Defeito de fechamento do tubo neural: A experiência do Serviço de Medicina Fetal do HMIPV

Neural tube defects: The HMIPV Fetal Medicine Group experience 2006 – 2008

Jorge Alberto Bianchi Telles[1], André Campos da Cunha[2], Rafael Orsolin[3]

RESUMO

Introdução: Entre 2% e 3% dos recém-nascidos apresentam uma anomalia maior, das quais os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) representam o grupo mais pesquisado – após os defeitos congênitos do coração, é o segundo defeito mais comum. Os DFTNs apresentam uma taxa de mortalidade significativa, a qual pode responder por mais de 50% das mortes por malformações, além de um alto impacto na saúde dos sobreviventes. O objetivo deste trabalho foi estudar os casos de DFTN acompanhados pelo Serviço de Medicina Fetal do HMIPV para conhecer a distribuição e evolução dessas anomalias e comparar com a literatura. Métodos: Foram estudados 1.354 laudos ecográficos do Serviço de Medicina Fetal do HMIPV no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008, resultando em 58 gestações cujo feto apresentava alguma anomalia congênita. Dessas, foram selecionadas as gestações com diagnóstico ecográfico e posterior confirmação pós-natal de anencefalia, cefalocele ou espinha bífida, totalizando 13 casos. Resultados: Houve seis (46,1%) casos de anencefalia, três (23,1%) cefaloceles, três (23,1%) espinhas bífidas e um (7,7%) caso de mais de um DFTN associado. Apenas 38,5% dos defeitos foram isolados. O sexo feminino foi o mais acometido, e a faixa etária materna mais acometida foi 16 a 20 anos; 84,6% abaixo de 30 anos. Em 30,8% das gestações estavam presentes conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de DFTN. Conclusão: Anencefalia e espinha bífida foram os defeitos mais comuns. Houve uma maior associação de outras malformações assim como a presença de fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de DFTN.

UNITERMOS: Malformações Fetais, Defeitos Congênitos, Sistema Nervoso Fetal, Medicina Fetal, Ultrassonografia Obstétrica.

ABSTRACT

Introduction: From 2% to 3% of newborns have a major anomaly, of which neural tube defects (NTDs) is the most investigated group – after congenital heart defects, it is the second most common defect. The NTDs have a significant mortality rate, which may account for more than 50% of deaths from malformations, and a high impact on the health of survivors. The aim here was to study the cases of NTD followed by the HMIPV Fetal Medicine Group so as to understand the distribution and evolution of these anomalies and to compare with the literature. Methods: A total of 1,354 ultrasonographic reports of the HMIPV Fetal Medicine Service from January 2006 to December 2008 were studied, resulting in 58 pregnancies where the fetus had some congenital abnormality. From these we selected pregnancies with ultrasonographic diagnosis and subsequent postnatal confirmation of anencephaly, encephalocele or spina bifida, which amounted to 13 cases. Results: There were six (46.1%) cases of anencephaly, three (23.1%) cases of encephaloceles, three (23.1%) cases of spina bifida, and one (7.7%) case of more than one associated NTD. Only 38.5% of the defects were isolated. Females were more affected, and the most affected maternal age group was 16-20 years; 84,6% under 30 years. In 30.8% of these pregnancies well-known risk factors for the development of NTD were present. Conclusion: Anencephaly and spina bifida were the most common defects. There was a higher association of other malformations as well as the presence of known risk factors for the development of NTD.

KEYWORDS: *Fetal Malformations, Congenital Defects, Fetal Nervous System, Fetal Medicine, Obstetric Ultrasound.*

INTRODUÇÃO

Entre 2% a 3% de todos os recém-nascidos apresentam uma anomalia maior (1), ou seja, aquelas malformações anatômicas severas o suficiente para reduzir a expectativa de vida ou comprometer a função normal da estrutura afetada (2). Destas, os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) representam o grupo mais pesquisado. A isso se deve sua relativa alta prevalência – após os defeitos congênitos do coração, é o segundo defeito mais comum (3), com aproximadamente 400 mil nascimentos acometidos no mundo (4) – e uma taxa de mortalidade significativa, a qual pode responder por mais de 50% das mortes por malformações, além de um alto impacto na saúde dos sobreviventes (2).

[1] Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS. Médico da Unidade de Medicina Fetal do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas de Porto Alegre.
[2] Especialização em Ginecologia e Obstetrícia. Professor da ULBRA. Médico da Unidade de Medicina Fetal do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas, de Porto Alegre.
[3] Médico. Estagiário da Unidade de Medicina Fetal do HMIPV.

