



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

Análise dos Fatores Prognósticos Relacionados à Mielomeningocele:

Uma Coorte de 20 Anos de Seguimento

Tatiana Protzenko Cervante

Rio de Janeiro

Maio / 2017



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

Análise dos Fatores Prognósticos Relacionados à Mielomeningocele:

Uma Coorte de 20 Anos de Seguimento

Tatiana Protzenko Cervante

Tese Apresentada à Pós Graduação em

Pesquisa Aplicada à Saúde da Mulher

e Da Criança

como parte dos requisitos

Para a Obtenção do

Título de Mestre em Ciências

Orientador: Saint Clair dos Santos Gomes Junior

Co-Orientador: José Francisco Manganelli Salomão

Rio de Janeiro

Maio / 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Cervante, Tatiana Protzenko .

Análise dos Fatores Prognósticos Relacionados à Mielomeningocele: Uma Coorte de 20 Anos de Seguimento / Tatiana Protzenko Cervante. - Rio de Janeiro, 2017.

65 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2017.

Orientador: Saint Clair dos Santos Gomes Junior.

Co-orientador: José Francisco Manganelli Salomão.

Bibliografia: f. 56-65

1. Meningomielocele. 2. Malformação de Arnold-Chiari . 3. Hidrocefalia.
4. Derivações do Líquido Cefalorraquidiano . 5. Disrafismo Espinal . I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e Criança/ICICT/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, tornaram possível a realização desse trabalho, em especial:

Ao Dr Saint Clair dos Santos Gomes Junior, pela orientação, paciência, críticas e sugestões durante a elaboração deste trabalho.

Ao Dr José Francisco Manganelli Salomão, Chefe do Setor de Neurocirurgia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira e co-orientador deste estudo, cujos passos segui desde o início de minha carreira neurocirúrgica, pela estóica paciência e por ser inspiração e exemplo diário para a prática clínica, cirúrgica e acadêmica.

Ao Dr Antônio Rosa Bellas, pela paciência, amizade incondicional e por compreender minha ausência em momentos importantes para que fosse possível a conclusão desta tese.

Às equipes de Radiologia, Urodinâmica, Pediatria, Neonatologia, Fisioterapia e Neurocirurgia Pediátrica, que permitiram com seus relatos a coleta adequada de dados para a realização deste estudo.

Aos funcionários do arquivo médico do Instituto Fernandes Figueira, pelo auxílio na missão quase impossível pela busca dos prontuários.

Ao CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela bolsa concedida.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, por serem meus maiores exemplos de dedicação à profissão e por me ensinarem desde cedo que sem esforço não há recompensas.

ABREVIATURAS

DV	Derivação Valvular
DVE	Derivação Ventricular Externa
DFP	Descompressão de Fossa Posterior
DTN	Defeito do Tubo Neural
IG	Idade Gestacional
ITU	Infecção do Trato Urinário
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MA	Medula Acorada
MCh II	Malformação de Chiari II
MMC	Mielomeningocele
SNC	Sistema Nervoso Central
TVE	Terceiroventriculostomia endoscópica
PTF	Punção Transfontanela

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Características Demográficas	31
Tabela 2. Distribuição do tempo de reparo da MMC.....	32
Tabela 3. Nível Anatômico MMC X Nível Funcional MMC.....	33
Tabela 4. Nível Anatômico estratificado MMC X Nível Funcional MMC	34
Tabela 5. Ventriculomegalia x Derivação Valvular	35
Tabela 6. Nível Estratificado MMC X Frequência DV	36
Tabela 7. Frequência de revisão de derivação valvular.....	36
Tabela 8. Frequência de múltiplas revisões de DV.....	37
Tabela 9. Taxa de Infecção após a primeira revisão de DV	37
Tabela 10. Modelo de regressão logística	39
Tabela 11. Nível Funcional MMC X Continência Urinária	41
Tabela 12. Nível Funcional MMC x ITU repetição.....	42
Figura 1. Distribuição das causas de hospitalização.	43
Figura 2. Distribuição de frequência e causa de óbitos após 1 ano de seguimento.....	45

RESUMO

Objetivos. Analisar os fatores que contribuem para a morbimortalidade dos pacientes com mielomeningocele operados em centro de referência no período de janeiro de 1995 à janeiro de 2015 com seguimento ambulatorial mínimo de 1 ano.

Materiais e Métodos. Estudo de coorte retrospectivo foi conduzido para analisar fatores associados à mielomeningocele que influenciam a morbimortalidade da doença. Dados foram coletados através de registros de prontuários, provenientes do ambulatório de Neurocirurgia, de crianças submetidas ao reparo primário da mielomeningocele no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, entre Janeiro de 1995 e Janeiro de 2015, com seguimento mínimo de 1 ano. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade gestacional, sexo e peso ao nascer, perímetro cefálico ao nascer, níveis anatômico e funcional da mielomeningocele, tempo de reparo da mielomeningocele, idade no momento de implantação da derivação valvular, modalidade da cirurgia de DV (eletiva ou urgência), cirurgia concomitante (correção da MMC e instalação da DV no mesmo ato cirúrgico), incidência e causa de disfunções/revisões de DVs, uso de derivação ventricular externa (DVE), punção transfontanela (PTF) ou complicações de ferida operatória prévias à instalação da DV, tratamento endoscópico da hidrocefalia. **Resultados.** As principais causas de morbimortalidade nos pacientes com MMC foram as falhas de DVs, diagnosticadas em 91 casos (47,2%) e ITUs de repetição em 129 casos (55,8%), sendo estas as principais causas de hospitalização e óbito.

Conclusão. Os fatores que influenciam as duas maiores causas de morbimortalidade nos pacientes com MMC foram o perímetro cefálico acima de 38 cm ao nascimento como fator de mau prognóstico e o nível funcional lombar da MMC como fator de bom prognóstico para as revisões de DVs; e o nível da mielomeningocele torácico como fator de pior prognóstico relacionado às ITUs de repetição.

Palavras-chave: Meningomielocele, Malformação de Arnold-Chiari, Hidrocefalia, Derivações do Líquido Cefalorraquidiano, Disrafismo Espinal.

ABSTRACT

Objective. To analyze the factors that contribute to the morbidity and mortality of patients with myelomeningocele operated at a referral center in the period from January 1995 to January 2015 with a minimum follow-up of 1 year.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted to analyze factors associated with myelomeningocele that influence the morbimortality of the disease. Data were collected through medical records from the Neurosurgery outpatient clinic of children submitted to the primary repair of myelomeningocele at the Fernandes Figueira /Fiocruz Institute between January 1995 and January 2015, with a minimum follow - up of 1 year. The following variables were analyzed: gestational age, gender and birth weight, head circumference at birth, anatomic and functional levels of myelomeningocele, time of repair of myelomeningocele, age at the time of implantation of the shunt, shunt surgery modality (elective or urgency), concurrent surgery (correction of MMC and installation of DV in the same surgical time), incidence and cause of shunt dysfunction, use of External Ventricular Derivation (EVD), transfontanel puncture, or surgical wound complications prior to shunt installation, endoscopic treatment of hydrocephalus.

Results. The main causes of morbidity and mortality in patients with MMC were shunt failures diagnosed in 91 cases (47.2%) and repetitive UTIs in 129 cases (55.8%), being the main causes of hospitalization and death.

Conclusion. The factors that influence the two major causes of morbidity and mortality in patients with MMC were head circumference above 38 cm at birth as a factor of poor prognosis and lumbar functional level of MMC as a protection factor for shunt revisions and factor related to UTIs was the thoracic level as a factor of worse prognosis.

Keywords: Meningomyelocele, Arnold-Chiari Malformation, Hydrocephalus, Cerebrospinal Fluid Shunts, Spinal Dysraphism.

EPÍGRAFE

“O importante é não parar de questionar. A curiosidade tem sua própria razão de existência. Não se pode deixar de ficar admirado quando contempla os mistérios da eternidade, da vida, da maravilhosa estrutura da realidade. Basta que se busque compreender um pouco desse mistério a cada dia. Nunca perca a curiosidade... Não pare de se maravilhar.”

– Albert Einstein

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	V
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	VI
RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
EPÍGRAFE	IX
SUMÁRIO	X
I – INTRODUÇÃO	11
II – JUSTIFICATIVA	12
III – OBJETIVOS.....	13
<i>III.1 - Objetivo Principal</i>	13
<i>III.2 – Objetivos Secundários</i>	13
IV – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
<i>IV.1 – Conceituação</i>	14
<i>IV.2 – Embriologia Normal do Sistema Nervoso Central e a origem da Mielomeningocele</i>	15
<i>IV.3 – Etiologia</i>	16
<i>IV.4 - Epidemiologia</i>	18
<i>IV.5 – Condições Associadas</i>	18
<i>IV. 6 – Tratamento Cirúrgico da Mielomeningocele</i>	24
V – HIPÓTESE	25
VI – METODOLOGIA	26
IX – RESULTADOS	31
X – DISCUSSÃO	46
XI – CONCLUSÕES	55
XII – REFERENCIAL TEÓRICO	56
XIII - ANEXOS	66

I – Introdução

A incidência mundial de defeitos do tubo neural (DTN) varia de 0,17 a 6.39 em 1000 nascidos vivos⁽¹⁾. A mielomeningocele (MMC) é o DTN mais comum, caracterizado por uma lesão na linha média dorsal, composta por placa neural (placódio) aderida a tecido epitelial displásico adjacente⁽²⁾. Pode estar associada a outras condições, como anormalidades do rombencéfalo, hidrocefalia, malformação de Chiari do tipo II (MCh II) e gerar graves consequências, como distúrbios motores, esfinterianos e deformidades ortopédicas. Portanto, é considerada a mais complexa malformação do sistema nervoso central compatível com sobrevida prolongada^(1,3,4).

A incidência, porém, encontra-se em declínio devido a diversos fatores, incluindo fortificação de ácido fólico, diagnóstico pré-natal com interrupção da gestação quando permitido, dentre outros⁽¹⁾.

No início da década de 1950, a taxa de sobrevivência de indivíduos com MMC não ultrapassava 10%⁽⁴⁾. Recentemente, mediante grandes avanços no tratamento das complicações relacionadas à malformação, um grande número de crianças com mielomeningocele sobrevive e chega à idade adulta^(1,5,6). Assim, apesar do declínio da incidência e da mortalidade, a MMC continua sendo causa de importante incapacidade crônica⁽⁶⁾. Em 1994, Kauffman e colaboradores⁽⁷⁾ já associavam o seguimento inadequado desses pacientes à alta morbidade. Em 2012, Oakeshott e colaboradores relataram a associação do déficit neurológico na infância ao grau de mobilidade, independência e até mesmo à pressão arterial do paciente⁽⁵⁾. Portanto, o tratamento ótimo dos pacientes com mielomeningocele requer cuidado multidisciplinar para prevenir, monitorar e tratar a variedade de potenciais complicações que podem afetar

função, qualidade de vida e sobrevida. Para tanto, o conhecimento dos fatores prognósticos da malformação em questão torna-se fundamental.

