

**NEUROCIRURGIA FETAL-ATUALIDADES E PERSPECTIVAS**

**Nelci Zanon** Neurocirurgiã Pediátrica. Médica responsável pelo Centro de Neurocirurgia Pediátrica (CENEPE) e Doutora em Neurocirurgia pela Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

**Luanda André Collange Grecco** Fisioterapeuta. Centro de Neurocirurgia Pediátrica (CENEPE), São Paulo, SP, Brasil.

**Giselle Coelho Resende Caselato** Neurocirurgiã Pediátrica. Médica Centro de Neurocirurgia Pediátrica (CENEPE) e do Hospital Santa Marcelina – Itaquera - SP, Brasil.

**Denise Pedreira** Ginecologista e Obstetra, especialista em Fetoscopia, Médica do Centro de Medicina fetal e perinatal do Hospital Samaritano – São Paulo – SP, Brasil.

**Corresponding author:** dranelci@terra.com.br

**RESUMO**

Esta revisão teve como objetivo descrever os efeitos obtidos com as neurocirurgias fetais, principalmente em casos de mielomeningocele, promovendo uma análise crítica das atualidades e perspectivas disponíveis na literatura. Importantes estudos foram consultados e incluídos nesta revisão. Observa-se que a mielomeningocele é a principal doença com indicação neurocirúrgica com evidências que suportem a indicação de cirurgias fetais. Os principais benefícios são relacionados com redução da associação da malformação de Arnold-Chiari tipo II e hidrocefalia, melhora do desenvolvimento motor e alteração positiva no nível da lesão. Riscos e efeitos adversos são descritos e envolvem a feto e a mãe. Atualmente as cirurgias fetais podem ser realizadas com procedimentos a céu aberto e por via endoscópica. As evidências mais atuais apontam para uma tendência no estudo de técnicas fetais minimamente invasivas que proporcionem maior proteção para mãe e bebê.

**Palavras-chaves:** Mielomeningocele; Cirurgia fetal; Hidrocefalia; Desenvolvimento neuropsicomotor.

**FETAL NEUROSURGERY: UPDATES AND PERSPECTIVES****ABSTRACT**

Revision is aimed to describe the effects obtained with fetal neurosurgery, especially in cases of myelomeningocele, promoting a critical analysis of current affairs and prospects available in the literature. Relevant studies were consulted and included in this review. It is observed that the myelomeningocele is the main disease with neurosurgical statement with evidence to support the indication of fetal surgery. The main benefits are related to reduced association of Arnold-Chiari type II and hydrocephalus, improved motor development and positive change in the level of injury. Risks and adverse effects are described and involve the fetus and the mother. Currently fetal surgery procedures can be performed with the open and endoscopically. The most recent evidence points to a trend in the study of minimally invasive fetal techniques that provide greater protection for mother and baby.

**Keywords:** Myelomeningocele; Fetal surgery; Hydrocephalus; Motor developmental.

## INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos fetais estão despertando o interesse de médicos, familiares e pesquisadores. Dentre as doenças com indicação neurocirúrgica, a mielomeningocele (MM) pode ser considerada a primeira malformação fetal não letal tratada por cirurgia intra-uterina.<sup>(1-2)</sup> A MM é um tipo de defeito do fechamento do tubo neural que envolve o não fechamento dos arcos vertebrais posteriores, com protusão da medula espinhal.<sup>(3)</sup> Embora possa ser observada uma redução da incidência desta malformação nas últimas décadas, a estimativa é de aproximadamente um a cada 1000 nascidos vivos.<sup>(3)</sup> A divulgação do papel do ácido fólio na prevenção das malformações do sistema nervoso central teve um papel importante sobre a redução da sua incidência.