010-618_defeito de fechamento.pmd 306 21/12/2010, 13:36

Além disso, grande parte dos DFTNs é passível de prevenção, através da fortificação dos alimentos e suplementação com ácido fólico, e de um controle glicêmico periconcepcional adequado nas gestantes com diabetes *mellitus* anterior à gestação (5), dentre outras maneiras.

Sabe-se que existem claramente duas categorias de defeitos não sindrômicos do tubo neural, aqueles que são prevenidos pelo ácido fólico e aqueles que não o são, visto que em nenhum estudo todos os defeitos do tubo neural foram capazes de ser prevenidos. O ácido fólico mostrou reduzir significativamente a recorrência e ocorrência de DFTN, de tal forma que seu uso periconcepcional está associado à redução de 70% na recorrência e 40% na ocorrência de defeitos de fechamento do tubo neural.

Em países cuja mortalidade infantil é elevada, as principais causas de morte no primeiro ano de vida relacionam-se, sobretudo, à desnutrição e às doenças infecciosas, e as malformações respondem por 5% ou menos dessas mortes. Na medida em que essas causas de morte vêm sendo controladas, as malformações assumem um papel proporcionalmente maior. Nos países desenvolvidos elas representam aproximadamente 20% de todas as mortes infantis (1), já na América Latina e no Caribe, varia entre 2% e 27%, refletindo as grandes disparidades regionais (6). No Brasil, as malformações congênitas responderam por 13% da mortalidade infantil em 2000 (7). Já no Estado do Rio Grande do Sul e em Porto Alegre por 22,1% e 28,8%, respectivamente, em 2007 (8, 9), figurando como a segunda principal causa de morte em menores de 1 ano (7, 8, 9).

A anencefalia e a espinha bífida respondem por cerca de 90% de todos os casos de defeitos do tubo neural. Os 10% dos casos restantes consistem principalmente em encefalocele (10). A anencefalia é incompatível com a vida, porém a mielomeningocele e a encefalocele mostram uma alta mortalidade perinatal e infantil. As limitações nas crianças que sobrevivem variam de grave a leve, porém comumente severas, dependendo da localização do defeito, seu tamanho, a extensão do tecido neural danificado e o grau da hidrocefalia associada.

Devido à gravidade dos defeitos de fechamento do tubo neural e sua significativa morbimortalidade, é de interesse estudar a incidência de recém-nascidos, vivos ou mortos, que apresentam tal malformação. O estudo foi realizado no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas, um dos cinco hospitais de referência de Porto Alegre.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo do tipo série de casos, o qual foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HMIPV sob o n.º 0018.0.130.000-09. Avaliaram-se todos os 1.354 laudos ecográficos do Serviço de Medicina Fetal do HMIPV. O critério de inclusão no estudo foi a presença de um DFTN à ecografia durante o período de janeiro de 2006, data a qual corresponde ao início do Serviço, até dezembro de 2008. A análise das variáveis maternas e dos recém-nascidos foi realizada através da revisão dos prontuários. A confirmação da malformação se deu através do registro do exame físico, exames de imagem do recém-nascido e de necropsia, quando realizada.

Encontraram-se 58 gestantes cujo feto apresentava alguma anomalia, quer seja maior ou menor. Destas, quinze gestações foram acometidas por um DFTN, sendo dois casos excluídos do estudo, totalizando 13 casos. Uma mielomeningocele lombossacra devido à paciente ter realizado a maior parte do acompanhamento da gestação em outro serviço, e um caso de anencefalia em que, à necropsia, chegou-se ao diagnóstico diferencial de Sequência Complexo Membro-Parede (11).

A maioria dos autores considera como DFTN anencefalia, cefalocele (cefalomeningocele e encefalocele) e espinha bífida (meningocele e mielomeningocele). Entretanto, encontrou-se na literatura uma referência que inclui nesta definição a Iniencefalia, a Síndrome de Dandy-Walker, a Agenesia do Corpo Caloso e Malformação de Arnold-Chiari. (12) Assim, será utilizada a primeira definição, visto ser a mais aceita.

As variáveis maternas analisadas foram raça, tipo de gravidez, idade materna, diagnóstico de diabetes *mellitus* anterior à gestação, paridade, tipo de parto, município de procedência e história pessoal e familiar de primeiro grau de DFTN. Em relação aos recém-nascidos, observou-se o diagnóstico da malformação e de malformações associadas, sexo, peso, idade gestacional, se nativivo ou natimorto e sobrevivência até o primeiro ano de vida.