II – Justificativa

Apesar da incidência da MMC estar em declínio, a prevalência aumenta progressivamente às custas de melhor assistência aos pacientes, elevando, conseqüentemente, a sobrevida. Porém, apesar dos diversos avanços no tratamento destes pacientes, as condições associadas à malformação em questão continuam sendo uma grande causa de morbimortalidade e um desafio à prática diária da neurocirurgia pediátrica. Hoje, crianças com MMC atingem a adolescência e até mesmo a vida adulta, porém sabe-se pouco sobre fatores prognósticos em longo prazo. Estudos com longo seguimento são escassos na literatura, possuem limitações de tamanho amostral e datam de longo período. São necessários novos estudos de seguimento sobre o tema, a fim de conhecer melhor a população de sobreviventes e prevenir possíveis eventos que aumentam a taxa de hospitalização e morbimortalidade, visando proporcionar-lhes melhor qualidade de vida.

Finalmente, existem atualmente novos tratamentos em estudo, como a correção intrauterina da MMC, gerando um novo grupo de pacientes, que deverão ser comparados com pacientes com tratamento convencional. O Setor de Neurocirurgia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), é unidade de referência para esta malformação no Estado do Rio de Janeiro.

III – Objetivos

III.1 - Objetivo Principal

Analisar os fatores que contribuem para a morbimortalidade dos pacientes com mielomeningocele operados em centro de referência no período de janeiro de 1995 à janeiro de 2015 com seguimento ambulatorial mínimo de 1 ano.

III.2 – Objetivos Secundários

1. Descrever as comorbidades associadas à mielomeningocele e verificar suas incidências.
2. Descrever as causas de morbimortalidade nos pacientes com MMC.
3. Analisar os fatores que influenciam as principais causas de morbimortalidade nos pacientes com MMC.

IV – Fundamentação Teórica

IV.1 – Conceituação

Os defeitos do tubo neural (DTN) são malformações congênitas do Sistema Nervoso Central (SNC) secundárias à falha de fechamento dos tecidos mesenquimal e neural da linha média. Se a lesão for limitada aos arcos posteriores em um ou mais níveis, é denominada espinha bífida. A espinha bífida simples da coluna lombar inferior é achado radiológico incidental, não tendo significado clínico. Todavia, a espinha bífida pode relacionar-se a uma ou várias anomalias complexas, envolvendo a medula espinhal, raízes nervosas, dura máter e até mesmo estruturas viscerais pélvicas ⁽²⁾.

Existem duas formas distintas de disrafismo espinhal: 1. Espinha bífida cística, onde há exposição posterior do conteúdo espinhal através do defeito ósseo dorsal e pele, sendo óbvia ao nascimento; 2. Espinha bífida oculta, na qual o defeito do tubo neural encontra-se recoberto por pele íntegra ⁽²⁾. Neste caso, os sinais externos são geralmente menos graves, pode não haver sintomas até a infância tardia ou a idade adulta, quando então aparecem por ancoramento medular, caracterizada geralmente pela posição baixa do cone medular. Neste grupo incluem-se: a diastematomielia, a lipomielomeningocele, o filum terminale ancorado, a meningocele sacral anterior e as síndromes de regressão caudal.

Dentre estes, abordaremos a mielomeningocele, que se inclui no grupo espinha bífida cística.

IV.2 – Embriologia Normal do Sistema Nervoso Central e a origem da Mielomeningocele

A formação do tubo neural compreende três estágios embrionários: a gastrulação, a neurulação primária e a neurulação secundária. Na gastrulação, o embrião inicialmente de 2 camadas (epiblasto e hipoblasto) torna-se trilaminar, contendo o endoderma, mesoderma e ectoderma. Nesta fase, forma-se também a notocorda, indutora de todo o processo de neurulação.

A seguir, a placa neural sofre mudanças morfogênicas importantes para formar o tubo neural, processo chamado de neurulação primária ^(8,9). Nesta fase dobras neurais pareadas se desenvolvem, e os somitos se fundem para formar um tubo neural fechado entre o 18^o e 21^o dia de gestação. Simultaneamente, o ectoderma cutâneo adjacente (que formará a pele) se separa do tubo neural, em um processo chamado disjunção. Células mesodérmicas se interpõem entre o tubo neural e a pele para formar os elementos vertebrais posteriores e a musculatura paravertebral, e ao redor da notocorda para formar os corpos vertebrais⁽⁹⁾.

A primeira porção do tubo neural a se fechar é próximo à junção craniocervical. Originalmente, acreditava-se que o tubo neural se fechava linearmente, como um zíper, em direção cranial e caudal, mas outros estudos sugerem que existem múltiplas ondas de fechamento ao longo do eixo craniocaudal ^(9,10,11). A neurulação secundária segue-se ao fechamento do tubo neural, onde células mesenquimais indiferenciadas se desenvolvem caudalmente ao neuroporo posterior (eminência caudal) e se unem ao tubo neural primário no nível de S2. Essa massa sólida sofre inúmeras cavitações que coalescem e formam o ventrículo terminal, que involui no 52^o dia pós-ovulação. Os seus resquícios originarão o cone medular e o filamento terminal,

em um processo chamado de regressão caudal ou degeneração retrogressiva⁽⁸⁾.

Embriologia da Mielomeningocele

Existem duas teorias que explicam os defeitos do tubo neural abertos. A teoria do não fechamento proposta por Von Recklinghausen em 1886 defende uma falha localizada da neurulação. Por outro lado, Morgagni em 1769, propôs a teoria hidrodinâmica, na qual ocorreria uma hiperdistensão por pressão líquórica do tubo neural já fechado, resultando em sua ruptura⁽¹⁰⁾. Esta teoria foi posteriormente sustentada por Gardner (1965) e Padget (1968)⁽¹⁰⁾.

A teoria do não fechamento é a mais aceita atualmente. Acredita-se, então, que a espinha bífida seja resultado de uma falha da neurulação primária. Assim, a placa neural (placódio) permanece aderida circunferencialmente à pele adjacente, exposta no domo da lesão.

IV.3 – Etiologia

A maior parte das MMC são isoladas e multifatoriais, convivendo fatores genéticos e ambientais em proporções variadas.⁽¹²⁾

Deficiência de folato

A deficiência de folatos tem sido implicada no desenvolvimento dos DTN. Embora o mecanismo exato ainda não seja amplamente conhecido, aceita-se que os folatos se relacionam à produção de purinas e timidilato, essenciais para a biossíntese do RNA e DNA, e produção de Metionina-adenosil-S, com ação na metilação do DNA, histonas, proteínas e lipídios⁽¹³⁾. Desta forma, o déficit de ácido fólico poderia afetar a proliferação e sobrevivência celular, regulação da transcrição ou outras reações celulares.

Foi demonstrado que o uso de antagonistas do ácido fólico como aminopterina, carbamazepina, metotrexate, fenobarbital, fenitoína, primidona, trimetoprin, ácido valpróico, dentre outros aumentam o risco de DTN⁽¹³⁾. Isto poderia explicar a redução da incidência dos DTN com a suplementação do ácido fólico demonstrado por alguns autores ^(13,14,15,16).

Desde 1992, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) recomenda o uso de 400 microgramas diários de ácido fólico para todas as mulheres em idade reprodutiva⁽¹⁷⁾. Entretanto, Botto e colaboradores evidenciaram que apenas a recomendação do uso de ácido fólico no período periconcepcional pode não estar relacionada à redução da incidência de MMC, uma vez que existem barreiras sócioeconômicas⁽¹⁸⁾. Em geral, a suplementação tende a seguir linhas econômicas e educacionais. Nessa perspectiva, a fortificação de farinhas com ácido fólico representaria uma possibilidade adicional de fornecer o ácido fólico a quase toda população de mulheres em idade fértil. Salomão e colaboradores demonstraram influência da fortificação da farinha com ácido fólico sobre as taxas de mortalidade após alta hospitalar⁽¹⁹⁾.

Genética

Herança genética é sugerida uma vez que os disrafismos abertos têm uma alta concordância entre gêmeos monozigóticos⁽¹¹⁾. Além disso, existe alta prevalência de anomalias de cariótipos de fetos com DTN, especialmente na presença de outras condições congênitas. Sabe-se que para uma mulher que gerou uma criança com mielomeningocele, o risco de recidiva em gestações subsequentes é de 2,5% (quase 20 vezes maior do que na população geral)⁽¹⁾. Além disso, anormalidades genéticas envolvendo o metabolismo do folato e

homocisteína podem ser responsáveis por casos de DTN. Essas desordens podem explicar por quê a suplementação com ácido fólico reduz mas não elimina o risco de DTN ⁽¹⁾.

IV.4 - Epidemiologia

A incidência dos DTN é altamente variável e dependente de fatores étnicos, geográficos e nutricionais. Alguns estudos recentes têm proposto associação entre baixos níveis socioeconômicos e maior incidência de MMC, enquanto outros demonstram a mesma relação entre a escolaridade materna e os DTNs⁽¹²⁾. A incidência mundial é de aproximadamente 1 a 10 em 1000 nascimentos. Na literatura, a prevalência de disrafismos abertos varia de 0,17 a 6,39% por 1000 nascidos vivos, sendo a maior prevalência na China ⁽¹⁾. No Brasil, a prevalência é estimada entre 1,4 a 1,5 em 10000 nascimentos⁽¹⁹⁾.

IV.5 – Condições Associadas

Malformação de Chiari II

A MCh II está presente em praticamente todos os pacientes com mielomeningocele e consiste na insinuação das tonsilas cerebelares, vermis, IV ventrículo e bulbo, para o interior do canal espinhal cervical ⁽²⁰⁾.

Penfield e Coburn em 1938 explicaram a patogenia desta malformação como consequência da tração exercida pelo ancoramento medular no nível da MMC ⁽²¹⁾. Em 1957, Cameron sugeriu que a hérnia ocorre devido a um diferencial de pressão crânio-espinhal causado pelo escoamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o saco amniótico durante a vida intrauterina ⁽²²⁾. Gardner, em 1965, propôs que a imperfuração da fossa rombóide seja

responsável pela distensão excessiva do tubo neural e consequente deslocamento caudal das estruturas da fossa posterior^(23,24). Em 1989, McLone e Knepper relataram que a incapacidade de manter a distensão do sistema ventricular primitivo ocorreria pelo escape liquórico através do defeito espinhal. A distensão insuficiente deste sistema ventricular seria, então, responsável pela falta de indução mesenquimal, levando a uma fossa posterior pequena, incapaz de acomodar suas estruturas⁽²⁵⁾, consistindo na MCh II, sendo esta a teoria mais aceita.

Apesar de estar presente anatomicamente em virtualmente todos os pacientes com MMC, muitos são assintomáticos ou oligosintomáticos. Entre 29 a 76% desenvolvem manifestações clínicas significativas, porém geralmente transitórias⁽²⁰⁾. A sintomatologia depende da idade; recém-nascidos e lactentes apresentam mais frequentemente neuropatias cranianas baixas, disfunções da deglutição (disfagia neurogênica) e respiratórias (apnéia, cianose, estridor laríngeo), enquanto crianças mais velhas apresentam mais comumente cefaleia, cervicalgia, sinais cerebelares, fraqueza em membros superiores e espasticidade, sendo mais raro o acometimento de nervos cranianos⁽¹⁰⁾. Os sintomas podem se apresentar em qualquer idade, mas são mais comuns durante o primeiro ano de vida, sendo as disfunções do tronco cerebral as anomalias mais frequentes⁽²⁰⁾.