Existe a necessidade clara do tratamento cirúrgico para o reparo da MM para fechamento do tubo neural. Convencionalmente a cirurgia era realizada após o nascimento, nos primeiros dias de vida, preferencialmente nas primeiras 24 horas de vida. A cirurgia fetal em humanos tem os primeiros relatos na década de 90, mas passou a ser considerada padrão ouro após a publicação do estudo MOMS.<sup>(2)</sup> Este estudo controlado teve uma relevância científica indiscutível na área. O benefício potencial da cirurgia fetal consiste na melhora do prognóstico global da criança, podendo ser considerada como um fator de neuroproteção.<sup>(2)</sup> Embora existam benefícios potenciais para a criança, os procedimentos cirúrgicos pré-natais envolvendo a cirurgia fetal a céu aberto, com abertura do útero e exposição do feto, estão associados com efeitos adversos para a mãe e para o bebê.<sup>(4)</sup> Com o intuito principal de reduzir o risco materno, alguns pesquisadores estão estudando a viabilidade de técnicas minimamente invasivas, através da fetoscopia.<sup>(5-6)</sup>

O objetivo desta revisão foi determinar os efeitos obtidos com os procedimentos neurocirúrgicos fetais, principalmente nos casos de MM, oferecendo uma análise crítica sobre os achados disponíveis na literatura científica e uma perspectiva do futuro destes procedimentos.

## TIPOS DE PROCEDIMENTOS NEUROCIRÚRGICOS FETAIS

Especificamente nos casos de MM, os procedimentos neurocirúrgicos fetais podem ser realizados através de cirurgias a céu aberto ou por meio de fetoscopia. A cirurgia a céu aberto consiste em correção da MM após laparotomia materna e abertura do útero e das membranas

amnióticas. Atualmente, este procedimento é amplamente divulgado na literatura, com resultados demonstrados em um grande estudo controlado aleatorizado, o estudo MOMS.<sup>(2)</sup>

Outra possibilidade de correção pré-natal é a cirurgia pela técnica de fetoscopia. A fetoscopia tem sido utilizada por meio de uma entrada percutânea tripla, até ser atingido o interior da cavidade uterina.<sup>(5,7,8)</sup> Em ambas as técnicas, a principal complicação é a rotura prematura das membranas. Atualmente, vem sendo estudada uma variação da técnica de correção do defeito propriamente dito, por via endoscópica, que poderá permitir a correção da MM, minimizando as limitações da cirurgia fetal aberta. Pesquisadores investigaram, em modelo animal, uma abordagem simplificada de fechamento do defeito para ser aplicada através de fetoscopia, utilizando um patch de celulose e uma técnica de fechamento de camada única.<sup>(9)</sup> Esta técnica foi recentemente aplicada com sucesso em humanos, porém os resultados ainda são preliminares.<sup>(8)</sup>

## RESULTADOS E PROGNÓSTICO

### Alterações neurológicas associadas

O principal desfecho dos importantes estudos encontrados na literatura sobre reparação fetal da MM, refere-se a redução da necessidade de derivação ventriculo-peritoneal (DVP) para o tratamento da hidrocefalia. Quando presente é considerada uma comorbidade que compromete o prognóstico global da criança. As cirurgias fetais demonstram um efeito positivo sobre a necessidade de colocação da DVP,<sup>(2,10)</sup> com redução variando entre 30% e 50%. No estudo MOMS<sup>(2)</sup> houve a necessidade de colocação da DVP em 40% dos casos tratados no período pré-natal e em 82% nos casos tratados no período pós-natal. No estudo observacional realizado por Bruner *et al.*,<sup>(11)</sup> envolvendo 29 crianças tratadas com reparo intra-uterino da MM, observou-se que o método de reparação aberta foi superior ao método de fetoscopia (59% vs 91%).

Em estudos preliminares brasileiros, envolvendo o reparo da MM por meio fetoscopia com um método de fechamento simplificado, observou-se a redução da herniação cerebelar nos três casos relatados de fechamento do defeito, o que possivelmente se traduzirá numa tendência para redução da incidência de hidrocefalia.<sup>(8)</sup> Dos seis casos com fechamento completo da MM por fetoscopia, apenas um caso apresentou necessidade de colocação da DVP nos primeiros seis meses de vida.