RESULTADOS

No período citado, dos 58 casos de anomalia congênita em geral, 13 foram acompanhados pelo Serviço de Medicina Fetal do HMIPV por apresentarem algum defeito de fechamento do tubo neural, correspondendo a 22,4% do total. Destes, seis (46,1%) casos de anencefalia, três (23,1%) cefaloceles, três (23,1%) espinha bífida e um caso de mais de um DFTN associado (anencefalia + mielomeningocele cervical) com 7,7% do total. Na Tabela 1 os defeitos são apresentados de forma descritiva, segundo a patologia, sexo e peso do recém-nascido, idade materna, gestação afetada, tipo de parto e se nativivo ou natimorto.

Os nascidos vivos e os natimortos representaram 61,5% e 38,5%, respectivamente, sendo os últimos anencefálicos, porém não compreendendo todos os casos da patologia. Entre os 13 recém-nascidos, cinco (38,5%) apresentavam o defeito como anomalia única (cinco casos de anencefalia). Os demais (61,5%) apresentavam associado ao DFTN outras anomalias no sistema nervoso central, musculoesquelético, cardiovascular ou fendas faciais (Tabela 2). Entre os nativivos, sete – uma anencefalia – apresentavam alguma malformação associada (Tabela 2) e, destes sete, seis (85,7%)

010-618_defeito de fechamento.pmd 307 21/12/2010, 13:36

TABELA 1 – Descrição das malformações por tipo, sexo e peso do recém-nascido, idade materna, gestação afetada, tipo de parto e se nativivo ou natimorto

Malformação	Sexo	Peso RN (g)	Idade materna	Gestação afetada	Tipo de parto	NV/NM
Anencefalia	Feminino	2500	16	1ª	Vaginal	NV
Anencefalia*[1]	Masculino	DI	27	1ª	Vaginal	NV
Anencefalia	Feminino	DI	19	1ª	Vaginal	NM
Anencefalia*	Masculino	700	25	1ª	Vaginal	NM
Anencefalia	Feminino	380	18	1ª	Vaginal	NM
Anencefalia	Masculino	1400	23	3ª	Vaginal	NM
Anencefalia	Feminino	370	43	7ª	Vaginal	NM
Encefalocele occipital*	Masculino	2600	26	3ª	Cesárea	NV
Encefalocele frontal*[1]	Masculino	3795	24	3ª	Cesárea	NV
Encefalocele frontal*	Feminino	1700	18	1ª	Cesárea	NV
Meningocele Lombossacra*[1]	Masculino	3360	34	3ª	Cesárea	NV
Mielomeningocele Lombar*	Feminino	2750	29	3ª	Cesárea	NV
Lombossacra*	Feminino	2810	18	1ª	Cesárea	NV

NV/NM: nativivo/natimorto; RN: recém-nascido; DI: dado inexistente
* Presença de malformação associada
[1] Gestante com diabetes *mellitus* anterior à gestação

foram a óbito no período neonatal. A única criança que sobreviveu até o primeiro ano de vida apresentava uma mielomeningocele lombossacra associada à hidrocefalia e pé torto congênito, sendo realizada correção cirúrgica do DFTN e da hidrocefalia. Em toda a amostra, o estudo de cariótipo fetal foi realizado em apenas três casos, sem anormalidades.

A proporção do sexo afetado encontrada na amostra foi de 46,1% do sexo masculino e 53,9% do sexo feminino. Discernindo as patologias, a proporção do sexo feminino foi maior na anencefalia e espinha bífida, e menor na cefalocele e quando de mais de um DFTN associado, respectivamente. O maior número de casos ocorreu na faixa etária entre 16 e 20 anos (38,4%), variando de 16 a 43 anos, com uma média de idade de 24,6 +/- 7,6 anos. A segunda e a terceira faixa etária de maior incidência, 21 a 25 anos e 26 a 30 anos, representaram 23,1% cada (Tabela 3), sendo que 84,6% das gestantes tinham menos de 30 anos. A raça branca foi a mais acometida, com 84,6%.