A necessidade de tratamento cirúrgico da MCh II depende da gravidade dos sinais e sintomas. É estabelecido que a disfagia não progressiva geralmente melhora sem tratamento⁽²⁰⁾. Por sua vez, a apnéia cianótica expiratória de origem central não responde ao tratamento clínico ou cirúrgico e pode apresentar piora progressiva⁽²⁶⁾. A primeira medida no tratamento da

MCh II sintomática é excluir a hidrocefalia ou a disfunção do sistema de derivação ventricular. Sabe-se que a apnéia obstrutiva pode ser revertida apenas com o controle da hidrocefalia ⁽²⁶⁾. Assim, o recém nascido com disfunção precoce do tronco encefálico e qualquer grau de hidrocefalia, deve inicialmente ser submetido à derivação valvular precoce. A abordagem cirúrgica da MCh II propriamente dita consiste em decompressão da fossa posterior (DFP) e laminectomia cervical com plástica de dura máter, cujo objetivo é descomprimir a porção inferior do tronco encefálico herniada no canal cervical. As complicações do tratamento cirúrgico também são relacionadas à idade, com maior mortalidade nos recém-nascidos. Hemorragia é um fator significativo que contribui para a mortalidade, especialmente devido à implantação baixa da tenda do cerebelo, com risco de secção inadvertida dos seios venosos da fossa posterior. Assim, este tratamento deve ser reservado aos pacientes que apresentam sintomatologia persistente apesar da revisão ou implante de derivação ventricular.

Hidrocefalia

A hidrocefalia é observada na maior parte das crianças com MMC e associada à MCh II ⁽²⁰⁾.

Os fatores que podem causar hidrocefalia em associação a MCh II foram sintetizados por Milhorat (1972), Rekate (1991) e por Dias e McLone (1993), que seriam ⁽¹⁰⁾:

- Posição dos orifícios de saída do IV ventrículo: na malformação de Chiari II os orifícios de Luschka e Magendie encontram-se no nível do canal cervical, dificultando ou impedindo a drenagem liquórica;

- Herniação das estruturas da fossa posterior no canal cervical: Como o conteúdo da fossa posterior encontra-se insinuado e comprimido na porção superior do canal cervical, este espaço é completamente preenchido por tecido nervoso. Desta forma, mesmo que o LCR consiga sair pelos orifícios do IV ventrículo e circular pelo espaço subaracnóide espinhal, o fluxo em direção à convexidade seria impedido por este bloqueio, impossibilitando sua absorção pelas vilosidades aracnoides.
- Estenose secundária do aqueduto cerebral: Na MCh II, em virtude do pequeno volume da fossa posterior, a tenda do cerebelo é verticalizada e a incisura tentorial incompetente, permitindo a herniação do verme superior entre os lobos occipitais. A consequente aglomeração de estruturas no ápice da fossa posterior pode levar à compressão do aqueduto cerebral.
- Distúrbios na absorção de LCR: Compressão e obstrução do fluxo venoso da fossa posterior poderiam levar à dificuldade de absorção líquórica.

A hidrocefalia relacionada à MMC pode estar presente ao nascimento (25%) ou se desenvolve subsequentemente, após a correção cirúrgica da lesão (27).

O tratamento da hidrocefalia consiste em uma derivação valvular (DV), que será necessária em cerca de 80% dos pacientes. Sabe-se que complicações relacionadas às DVs são as maiores responsáveis pela alta morbimortalidade desta malformação. Na literatura, cerca de 52 a 64% dos

pacientes com MMC submetidos à DV apresentam falhas no sistema de derivação ^(27,28). Com 6 anos, 20% dos pacientes necessitam de múltiplas revisões. Com 20 a 25 anos de seguimento, 95% já foram submetidos à pelo menos uma revisão ⁽²⁸⁾. Face a estes problemas, a discussão sobre o melhor momento de inserção da derivação e protocolos que objetivam evitar/diminuir as infecções são constantes. Recentemente, alguns autores estudam a abordagem endoscópica da hidrocefalia, evitando-se a inserção da derivação, porém não há ainda evidências sobre a eficácia deste procedimento para pacientes com MMC ⁽²⁸⁾.

Síndrome da Medula Ancorada

Todas as crianças submetidas à reparo da mielomeningocele têm a medula espinhal em posição baixa devido à fixação do cone medular a estruturas rígidas.

Apesar disso, somente 10 a 30% delas desenvolverão deterioração neurológica relacionada ao ancoramento da medula espinhal (síndrome da medula ancorada secundária).⁽²⁸⁾ Assim, a presença de cone com implantação baixa demonstrada na ressonância magnética não justifica intervenção. Em contrapartida, a cirurgia para liberação do cone medular está indicada em pacientes com agravamento do quadro neuro-ortopédico, dor lombar importante e piora da função urinária ^(28,29).

Deformidades Ortopédicas

Deformidades ósseas têm um papel importante relacionado ao déficit motor em crianças com MMC, uma vez que com o declínio da mortalidade, a visão dos problemas ortopédicos ganhou mais importância. Estes são causados por múltiplos fatores:

- 1 – desequilíbrio muscular secundário ao déficit neurológico;
- 2 – Postura viciosa intrauterina;
- 3 – Postura viciosa após o nascimento;
- 4 – Malformações congênitas existentes;
- 5 – Artrogripose;
- 6 – Ancoramento do tecido neural;
- 7 – anormalidades cerebrais, cerebelares e sensoriais;
- 8 – Discrepância entre membros devido à paresia assimétrica.

Alguns autores têm demonstrado que com o aumento da idade, a incidência da escoliose também aumenta. A incidência da escoliose em MMCs torácicas chega a 100% com 15 anos de idade e 50-75% nas lombares⁽³⁰⁾. Os pés geralmente são equinovaros, presente em 50% dos casos.

Alterações Esfincterianas

Sabe-se que pacientes com defeitos do tubo neural aberto tem pior prognóstico relacionado ao controle esfincteriano do que portadores de defeitos ocultos. Alguns autores demonstram ainda que pacientes que apresentam sintomas urológicos e aqueles que são dependentes de cadeira de rodas têm maior probabilidade de apresentar um estudo urodinâmico alterado⁽³¹⁾.

Hunt e colaboradores demonstraram que 56% dos pacientes com mielomeningocele sobrevivem à idade adulta, sendo a falência renal a principal causa de mortalidade⁽³²⁾. Treze anos mais tarde, Oakeshott and Hunt reportaram que avanços no diagnóstico e tratamento de problemas

neurológicos e renais reduziram a mortalidade à metade na idade de 5 anos, mas não foram capazes de reduzir a incapacidade em longo prazo ^(33,34).

A avaliação urológica regular nos permite detectar precocemente possível ancoramento medular sintomático.

IV. 6 – Tratamento Cirúrgico da Mielomeningocele

O objetivo essencial do tratamento da MMC consiste em corrigir o defeito, isolar o SNC e evitar infecções, se possível, preservando a função neurológica.

O fechamento precoce da MMC permanece parte importante do tratamento inicial. Apesar de alguns estudos não terem documentado nenhum aumento dos déficits em sobreviventes de um tratamento tardio, existe descrição na literatura de que pacientes tratados após 72 horas de vida têm piora da função motora e aumento das taxas de ventriculite (37%), quando comparados à pacientes com fechamento precoce (7%) ⁽³⁰⁾. Idealmente, estes neonatos são operados nos primeiros dias de vida, como demonstrado, dentre outros, por Matushita e colaboradores ⁽³⁵⁾.

Recentemente, encontra-se em estudo a correção antenatal da MMC. De acordo com a literatura, a correção precoce melhora a função motora e diminui a incidência de MCh II e, conseqüentemente, de hidrocefalia ^(36,37,38). Porém, este tratamento é associado a riscos maternos e fetais. A atualização do estudo MOMS demonstrou redução da incidência de hidrocefalia em pacientes com ventrículos de pequeno volume inicial e não demonstrou melhora da função motora nem redução de frequência da MCh II ⁽³⁹⁾. Estudos randomizados, prospectivos e com amostras de tamanho significativo e com amplo seguimento são ainda necessários.

V – Hipótese

A morbimortalidade dos pacientes com mielomeningocele associa-se às disfunções de derivações valvulares (DV) e infecções do trato urinário (ITU).

VI – Metodologia

Desenho e População de Estudo

Esse estudo de coorte retrospectivo foi conduzido para analisar fatores associados à MMC que influenciam a morbimortalidade da doença. Dados foram coletados através de registros de prontuários, provenientes do ambulatório de Neurocirurgia, de crianças submetidas ao reparo primário da mielomeningocele no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, entre Janeiro de 1995 e Janeiro de 2015, com seguimento mínimo de 1 ano.

Crítérios de Inclusão: Pacientes com diagnóstico de MMC submetidos à reparo cirúrgico da lesão no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz entre Janeiro de 1995 e Janeiro de 2015 e que tiveram um seguimento de pelo menos 1 ano.

Crítérios de Exclusão: pacientes com infecções congênitas, outras malformações congênitas, hemorragia intraventricular graus III e IV de Papile; pacientes com seguimento menor que 1 ano e cirurgia do reparo da MMC em outra instituição.

Campo

O Setor de Neurocirurgia Pediátrica do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz foi o local selecionado para a obtenção dos dados de pacientes com MMC submetidos ao reparo desta condição. Trata-se de serviço de referência no Estado do Rio de Janeiro que oferece tratamento e seguimento de excelência, permitindo a realização de pesquisa de forma consistente e completa.

Dados

- *Variáveis demográficas*

Variáveis demográficas avaliadas neste estudo incluíram idade gestacional, sexo e peso ao nascer.

- *Variáveis clínicas*

O perímetro cefálico ao nascer e os níveis anatômico e funcional da MMC foram identificados. Os níveis anatômicos foram classificados através dos registros radiológicos em: torácico (acima de D12), tóraco-lombar, lombar alto (L1- L2), lombar baixo (L3-L5) e sacral. Funcionalmente, os pacientes foram categorizados de acordo com a escala de Hoffer e colaboradores⁽⁴⁰⁾ em nível: Torácico, quando não era observado movimentação dos membros inferiores; Lombar alto, quando identificado função dos músculos psoas, adutores e/ou quadríceps; Lombar baixo, quando presença de atividade dos adutores, psoas, quadríceps, flexores mediais do joelho e, eventualmente, o músculo tibial anterior e glúteo médio; Sacral, quando função presente de todos os músculos citados anteriormente e acrescidos de função dos flexores plantares e extensores do quadril.

Comorbidades relacionadas à doença em questão foram registradas, sendo elas: hidrocefalia, MCh II sintomática, síndrome da medula ancorada, epilepsia, úlceras de pressão, deformidades ortopédicas (pé torto congênito e escoliose), distúrbios esfinterianos e ITUs de repetição. Quanto aos distúrbios urinários, os pacientes foram categorizados em continentes sem cateterismo,

continentes sociais (sem perdas entre os cateterismos), incontinentes e sem idade para o controle esfinteriano (menos de 2 anos de idade). A frequência de hospitalizações e suas causas também foram analisadas, assim como a incidência e etiologia dos óbitos.

- *Variáveis cirúrgicas*

Foram analisados potenciais fatores de risco relacionados à cirurgia:

- a) Tempo de reparo da MMC, classificado em até 24 horas, até 48h, até 72 horas e após 72 horas do nascimento;
- b) idade no momento de implantação da DV, categorizada em menor ou maior que 40 semanas de vida;
- c) modalidade da cirurgia de DV (eletiva ou urgência);
- d) Cirurgia concomitante (correção da MMC e instalação da DV no mesmo ato cirúrgico)
- e) incidência e causa de disfunções/revisões de DVs;
- f) uso de Derivação ventricular externa (DVE) / Punção transfontanela (PTF) / complicações de ferida operatória prévias à instalação da DV;
- g) tratamento endoscópico da hidrocefalia.