Acredita-se que a redução da incidência de hidrocefalia é resultante da redução da malformação de Arnold-Chiari tipo II, com conseqüente melhora do fluxo do líquido.<sup>(2,12)</sup> No estudo MOMS,<sup>(2)</sup> a herniação foi observada 64% dos casos operados no período pré-natal (6% de casos graves) e em 96% dos casos operados após o nascimento (22% de casos graves). Além da malformação de Arnold-Chiari, a cirurgia fetal aparentemente repercuti em redução da incidência de seringomielia, com 39% de casos tratados por cirurgia fetal e 58% em casos operados após o nascimento.<sup>(2)</sup>

### **Nível neurológico da lesão e desenvolvimento motor**

O nível neurológico da lesão pode ser considerado como um dos principais fatores determinantes do prognóstico funcional nos casos de MM, além de apresentar uma forte correlação com a incidência de malformações neurológicas e deformidades ortopédicas. Os níveis neurológicos mais baixos (níveis lombar baixo e sacral) estão relacionados com um prognóstico de marcha independente e uma melhor qualidade de vida. A mudança do nível neurológico pode modificar o prognóstico global da criança. Um único segmento medular pode determinar se a criança será ou não capaz de andar sem recurso auxiliar de marcha, como por exemplo, a transição lombo-sacral (L5 ou S1).

Independente da técnica empregada, cirurgia a céu aberto (MOMS)<sup>(2,10)</sup> ou por fetoscopia,<sup>(8, 13,14)</sup> o reparo feito no período pré-natal parece ser capaz de resultar na mudança do nível da lesão. Na cirurgia a céu aberto observa-se uma mudança de dois níveis ou mais em 32% (12% na cirurgia pós-natal), um nível em 11% (9% na cirurgia pós-natal), nenhuma diferença em 23% (25% na cirurgia pós-natal), um nível pior em 21% (25% na cirurgia pós-natal) e dois níveis piores em 13% (28% na cirurgia pós-natal). No estudo de Verbeek e colaboradores,<sup>(13)</sup> 19 casos de reparo fetal da MM por uma técnica de fetoscopia foram comparados com casos operados no período neonatal. Os 13 casos bem sucedidos apresentaram uma melhora neurológica de dois níveis, melhor função muscular e uma melhor preservação sensitiva. Dos quatro casos operados pela técnica de fetoscopia com fechamento simplificado, um não apresentou mudança do nível, um caso apresentou uma melhora de um nível e dois apresentaram uma melhora de dois ou mais níveis medulares.

Embora exista um número restrito de estudos controlados e aleatorizados comparando a cirurgia fetal e a cirurgia pós-natal, os dados disponíveis na literatura demonstram resultados promissores dos procedimentos fetais. Acredita-se que a melhora do nível da lesão pode contribuir significativamente no prognóstico global da criança em médio e longo prazo,

mas estudos adicionais com acompanhamento adequado necessitam ser desenvolvidos para demonstrar este possível benefício.

Os estudos envolvendo correções fetais apresentam uma nova teoria sobre as causas do comprometimento neuromotor. Autores descrevem que as sequelas neuromotoras não são decorrentes isoladamente da malformação, mas que a exposição do tecido neurológico durante a gestação e o parto pode agravar as sequelas neurológicas.<sup>(2,8,10-14)</sup> Os resultados dos estudos envolvendo o reparo pré-natal demonstram que a intervenção é capaz de repercutir positivamente sobre o desenvolvimento motor, mas não sobre o desenvolvimento cognitivo, quando comparada com a correção pós-natal. No estudo MOMS, a avaliação de acompanhamento com 30 meses demonstrou uma melhora motora (64.0 vs 58.3 na Bayley Psychomotor Development Index e 7.4 vs 7.0 na Peobody Developmental Motor Scale) dos casos tratados no período pré-natal. Estudos observacionais demonstram melhoras motoras e desenvolvimento cognitivo normal em pequenas séries de casos.<sup>(10)</sup>

Em nossa pequena série de casos onde o reparo foi realizado por meio de uma técnica de fetoscopia, com fechamento simplificado utilizando um patch de celulose, observou-se promissores resultados sobre o desenvolvimento motor. O desenvolvimento motor foi considerado normal até o sexto mês de idade corrigida (período de acompanhamento até a presente data). As etapas motoras adquiridas nos primeiros seis meses de vida não requerem a posição ortostática ou um deslocamento efetivo, mas um bom controle de tronco. Este pode ter sido um dos motivos que permitiram um desenvolvimento motor normal até esta idade.

