

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
LARISSA MARIÊ MÜLLER**

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO FETAL DE MAL  
FORMAÇÕES CEREBRAIS ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE MEDICINA  
FETAL DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

**CURITIBA  
2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
LARISSA MARIÉ MÜLLER**

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO FETAL DE MAL  
FORMAÇÕES CEREBRAIS ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE MEDICINA  
FETAL DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

Monografia de conclusão do Programa de Residência Médica em Neurologia Pediátrica apresentada ao Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná para obtenção do título de especialista em Neurologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Antônio Antoniuk

**CURITIBA  
2015**

## SUMÁRIO:

Resumo .....	4
Abstract .....	5
1) Introdução .....	6
2) Metodologia .....	7
3) Resultados .....	9
3.1) Variáveis Maternas .....	10
3.2) Variáveis Perinatais .....	10
3.3) Variáveis da Malformação .....	11
3.4) Evolução Neurológica .....	12
4) Discussão .....	12
5) Conclusões.....	14
6) Lista de abreviações .....	16
7) Referências Bibliográficas .....	17

**RESUMO: Introdução:** O desenvolvimento do cérebro humano apresenta uma enorme complexidade. Assim, as anormalidades deste processo podem provocar uma ampla variedade de desfechos clínicos, desde prejuízo global do desenvolvimento até óbito precoce **Objetivo:** Avaliação e identificação das malformações do sistema nervoso central (SNC) atendidos no ambulatório de medicina fetal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Métodos:** Estudo de série retrospectivo e descritivo em instituição de referência para gestação de alto risco. **Resultados:** A amostra totalizou 70 pacientes com malformação do SNC. A média de idade materna foi de 27 anos e escolaridade média de 8,8 anos. O óbito fetal ocorreu em 7,1% dos casos e o neonatal em 33,8%. As desordens do tubo neural totalizaram 44,3% dos casos, seguidas de malformações prosencefálicas 20%, hidrocefalia 11,5%, hidranencefalia 7,1%, malformações de fossa posterior, esquizecefalia e outras malformações cada uma com 5,7%. Em 42,8% do total de casos ocorreu a presença de malformações associadas. Dentre os sobreviventes ao período neonatal, 84,3% dos pacientes evoluíram com sequela motora e 25% com epilepsia. **Conclusão:** O estudo provê informações acerca do impacto das malformações do SNC no período perinatal, neonatal e infância. A mortalidade neonatal e as chances de sequelas são elevadas. Sugere-se a criação de políticas de saúde pública visando a prevenção primária e protocolo de atendimento objetivando a padronização do atendimento no período pré, peri e pós natal. **Unitermos:** malformação congênita, malformação do sistema nervoso central, pré-natal

**ABSTRACT: Introduction:** The development of the human brain has an enormous complexity. Thus, abnormalities of this process can cause a wide variety of clinical outcomes, from overall damaged development to early death. **Objective:** Evaluation and identification of malformations of the central nervous system (CNS) found in Fetal Medicine Clinic of the Hospital de Clinicas, Federal University Paraná. **Method:** A retrospective series study in this reference institution for high-risk pregnancy. **Results:** The sample comprised 70 patients with malformation of the CNS. The mean maternal age was 27 years and average schooling of 8.8 years. Fetal death occurred in 7.1% of cases and the neonatal death in 33.8%. Neural tube disorders amounted to 44.3% of cases, followed by 20% forebrain malformations, hydrocephalus, 11.5%, 7.1% Hydranencephaly, posterior fossa malformations, and other malformations schizencephaly each with 5.7%. In 42.8% of cases was the presence of associated malformations. Among the surviving the neonatal period, 84.3% of patients had motor sequelae and 25% with epilepsy. **Conclusion:** The study provides information about the impact of CNS malformations in perinatal, neonatal and childhood. Neonatal mortality and the chances of sequelae are high. It is suggested the creation of public health policies aimed at primary prevention and treatment protocol aiming at standardization of care in the pre, peri and post natal.

## 1) INTRODUÇÃO:

O desenvolvimento do cérebro humano apresenta uma enorme complexidade. Assim, as anormalidades deste processo podem provocar uma ampla variedade de desfechos clínicos: déficit cognitivo, dificuldade motora, epilepsia, importante prejuízo global do desenvolvimento e óbito precoce <sup>(1)</sup>. Devido a sua gravidade, são responsáveis por significativa morbidade e mortalidade, apresentando índices de mortalidade mais altos no período neonatal <sup>(2)</sup>.