Neste estudo, o termo genérico “disfunção/revisão de derivação” foi utilizado para descrever as seguintes categorias: obstrução proximal, obstrução distal, Rotura/desconexão de cateter, Infecção, MCh II sintomática e outros. Foi

considerada “sobrevida da DV” o período compreendido entre a instalação da DV até a primeira disfunção confirmada.

Técnica de Obtenção de Dados

Dados foram obtidos através da revisão de prontuários mediante formulário em anexo.

Desfecho

- Incidência das comorbidades associadas.
- Fatores relacionados à morbimortalidade por disfunção de DV e ITU.

Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva para obtenção das frequências e medidas de tendência central (média e mediana) das variáveis analisadas. A análise bivariada foi utilizada para obtenção de medidas de associação entre os fatores de exposição de desfechos avaliados (disfunção de DVs e ITUs). Para variáveis numéricas realizou-se o teste t-student, quando apresentavam distribuição normal, ou Mann Whitney. As variáveis categóricas foram avaliadas a partir do teste de qui-quadrado ou de Fisher. O modelo de regressão logística foi utilizado para análise multivariada das medidas de associação. Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 0,05 e intervalo de confiança de 95%. O banco de dados foi gerado no EpiInfo 7.0 e os cálculos estatísticos no SPSS.

VII - Aspectos Éticos

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF/Fiocruz - CAAE: 52459515.7.0000.5269.

Em relação a estes aspectos, a avaliação de dados de registros de prontuários foi realizada de maneira sigilosa, a fim de respeitar a identidade dos pacientes.

VIII – Cronograma

Atividades	1o semestre	2º semestre	3º semestre	4º semestre
Créditos	x	x		
Entrega CEP		x		
Correção CEP		x	x	
Qualificação			x	
Coleta de dados			x	
Interpretação dados				x
Revisão Bibliográfica	x	x	x	x
Redação			x	x
Correções				x
Defesa				x

IX – Resultados

Foram revisados os registros de 231 crianças com MMC tratadas no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, entre janeiro de 1995 e janeiro de 2015 com seguimento ambulatorial mínimo de 1 ano. Esta amostra corresponde a 85% de todos os pacientes com MMC que entraram em nossos registros cirúrgicos durante o período.

A tabela 1 demonstra as características demográficas da coorte. A idade gestacional média foi de 37,9 semanas (intervalo 29-41), o peso ao nascer variou de 1200g a 5080g (média de 3072g) e o perímetro cefálico médio ao nascer foi de 36,5 cm, variando de 27 a 51 cm. O sexo feminino foi discretamente mais frequente, correspondendo a 55,4% (128) dos casos.

Tabela 1. Características Demográficas			
	IdadeGestacional	Peso(g)	PC (cm)
Média	37,96	3072,96	36,46
Mediana	38,00	3055,00	36,00
Desvio Padrão	1,628	580,308	3,849
Mínimo	29	1200	27
Máximo	41	5080	51

O reparo cirúrgico da MMC foi realizado em até 48 horas do nascimento em 157 casos (67,9%). A tabela abaixo demonstra a distribuição dos tempos cirúrgicos.

Tabela 2. Distribuição do tempo de reparo da MMC

	Frequência	Porcentagem
< 24 h		
< 48 h	113	48,9
< 72 h	44	19
> 72 h	28	12,2
Total	46	19,9
	231	100,0

Nível Motor

A mielomeningocele era torácica em 7 casos, tóraco-lombar em 50, lombar alta em 29, lombar baixa em 119 e sacral em 26. Funcionalmente, a maior parte dos pacientes apresentava nível motor torácico em 86 casos (37,2%), seguido pelo nível lombar baixo em 65 (28,1%), lombar alto em 59 (25,5%) e sacral em 21(9,1%). A correlação entre os níveis anatômico e funcional foi, de forma geral, satisfatória, quando classificamos os níveis em 4 categorias: torácico, lombar alto, lombar baixo e sacral, com $p < 0,00$ (tabela 3).

Tabela 3. Nível Anatômico MMC X Nível Funcional MMC(* $p < 0,000$ IC 95%) **Valores em negrito** – tendência a pior nível*funcional*

Nível Anatômico	Nível Funcional MMC				Total	
		Torácico	Lombar Alto	Lombar Baixo		Sacral
Torácico	N	51	3	3	0	57
	%	89,4%*	5,3%	5,3%	0,0%	100,0%
Lombar Alto (> L2)	N	6	20	3	0	29
	%	20,7%	68,9%*	31,3%	10,3%	100,0%
Lombar baixo	N	29	32	46	12	119
	%	24,3%	26,8%	38,6%*	10,1%	100,0%
Sacral	N	0	4	13*	9	26
	%	0,0%	15,3%	50%	34,6%	100,0%
Total	N	86	59	65	21	231
	%	37,2%	25,5%	28,1%	9,1%	100,0%

Quando uma análise mais detalhada é realizada, os pacientes discordantes têm tendência a apresentar pior nível funcional em relação ao anatômico (tabela 4).

Tabela 4. Nível Anatômico estratificado MMC X Nível Funcional MMC
 (* $p < 0,000$ IC 95%). **Valores em negrito** – tendência a pior nível funcional.

Nível Anatômico MMC			Nível Funcional MMC				Total
			Torácico	Lombar Alto	Lombar Baixo	Sacral	
	Torácico	N	6	1	0	0	7
		%	85,7%*	14,2%	0,0%	0,0%	100,0%
	Tóraco-Lombar	N	45	2	3	0	50
		%	90%*	4%	6%	0,0%	100,0%
	Lombar Alto	N	6	20	3	0	29
	%	20,7%	69%*	10,3%	0,0%	100,0%	
	Lombar Baixo	N	29	32	46	12	119
		%	24,3%	26,8%	38,6%*	10,1%	100,0%
	Sacral	N	0	4	13*	9	26
		%	0,0%	15,3%	50%	34,6%	100,0%
Total		N	86	59	65	21	231
		%	37,2%	25,5%	28,1%	9,1%	100,0%

Malformação de Chiari II

De acordo com a literatura⁽²⁰⁾, todos os pacientes foram considerados com MChII anatômica, uma vez que a maior parte das crianças não obtiveram acesso ao exame de ressonância magnética. Entretanto, a forma sintomática ocorreu em uma frequência de apenas 28 casos (12,1%). Dentre estes, foi realizado tratamento com DV em 26 casos e revisões de DVs em 2 casos. A descompressão da fossa posterior foi necessária em apenas 4 pacientes. Em 3 deles, a DFP ocorreu em até 2 meses de vida e em 1, ocorreu

aos 4 anos de idade. Dentre os 4, ocorreram 2 óbitos, sendo um aos 12 meses por insuficiência renal e o outro aos 13 anos por disfunção da DV.

Hidrocefalia

Duzentos e doze (91,8%) pacientes apresentavam ventriculomegalia ao nascimento. Destes, 193 (83,5%) necessitaram de tratamento da hidrocefalia com DV (tabela 5). Apenas 73 (31,6%) tinham menos de 40 semanas de idade corrigida no momento da instalação da derivação. Todos os procedimentos foram realizados eletivamente.

Tabela 5. Ventriculomegalia x Derivação Valvular

		Derivação Valvular	
		Sim	Não
Ventriculomegalia	Sim	193 (83,5%)	19
	Não	0	19
Total		193	38

A frequência de DV foi observada principalmente entre os pacientes com MMC mais alta, havendo relação entre o nível da MMC e a incidência de DV (p valor < 0,01), conforme demonstrado na tabela abaixo.

Tabela 6. Nível Estratificado MMC X Frequência DV(**p* valor < 0,01)

Nível MMC	DV		TOTAL
	SIM	NÃO	
TORÁCICO	7(100%)*	0	7
TÓRACO-LOMBAR	47(94%)*	3	50
LOMBAR ALTO	25(86,2%)*	4	29
LOMBAR BAIXO	100(84%)*	19	119
SACRAL	14(53,8%)*	12	26
TOTAL	193(83,5%)	38	231

Dentre os pacientes submetidos à DV, 91 (47,2%) foram submetidos a pelo menos uma revisão da derivação. A primeira revisão ocorreu em média na idade de 1 ano e 1 mês e a principal causa deste procedimento atribuiu-se à obstrução proximal em 19 pacientes (21%), seguida de infecção em 18 (20%).

Tabela 7. Frequência de revisão de derivação valvular

Revisão de DV	Frequência	Porcentagem
Sim	91	47,2
Não	102	52,8
Total	193	100,0

Múltiplas revisões de DV foram registradas em 34 (17,6 %) dos casos revisados, sendo o número total de revisões de 167 (tabela 8).

Tabela 8. Frequência de múltiplas revisões de DV

		Frequência	%	% Válida	% Cumulativa
Múltiplas Revisões	Sim	34	17,6	37,4	37,4
	Não	57	29,5	62,6	100,0
	Total	91	47,2	100,0	
Missing System		102	52,8		
Total		193	100,0		

Após a primeira falha de DV, a principal causa de disfunção ocorreu por infecção, responsável por 49 (53,8%) casos, aumentando a incidência de infecção, conforme tabela 9.

Tabela 9. Taxa de Infecção após a primeira revisão de DV

(* $p < 0,000$ IC 95%)

		Infecção		Total	
		Sim	Não		
Revisão	Sim	N	49	42	91
		%	53,8%*	46,2%	100,0%
	Não	N	0	102	102
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		N	49	144	193
		%	25,4%	74,6%	100,0%

Como fatores de risco para disfunção da DV foram analisados idade gestacional, peso e perímetro cefálico ao nascer, momento do reparo da MMC, realização de cirurgia concomitante (reparo da MMC e DV no mesmo tempo cirúrgico), realização de PTF ou uso de DVE ou complicações de ferida operatória prévios à DV, níveis anatômico e funcional da MMC. Não foi

registrado nenhum caso de DVE prévio à DV e , portanto, esta variável não aparece nos dados. A análise das variáveis citadas em relação às múltiplas revisões de DVs é demonstrada na tabela 10, que evidencia associação estatisticamente significativa com dois fatores: perímetro cefálico maior que 38 cm ao nascer como fator de risco para disfunção ($p < 0,000$ IC 95% 1,092-1,354) e nível funcional da mielomeningocele lombar como fator de proteção para a mesma quando comparado aos níveis superiores ($p < 0,014$ IC 95% 0,143-0.805).