O número de nascimentos prematuros foi maior que os a termo, sendo 9 <37 semanas e 4 >37 semanas, perfazendo 69,2% e 30,8%, respectivamente. Excluindo quatro casos cuja interrupção da gestação foi autorizada judicialmente, tem-se 5 <37 semanas e 4 >37 semanas, perfazendo 55,5% e 44,5%, respectivamente. Todas as interrupções foram em gestações anencefálicas e com menos de 37 semanas. Cinco recém-nascidos apresentaram baixo peso ao nascimento (<2.500g) e seis pesavam mais de 2.500g, perfazendo 38,4% e 46,1%, respectivamente. Em dois casos não houve registro do peso. Foram realizados seis partos cesáreos e sete partos vaginais, sendo todos os anencefálicos por via vaginal (Tabela 1). A primeira gestação foi a mais acometida, contando 53,8% dos casos, seguida da terceira gestação, com 38,5% (Tabela 4). A média de gestações foi 2,2 +/- 1,7, variando entre 1ª e 7ª gestação.

Em um caso de mielomeningocele lombar a gestante era drogadita durante o período periconcepcional, fazendo uso de *crack*, maconha e cocaína, além de ser tabagista e alcoólatra. A gestante não apresentava diabetes *mellitus*. Por outro lado, outras três gestantes apresentavam diabetes *mellitus* anterior à gestação, totalizando 23,1% (Tabela 1).

Não houve casos de recorrência do defeito, assim como não houve história familiar de primeiro grau de DFTN. Não ocorreram gestações múltiplas. Apenas quatro gestan-

TABELA 2 – Malformações associadas aos casos de DFTN por recém-nascido afetado

Patologia	Malformação associada
Anencefalia	1) Mielomeningocele
	2) Fenda palatina
Encefalocele	1) Transposição de grandes vasos
	2) Hidrocefalia máxima
	3) Cistos cerebrais inter-hemisféricos
Meningocele	1) Hidrocefalia, pé torto congênito
Mielomeningocele	1) Hidrocefalia, pé torto congênito bilateral
	2) Hidrocefalia, pé torto congênito unilateral

DFTN: defeito de fechamento do tubo neural

TABELA 3 – Incidência das malformações por faixa etária

Faixa etária (anos)	Nº de casos	%	% acumulada
16-20	5	38,4	38,4
21-25	3	23,1	61,5
26-30	3	23,1	84,6
31-35	1	7,7	92,3
> 35	1	7,7	100
Total	13	100	100

010-618_defeito de fechamento.pmd 308 21/12/2010, 13:36

TABELA 4 – Incidência das malformações por paridade

Paridade	Nº de casos	%	% acumulada
1	7	53,8	53,8
2	0	0	53,8
3	5	38,5	92,3
4 ou +	1	7,7	100
Total	13	100	100

tes eram procedentes de Porto Alegre, as demais foram encaminhadas de outras cidades do Estado.

DISCUSSÃO

O pequeno número de casos quando comparado a um estudo realizado em Belo Horizonte (13), embora de mesmo tamanho que outro trabalho realizado em Porto Alegre quando considerados apenas os DFTNs (14), pode ser explicado por duas razões. Existem cinco hospitais de referência – local e regional – na cidade de Porto Alegre, aos quais são referenciados os casos suspeitos ou até mesmo diagnosticados portadores de alguma anomalia congênita. Dessa forma, é provável que ocorra uma maior distribuição das anomalias em estudo, relativamente raras, entre os hospitais. Por último, o relativo menor intervalo de tempo observado por este estudo, de três anos, quando comparado ao realizado em Belo Horizonte, de 10 anos. Entretanto, o trabalho realizado em Porto Alegre, o qual observou os nascimentos em um hospital-escola durante 5 anos, resultou em um mesmo número de casos de DFTN encontrado no presente estudo.

Embora a prevalência de recém-nascidos afetados por um DFTN esteja reduzindo, sua morbimortalidade continua elevada (5, 15, 16). Apenas 25% dos recém-nascidos com DFTN são nativivos, o restante corresponde aos abortos e natimortos (17). No presente estudo houve 61,5% e 38,5% de nativivos e natimortos, respectivamente, comparado na literatura a outros trabalhos realizados em Belo Horizonte e Porto Alegre, variando de 85,4% – 92,3% e 16,6% – 7,7%, prevalecendo a anencefalia entre os natimortos (13, 14). Apesar de uma maior percentagem de nativivos, apenas um sobreviveu até o primeiro ano de vida, demonstrando a elevada morbimortalidade dessas patologias. Esta criança apresentava mielomeningocele lombossacra associada à hidrocefalia e pé torto congênito, sendo realizada correção cirúrgica das anomalias neurológicas. Outra criança também realizou tratamento cirúrgico para mielomeningocele lombar e hidrocefalia, no entanto foi a óbito no 11º dia de vida.

