pele). No entanto, os riscos maternos associados a este procedimento são elevados (MARENCO ML, et al, 2013). Envolve a exposição do útero materno por laparotomia e laparotomia,

abrindo o miométrio e a membrana amniótica até que o feto seja exposto diretamente (YEH WSX, et al., 2012). Embora potencialmente benéfica em crianças, esta técnica está associada a alta morbidade materna e alto risco de infecção pelo AL e seu contato com a medula óssea.

Esse procedimento cirúrgico foi introduzido há alguns anos para beneficiar o neurodesenvolvimento, e atualmente existem duas técnicas para a realização da cirurgia pré-natal: a cirurgia aberta, que utiliza a laparotomia materna em sua operação, e a cirurgia fetoscópica, que utiliza o triplo acesso percutâneo (BEVILACQUA NS e PEDREIRA DA, 2015).

Assim como na abordagem cirúrgica fetal aberta, as malformações fetoscópicas cobertas de pele percutâneas são projetadas para preservar o tecido da medula espinhal, reverter a hérnia cerebral e reduzir a necessidade de inserção ventriculoperitoneal pós-parto. Abordagem fetoscópica percutânea de acesso mínimo para evitar laparotomia e histerotomia. Portanto, no segundo dia de recuperação da cirurgia, a dor e o desconforto materno geralmente são mínimos, e a grande maioria das gestantes pode receber alta hospitalar em uma semana. Apesar desses riscos, a cirurgia fetal aberta tornou-se o padrão ouro para o tratamento da MMC, e encontrar técnicas minimamente invasivas para melhorar a segurança materna tornou-se um desafio atual no tratamento cirúrgico fetal (SILVEIRA ACZ, et al., 2018).

Estima-se que aproximadamente 70% dos casos de MMC podem ser prevenidos aumentando os níveis de ácido fólico disponíveis desde o primeiro trimestre até o fechamento do tubo neural na 7ª semana de gestação. A dose diária recomendada é de 400 microgramas. Comprimido oral, comece pelo menos 3 meses antes da concepção (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2013)

É válido relatar que o tratamento padrão da MMC tem sido a correção cirúrgica neonatal, e o fechamento deve ser feito dentro de 48 horas após o nascimento, dessa forma sendo possível reduzir os riscos de infecções. Todavia, trabalhos recentes vêm demonstrando, a eficácia de cirurgias intraútero para a correção da MM, existindo bom prognóstico em casos já publicados (MOLTENI A, et al., 2012).

Até recentemente, os tratamentos para a doença estavam disponíveis apenas após o nascimento, incluindo a correção cirúrgica de defeitos da coluna vertebral com suturas em camadas. Esse fechamento acaba fazendo com que o cordão umbilical se ancore no sítio cirúrgico e, à medida que a criança cresce, podem ocorrer alterações neurológicas associadas ao estiramento do cordão umbilical e das raízes nervosas. Um grupo de sintomas clínicos associados a essa ancoragem é chamado de medula presa (GURGEL EPP, et al., 2010).

O benefício potencial da cirurgia intrauterina é melhorar o prognóstico geral da criança, o que pode ser considerado um fator neuroprotetor, além de prevenir a síndrome do cordão umbilical. Especialmente no caso de MMC, a neurocirurgia fetal pode ser realizada (SILVA MAL e CARVALHO R, 2015).

O estudo realizado por Silveira ACZ, et al. (2018) sugeriu que os pacientes submetidos à cirurgia pré-natal apresentaram melhores resultados, como o aumento de duas vezes da probabilidade de deambulação, apesar da prematuridade (13% dos nascidos pós-cirurgia fetal nasceram antes de 30 semanas) comparados a pacientes submetidos ao reparo pós-natal.

Devido à alta incidência de MMC e as incapacidades crônicas graves que esta proporciona na vida de pacientes (déficit motor, incontinência fecal e urinária e alterações do sistema nervoso central), há grande importância na realização de cirurgia para correção de tal anomalia. O tratamento fetoscópico pode minimizar a incidência de complicações obstétricas e parto prematuro, e o reparo fetal posterior na MMC tem sido desafiador devido a mais relatos de aumento do risco de ruptura da membrana, parto prematuro e incapacidade de promover o fechamento hermético do defeito em cirurgia fetoscópica, exigindo verificações de reparo pós-parto (PAZ JVC, et al., 2022).