Sob a denominação "malformações congênitas", incluem-se todas as anomalias funcionais ou estruturais decorrentes de fatores originados antes do nascimento, mesmo quando o defeito não é aparente no recém nascido, sendo reconhecido mais tarde <sup>(3)</sup>. A grande maioria das malformações cerebrais tem seu diagnóstico etiológico desconhecido. Elas podem ser consequência de uma embriogênese anormal, de uma alteração cromossômica ou por um processo disruptivo intrauterino (isquêmico, trombótico, infeccioso) <sup>(4, 5)</sup>. Estas alterações causam defeitos de fechamento do tubo neural, na clivagem do prosencéfalo, na morfologia de tronco cerebral e cerebelo, e de falha na neurogênese, migração e diferenciação neuronais <sup>(1,5)</sup>.

Muitas estruturas cerebrais (córtex, corpo caloso, núcleos da base, cerebelo) são formadas ao mesmo tempo, portanto, eventos que levam a malformação do desenvolvimento cerebral frequentemente resultam em alterações em mais de uma estrutura <sup>(5)</sup>. A evolução das técnicas de neuroimagem e genética permitiram avanços na correta definição e classificação destas alterações. Critérios diagnósticos de neuroimagem tem sido sugeridos para a maioria das malformações cerebrais, incluindo a diferenciação entre malformações e eventos disruptivos <sup>(6)</sup>. Um diagnóstico preciso destas complexas alterações estruturais tem um papel de extrema importância no prognóstico, manejo e aconselhamento das famílias envolvidas <sup>(1,6)</sup>.

As técnicas de sequenciamento genético tem produzido avanços importantes no entendimento das malformações cerebrais <sup>(7)</sup>. Estão sendo descobertos genes causadores de malformações do sistema nervoso central (SNC) e assim, o desenvolvimento cerebral está sendo melhor compreendido

<sup>(6,7)</sup>. Acredita-se que em um futuro próximo o diagnóstico genético molecular possa ser uma ferramenta de diagnóstico rápido, e custo efetiva destas condições de complexas apresentações <sup>(6,7)</sup>.

Em algumas regiões do mundo, as malformações representam a primeira causa de óbito no período neonatal, respondendo por 25% das mortes neste período, superando a prematuridade <sup>(8)</sup>. No Brasil a prevalência de malformações congênitas gira em torno de 2 a 5% dos recém nascidos (RN) <sup>(3)</sup>. A incidência média de malformações do SNC é de 1 para cada 100 conceptos, com alta incidência de abortamentos e morte intrauterino <sup>(9)</sup>.

Devido a sua importância epidemiológica e impactos perinatais e psicossociais surgiu a necessidade de um avaliação e identificação das malformações do SNC atendidos no ambulatório de medicina fetal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

## 2) METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo de série retrospectivo e descritivo em instituição de referência para gestação de alto risco.

A população do estudo foi composta pelo binômio; gestante e feto, que foram atendidos no ambulatório de medicina fetal do Hospital de Clínicas da UFPR no período de maio de 2010 até março de 2015 e que apresentaram em exames do pré-natal alteração morfológica do sistema nervoso central.

O ambulatório de medicina fetal do departamento de tocoginecologia do Hospital de Clínicas da UFPR iniciou atendimento em maio de 2010, recebendo pacientes referenciadas de serviços de pré-natal de baixo risco. O serviço de neuropediatria passou a avaliar e acompanhar os casos com diagnóstico de malformação do SNC.

Durante as consultas foram abordados aspectos referentes ao diagnóstico, o impacto emocional da notícia, a necessidade de novos exames de investigação, o prognóstico, e possíveis intervenções no período neonatal com necessidade de cuidados intensivos ou procedimento neuro cirúrgico. Logo após o nascimento iniciava-se o acompanhamento neurológico do RN no

berçário, ou unidade de terapia intensiva neonatal e posteriormente no ambulatório do serviço de neuropediatria.

Foram incluídas na pesquisa todas as gestantes atendidas no ambulatório de medicina fetal no período do estudo com diagnóstico por exames de imagem (ecografia obstétrica ou ressonância magnética fetal) de malformação do SNC do feto. A perda de seguimento da gestante e dados incompletos do prontuário foram os critérios de exclusão. Os dados foram coletados nos prontuários das gestantes e dos RN.