Tabela 10. Modelo de regressão logística
Fatores Prognósticos x Revisão de DV

		p valor	IC 95%	
			Mínimo	Máximo
Análise Bivariada	Tempo Reparo MMC	0,430	0,343	1,577
	Cirurgia Concomitante	0,316	0,057	2,516
	Puncao TF Prévia	0,459	0,413	7,104
	Complicações Ferida	0,670	0,259	2,385
	Nível Anatômico MMC	0,845		
	Nível Torácico	0,565	0,084	3,877
	Nível Lombar Alto	0,326	0,047	2,773
	Nível Lombar Baixo	0,591	0,088	4,002
	Nível Sacral	0,481	0,038	4,657
	Nível Funcional MMC	0,100		
	Nível Torácico	0,547	0,291	1,926
	Nível Lombar	0,052	0,119	1,007
	Nível Sacral	0,064	0,013	1,133
	Idade Gestacional	0,203	0,915	1,518
	Peso (g)	0,449	0,999	1,000
	Perímetro Cefálico Constant	0,001* 0,015	1,096	1,426
	Análise Multivariada	Nível Funcional MMC	0,035	
Nível Funcional Torácico		0,267	0,290	1,408
Nível Funcional Lombar		0,014*	0,143	,805
Nível Funcional Sacral		0,054	0,014	1,038
Perímetro Cefálico Constant		0,000* 0,001	1,092	1,354

O tratamento endoscópico da hidrocefalia foi realizado em 5 casos, sendo 2 pacientes previamente livres de derivação e com seguimento de 3 anos e 2 anos, respectivamente. Nos casos restantes, os pacientes se apresentaram com disfunção da DV, porém o procedimento endoscópico não foi suficiente para resolução do quadro clínico, sendo necessária nova derivação subsequente.

Durante o seguimento, 8 (4,2%) dos 193 pacientes submetidos à DV apresentavam exames radiológicos compatíveis com desconexão, fratura ou migração do sistema de derivação, porém sem evidências clínicas de hipertensão intracraniana. Dentre eles, 4 (50%) evoluíram com sintomas de disfunção deste sistema, necessitando de cirurgia em caráter de urgência. A média de idade de apresentação dos sintomas foi de 13 anos e o tempo médio entre o diagnóstico inicial de “independente de derivação” e o diagnóstico definitivo de disfunção valvular foi de 4,7 anos.

Quarenta e oito pacientes (20,7%) evoluíram com epilepsia, sendo 95,7% destes valvulados.

Síndrome da Medula Ancorada

A síndrome da medula ancorada secundária ocorreu em 11 pacientes (4,85%) e todos foram submetidos à cirurgia para liberação medular. Dentre eles, 45,5 % eram dependentes de cadeira de rodas.

Deformidades ortopédicas e úlceras de pressão

Úlceras de pressão foram identificadas em 41 pacientes (18,22 %), sendo que apenas 9 (21%) deles necessitaram de internação. Escoliose foi observada em 80 pacientes (35%) e pé torto congênito em 222 (96%).

Continência Urinária e Infecção do Trato Urinário

Apenas 2 pacientes (0,9%) eram continentes sem cateterismo e 55 (23,8%) alcançaram a continência social (continentes com cateterismo intermitente). Em contrapartida, 141 pacientes (61%) se apresentavam com incontinência urinária, mesmo em uso de cateterismo intermitente. Pacientes sem idade para avaliação do controle esfíncteriano corresponderam a 33 casos (14,3%). Correlacionando-se o nível funcional com o grau de continência é evidente que a incontinência urinária encontra-se presente em alta frequência em todos os níveis funcionais e, portanto, não há relação entre a bexiga neurogênica e o nível da mielomeningocele (tabela 11).

Tabela 11. Nível Funcional MMC X Continência Urinária

($p=0,183$)

Nível Funcional MMC		N	Continência Urinária		< 2 anos	Total
			Sim	Não		
Torácico	N		7	74	5	86
	%		8,1%	86%	5,8%	100,0%
	Lombar Alto	N	4	44	8	56
	%		7,1%	78,5%	14,3%	100,0%
Lombar Baixo	N		10	34	16	60
	%		16,6%	56,6%	26,6%	100,0%
Sacral	N		4	13	4	21
	%		19,1%	61,9%	19%	100,0%
Total	N		57	141	33	231
	%		28,8%	61%	14,3%	100,0%

Da mesma forma, distribuição homogênea também foi encontrada nos casos de ITUs de repetição, estando presente em 129 pacientes (55,8%). Relação entre ITU e o nível funcional foi encontrada apenas para o nível torácico, conforme evidencia a tabela 12.

Tabela 12. Nível Funcional MMC x ITU repetição

(* $p < 0,025$)

Nível Funcional MMC		N	ITU repetição		Total
			Sim	Não	
Torácico	N		54	32	86
	%		62,8%*	37,2%	100,0%
	Lombar Alto	N	29	30	59
	%		49,1%	50,8%	100,0%
Lombar Baixo	N	34	31	65	
	%	52,3%	47,6%	100,0%	
Sacral	N	12	9	21	
	%	57,1%	42,8%	100,0%	
Total	N	129	102	231	
	%	55,8%	44,1%	100,0%	

Alergia ao Látex

A alergia ao látex ocorreu em 7 pacientes (3%). Destes, 6 eram do sexo feminino. Todos realizavam cateterismo intermitente devido à bexiga neurogênica. Apenas uma paciente tinha histórico de exposição excessiva ao

látex, com 3 revisões de derivações, 5 hospitalizações por infecção urinária e 1 para vesicostomia.

Hospitalizações

Nesta série, ocorreram 314 hospitalizações (Média: 2 hospitalizações/paciente). O gráfico abaixo demonstra as causas de hospitalização. A maioria foi atribuída à disfunção da derivação valvular em 118 casos (37,6%), seguida por infecção do trato urinário em 56 (18%) e suspeita de disfunção da derivação valvular não confirmada em 16 (5%). Outras causas de hospitalização ocorreram em ordem de frequência por: úlceras de pressão, síndrome da medula ancorada, MCh II, sepse, insuficiência renal, epilepsia e outros.

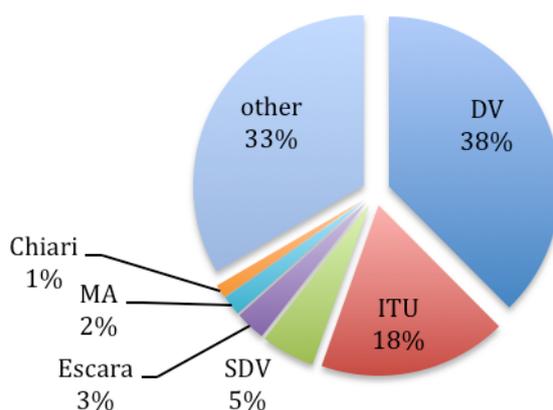


Figura 1. Distribuição das causas de hospitalização.

DV = Derivação valvular, ITU – Infecção do Trato Urinário, SDV = suspeita de disfunção valvular, MA – Medula Ancorada.

Outras comorbidades

A hipertensão arterial foi registrada em 11 pacientes (4,8%), já a obesidade foi identificada em 60 casos (26%).

Seguimento e Mortalidade

O tempo médio de seguimento foi de 6,9 anos (intervalo 1-20 anos).

Durante o período do estudo, foram observados 17 óbitos (8,2 %) entre os pacientes com seguimento de 1 ano. Destes, 6 (35%) ocorreram por disfunção da derivação valvular, sendo 5 por infecção e 1 por obstrução proximal. Quatro pacientes faleceram por sepse urinária e a insuficiência renal foi motivo de óbito em 1 paciente. A MCh II foi responsável por 5 óbitos, todos com seguimento de 1 ano. Um óbito foi identificado aos 6 anos de idade, sem causa conhecida, através do registro de informações do Tribunal Regional do Rio de Janeiro. Os óbitos ocorreram com maior frequência em pacientes com nível funcional da MMC torácico, porém esta associação não foi estatisticamente significativa ($p=0,18$). Para os pacientes que apresentam MCh II sintomática, o risco de óbito foi 11 vezes maior ($p< 0,00$).

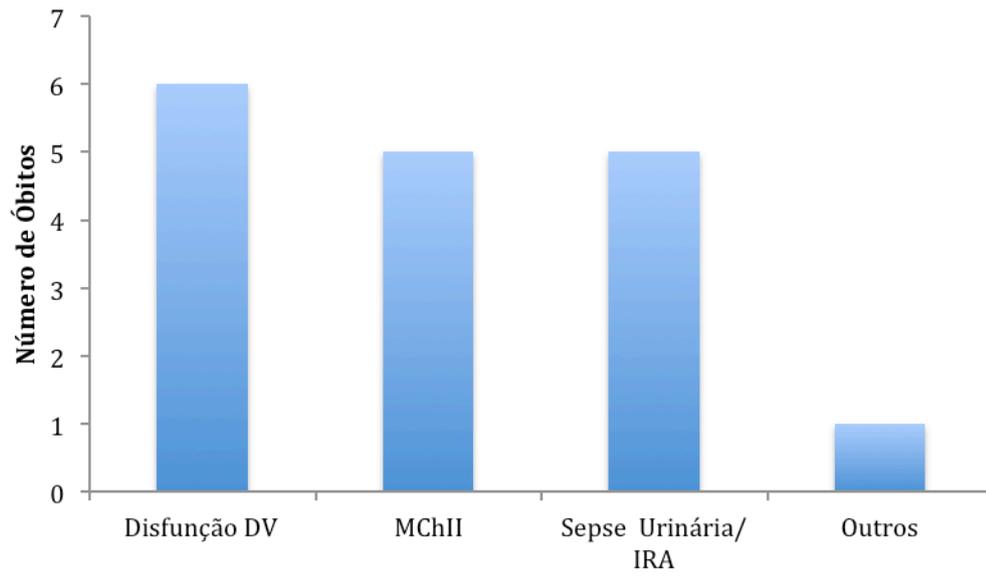


Figura 2. Distribuição de frequência e causa de óbitos após 1 ano de seguimento.

X – Discussão

O Setor de Neurocirurgia Pediátrica do IFF é centro de referência que coordena inúmeros especialistas envolvidos no tratamento dos pacientes com mielomeningocele, desde o diagnóstico pré-natal até a transição para a vida adulta. Um número significativo de 231 pacientes ainda encontra-se em observação ambulatorial.

Mattsson e colaboradores ⁽⁴¹⁾ reportaram em 2005 que após os 18 anos de idade a responsabilidade médica é descontinuada, uma vez que os centros de adultos não estão preparados para atender às necessidades especiais daqueles com MMC. Este problema é de fundamental importância, já que a atenção multidisciplinar e especializada geralmente é necessária por toda a vida.

Idade gestacional (IG), Idade na instalação da derivação valvular e Peso ao nascer

Devido ao atendimento integrado das equipes multidisciplinares, grande parte dos pacientes da coorte nasceram a termo por meio de cesariana, sendo a média da idade gestacional de 37,9 semanas (mediana 38 semanas). Assim, 36 pacientes (15,7%) eram prematuros. Da mesma forma, 3 (1,3%) apresentavam muito baixo peso e 30 (13%) baixo peso.

Quanto à idade no momento da instalação da DV, 73 pacientes (31,6%) apresentavam IG menor que 40 semanas. Apesar de existir evidência na literatura⁽⁴²⁾ de que a idade menor que 40 semanas no momento da instalação da DV aumenta o risco de revisão/falha da mesma⁽⁴²⁾, não foi encontrado nesta série associação entre IG, peso ao nascer ou idade no momento da instalação

da DV. A ausência de associação pode ser explicada devido ao baixo número de prematuros.

Tempo de reparo cirúrgico da mielomeningocele

Como habitualmente as cesarianas são programadas, a correção da MMC ocorreu nas primeiras 48 horas de vida em 67,9% dos casos, sendo a maioria nas primeiras 24 horas. Os reparos tardios ocorreram apenas em casos de partos não programados. Na literatura, há recomendação para o tratamento da MMC nas primeiras 48 ou 72 horas^(43,44,45). Um aumento do risco de revisão da DV foi reportado após reparo tardio da MMC, devido ao aumento de proteínas e debris circulantes no LCR, que causariam obstrução da derivação, mesmo sem infecção^(28,46). Nesta série, não encontramos associação entre o reparo tardio da MMC e a frequência das revisões de DVs (tabela 10). Acreditamos que a assistência adequada ao recém-nascido com MMC (proteção da ferida, antibioticoterapia) seja o fator responsável por não termos observado esta associação. Apesar disso, recomendamos o reparo da MMC o mais precoce possível.