Antes das pesquisas envolvendo o reparo fetal, o prognóstico de marcha estava totalmente definido na literatura, sendo secundário ao nível neurológico da lesão e comprometido pelos fatores secundários, como deformidades ortopédicas, obesidade e déficits intelectuais. Aparentemente, a cirurgia fetal está oferecendo uma nova vertente para o prognóstico de deambulação. O reparo fetal a céu aberto possibilitou uma melhora da locomoção quando comparado com os casos operados no período pós-natal (42% vs 21% de casos andando de forma independente, respectivamente). Quando os dados são analisados especificamente, observa-se uma menor taxa de crianças não deambuladoras (29% vs 43%) e uma maior taxa de deambulação com órteses (29% vs 36%) e deambulação sem órteses (42% vs 21%) nos casos de correção fetal.<sup>(2)</sup> Provavelmente, estes achados sejam decorrentes da melhora do nível neurológico discutida anteriormente.

### **Resultados negativos dos procedimentos pré-natais**

Como em todos os procedimentos cirúrgicos, existem os riscos convencionais como a infecção e os riscos específicos como a ruptura prematura das membranas. Pelo fato de se entrar na cavidade uterina, isto acarreta uma probabilidade maior de ruptura das membranas e este talvez seja o maior desafio a ser vencido pela cirurgia fetal, tanto a céu aberto, quanto na minimamente invasiva através de fetoscopia. A ruptura prematura das membranas implica num risco secundário ao feto que é a prematuridade. Quanto menor a prematuridade, melhor o prognóstico para o recém-nascido.

O potencial infeccioso, inerente a qualquer procedimento cirúrgico, embora mínimo, pode existir. Ele também deve ser considerado, mas a cirurgia pós-natal, que é mandatária em todos os casos de MM não operados intra-útero, também apresentam esse risco, sendo maior quanto mais tempo o recém-nascido ficar aguardando a cirurgia para fechamento da MM. Sabemos pela literatura e pela prática clínica, que os melhores resultados de correção pós-natal da MM acontecem nas primeiras horas de vida, ideal nas 24 primeiras horas. Num continente como a América Latina, onde a saúde pública não é acessível a todos, em particular no Brasil, ainda vivemos uma realidade cruel, para o seguimento menos favorecido da população, onde recém-nascidos ficam esperando para realizar o fechamento da MM (dias, semanas e em casos mais graves, meses, por falta de vagas em centros especializados). Não faltam médicos, faltam unidades de terapia intensiva neonatal onde existam centros para correção neurocirúrgica da MM nas primeiras 24 horas de vida. Isso representa uma perda social irreparável para essas famílias e um custo financeiro inestimável ao estado. Uma cirurgia sem complicações da MM na primeiras 24 horas de vida terá uma internação média de 10 a 15 dias, enquanto uma cirurgia após semanas aguardando, com infecção, poderá ficar internada de três a seis meses, com vários procedimentos cirúrgicos. Com a cirurgia antenatal, esse risco seria amplamente diminuído, pois o fechamento ocorreria antes do nascimento, antes das 27-28 semanas de gestação.

O risco de ruptura do útero, uma das principais complicações maternas da cirurgia a céu aberto (pois para o fechamento da MM é realizada a abertura do útero e posterior fechamento do mesmo, aguardando a maturação e crescimento do bebê), praticamente inexistente na fetoscopia. Este risco, existe não apenas durante a gestação em curso no momento da cirurgia, mas se estende a gestações subsequentes e pode chegar a 15%,<sup>(15)</sup> sendo este um dos principais motivos da baixa aceitação da cirurgia pré-natal a céu aberto, entre os obstetras. Com o uso da videolaparoscopia ou fetoscopia, esse risco não existe, pois são utilizadas apenas três pequenas entradas no abdome gravídico: uma para a ótica e duas para os

instrumentos cirúrgicos. Essas não são incisões, ou cortes, são punções para a entrada dos canais de trabalho, por via percutânea (Figura 1).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cirurgia por vídeo, considerada minimamente invasiva, vem ganhando espaço em todas as especialidades médicas, e na neurocirurgia em particular, transformou a história do tratamento da hidrocefalia complexa, reduzindo o número de derivações necessárias para o tratamento da hidrocefalia.