As variáveis de pesquisa foram: Condições relacionadas ao pré-natal: idade materna (em anos), escolaridade (em anos), estado civil (casada ou união estável e solteira), paridade (nuliparidade e multiparidade), história de abortamento anterior, óbito fetal.

Condições relacionadas a malformação: As malformações do SNC foram classificadas de acordo com o desenvolvimento embriológico conforme Volpe<sup>(10)</sup> em: desordens do tubo neural (anencefalia, encefalocele, mielomeningocele, malformações de Arnold Chiari); defeitos do desenvolvimento prosencefálico (holoprosencefalia, agenesia de corpo caloso ou de septo pelúcido); hidrocefalia; malformações de fossa posterior (Dandy Walker, Síndrome de Joubert, cisto de fossa posterior); falha na neurogênese (macrocefalia, microcefalia, micropoligiria; esquizencefalia, lisencefalia) e lesão secundária a injúrias (porencefalia, hidranencefalia) e existência de malformações de outros sistemas associadas.

Condições relacionadas ao período neonatal: Idade gestacional (IG), via de parto (vaginal ou cesariana), índice de Apgar (do primeiro e quinto minuto), sexo, classificação do peso do RN de acordo com idade gestacional (pequeno para idade gestacional (PIG), adequado para idade gestacional (AIG) ou grande para a idade gestacional (GIG)), óbito neonatal precoce (até sete dias de vida) e óbito neonatal tardio (7 a 28 dias de vida) e o tempo de internação neonatal.

Condições relacionadas ao seguimento neurológico: tempo de seguimento, sequela motora, sequela global e comorbidades.

Os dados foram agrupados em tabelas e analisados de forma descritiva simples. Este trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos desta instituição.

### 3) RESULTADOS:

Foram atendidos no período do estudo 441 pacientes com diagnóstico de malformações congênicas, destes, 89 pacientes (20,1%) apresentaram malformação do SNC. Foram excluídos nove pacientes por perda de seguimento da gestante, outros três pelo fato de os prontuários não terem sido encontrados e finalmente sete por dados incompletos no prontuário. Totalizando 70 pacientes a amostra do presente estudo (Figura 1).

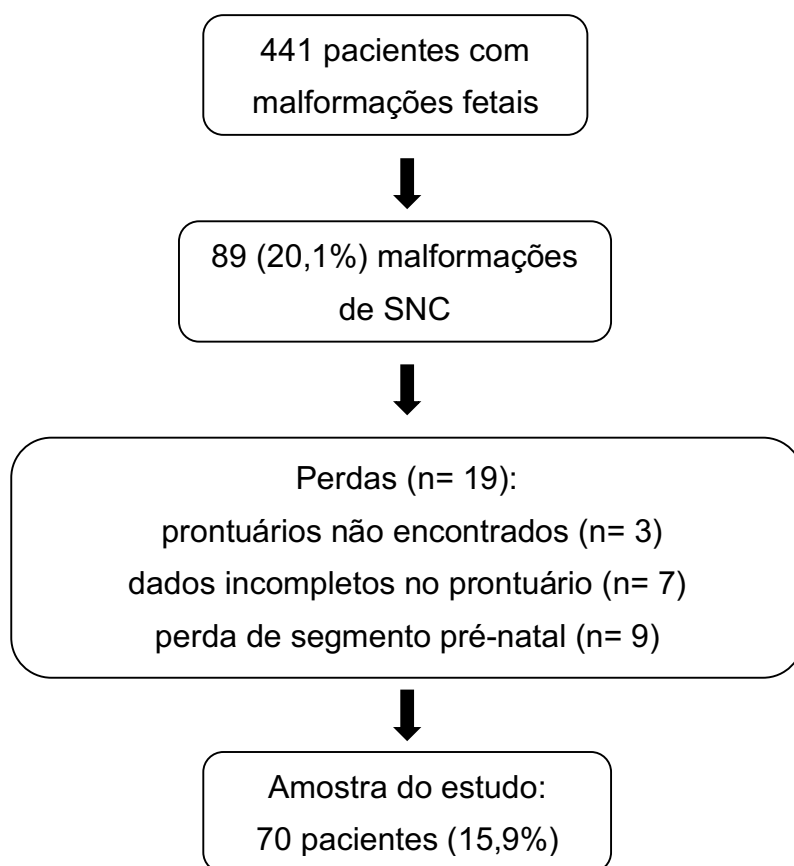


Figura1: amostra incluída na pesquisa

3.1) Variáveis Maternas: A idade materna variou entre 14 a 42 anos, com média de 27 anos, sendo 32,8% com 35 anos ou mais e 20% com idade menor ou igual a vinte anos. Quanto à escolaridade, a média foi de 8,8 anos. Em 44,2% dos casos a gestação foi planejada, e 77,2% das gestantes eram casadas ou declararam-se em união estável. O número de gestações anteriores variou de zero a cinco, sendo 51,4% das mulheres primíparas e 14,5% com histórico de aborto anterior. (Tabela 1)