Nos últimos anos, a correção fetal da MMC tem sido amplamente discutida e estudada, com dados importantes indicando redução da incidência de hidrocefalia e melhora das aptidões motoras nos primeiros dois anos e meio de vida (ADZICK NS, et al., 2011). Em casos de tratamento fisioterapêutico a busca se faz necessária afim de reabilitar, prevenir deformidades secundárias, proporcionar independência e melhorar a qualidade de vida da criança portadora da MCC (BARTONEK A, et al., 2012).

Independente da técnica empregada, cirurgia a céu aberto (MOMS) (HISABA WJ, et al., 2012) ou por fetoscopia (PEDREIRA DA, et al., 2014), os reparos realizados no pré-natal parecem resultar em alterações no nível da lesão. Na cirurgia aberta, dois ou mais níveis de alteração foram observados em 32% (12% na cirurgia pós-parto), um nível em 11% (9% na cirurgia pós-parto) e nenhum em 23% (25% na cirurgia pós-parto), piorou em dois graus em 21% (25% das cirurgias pós-parto) e 13% (28% das cirurgias pós-parto).

Em 2011, Adzick NS, et al. (2011) publicaram um estudo prospectivo randomizado Comparando a correção pré-natal da MMC com a correção pós-natal, os fetos que receberam correção pré-natal tiveram uma redução de cinquenta por cento na necessidade de derivação ventrículo-peritoneal para hidrocefalia e foram menos propensos a andar sem qualquer assistência O estudo, chamado de *Myelomeningocele Management Study* (MOMS), usou uma abordagem de correção fetal aberta e demonstrou totalmente os riscos maternos associados ao uso dessa abordagem, a saber: edema pulmonar agudo após a cirurgia, necessidade de transfusões de sangue no parto em aproximadamente trinta e cinco por cento dos casos, o útero no local da cirurgia estava mal cicatrizado (fendido ou muito fino).

Hisaba WJ, et al. (2012) em seu estudo observacional descritivo de seis crianças submetidas à correção cirúrgica pré-natal da MMC entre 26 e 27 semanas de gestação. Todos os partos foram por cesariana. Todos os partos foram prematuros com idade gestacional média de 32+ quatro semanas e peso médio ao nascer de 1.942 g. Dois lactentes tiveram escores de Apgar <7 em 1 min, e 1 em 5 min. Todas as seis crianças estão vivas: cinco têm desenvolvimento cognitivo normal e um tem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Duas crianças apresentavam movimentos normais das pernas, nível funcional sacral e deambuladores comunitários. Três crianças apresentavam lesão de nível anatômico lombar superior e uma apresentava lesão de nível torácico inferior no momento da cirurgia fetal. Uma criança, com lesão de nível anatômico L1–L2, em no ambulatório e totalmente dependente de cadeira de rodas para locomoção.

No estudo de Verbeek RJ, et al. (2012), selecionaram dezenove casos de reparo fetal da MMC por meio do procedimento de fetoscopia e assim foram correlacionados com casos operados no período neonatal. Os treze casos que obtiveram sucesso exibiram melhora neurológica de dois níveis, sendo a melhor função muscular e uma melhor preservação sensitiva. Dos quatro eventos operados pela técnica de fetoscopia com fechamento simples, um não exibiu nenhuma variação do nível, um caso demonstrou melhora de um nível e dois casos conseguiram mostrar uma melhora de dois ou mais níveis medulares. No estudo observacional realizado por Bruner JP, et al. (1999) envolvendo vinte e nove crianças tratadas com reparo intra-uterino da MM, observou-se que o método de reparação aberta foi superior ao método de fetoscopia (59% vs 91%).

Em um estudo realizado por Goodnight WH, et al. (2019), através de um registro observacional prospectivo multicêntrico internacional buscando obter resultados maternos, obstétricos, fetais/neonatais e subsequentes da gravidez após cirurgia materno-fetal aberta para MMC fetal. Foi selecionado 693 casos de cirurgia materno-fetal aberta para fechamento de MMC fetal inseridos no registro, 60 e sete gestações subsequentes em sessenta mulheres foram identificadas. A taxa geral de nascidos vivos foi de 96,2%, com cinquenta e duas gestações com parto acima de vinte semanas de idade gestacional e idade gestacional mediana no parto de 37 (36,3–37,1) semanas. A taxa de ruptura uterina foi de 9,6% (n = 5), resultando em dois óbitos fetais. A transfusão materna foi necessária em quatro pacientes (7,7%).

