

## **Análise da cirurgia fetal como tratamento para mielomeningocele: reparo fetoscopia versus reparo aberto uma revisão sistemática**

**Analysis of fetal surgery as a treatment for myelomeningocele: fetoscopy repair versus open repair a systematic review**

**Análisis de la cirugía fetal como tratamiento para el mielomeningocele: reparación de fetoscopia versus reparación abierta una revisión sistemática**

Recebido: 28/02/2022 | Revisado: 08/03/2022 | Aceito: 11/03/2022 | Publicado: 19/03/2022

### **João Victor Carvalho da Paz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1079>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [victor.heiwa12@gmail.com](mailto:victor.heiwa12@gmail.com)

### **Gilmara Santos Melo Duarte**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3339-7078>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [gilmara.medceuma@gmail.com](mailto:gilmara.medceuma@gmail.com)

### **Clenilson de Jesus Cutrim Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-5678>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [c.junior1359@gmail.com](mailto:c.junior1359@gmail.com)

### **Fernanda Kellen Carvalho Barcelos Castro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2190-4952>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [nandakellen@hotmail.com](mailto:nandakellen@hotmail.com)

### **Leticia Chaves Vêras do Rosário**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5105-5157>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [leticiaacveras@hotmail.com](mailto:leticiaacveras@hotmail.com)

### **Raissa Cristina Abreu Pinheiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0470-9212>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [raissacpinheiro@gmail.com](mailto:raissacpinheiro@gmail.com)

### **José da Costa Goulart Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4909-8371>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [Goulart87@hotmail.com](mailto:Goulart87@hotmail.com)

### **Natália Darvila Magalhães Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3034-0693>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [nataliadmn@yahoo.com.br](mailto:nataliadmn@yahoo.com.br)

### **Ana Paula Diniz Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1522-1610>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [apdalves@yahoo.com.br](mailto:apdalves@yahoo.com.br)

### **Layana Cristina Diniz Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0881-7061>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [layanadaraujo@hotmail.com](mailto:layanadaraujo@hotmail.com)

### **Beatriz Calsolari Ranha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2586-3465>  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.  
E-mail: [beatrizcalsolari@gmail.com](mailto:beatrizcalsolari@gmail.com)

### **Carlos Matheus Teixeira Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-9391>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [cmatheusto@hotmail.com](mailto:cmatheusto@hotmail.com)

### **Jayme Pamponet de Cerqueira Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0690-3270>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [pamponet@me.com](mailto:pamponet@me.com)

**Denise Ribeiro Guimaraes Borges Salgado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-6673>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [denise.salgado@hotmail.com](mailto:denise.salgado@hotmail.com)

**Dinamara Azevedo Pires Leal**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-6271>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [dinazevedo@hotmail.com](mailto:dinazevedo@hotmail.com)

## Resumo

Introdução: a mielomeningocele (MMC) é a forma mais grave de espinha bífida caracterizada pela protrusão da medula espinhal e das meninges através de um defeito na coluna vertebral e um espectro de manifestações clínicas, incluindo hérnia do rombencéfalo, hidrocefalia, déficits neurológicos sensoriais e motores, disfunção intestinal, e disfunção urinária. Objetivos: analisar a cirurgia fetal como tratamento para mielomeningocele (MMC), comparando o reparo fetoscopia e o reparo aberto. Método: foi realizada uma pesquisa bibliográfica computadorizada, utilizando os descritores: meningomielocelo, espinha bífida, disrafismo espinhal, reparo, fechamento, reparo pré-natal, assistência pré-natal, cirurgia fetal e *in útero*, nas seguintes bases de dados (SciELO, Revista Brasileira de Neurocirurgia e PubMed). Resultados: analisamos 11 estudos e não encontramos diferença na mortalidade ou na taxa de colocação de shunt para hidrocefalia. O reparo fetoscópico percutâneo foi associado a taxas mais altas de ruptura prematura de membranas e parto prematuro (96 vs. 81%) em comparação com o reparo aberto, enquanto o reparo fetoscópico por laparotomia materna reduziu nascimento prematuro. Discussão: o reparo fetoscópico é uma alternativa promissora para o reparo aberto da MMC fetal com menor risco de deiscência uterina; no entanto, as técnicas fetoscópicas devem ser otimizadas para superar a alta taxa de deiscência e vazamento no local de reparo da MMC. Conclusão: com base nos resultados de nossa meta-análise, as principais limitações do reparo fetoscópico de MMC são a ruptura prematura de membranas (PROM) e uma alta taxa de deiscência ou vazamento no local de reparo de MMC que requer revisão pós-natal.