Óbito fetal foi o desfecho em cinco gestações (7,1%), 2 casos de anencefalia, um caso de acrania, outro de aneurisma de veia de galeno e por último, um caso de holoprosencefalia semi lobar.

Tabela 1: Distribuição das variáveis maternas na amostra (n= 70)

<b>Variáveis maternas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Gravidez Planejada	31	44,2
Casadas ou União Estável	54	77,2
Primíparas	36	51,4
Aborto anterior	10	14,5

3.2) Variáveis Perinatais: Os óbitos fetais (5 casos) foram excluídos das variáveis perinatais por falta de informações sobre o conceito nos prontuários das gestantes. A média de IG foi de 37,1 semanas, variando de 29 a 41 semanas, sendo 22,8% prematuros. A cesariana foi a via de parto em 73,8% dos casos. Quanto ao Apgar, a média no primeiro minuto foi de 5,2 e variou de 0 a 9. A média no 5º minuto foi sete, variando de zero a dez e sendo 35,7% iguais ou menores a sete. O peso do recém nascido foi AIG em 69,2%. Em relação ao sexo, 46,1% foram do sexo feminino e 53,9% sexo masculino. Óbito neonatal precoce (menos 7 dias) ocorreu em 27,7% dos casos (18 pacientes), e o óbito neonatal tardio (7 a 28 dias) em 6,1% dos casos (4 pacientes), A média total de internação foi de 16,5 dias, variando de 2 a 120 dias. (Tabela 2)

Tabela 2: Distribuição das variáveis perinatais na amostra (n= 65)

<b>Variáveis Perinatais</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Prematuros (IG ≤ 36S)	14,8	22,8
Cesareana	48	73,8
AIG	45	69,2
PIG	13	20
Sexo feminino	30	46,1
Sexo masculino	35	53,9
Óbito Neonatal Precoce	18	27,7
Óbito neonatal tardio	4	6,1

obs: Os óbitos fetais (5 casos) foram excluídos da amostra das variáveis perinatais

3.3) Variáveis da Malformação: Em 42,8% dos casos (30 pacientes) ocorreu a presença de malformações associadas, dentre estes, 12 casos de múltiplas malformações.

As desordens do tubo neural totalizaram 31 casos, 44,3% do total de malformações do SNC. Dentre estes, 14 casos de mielomeningocele com hidrocefalia e seis casos de anencefalia e acrania (20% e 8,6% do total de malformações respectivamente).

Os defeitos do desenvolvimento prosencefálico: somaram 14 casos (20%), destes, 9 casos de holoprosencefalia. Hidrocefalia esteve presente em 8 pacientes (11,4% dos casos). As malformações de fossa posterior somaram quatro casos (5,7%) Falha na neurogênese com 4 casos (5,7%) sendo que todos estes representados por esquizefalia. Hidranencefalia com cinco casos (7,1%) 2 casos de malformação vascular (aneurisma de veia de galeno) e finalmente 4 casos de outras malformações (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos principais tipos de malformação congênita do SNC e sua associação com óbito neonatal e outras malformações.

Tipo de Malformação	n	%	Óbito Neonatal		Malformações associadas	
			n	%	n	%
			Tubo Neural	31	44,3	9
Prosencéfalo	14	20	7	50	9	64,2
Hidrocefalia	8	11,5	2	25	2	25
Hidranencefalia	5	7,1	1	1,4	0	0
Fossa posterior	4	5,7	3	75	3	75
Esquizencefalia	4	5,7	0	0	0	0
Outras	4	5,7	0	0	1	25
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>				

3.4) Evolução Neurológica: Dentre os 43 pacientes que sobreviveram ao período neonatal, 32 tiveram seguimento com a neuropediatria (74,4%). O tempo médio de seguimento foi de 18,2 meses, variando entre um e 54 meses. Vinte e sete casos (84,3%) evoluíram com sequelas motoras (10 casos com paralisia cerebral tetra espástica) e 8 pacientes (25%) com epilepsia.