A distribuição por tipo de patologia foi de 46,1% anencefalia, 23,1% espinha bífida, 23,1% cefalocele e um caso de mais de um DFTN associado (anencefalia + mielomeningocele cervical), com 7,7%. Na literatura, em trabalhos realizados em Belo Horizonte e Porto Alegre, a distribuição dos DFTNs varia de 26,9% – 38,4%, 46,1% – 52,8%, 7,7% – 16,9% e 3,4% – 7,7%, respectivamente, à anencefalia, espinha bífida, cefalocele e mais de um DFTN associado (13, 14).

Os defeitos isolados do tubo neural são de origem multifatorial, ou seja, ocorre uma combinação das causas genéticas e ambientais. Logo, é implícito que esses fatores isoladamente são incapazes de causar alguma anomalia, porém vários fatores de forma conjunta o são através do efeito aditivo entre eles, não sendo possível estabelecer em que proporção se deve ao fator genético ou ambiental. No entanto, o fator ambiental deve ser ativo durante o período da organogênese e, se produzindo defeito estrutural, configura-se como um teratógeno (2). Na presente amostra, os defeitos isolados totalizaram 38,5% (cinco anencefalias), comparado a outros estudos em Belo Horizonte e Porto Alegre, com 71% e 92,3% (13, 14). Há referência na literatura de que aproximadamente 20% das crianças afetadas apresentam alguma outra anomalia congênita associada (18). No entanto, observou-se que 61,6% dos recém-nascidos apresentavam associação de outras malformações, as quais são descritas na literatura (19).

Em 30,8% das gestantes existia a presença de fatores de risco materno para o desenvolvimento de DFTN, sendo 75% diabetes *mellitus* anterior à gestação e 25% por drogadição (álcool, cocaína) durante o período periconcepcional. Sabe-se que uma gestante com diabetes *mellitus* anterior à gestação aumenta em 10 a 20 vezes o risco de desenvolver um feto com DFTN (5, 17), com uma correlação direta entre a severidade da malformação e o grau de controle da diabetes *mellitus* (2). Outro reconhecido fator de risco é a história pessoal ou familiar de primeiro grau positiva para DFTN, porém não se fez presente este fator de risco.

Ambos os sexos podem ser afetados por um DFTN, geralmente de forma desigual, vista sua natureza multifatorial (2), mas frequentemente afetando mais o sexo feminino (20). Encontrou-se uma maior proporção do sexo feminino, com 53,9%. Discernindo as patologias, o sexo feminino foi mais acometido na anencefalia e espinha bífida, e menos na cefalocele. Comparando a um estudo realizado em Porto Alegre, neste houve maior proporção do sexo masculino afetado por um DFTN, com 61,5%. Quando discernindo as patologias, o sexo masculino também foi o mais acometido em todas elas (14). Por apresentar apenas um caso, não será discutida a proporção por sexo quando da associação de mais de um DFTN.

A faixa etária das gestantes com um feto acometido por um DFTN foi de 16 a 20 anos, com média de 24,6 +/- 7,6 anos, sendo que 84,6% das gestantes tinham menos de 30 anos. Em comparação a um estudo realizado em Porto Alegre, a faixa etária mais afetada foi de 26 a 30 anos, com média de 27,1 +/- 5,6 anos, sendo que 76,9% das gestantes tinham menos de 30 anos (14). Na literatura, há referência de que o risco de malformações é maior nas faixas etárias inferiores a 19 anos e superiores a 40 anos (15). Verificou-se no presente estudo 38,4% com até 20 anos e 7,7% com mais de 40 anos, perfazendo 46,1% da amostra, comparado a um trabalho em Porto Alegre, com 7,7% e 0%, respectivamente, perfazendo 7,7% (14). No entanto, deve-se ressaltar que a idade materna não pode ser considerada de forma isolada (2).

010-618_defeito de fechamento.pmd 309 21/12/2010, 13:36

Houve registro apenas de raça materna branca e negra, sendo a primeira a mais acometida, com 84,6%. Há referência na literatura de que a raça branca apresenta maior risco de desenvolver uma gestação com algum DFTN em relação à raça negra (20, 21).