Já Guilbaud L, et al. (2021) em um estudo realizado sobre cirurgia fetal aberta para reparo de MMC na França, dos cento e vinte e seis pacientes encaminhados ao nosso centro, 49,2% eram elegíveis e 27,4% (n = 17) deles submetidos à reparação fetal do MMC. A idade gestacional média na cirurgia fetal foi de vinte e quatro anos+ seis Semanas. Não houve nenhum caso de complicação fetal e a única complicação materna foi um caso de transfusão. Registramos 70% de ruptura prematura de membranas e 47% de parto prematuro. A idade média da gestação no parto foi de trinta e quatro anos mais duas semanas e nenhum paciente entregue antes de trinta semanas. Não houve caso de deiscência de cicatriz uterina ou complicação materna durante a cesariana. Após o nascimento, 59% das crianças tiveram uma reversão de hérnia de cérebro traseiro.

É sabido que todos os procedimentos cirúrgicos apresentam riscos convencionais como possível infecção e os riscos que são específicos do procedimento como a ruptura prematura das membranas Nesse sentido

o risco é por ter que ter acesso na cavidade uterina, o que pode promover maior chance de ocorrer ruptura das membranas, e isso ser um grande obstáculo a ser percorrido pela cirurgia fetal, seja ela no procedimento de céu aberto, quanto na minimamente invasiva que é conhecida por fetoscopia. O rompimento antecipado das membranas sugere um risco secundário ao feto que é a prematuridade. Quanto menor o nível de prematuridade, melhor o prognóstico para o recém-nascido (COELHO G, et al., 2014).

O risco de ruptura do útero, é uma complicação real da cirurgia a céu aberto (pois para que ocorra o fechamento da MM é preciso realizar a abertura do útero e após todo o procedimento fazer o fechamento do mesmo, para assim esperar o tempo de maturação e crescimento do bebê), o que inexistente na fetoscopia. É um desafio por ser um risco que não é somente no procedimento cirúrgico, mas que está correlacionado a tempo da gestação, mas se distende para gestações subsequentes e pode chegar a 15% (JOHNSON MP, et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando relatado sobre a cirurgia fetal na correção da MMC, é possível perceber que esses procedimentos podem contribuir significativamente no prognóstico da criança em pequeno e longo prazo. Fica evidenciado que a cirurgia fetoscópica devem ser otimizadas para obter um fechamento da malformação do MMC e os esforços contínuos de pesquisa devem incluir avaliação de resultados e inovação para otimizar técnicas minimamente invasivas. Uma maneira de melhorar é otimizar os critérios de seleção de pacientes e contar com uma equipe multidisciplinar que consigam trabalhar e assim buscar melhorias para minimizar o reparo de MMC fetal.

REFERÊNCIAS

1. ADZICK NS, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.*, 2011; 364(11): 993-1004.
2. ADZICK NS, et al. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*, 1998; 352(9141): 1675-6.
3. ALREFAI A, et al. Fetal myelomeningocele surgery: Only treating the tip of the iceberg, *Prenatal Diagnosis*, 2019; 39: 10–15.
4. AU KS, et al. Epidemiologic and Genetic Aspects of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. *Dev Disabil Res Rev*, 2010; 16(1): 6-15.
5. BALDISSEROTTO CM, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com mielomeningocele do centro de reabilitação Lar Escola São Francisco. *Med. Reabil*, 2010; 29(3).
6. BARTONEK A, et al. Health-related quality of life and ambulation in children with myelomeningocele in a Swedish population. *Acta Paediatrica*, 2012; 953-956.
7. BEVILACQUA NS, PEDREIRA DA. Fetoscopia para correção de meningomielocelo: passado, presente e futuro. *Einstein*, 2015; 13(2): 283-9.
8. BIZZI JWW, MACHADO A - Mielomeningocele: conceitos básicos e avanços recentes. *J Bras Neurocirurg*, 2012; 23(2): 138-151.
9. BRUNER JP, et al. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176(1 Pt 1): 256-7.
10. BRUNER JP, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*, 1999; 282(19): 1819-1825.
11. COELHO G, et al. Neurocirurgia fetal-atualidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 2014; 18(2): 130-138.
12. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Saúde da mulher e da criança: CFM recomenda o uso de ácido fólico para gestantes [Internet]. 2013. Disponível em: [https://crmes.org.br/noticias/saude-da-mulher-e-da-crianca-cfm-recomenda-o-uso-de-acido-folico-para-gestantes/#:~:text=O%20Conselho%20Federal%20de%20Medicina,Ginecologia%20e%20Obstetr%C3%ADcia%20\(Febrasgo\)](https://crmes.org.br/noticias/saude-da-mulher-e-da-crianca-cfm-recomenda-o-uso-de-acido-folico-para-gestantes/#:~:text=O%20Conselho%20Federal%20de%20Medicina,Ginecologia%20e%20Obstetr%C3%ADcia%20(Febrasgo).). Acessado em: 10 de julho de 2022.
13. FAVALE AD, et al. Lateralidad, perfil cognitivo y rendimiento escolar en pacientes con mielomeningocele. *Medicina Infantil*, 2016; 224-230.
14. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Correção de mielomeningocele a céu aberto intra-útero já é realidade no Brasil. [Internet]. 2011. Disponível em: http://febrasgo.itarget.com.br/?op=300&id_srv=2&id_tpc=5&nid_tpc=&id_grp=1&add=&lk=1&nti=925&l_nti=S&itg=S&st=&dst=3. Acessado em: 10 de julho de 2022.
15. GOODNIGHT WH, et al. Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele, 2019; 220(5): 494.e1-494.e7.