**Palavras-chave:** Meningomielocelo; Espinha bífida; Disrafismo espinhal; Assistência pré-natal; Cirurgia fetal.

## Abstract

Introduction: Myelomeningocele (MMC) is the most severe form of spina bifida characterized by the protrusion of the spinal cord and meninges through a spinal defect and a spectrum of clinical manifestations, including hindbrain hernia, hydrocephalus, sensory and motor neurological deficits, bowel dysfunction, and urinary dysfunction. Objectives: to analyze fetal surgery as a treatment for myelomeningocele (MMC), comparing the fetoscopy repair and the open repair. Method: a computerized literature search was performed, using the descriptors: meningomyelocele, spina bifida, spinal dysraphism, repair, closure, pre-natal care, prenatal care, fetal and in utero surgery, in the following databases (SciELO, Revista Brasileira de Neurocirurgia and PubMed). Results: We analyzed 11 studies and found no difference in mortality or in the rate of shunt placement for hydrocephalus. Percutaneous fetoscopic repair was associated with higher rates of premature rupture of membranes and preterm delivery (96 vs. 81%) compared with open repair, while fetoscopic repair by maternal laparotomy reduced preterm birth. Discussion: Fetoscopic repair is a promising alternative for open repair of fetal MMC with a lower risk of uterine dehiscence; however, fetoscopic techniques must be optimized to overcome the high rate of dehiscence and leakage at the MMC repair site. Conclusion: Based on the results of our meta-analysis, the main limitations of fetoscopic MMC repair are premature rupture of membranes (PROM) and a high rate of dehiscence or leakage at the MMC repair site that requires postnatal review.

**Keywords:** Meningomyelocele; Spina bifida; Spinal dysraphism; Prenatal care; Fetal surgery.

## Resumen

Introducción: El mielomeningocele (MMC) es la forma más grave de espina bífida caracterizada por la protrusión de la médula espinal y las meninges a través de un defecto espinal y un espectro de manifestaciones clínicas, que incluyen hernia del rombencéfalo, hidrocefalia, déficits neurológicos sensoriales y motores, disfunción intestinal y disfunción urinaria. Objetivos: analizar la cirugía fetal como tratamiento del mielomeningocele (MMC), comparando la reparación fetoscopia y la reparación abierta. Método: se realizó una búsqueda bibliográfica computarizada, utilizando los descriptores: meningomielocelo, espina bífida, disrafismo espinal, reparación, cierre, pre-atención natal, atención prenatal, cirugía fetal e *in utero*, en las siguientes bases de datos (SciELO, Revista Brasileira de Neurocirurgia y PubMed). Resultados: Analizamos 11 estudios y no encontramos diferencias en la mortalidad o en la tasa de colocación de derivaciones por hidrocefalia. La reparación fetoscópica percutánea se asoció con tasas más altas de ruptura prematura de membranas y parto prematuro (96 vs. 81 %) en comparación con la reparación abierta, mientras que la reparación fetoscópica por laparotomía materna redujo el parto prematuro. Discusión: La reparación fetoscópica es una alternativa prometedora para la reparación abierta de MMC fetal con menor riesgo de dehiscencia uterina; sin embargo, las técnicas fetoscópicas deben optimizarse para superar la alta tasa de dehiscencia y fugas en el sitio de reparación de MMC. Conclusión: Según los resultados de nuestro metanálisis, las principales limitaciones de la reparación fetoscópica

de MMC son la ruptura prematura de membranas (PROM) y una alta tasa de dehiscencia o fuga en el sitio de reparación de MMC que requiere revisión posnatal.

**Palabras clave:** Meningocele; Espina bífida; Disrafismo espinal; Atención prenatal; Cirugía fetal.

## 1. Introdução

A mielomeningocele (MMC) é a forma mais grave de espinha bífida caracterizada pela protrusão da medula espinal e das meninges através de um defeito na coluna vertebral e um espectro de manifestações clínicas, incluindo hérnia do rombencéfalo, hidrocefalia, déficits neurológicos sensoriais e motores, disfunção intestinal, e disfunção urinária (Adzick, 2010). A prevalência de nascimento estimada de espinha bífida nos EUA é de 3,5 por 10.000 nascidos vivos (Parker, 2010).