#### 4) DISCUSSÃO:

No período do estudo foram atendidos 70 pacientes com malformações de SNC (15,9% dentre todas as malformações). Em outros estudos brasileiros, a frequência encontrada foi de 27,4% em um estudo longitudinal realizado em uma maternidade escola que avaliou mais de quatro mil nascimentos <sup>(11)</sup>, de 28% em estudo descritivo prospectivo que avaliou 335 gestantes com diagnóstico de malformações fetais graves em São Paulo <sup>(12)</sup> e de 31,8% em estudo observacional transversal descritivo em instituição de referência para gestação de alto risco que avaliou 126 casos de malformações congênicas <sup>(13)</sup>. Pelo fato de ter ocorrido uma perda de 19 casos, a taxa de malformações de SNC em nosso serviço é um pouco maior do que a registrada neste estudo, em

torno de 20%, mas ainda abaixo da média encontrada em outros estudos nacionais. Esta diferença pode ser justificada pela forma de registro dos atendimentos que ainda é realizada de forma manual, estando mais susceptível a perda de informação.

A média da idade materna (27 anos) foi similar a encontrada em outros estudos, variando entre 25 e 27 anos <sup>(12, 13, 14)</sup>. Apesar de alguns relatos na literatura associarem a idade materna menor que 20 anos ou acima de 35 a maiores chances de malformações <sup>(15)</sup>, Pante e colaboradores não encontraram esta associação <sup>(14)</sup>. No presente estudo 32,8% das gestantes apresentavam 35 anos ou mais e 20% apresentavam idade igual ou inferior a vinte anos.

Nhoncane e colaboradores em estudo do tipo caso controle encontraram associação entre escolaridade materna menor ou igual a oito anos de estudo e maior chance de malformações congênitas <sup>(16)</sup>. No presente estudo a média de escolaridade materna foi de 8,8 anos. O índice de escolaridade pode ser um indicativo socioeconômico, e assim supõe-se que as mulheres com menor escolaridade tenham menor acesso a serviços de saúde, menores taxas de suplementação de ácido fólico, aumentando as chances de malformações fetais.

Outras variáveis como paridade, estado marital, história de abortamento e número de gestações anteriores, foram avaliados em outros estudos e não demonstraram associação com malformações do SNC <sup>(11,14)</sup>.

O óbito fetal ocorreu em 7,1% dos casos (5 óbitos). Em estudo caso controle realizado em hospital do sul do Brasil que avaliou trinta e dois casos de malformações do SNC encontrou-se uma mortalidade fetal de 9,4% <sup>(12)</sup>. Amorin et al., encontro em seu estudo uma frequência de 6,7% de malformações congênitas entre óbitos fetais <sup>(11)</sup>.

O óbito neonatal precoce foi de 27,7% (18 casos) e o tardio de 6,1% (4 casos), gerando uma mortalidade neonatal de 33,8%. Nosso achado corrobora os altos índices de mortalidade neonatal nos casos de malformação congênitas já estabelecidos na literatura <sup>(2, 11, 12, 14)</sup>.

Em relação aos dados perinatais, a cesariana foi a via de parto em 73,8% dos casos. Em outros estudos as taxas de cesariana também foram elevadas, variando entre 59,3% em gestações com malformações graves de qualquer sistema <sup>(14)</sup>, e 65% entre gestações com fetos portadores de malformação de SNC <sup>(13)</sup>. Acredita-se que este índice aumentado esteja relacionado à tentativa de evitar distócias, quando do aumento do perímetro cefálico fetal, ou no caso das herniações (meningocele, mielocoele ou encefalocoele) na tentativa de preservação do conteúdo herniado.

Estudos do tipo caso controle encontraram associação entre menor peso ao nascimento, menor idade gestacional e menores índices de vitalidade fetal em gestações com malformações <sup>(13, 16)</sup>, demonstrando maior comprometimento fetal neste grupo. Em nosso estudo apenas 22,8% dos casos foram prematuros e 20% foram pequenos para a idade gestacional.

Em relação às malformações do SNC, 44,3% delas foram decorrentes de falha do fechamento do tubo neural, 20% de mielomeningocele e 8,6% de anencefalia e ou acrania (do total de malformações do SNC). O que está de acordo com a literatura atual <sup>(2, 9, 14)</sup>. O fechamento do tubo neural ocorre na quarta semana de embriogênese <sup>(1,9)</sup> e a suplementação de ácido fólico pré-concepcional está associada a redução de 62% na ocorrência de defeitos de fechamento do tubo neural e de 70% na recorrência destes <sup>(17)</sup>. No presente estudo a avaliação do uso de ácido fólico preconcepcional não pode ser avaliada por falta de dados no prontuário.