CONCLUSÃO

Anencefalia e espinha bífida foram os defeitos mais comuns. Houve uma maior associação de outras malformações congênitas, assim como houve a presença de conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de um DFTN. Assim, recomenda-se a instituição de políticas públicas direcionadas à atenção primária à saúde, com vistas a ressaltar a relevância do adequado controle glicêmico das pacientes diabéticas e da suplementação de ácido fólico durante o período periconcepcional na prevenção dos defeitos de fechamento do tubo neural.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalter, Harold. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformtions in Humans and how their Enviromental Causes were Established. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2003. 290 p.
2. Stevenson, Roger E.; Hall, Judith G. (Ed.). Human Malformations and Related Anomalies. 2. ed. New York, Usa: Oxford University Press, 2006. 1495 p.
3. Detrait, Eric R. et al. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. Neurotoxicology And Teratology, [s. L], 2005 p. 515-524.
4. Ferrer, Roberto Lardoeyt et al. Fundamentos del ácido fólico en la prevención primaria farmacológica de defectos congénitos. Rev Cubana Med Gen Integr, Ciudad de La Habana, Cuba, 2005, v. 21, n. 1-2, p.-.
5. Mitchell, Laura E.. Epidemiology of Neural Tube Defects. American Journal Of Medical Genetics Part C: Semin. Med. Genet., [s.l], 2005, p. 88-94.
6. Amorim, Melania Maria Ramos de et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife, 2006, v. 6, n. 1, p.19-25, suplemento 1.
7. Horovitz, Dafne Dain Gandelman; Lorena Junior, Juan Clinton; Mattos, Ruben Araújo de. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2005, v. 21, n. 4, p.1055-1064. Mensal.
8. Rio Grande do Sul. Núcleo de Informações em Saúde. Secretaria da Saúde/rs. Estatísticas de Saúde: mortalidade 2007. Porto Alegre, 2008. 32 v.
9. Porto Alegre. Eugênio Lisboa. Secretaria Municipal de Saúde/sms (Org.). SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade: Porto Alegre – Relatório 2007. Porto Alegre, 2008. 73 p.
10. Santos, Leonor Maria Pacheco; Pereira, Michelle Zanon. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2007, v. 23, n. 1, p.17-24. Mensal.
11. Jones, Kenneth Lyons. Morfogênese e Dismorfogênese. In: Jones, Kenneth Lyons. Smith Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 3, p. 724-726. Tradução de: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6. Ed.
12. Maeso, José María Ramos; Morrón, Manuel Ferrer. Malformaciones del sistema nevioso central. In: Maeso, José María Ramos et al. Ecografía obstétrica: criterios biométricos y funcionales, malformaciones fetales. Madrid: Harcourt Brace, 1997. p. 243-309.
13. Aguiar, Marcos J.B. et al Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, 2003, p. 129-134.
14. Rotta, Newra Telechea et al. Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central: Incidência de Cinco Anos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 1989, v. 9, n. 1, p.10-14.
15. Bol, Kirk A et al Survival of Infants With Neural Tube Defects in the Presence of Folic Acid. Pediatrics, [s. L], 2006, p. 803-813.
16. Sutton, Marie; Daly, Leslie E.; Kirke, Peadar N.. Survival and disability in a cohort of neural tube defect births in Dublin, Ireland. Birth Defects Research Part A: Clinical And Molecular Teratology, Dublin, 2008, v. 10, n. 82, p.701-709.
17. Vieira, Alexandre R.; Taucher, Silvia Castillo. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. Revista Médica de Chile, Santiago, 2005, v. 133, n. 1, p.62-70.
18. Botto, Lorenzo D. et al. Neural-Tube Defects. The New England Journal Of Medicine, [s.l], 1999, p. 509-519.
19. Kumar, Praveen; Burton, Barbara K. (Ed.). Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management. United States: Mcgraw-hill Medical, 2008. 390 p.
20. Ray, Joel G. et al. Maternal ethnicity and risk of neural tube defects: a population-based study. Canadian Medical Association Journal, [s.l], 2004, p. 343-345.
21. Feuchtbaum, Lisa B. et al. Neural Tube Defect Prevalence in California (1990-1994): Eliciting Patterns by Type of Defect and Maternal Race/Ethnicity. Genetic Testing, [s.l], 1999, p. 265-272.

✉ Endereço para correspondência:
Jorge Alberto Bianchi Telles
Av. João Obino, 383/602
90470-150 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3346-2111
💻 jorge@telles.med.br

Recebido: 2/5/2010 – Aprovado: 19/5/2010

010-618_defeito de fechamento.pmd 310 21/12/2010, 13:36