16. GUILBAUD L, et al. Cirurgia fetal aberta para reparo de mielomeningocele na França. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2021; 50: 102155.
17. GURGEL EPP, et al. Abordagem assistencial ao neonato portador de mielomeningocele segundo o modelo de adaptação de Roy. *Rev Esc Enfermagem da USP*, 2010; 44(3): 702-7.
18. HISABA WJ, et al. Intrauterine myelomeningocele repair postnatal results and follow-up at 3.5 years of age-initial experience from a angle reference service in Brazil. *Childs Nerv Syst*, 2012; 28(3): 461-467.
19. JOHNSON MP, et al. Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996- 2007). *Am J Obstet Gynecol.*, 2010; 203(3): 209-e201-206.
20. MARENCO ML, et al. Corrección intrauterina de mielomeningocele: experiência del programa de medicina y terapia fetal del Hospital Universitario Virgen del Rocío. *Rev Española Anestesiol Reanimación*, 2013; 60(1): 47-53.
21. MICHEJDA M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. *Z Kinderchir.*, 1984; 39(4): 259-6.
22. MOLTENI A, et al. Pacientes Portadores de Mielomeningocele na Cidade de Mogi das Cruzes. *Rev. Neurociências*, 2012; 20(3): 345-49.
23. PAZ JVC, et al. Análise da cirurgia fetal como tratamento para mielomeningocele: reparo fetoscopia versus reparo aberto uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 2022; 11(4): e32311427480.
24. PEDREIRA DA, et al. Fetoscopic single-layer repair of open spina bifida using a cellulose patch: preliminary clinical experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014; 13.
25. PERALTA CFA, BARINI R. Cirurgia fetal no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2011; 33(4): 153-6.
26. ROCHA LSN, et al. Cirurgia fetal no contexto atual. *Rev Med (São Paulo)*, 2018; 97(2): 216-25.
27. SAADAI P, FARMER DL. Clinics in perinatology: fetal surgery for myelomeningocele. *Clin Perinatol.*, 2012; 39(2): 279-288.
28. SBRAGIA L. Tratamento das malformações fetais intraútero. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010; 32(1): 47-54.
29. SIAULYS MM. Conduas em anestesia obstétrica. In: KUSANO CU. *Cirurgias durante a gestação*. 1. ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2012; 201-19.
30. SILVA MAL, CARVALHO R. Atuação no intraoperatório da correção cirúrgica de mielomeningocele a “céu aberto” intraútero. *Rev SOBECC*, 2015; 20(2): 113-8.
31. SILVEIRA ACZ, et al. Correção cirúrgica intrauterina da mielomeningocele. *Unaerp, Revista científica integrada*, 2018; 3(4): 2975.
32. VERBEEK RJ, et al. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol*, 2012; 54(1): 15-22.
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WORLD ATLAS OF BIRTH DEFECTS*, 2003. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42630>. Acessado em: 07 de julho de 2022.
34. YAMASHIRO KJ, et al. Fetal myelomeningocele repair. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2019; 28(4): 150823.
35. YEH WSX, et al. Prevalência de Sinais de Sensibilidade ao Látex em Pacientes com Mielomeningocele Submetidos a Múltiplos Procedimentos Cirúrgicos. *Rev Bras Anestesiol*, 2012; 62(1).
36. ZUGAIB M, et al. *Medicina fetal*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2012.