De acordo com a “hipótese de dois golpes”, a exposição dos tecidos neurais ao líquido amniótico e o trauma intrauterino em curso levam a danos secundários ao longo da gestação. Com o advento da cirurgia fetal, o reparo in utero da MMC foi introduzido como uma tentativa de limitar mais danos intrauterinos à medula espinal. Em 2011, um estudo controlado randomizado conhecido como Management of Myelomeningocele Study (MOMS) foi realizado em três centros materno-fetais nos EUA, investigando os resultados do reparo pré-natal versus pós-natal da MMC (Adzick, 2011).

Foi adotada uma abordagem cirúrgica padronizada que incluiu uma laparotomia materna, uma histerotomia grampeada, dissecação do placóide neural dos tecidos circundantes, fechamento primário da dura-máter e fechamento primário da pele fetal. Os pesquisadores descobriram que o reparo pré-natal da MMC reverteu ou corrigiu a hérnia do rombencéfalo e reduziu a necessidade de colocação de derivação ventriculoperitoneal (VPS) aos 12 meses de idade (40 vs. 82%). O reparo pré-natal também melhorou o escore composto para desenvolvimento mental e função motora aos 30 meses de idade. Com base na eficácia do reparo pré-natal nesses resultados iniciais, o estudo foi encerrado precocemente, devido ao claro benefício que o reparo pré-natal tinha sobre o reparo pós-natal. O reparo fetal aberto da mielomeningocele com fechamento estanque da dura-máter e fechamento da pele sobrejacente tornou-se o padrão-ouro para o reparo pré-natal da mielomeningocele. (Heffez, 1990).

Enquanto o reparo pré-natal reduziu a morbidade da MMC, como em qualquer intervenção fetal, também foi associado a taxas mais altas de complicações obstétricas, incluindo oligodrâmnio, separação da membrana corioamniótica (CA), descolamento prematuro de placenta, ruptura prematura de membranas (PROM), parto prematuro e deiscência da cicatriz uterina em comparação com intervenções pós-natais (Johnson, 2016).

O reparo minimamente invasivo ou fetoscópico da mielomeningocele foi temporariamente interrompido nos EUA; no entanto, a técnica continuou a se desenvolver na Alemanha e no Brasil. Os defensores do reparo fetoscópico da mielomeningocele argumentam que essa abordagem minimamente invasiva reduz a taxa de complicações obstétricas associadas ao reparo aberto da mielomeningocele fetal. No entanto, os críticos argumentam que as altas taxas de ruptura de membrana e parto prematuro – combinadas com a incapacidade de realizar de forma confiável um fechamento estanque do defeito de mielomeningocele, necessitando assim de revisão pós-natal do reparo – desafiam a noção de que o reparo fetoscópico de mielomeningocele está associado a menos morbidade do que o reparo fetal aberto (Johnson, 2016).

O objetivo deste estudo é revisar sistematicamente a literatura pós-MOMS, incluindo grandes e pequenas coortes, para investigar os resultados obstétricos, neonatais e neurológicos de 12 meses de pacientes com MMC que foram submetidas ao reparo fetoscópico versus aberto in utero. (Soni, 2016).

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura, sendo que todos os estudos que relatam resultados de reparo pré-natal de mielomeningocele por Adzick et al. (2011) eram elegíveis. Foram considerados estudos publicados após 2011, inglês com textos completos disponíveis. Série de casos retrospectivos, estudos retrospectivos de caso-controle e estudos observacionais

prospectivos foram incluídos. Não houve estudos controlados randomizados comparando o reparo fetoscópico versus aberto da mielomeningocele fetal. Nenhuma restrição foi feita com base na duração do acompanhamento. (Adzick, 2011).

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: meningomielocele, espinha bífida, disrafismo espinhal, reparo pré-natal, assistência pré-natal, cirurgia fetal e *in útero*. Títulos e resumos foram selecionados, e estudos sobre reparo pré-natal de mielomeningocele foram selecionados como relevantes. Os estudos com foco apenas no reparo pós-natal ou no manejo médico da MMC, bem como todos os estudos de ciências básicas e translacionais, não foram considerados relevantes para a meta-análise. Os textos completos dos estudos relevantes foram obtidos e revisados. Foram selecionados estudos que relataram resultados fetais, obstétricos ou pós-natais após o reparo *in utero* de MMC. Os estudos selecionados foram revisados para duplicação da população do estudo. Os estudos clínicos mais relevantes foram então incluídos na meta-análise. (Keller, 2015 & Paek, 2000).