Malformação de Chiari II

A MCh II está presente em praticamente todos os pacientes com MMC⁽²⁰⁾. A incidência dos sinais e sintomas a ela atribuídos varia de acordo com as fontes consultadas em cerca de 29 a 76%⁽²⁰⁾. McLone⁽⁴⁾ admite que 32% dos pacientes tenham, em algum momento, sintomas relacionados à MCh II, sendo mais grave em recém-nascidos e lactentes com menos de 1 ano de vida e responsável pela maioria dos óbitos nessa faixa etária⁽³⁾.

Como o critério de inclusão neste estudo consiste em seguimento mínimo de 1 ano, avaliamos na série os sintomas mais tardios da MCh II.

Assim como observado por Talamonti e colaboradores ⁽²⁸⁾, a frequência dos sintomas da MCh II foi de 12%. O tratamento cirúrgico inicial geralmente consiste em instalação ou revisão de DV ⁽⁴⁷⁾. Pacientes cujos sintomas não melhoram com estas medidas são candidatos à DFP. Nossos resultados são compatíveis com a literatura. Reportamos tratamento com DV em 26 casos e revisões de DVs em 2 casos. A descompressão da fossa posterior foi necessária em apenas 4 pacientes. Em 3 deles, a DFP ocorreu em até 2 meses de vida e em 1, ocorreu aos 4 anos de idade. Dentre os 4, ocorreram 2 óbitos, sendo um aos 12 meses por insuficiência renal e o outro aos 13 anos por disfunção da DV. Ressaltamos ainda que após os 4 anos nenhum paciente se apresentou com a forma sintomática da MCh II.

Hidrocefalia e MMC

A hidrocefalia relacionada à MMC pode estar presente ao nascimento (25%) ou pode se desenvolver após a correção cirúrgica da lesão ⁽²⁷⁾. É reconhecido que pacientes com MMC e dilatação ventricular não progressiva podem se desenvolver normalmente. Rekate ⁽⁴⁸⁾ descreve critérios para decisão quanto a instalação ou não de DV. Em nossa série, dilatação ventricular foi evidente em 212 pacientes, porém tratamento para hidrocefalia foi necessário em 193 (83,5%) dos casos, estando de acordo com dados previamente relatados na literatura^(6,27).

Anteriormente, o prognóstico do paciente era avaliado baseado em sua sobrevivência⁽⁴⁹⁾; Hoje, a sobrevivência da DV é considerada base para se determinar o prognóstico, uma vez que a taxa de disfunção da derivação é relativamente alta nos pacientes com MMC^(50,51,52). Bowman e McLone ⁽⁶⁾ demonstraram que a taxa de mortalidade continua a subir próxima a vida adulta, tendo como

principal causa a disfunção da DV. Assim como McLone ⁽⁴⁾, observamos alta taxa de disfunção de DV (47,2%). Isto ocorreu em média com 1 ano e 1 mês de vida. Tuli e colaboradores ⁽⁴²⁾ reportaram como principal causa de revisão de DV a infecção, enquanto nesta série a principal causa da primeira revisão foi obstrução proximal do cateter, seguida de infecção. Apenas após a primeira revisão, a infecção se apresentou como principal causa de disfunção.

Existe controvérsia na literatura quanto ao risco de complicações após a cirurgia concomitante de fechamento da MMC e inserção da DV. Alguns autores ⁽⁵³⁾ não demonstram aumento significativo de complicações, apesar de outros ⁽⁹⁾ demonstrarem riscos relacionados à exposição líquórica no sítio disráfico, bacteremia transitória durante a manipulação cirúrgica da MMC e ITUs não reconhecidas. Em nossa série, não demonstramos aumento do risco de falha da derivação em relação à cirurgia concomitante. Apesar disso, preferimos realizar os procedimentos cirúrgicos em tempos distintos, postergando a instalação da DV ao máximo.

A fim de reduzir os problemas de falhas e revisões de DV, o procedimento endoscópico foi realizado em pacientes com MMC. Teo e Jones ⁽⁵⁴⁾ reportaram uma taxa de sucesso de 80% no tratamento das disfunções valvulares através da terceiroventriculostomia endoscópica (TVE). Porém, assim como outros autores ^(28,55), nossos resultados não foram satisfatórios com esta técnica, apresentando falência em mais de 50% dos casos. Os resultados corroboram o princípio antigo neurocirúrgico “uma vez uma derivação, sempre uma derivação”. Entretanto, em uma análise retrospectiva de 850 crianças com hidrocefalia por causas não tumorais, a independência da DV foi demonstrada em 3,2% dos pacientes e 25% deles tinham MMC ⁽⁵⁶⁾.

Esta independência é reconhecida quando verifica-se fraturas de cateter, posicionamento inadequado do cateter proximal, encurtamento do cateter distal ou obstrução do sistema de derivação em paciente neurologicamente assintomático e sem modificações do volume ventricular. Talamonti e colaboradores ⁽²⁸⁾ reportaram 22% dos pacientes como “independentes de derivação” e propõem a observação dos pacientes com DVs não funcionantes. Nesta coorte, identificamos 8 pacientes considerados “independentes de derivação”, porém 4 (50%) tornaram-se sintomáticos em um tempo médio de 4,7 anos. Estes dados corroboram os achados de ReKate em “Manejo da hidrocefalia e o conceito errôneo da independência de derivação nos pacientes com espinha bífida”⁽⁵⁷⁾. Recentemente, outros autores ^(58,59) também demonstraram que derivações com desconexão ou fratura de cateter podem estar funcionando e que não seria seguro predizer que a DV não é mais necessária. Não podemos, portanto, ter certeza do estado “independente de derivação” e a revisão agressiva destes casos pode ser considerada. Talvez a observação deva ser reservada em casos de famílias bem instruídas, com fácil acesso ao hospital e de acordo com seguimento e exames de controle periódicos.

Síndrome da Medula Ancorada

De acordo com a literatura disponível ^(6,57), apenas 10 a 30% dos pacientes desenvolvem sintomas compatíveis com medula ancorada (MA). Nossos resultados são compatíveis com os dados reportados, com frequência de 4,85%. A média de idade dos pacientes foi de 7,1 anos, apesar de dois picos de incidência terem sido reportados na literatura ⁽⁵⁷⁾.

A progressão da MA depende de microinjúrias repetidas à medula espinhal, assim um regime de repouso pode levar à melhora clínica^(60,61). Após descartar disfunção da DV, optamos por realizar a liberação medular em pacientes com piora progressiva dos sintomas neurológicos.

Nível Motor e Continência Urinária

Assim como reportado anteriormente ^(62,63), encontramos correlação entre o nível anatômico e funcional da MMC. Porém, quando realizada análise detalhada, percebemos tendência do nível funcional ser pior que o nível anatômico. Rintoul e colaboradores ⁽⁶⁴⁾ reportaram resultados semelhantes. Entretanto, como se trata de estudo retrospectivo, muitos profissionais realizaram o exame clínico, podendo haver algum viés. Além disso, há na literatura relatos de má evolução clínica associado à piora motora⁽⁶³⁾, podendo assim explicar a discordância encontrada.

Em relação à continência urinária, Sager ⁽⁶⁵⁾ demonstrou que praticamente todos os pacientes apresentam bexiga neurogênica. Em nossa série, observamos distribuição homogênea dos pacientes incontinentes entre os níveis torácico, lombar alto, lombar baixo e sacral. A mesma distribuição foi demonstrada para infecções do trato urinário de repetição, com exceção do nível funcional torácico que se correlacionou com maior número de ITUs.

Alergia ao Látex

Diversos autores ^(66,67,68) relatam que a alergia ao látex depende do grau de exposição ao mesmo, devido a múltiplos procedimentos cirúrgicos e cateterismo intermitente. Na série de Bowman e McLone ⁽⁶⁾, aproximadamente um terço da coorte apresentou alergia. Curiosamente, nossos resultados contradizem a literatura. Habitualmente, não utilizamos meio cirúrgico livre de

látex e, ainda assim, apenas 7 pacientes (3%) foram identificados como atópicos. Destes, apenas 1 tinha histórico de exposição excessiva ao alérgeno. Nossos resultados levam ao entendimento de que somente a exposição repetida não seja suficiente para deflagrar a reação atópica e que esta seja dependente de predisposição individual.

Hospitalizações e óbitos

Recentemente, a sobrevida da DV é considerada fator importante para a evolução dos pacientes com MMC^(50,51). A principal causa de hospitalização verificada nesta série foi a disfunção da DV, assim como principal causa de óbito após 1 ano de idade. Acreditamos que o seguimento adequado da nossa população permitiu uma baixa taxa de óbito, com identificação precoce das falhas de DVs. Comprova este fato a hospitalização por suspeita de disfunção valvular haver sido a terceira principal causa de internação hospitalar.

A segunda causa mais comum de hospitalização foi a ITU, responsável por 5 óbitos nesta série. Como a bexiga neurogênica esteve presente em todos os níveis funcionais de MMC, não encontramos fator prognóstico relacionado à ITU. Apenas o nível funcional torácico da MMC correlacionou-se ao maior número de ITUs de repetição. Possivelmente, a adesão ao tratamento pode ser um fator limitante à prevenção de ITUs, porém nosso estudo não se propôs a esta investigação.

Implicações da intervenção fetal

Sabe-se que pacientes com MMC tem 80 a 85% de chance de desenvolver hidrocefalia e requerem a instalação de DV⁽²⁰⁾. Entretanto, estudos mostram uma menor incidência de DV em pacientes cujo disrafismo foi corrigido intraútero⁽³⁹⁾. O benefício seria relacionado à diminuição da MCh II⁽³⁶⁾.

Entretanto, apenas determinados fetos são considerados candidatos para a intervenção fetal⁽⁶⁴⁾. Assim, o viés de seleção deve ser considerado em relação a aparentes benefícios. Além disso, nesta série, pela primeira vez na literatura confirmamos a impressão de muitos neurocirurgiões pediátricos de que a incidência de hidrocefalia varia de acordo com o nível do defeito espinhal (tabela 6). Deste modo, se o nível do defeito espinhal influencia a necessidade de instalação de DVs, seria importante estratificar os pacientes de acordo com essa variável ao se avaliar os efeitos do reparo intrauterino. Outro achado importante de nosso estudo é a relação entre o perímetro cefálico acima de 38 cm e a incidência de revisões de DVs. A reavaliação do estudo MOMS⁽³⁹⁾ também demonstrou o pior prognóstico em pacientes com dilatação ventricular exuberante (15 mm ou mais), não sendo possível evitar a DV nesses casos. Para estes pacientes, possivelmente o melhor tratamento continuaria sendo a cirurgia pós-natal, preservando maior segurança materno-fetal.