Os dados de evolução neurológica 84% de seqüela motora e 25% de epilepsia, confirma a associação já estabelecida entre alterações estruturais do SNC e pior prognóstico neurológico <sup>(1,9)</sup>.

## 5) CONCLUSÕES:

Este estudo provê informações acerca do impacto das malformações do SNC no período perinatal, neonatal e infância. Apesar do acompanhamento adequado em ambulatório de referência, a mortalidade peri e neonatal são elevadas, assim como as chances de seqüelas. Estes dados apontam a

importância de políticas de prevenção primária, tais como suplementação de ácido fólico pré concepcional. Como também adequado aconselhamento prévio à gestação, o uso de métodos diagnósticos sofisticados para a investigação da malformação e sua etiologia, assistência individualizada e atenção neonatal qualificada. Sugere-se a criação de protocolo de atendimento objetivando a padronização e melhoria do atendimento no período pré, peri e pós natal das gestantes e das crianças encaminhadas a este serviço.

## 6) LISTA DE ABREVIATURAS

SNC: Sistema nervoso central

RN: recém nascido

RNM: ressonância nuclear magnética

PIG: pequeno para a idade gestacional

AIG: adequado para a idade gestacional

GIG: grande para a idade gestacional

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nussbaum NL, Christopher GB, Kerne VVH. Major structural anomalies of the neocortex. In: Goldstein S, Reynolds CR, editores. Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children. New York: The Guilford Press, 2011. p. 539-553.
2. Noronha L, Medeiros F, Martins VDM. Malformations of the central nervous system: analysis of 157 pediatric autopsies. Arq Neuropsiquiatr. 2000;58:890-6.
3. Hook EB. Incidence and prevalence as measures of the frequency of birth defects. Am J Epidemiol. 1982;116:743-7.
4. Carletti A, Colleoni GG, Perolo A, Simonazzi G, Ghi T, Rizzo N et al. Prenatal diagnosis of cerebral lesions acquired in utero and with a late appearance. Prenat Diagn. 2009;29:389-95.
5. Barkovich AJ. Congenital Malformations of the brain and skull In: Barkovich AJ, editores. Pediatric Neuroimaging. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2005. p. 291-439.
6. Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Congenital brain abnormalities: an update on malformations of cortical development and infratentorial malformations. Semin Neurol. 2014; 34:239-48.
7. Dymant DA, Sawyer SL, Chardon JW, Boycott KM. Recent advances in the genetic etiology of brain malformations. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13:364.
8. Rossano A, Botto LD, Botting B. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health. 2000;54: 660-6.
9. Piovesana AMMSG, Cendes F. Malformações de SNC e Distúrbios do Desenvolvimento Cortical em: Fonseca LF, Xavier CC, Pianetti G, editores. Compêndio de Neurologia Infantil. Rio de Janeiro: MedBooks; 2011. p. 193-209.
10. Volpe JJ. Human Brain Development In: Neurology of the Newborn. Philadelphia Saunders, 2008.p.3-118.
11. Amorim MMR, Vilela PC, Santos ARVD, Lima ALMV, Melo EFP,

- Bernardes HF. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade escola do Recife. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2006;6: S19-S25.
12. Ramos JLAM, Carvalho MHB, Zugaib M. Caracterização sociodemográfica e resultados perinatais das gestações com diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2009; vol 55 no4
  13. Barros ML, Fernandes DA, Melo EV, et al. Central nervous system malformations and associated defects diagnoses by obstetric ultrasonography. *Radiol Bras*2012; 45(6):309-314.
  14. Pante FR, Madi JM, Araujo BF, Zatti H, Madi SRC, Rombaldi RL. Malformações congênitas do sistema nervoso central: prevalência e impacto perinatal. *Rev da AMRIGS.* 2011;out-dez 55(4): 339-344.
  15. Vieira AR, Taucher SC. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. *Rev Med Chile.* 2005;133:62-70.
  16. Nhoncanse GC, Germano CMR, Avó LRS, Melo DG. Aspectos maternos e perinatais dos defeitos congênitos: um estudo caso controle. *Rev Paul Pediatr.* 2014; 32(1): 24-31.
  17. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Inter J Epidemiol.* 2010;39:110-21.