Figura 1 - Punções para a entrada dos canais de trabalho, por via percutânea.



No campo da medicina fetal, a fetoscopia tem se destacado em vários fatores, como: 1) uso de laser para o tratamento das bridas amnióticas, minimizando ou tratando preventivamente deformidades potencialmente graves aos fetos; 2) uso do laser para tratar transfusão feto-fetal - interrompendo as conexões vasculares entre gêmeos que dividem a mesma placenta.

Acreditamos que ainda existam muitos desafios a serem vencidos, como por exemplo, a semana ideal para o fechamento na tentativa de observar os melhores benefícios, possíveis tratamentos preventivos e o risco da prematuridade. Outra questão importante é em relação ao líquido amniótico, a partir de qual semana ele passa a ser deletério à medula exposta? Uma importante adversidade é em relação aos recursos necessários para o sucesso da fetoscopia. É primordial centros tecnológicos especializados em “terapia fetal” com recursos apropriados e a instrução da equipe multiprofissional em neonatologia e neurocirurgia pediátrica.

## REFERÊNCIAS

1. Saadai P, Farmer DL. Clinics in perinatology: fetal surgery for myelomeningocele. *Clin Perinatol* 2012;39(2):279-288.
2. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(11):993-1004.
3. Aygün C, Vurucu S, Çakmak-Çelik F, Dağçınar A, Tanyeri B, Küçüködük Ş. Experience of a tertiary care center on 100 newborns with neural tube defects. *The Turkish journal of pediatrics*. 2013;55:359-364.
4. Danzer E, Johnson MP. Fetal surgery for neural tube defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(1):2-8.
5. Pedreira DAL, Acácio GL, Abou-Jamra RC, Oliveira RCS, Caldini EG, Saldiva PHN. Modification of the gasless fetoscopy technique for the reatment of large myelomeningocele: a study in sheep. *Einstein* 2010;8:18-23.
6. Bealer JF, Raisanen J, Skarsgard ED, Long SR, Wong K, Filly RA, et al. The incidence and spectrum of neurological injury after open fetal surgery. *J Pediatr Surg*. 1995;30(8):1150-1154.
7. Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, Wartenberg HC, Heep A, Muller A, et al. Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. *Surg Endosc. Apr* 2009;23(4):890-895.
8. Pedreira DA, Zanon N, de Sá RA, Acacio GL, Ogeda E, Belem TM, Chmait RH, Kontopoulos E, Quintero RA. Fetoscopic single-layer repair of open spina bifida using a cellulose patch: preliminary clinical experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;13.
9. Sanchez e Oliveira Rde C, Valente PR, Abou-Jamra RC, Araujo A, Saldiva PH, Pedreira DA. Biosynthetic cellulose induces the formation of a neoduramater following pre-natal correction of meningomyelocele in fetal sheep. *Acta Cir Bras*. May-Jun 2007;22(3):174-181.
10. Hisaba WJ, Cavalheiro S, Almodin CG, Borges CP, de Faria TC, Araujo Junior E, Nardoza LM, Moron AF. Intrauterine myelomeningocele repair postnatal results and follow-up at 3.5 years of age-initial experience from a angle reference service in Brazil. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(3):461-467.
11. Bruner JP1, 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(19):1819-1825.
12. Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Walsh WF, Nickolaus D, Oakes WJ. Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr Neurosurg*. 1999; 31(4):183-188.



13. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, Cremere R, Hoving EW, Brouwer OF, van der Hoeven JH, Sival DA. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(1):15-22.
14. Verbeek RJ, van der Hoeven JH, Maurits NM, Brouwer OF, Hoving EW, Sival DA. In spina bifida aperta, muscle ultrasound can quantify the “second hit of damage”. *Childs nerv Syst.* 2013; 29(3):469-477.
15. Johnson MP, Flake AW, Bebbington M, Hedrick HL, et al. Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996-2007). *Am J Obstet Gynecol.* Sep 2010;203(3):209 e201-206.