Foi também sugerido na literatura que o reparo intrauterino poderia melhorar a função motora dos pacientes, assim como o controle esfíncteriano⁽⁶⁹⁾. Entretanto, conhecimento mais acurado sobre a função motora e o nível anatômico da MMC é necessário para determinar se a cirurgia fetal realmente influencia o prognóstico neurológico. O viés de seleção é uma realidade na cirurgia uterina, para a qual normalmente são selecionados os fetos que apresentam mobilidade em membros inferiores e sem deformidades exuberantes. Nesta série, correlacionamos o nível funcional ao nível anatômico da mielomeningocele e ressaltamos que o controle esfíncteriano não foi associado a nenhum deles. Danzer e colaboradores⁽⁶⁹⁾ reportam continência urinária em 26% dos casos, enquanto nós apresentamos 24,7% de pacientes

socialmente continentemente. Determinar se é o acometimento do tecido nervoso durante a formação do embrião ou sua exposição à ambiente agressivo o principal fator que contribui para a incapacidade do paciente ainda permanece um desafio para os neurocirurgiões. O verdadeiro valor da cirurgia fetal deverá ser avaliado em ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para comparação adequada com o grupo submetido a reparo pós-natal.

Limitações do Estudo

Como a maioria dos partos são cesarianas programadas, nossa população consiste principalmente de pacientes nascidos à termo, com peso normal e submetidos geralmente ao reparo cirúrgico da MMC nas primeiras 48 horas de vida. A ausência de associação destas variáveis com o prognóstico pode ser explicada pelo atendimento adequado ao recém-nascido e número pequeno de prematuros, de baixo peso e operados tardiamente.

Outra limitação deste estudo consiste na avaliação funcional dos pacientes com MMC, sendo realizada por profissionais de especialidades diferentes, como neurocirurgiões, fisioterapeutas ou urologistas, sendo necessária utilização de escala ampla e pouco estratificada.

Obtivemos ainda, em relação à análise de continência urinária, um número de perdas não significativo de 8 pacientes (3,4%), não influenciando as conclusões deste estudo.

XI – Conclusões

1. As principais causas de morbimortalidade nos pacientes com MMC foram as falhas de DVs, diagnosticadas em 91 casos (47,2%) e ITUs de repetição em 129 casos (55,8%), sendo estas as principais causas de hospitalização e óbito.
2. Os fatores que influenciam as duas maiores causas de morbimortalidade nos pacientes com MMC foram:
 - a. Relacionados às disfunções valvulares: o perímetro cefálico acima de 38 cm ao nascimento como fator de mal prognóstico e o nível funcional lombar da MMC como fator de bom prognóstico, em relação aos níveis mais altos, para as revisões de DVs.
 - b. Relacionados à ITUs de repetição: Nível torácico como fator de mau prognóstico, apesar de distribuição homogênea dos casos de bexiga neurogênica nos níveis anatômicos e funcionais de MMC.
3. A incidência das comorbidades relacionadas à MMC nesta série corroboram os achados prévios da literatura.

XII – Referencial Teórico

1. Bowman RM, Boshnjaku V, McLone DG – The changing incidence of myelomeningocele and its impact on pediatric neurosurgery: a review from The Children's Memorial Hospital – Child's Nervous System 2009, 25: 801-806;
2. Rengachary S.S., Ellenbogen RG, Sutton LN – Disrafismo Espinhal – Princípios de Neurocirurgia. 2.Ed São Paulo: Dilivros, 2005;
3. Salomão JF, Bellas AR, Leibinger RD, Barbosa APA, Brandão MAPB – Malformação de Chiari tipo II sintomática – Arquivos de Neuropsiquiatria 1998, 56(1): 98-106;
4. McLone DG – Treatment of myelomeningocele : arguments against selection – Clin Neurosurg 1986, 33: 359-370;
5. Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A, Reid F – Open Spina Bifida: Birth findings predict long-term outcome – Arch Dis Child 2012, 97:474-476;
6. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA – Spina bífida outcome: a 25 year prospective – Pediatr neurosurg 2001, 34: 114-120;
7. Kaufman BA, Terbrock A, Winters N, Ito J, Klosterman A, Park TS – Disbanding a multidisciplinary clinic: Effects on the health care of myelomeningocele patients – Pediatr neurosurg 1994, 21:36-44;
8. Salomão JFM, Pousa M, Bellas AR – Atualização em Neurocirurgia Pediátrica: Disrafismos cranianos e espinhais – Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria 2014, Maio/Agosto 18 (2): 97-109;

9. Pang D – Surgical complication of open spinal dysraphism – *Neurosurg Clin North Am* 1995, 6: 243-257;
10. Salomão JMF – Mielomeningocele: Tratamento cirúrgico, complicações e resultados no primeiro ano de vida – Tese de Mestrado da Universidade Federal de São Paulo, 1997;
11. Van Allen MI, Kalousek dk, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BG – Evidence of multi-site closure of the neural tube in humans – *Am J Med Genet* 1993, 47: 723-743;
12. Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. – Myelomeningocele: A Review of the Epidemiology, Genetics, Risk factors for conception, Prenatal diagnosis and Prognosis for affected Individuals – *Obstetrical and Gynecologica Survey*, 2007, 62 (7).;
13. Hernandez-Dias S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA – Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy – *Am J Epidemiol* 2001, 153: 961-968
14. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Walden ME, Depp OR, Hoffman HJ, and The National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group – The absence of a relation between the periconceptual use of vitamins and neural tube defects – *N Engl J Med* 1989, 321:430-435;
15. Holmes-Siedle M, Dennis J, Lindenbaum RH, Galliard A – Long term effects of periconceptual multivitamin supplements for prevention of neural tube defects: a seven to 10 year follow up – *Arch Dis Child* 1992, 67: 1436-1441;

16. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Scott JM – Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects – *Lancet* 1995, 1: 149-151;
17. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bífida and other birth defects – *MMWC Recomm Rep* 1992; 41 (RR-14): 1-7;
18. Botto LD, Lisi A, Goujard J – International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? – *BMJ* 2005, Mar 12: 330 (7491-7571);
19. Salomão, RM, Protzenko Cervante, T, Salomão, JFM, Leon, SVA – The mortality rate after hospital discharge in patients with myelomeningocele decreased after implementation of mandatory flour fortification with folic acid – *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75(1):20-24;
20. Albright AL, Pollack IF, Adelson PD. – *Myelomeningocele- Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. 2.Ed New York: Thieme, 2008;
21. Penfield AW, Coburn DF – Arnold chiari malformation and its operative treatment – *Arch Neurol Psychiat* 1938, 40: 328-326;
22. Cameron AH – The Arnold Chiari and other neuroanatomical malformations associated with spina bífida – *J Pathol* 1957, 73: 195-211;
23. Gardner WJ – Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocele – *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1965, 28: 247-259;
24. Gardner WJ – Myelocele: rupture of the neural tube? – *Clin Neurosurg* 1968, 15: 57-79;

25. McLone DG, Knepper PA – The cause of the Chiari malformation: a unified theory – *Pediatr Neurosci* 1989, 15: 1-12;
26. Cochrane DD, Addeley R, White CP, Norman P, Steinbok P – Apnea in patients with myelomeningocele – *Pediatr Neurosurg* 1990-91, 16:232-239;
27. Dias MS, McLone DG – Hydrocephalus in the child with dysraphism – *Neurosurg Clin N Am* 1993, 4: 715-726;
28. Talamonti G, D’Aliberti G, Collice M – Mielomeningocele: Long-Term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients – *J neurosurg* (5 suppl pediatrics) 2007, 107: 368-386;
29. Roger J. Hudgins, C. Lynn Gilreath, - Tethered spinal cord following repair of myelomeningocele - *Neurosurg Focus* 16 (2): 7, 2004;
30. Raj Kumar; Anant Mehrotra, Sumit Banerjee - Neuro-orthopaedic conditions in spina bifida: natural course and their management and long-term outcomes - *Childs Nerv Syst* 2013, 29:1581–1587;
31. Paul W. Veenboer,* , J. L. H. Ruud Bosch, Peter F. W. M. Rosier, Pieter Dik, Floris W. A. van Asbeck, Tom P. V. M. de Jong and Laetitia M. O. de Kort - Cross-Sectional Study of Determinants of Upper and Urinary Tract Outcomes in Adults with Spinal Dysraphism New Recommendations for Urodynamic Followup Guidelines? – *The Journal of Urology* 2014, 192: 477-482;
32. Hunt GM – Open Spina Bifida: outcome for a complete cohort treated unselectively and followed into adulthood – *Dev Med Child Neurol* 1990, 32 (2): 108-118;

33. Oakeshott, P, Hunt, GM – Long-term outcome in open spina bifida – British Journal of General Practice 2003, 53: 632-636;
34. Oakeshott, P, Hunt, GM – Outcome in people with open spina bifida at age 35: prospective community based cohort study - British Journal of General Practice 2003, 326: 1365-1366;
35. Pinto, FCG, Matushita, H, Furlan, ALB, Alho, EJ, Goldenberg, DC, Bunduki V, Krebs, VLJ, Teixeira MJ – Surgical treatment of myelomeningocele carried out at time zero immediately after birth – Pediatric Neurosurgery 2009, 45: 114-118;
36. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL, Investigators - MOMS - A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med 2011,364:993–1004;
37. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Reed GW - Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. JAMA 1999, 282:1819–1825
38. Hisaba WJ, Cavalheiro S, Almodin CG, Borges CP, De Faria TCC, Junior EA, Nardoza LMM, Moron AF – Intrauterine Myelomeningocele repair postnatal results and follow up at 3,5 years of age – initial experience from a single reference servisse in Brazil – Childs Nerv Syst 2012, 28:461-467

39. Tulipan N, Wellons JC , Thom E, Gupta N, Sutton LN, Burrows PK, Farmer D, Walsh W, Johnson MP, Rand L, Tolivaisa S, D'alton ME, Adzick NS - Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement - J Neurosurg Pediatr. 2015 Dec;16(6):613-20
40. Bartoneck A. , Saraste H., Knutson LM – Comparison of different systems to classify the neurological level of lesion in patients with myelomeningocele. Developmental Medicine & Child Neurology 1999, 41: 796–805
41. Mattsson S, Gladh G: Children with meningomyelocele become adults! Lakartidningen 2005, 102:2566–2570;
42. Tuli S, Drake J, Lawless J, Wigg M, Lamberti-Pasculli, M – Risk Factors for repeated cerebrospinal shunt failures in pediatric patients with hydrocephalus – J Neurosurg. 2000, 92:31-38;
43. Dias MS: Myelomeningocele, in Choux M, Di Rocco C, Hockley A, et al (eds): Pediatric Neurosurgery. London: Churchill- Livingstone, 1999, pp 33–59
44. Buldul A, Can E, Buldul LG, Comert S, Nuhoglu A – Clinical characteristics of neonatal meningomyelocele cases and effect of operation time on mortality and morbidity - Pediatr Neurosurg 2010, 46: 199-204;
45. Messing-Junger M, Rohrig A – Primary and secondary management of the Chiari II malformation in children with myelomeningocele - Childs Nerv Syst 2013, 29:1553–1562;

46. Gamache F Jr: Treatment of hydrocephalus in patients with meningomyelocele or encephalocele: a recent series. *Childs Nerv Syst* 1995 , 11:478–488 ;
47. Stevenson KL: Chiari type II malformation: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2004, 16(2):E5;
48. Rekate HL – To shunt or not to shunt: hydrocephalus and dysraphism. *Clin Neurosurg* 1989, Suppl: 593-607
49. Shurtleff DB, Kronnal R, Foltz EL – Follow-up comparison of hydrocephalus with and without myelomeningocele. *J Neurosurg* 1975, 42: 61-68;
50. Di Rocco C, Marchese E, Velardi F – A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for treatment of nontumoral Hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 1994, 10: 321-327
51. Sainte-Rose C – Shunt obstruction: a preventable complication? *Pediatr Neurosurg* 1993, 19:156-164
52. Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F – Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Child's Nerv Syst* 1996, 12: 748-754
53. Machado HR, Santos de Oliveira R: Simultaneous repair of myelomeningocele and shunt insertion. ***Childs Nerv Syst* 20: 107–109, 2004**
54. Teo C, Jones R: Management of hydrocephalus by endoscopic third ventriculostomy in patients with myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 1996, 25:57–63

55. Marlin AE: Management of hydrocephalus in the patient with myelomeningocele: an argument against third ventriculostomy. *Neurosurg Focus* 2004, 16(2):E4
56. Iannelli A, Rea G, Di Rocco C: CSF shunt removal in children with hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2005, 147:503–507
57. Rekate HL: Management of hydrocephalus and the erroneous concept of shunt independence in spina bifida patients. **BNI Q 4**:17–20, 1988
58. Erol FS, Ozturk S, Akgun B, Kaplan M. Ventriculoperitoneal shunt malfunction caused by fractures and disconnections over 10 years of follow-up. *Childs Nerv Syst* (2017) 33:475–481
59. Roth J, Constantini S. The disconnected shunt: a window of opportunities. *Childs Nerv Syst* (2017) 33:467–473
60. Herman JM, McLone DG, Storrs BB, Dauser RC: Analysis of 153 patients with myelomeningocele or spinal lipoma reoperated upon for a tethered cord. Presentation, management and outcome. **Pediatr Neurosurg** 19:243–249, 1993
61. Yamada S, Won DJ, Yamada SM: Pathophysiology of tethered cord syndrome: correlation with symptomatology. **Neurosurg Focus** 16(2):E6, 2004
62. Kollias SS, Goldstein RB, Cogen PH, Filly RA – Prenatally detected myelomeningoceles: sonographic accuracy in estimation of the spinal level. *Radiology* 1992, 185: 109-112

63. Coniglio SJ, Anderson SM, Ferguson JE. Functional motor outcome in children with myelomeningocele; correlation with anatomic level on prenatal ultrasound. *Dev Med Child Neurol* 1996, 38: 675-680
64. Rintoul NE, Sutton LN, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, Adzick NS – A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting and the implications of fetal intervention. *Pediatrics* 2002, 109 : 409-413;
65. Sager C, Burek C , Corbetta JP , Weller S, Ruiz J, Perea R, Lago E, Gomez Y, Victor D, Lopez JC - Initial urological evaluation and management of children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Pediatr Urol.* 2017 Jan 30
66. Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA et al: A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: Epidemiological features, risk factors, and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 94: 53-61
67. Michael T, Niggemann B, Moers A, Seidel U, Wahn U, Scheffner D – Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. *Clin Exp Allergy* 1996, 26: 934-939
68. Pittman T, Kiburz J, Gabriel K, Steinhardt G, Williams D, Slater J – Latex allergy in children with spina bifida. *Pediatr Neurosurg* 1995,22: 96-100
69. Danzer E, Thomas NH, Thomas A, Friedman KB, Gerdes M, Koh J, Adzick NS, Johnson MP. Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal

myelomeningocele surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;214(2):269

XIII - Anexos

Anexo I



FORMULÁRIO – PROJETO: Seguimento Neurocirúrgico em Pacientes com Mielomeningocele no período de Janeiro de 1995 à Janeiro de 2015

- Ficha número:

- Data de avaliação do prontuário na pesquisa:

- Iniciais do Paciente:

- Prontuário:

- Idade da Mãe:

- Escolaridade da Mãe:

() Fundamental Incompleto

Fundamental Completo

Médio Incompleto

Médio Completo

Superior Incompleto

Superior Completo

- Sexo do Paciente:

Feminino

Masculino

- Data de Nascimento (DD/MM/AA): _____

- Peso ao Nascer:

Muito baixo peso

Baixo peso

- () Normal
- Hidrocefalia:
 - () Sim
 - () Não
 - Portador de Derivação Valvular:
 - () Sim
 - () Não
 - Malformação de Chiari II sintomática;
 - () Sim
 - () Não
 - Nível motor
 - () Deambula sem auxílio;
 - () Deambula com órteses;
 - () Dependente de cadeira de rodas.
 - Distúrbios Esfincterianos
 - () Contínente, sem cateterismo;
 - () Contínente social, com cateterismo;
 - () Incontínente
 - () Vesicostomia
 - () Sem idade para aquisição do controle esfincteriano

- Deformidades Ortopédicas

() Escoliose

() Pé torto congênito

- Presença de outras alterações encefálicas

() Sim _____

() Não

- Epilepsia

() Sim

() Não

- Síndrome da Medula Ancorada

() Sim

() Não

- Data do Reparo da Mielomeningocele (DD/MM/AA): _____

- Data da Inserção da Derivação valvular (DD/MM/AA): _____

- Modalidade da Cirurgia:

() Eletiva

() Urgência

- Uso de DVE antes da 1° Derivação valvular:

() Sim

() Não

- Nível da Mielomeningocele:

() Torácica

() Tóraco-Lombar

() Lombar

() Lombo-sacra

() Sacra

- Número de revisões de Derivações ventriculares e data:

Número	data	motivo

Motivo da Revisão da Derivação Valvular:

1 – Obstrução proximal

2 – Obstrução Distal

3 – Rotura de Cateter

4 – Infecção

7 - Outros

- Presença de úlceras de pressão:

() Sim

() Não

- Última Consulta Ambulatorial: / /

- Follow – up :

Anexo II

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa:** Seguimento neurocirúrgico a longo prazo de crianças portadoras de mielomeningocele:uma nova perspectiva **Pesquisador:** Saint Clair Gomes Junior**Área Temática: Versão:** 1 **CAAE:** 52459515.7.0000.5269 **Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS **Patrocinador Principal:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS**DADOS DO PARECER Número do Parecer:** 1.403.073**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo observacional (coorte prospectiva), no qual se pretende efetuar uma análise das condições associadas à mielomeningocele através de registros de prontuários provenientes do ambulatório de Neurocirurgia, submetidos ao reparo primário da mielomeningocele no Instituto Fernandes Figueira, a partir de Janeiro de 1995 com seguimento mínimo de 1 ano.

A mielomeningocele é uma malformação congênita caracterizada por uma falha no fechamento do tubo neural entre a terceira e quarta semanas de gestação. Apesar de a incidência de mielomeningocele estar em declínio devido à suplementação de ácido fólico na dieta durante o período periconcepcional, a prevalência da doença está aumentando, uma vez que existe atualmente uma melhor assistência de saúde para esses

pacientes, aumentando a sobrevida. Assim, a Mielomeningocele continua sendo uma realidade em nosso convívio, com o agravante de termos hoje, às custas de um tratamento médico mais eficaz, crianças que atingem a adolescência e até mesmo a vida adulta, porém sem conhecimento do seu prognóstico a longo prazo, uma vez que trabalhos sobre este seguimento são escassos na literatura, possuem casuística pouco significativa e datam de longo período. Desta forma, o objetivo deste projeto é enriquecer a literatura com informações capazes de melhorar a abordagem e acompanhamento destes pacientes.

Endereço: RUI BARBOSA, 716 **Bairro:** FLAMENGO **UF:** RJ **Município:** **Telefone:** (21)2554-1730**CEP:** 22.250-020 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

RIO DE JANEIRO

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Continuação do Parecer: 1.403.073

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estudar a incidência das morbidades associadas às mielomeningoceles de um ambulatório de neurocirurgia com 18 anos de seguimento de pacientes com um mínimo de 1 ano de acompanhamento após a correção cirúrgica desta patologia. Objetivo Secundário: •Descrever as comorbidades associadas à mielomeningocele. Entende-se por comorbidade: hidrocefalia, síndrome da medula ancorada, síndrome de Chiari II, deformidades ortopédicas e distúrbios esfíncterianos; •Descrever as causas preveníveis de morbimortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Exposição das informações contidas nos prontuários analisados. Benefícios: Apesar de a incidência de mielomeningocele estar em declínio devido à suplementação de ácido fólico na dieta durante o período periconcepcional, a prevalência da doença está aumentando, uma vez que existe atualmente uma melhor assistência de saúde para esses pacientes, aumentando a sobrevivência às custas de um tratamento médico mais eficaz, existindo hoje crianças que atingem a adolescência e até mesmo a vida adulta, porém sem conhecimento do seu prognóstico a longo prazo, uma vez que trabalhos sobre este seguimento são escassos na literatura, possuem casuística pouco significativa e datam de longo período. Desta forma, justificase a abordagem da patologia em questão neste projeto, visando enriquecer a literatura com informações capazes de melhorar a abordagem e acompanhamento destes pacientes. Assim, apesar dos diversos avanços dos sistemas de derivação ventricular, técnicas cirúrgicas e seleção criteriosa de pacientes, as condições associadas ao disrafismo espinhal aberto continuam sendo uma grande causa de morbimortalidade dos pacientes portadores de mielomeningocele e um grande desafio para a prática diária em Neurocirurgia Pediátrica, sendo necessários novos estudos de seguimento sobre o tema, a fim de estudar esta nova população de sobreviventes e possíveis causas de morbimortalidade e, com isso, permitir melhor qualidade de vida para essas crianças. Finalmente, existem atualmente novos tratamentos em estudo, como a correção intra-útero da

Endereço: RUI BARBOSA, 716 **Bairro:** FLAMENGO **UF:** RJ **Município:**
Telefone: (21)2554-1730

CEP: 22.250-020 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

RIO DE JANEIRO

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Continuação do Parecer: 1.403.073

mielomeningocele e a abordagem endoscópica da hidrocefalia, gerando um novo grupo de pacientes, que deverão ser comparados com pacientes com tratamento convencional.

O Departamento de Neurocirurgia do Instituto Fernandes Figueira é Unidade de referência para esta patologia no Estado do Rio de Janeiro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante e factível, uma vez que o mesmo poderá contribuir enormemente para o acervo da literatura e evolução científica, pois trata-se de uma patologia rara e complexa com desfechos clínicos e cirúrgicos que necessitam de acompanhamento permanente ao longo da vida do portador da mesma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este CEP acata a dispensa do TCLE, uma vez que o uso de informações coletadas serão as já contidas nos prontuários.

Recomendações:

OBSERVAR AS RECOMENDAÇÕES DA RESOLUÇÃO 466/12 COMUNICAR AO CEPIFF O INÍCIO E ENCERRAMENTO DO PROJETO EM NOTIFICAÇÃO É OBRIGATÓRIO APRESENTAR OS RELATÓRIOS SEMESTRAIS E FINAIS ATRAVÉS DA NOTIFICAÇÃO NA PLATAFORMA BRASIL.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_523830.pdf	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	scan0007.pdf	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716 **Bairro:** FLAMENGO **UF:** RJ **Município:** **Telefone:** (21)2554-1730

CEP: 22.250-020 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

RIO DE JANEIRO

Página 03 de 04

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Continuação do Parecer: 1.403.073

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 04 de Fevereiro de 2016

Assinado por:

maria elisabeth lopes moreira (Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716 **Bairro:** FLAMENGO **UF:** RJ **Município:**
Telefone: (21)2554-1730

CEP: 22.250-020 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

RIO DE JANEIRO