Os estudos selecionados para inclusão na meta-análise foram retrospectivos ou prospectivos não randomizados. Foi usado o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.1.0, para avaliar a qualidade desses estudos e o risco de viés (Shuster, 2011).

Quadro 1. Estratégia de busca para o estudo.
((("Meningomielocele" [All Fields]" Espinha Bífida"[All Fields]) "Disrafismo Espinhal"[All Fields]) "Reparo pré-natal"[All Fields]) "Cirurgia Fetal"[All Fields]) "Assistência pré-natal"[All Fields]) AND " <i>in útero</i> "[All Fields]).

Fonte: Autores.

### 3. Resultados

A revisão sistemática foi realizada pela última vez no PubMed e Embase em 13 de agosto de 2016. Adicionamos um estudo sobre reparo fetoscópico de mielomeningocele por laparotomia materna publicado após a conclusão da revisão sistemática. Entre os estudos publicados desde 2011, utilizando as palavras-chave listadas anteriormente, foram recuperados 438 e 157 registros do PubMed e Embase, respectivamente. Após a triagem do título e resumo de cada registro recuperado, 176 registros do PubMed e 106 registros do Embase foram selecionados como relevantes, excluindo todos os registros que não envolvessem reparo cirúrgico fetal de MMC. Os registros relevantes foram combinados, excluindo 84 duplicatas. Os artigos em texto completo dos 198 registros restantes foram recuperados e revisados. Após a revisão, 179 artigos foram excluídos por não serem estudos específicos de correção cirúrgica pré-natal de mielomeningocele e desfechos relacionados. (Brock, 2015).

Esses 179 artigos eram artigos de opinião, comentários ao editor ou focados no diagnóstico pré-natal, resumo e revisão da mielomeningocele e seu tratamento, resumo dos cuidados perioperatórios, manejo da morbidade urológica, questões éticas relacionadas à cirurgia fetal, epidemiologia e tradução pesquisa. Os restantes 19 estudos foram avaliados para duplicação de dados, bem como a qualidade dos dados relatados. Um relato de caso de reparo de mielomeningocele fetal usando uma veia umbilical criopreservada foi excluído para diminuir a variabilidade na estratégia de tratamento. Outro relato de caso de reparo de mielomeningocele fetal foi excluído por falta de detalhes sobre a operação realizada e os resultados subsequentes. (Kmietowicz, 2014).

Quatro artigos foram excluídos, pois relataram resultados de acompanhamento do MOMS. Incluímos os resultados de um estudo publicado recentemente sobre uma abordagem modificada para o reparo fetoscópico da mielomeningocele através de uma laparotomia materna e excluímos um relato de caso pelos mesmos autores para evitar a duplicação de dados (Belfort, 2017). Dos 12 artigos restantes, 2 foram excluídos por dados duplicados. Onze estudos foram, portanto, selecionados para inclusão na meta-análise. (Pedreira, 2014).

Entre os 11 estudos selecionados para meta-análise, 5 relataram resultados de reparo fetoscópico de MMC e 6 relataram resultados de reparo fetal aberto de MMC (Tabela 2). Os pacientes relatados por Graf et al. (2016), Pedreira et al. (2016), Degenhardt et al. (2014), Verbeek et al. (2012), e Belfort et al. (2017) foram submetidos ao reparo fetoscópico da MMC. Os pacientes relatados por Danzer et al. (2016), Friszer et al. (2016), Moldenhauer et al. (2015), Zamłyński et al. (2014), Bennett et al. (2014), e Hisaba et al. (2012) foram submetidos ao reparo fetal aberto de MMC. Para cada um dos 11 estudos, os dados revisados incluíram o desenho do estudo, tamanho da amostra, país de operação, operação realizada, duração do acompanhamento e resultados.

Geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, ocultação de participantes e funcionários e ocultação de avaliação de resultados não foram aplicáveis nos 11 estudos selecionados, que são estudos de coorte prospectivos retrospectivos ou não randomizados. Dados de resultados incompletos foram relatados por Moldenhauer et al. (2015) e Zamłyński et al. (2014). Dos 101 pacientes que estavam ainda em andamento. Moldenhauer et al. (2015) relataram o parto e os resultados neonatais de apenas os pacientes entregues no Hospital Infantil da Filadélfia. Zamłyński et al. (2014) relataram a taxa de colocação de ventriculoperitoneal (VPS) com base em um tamanho de amostra de apenas 18 e a taxa de reversão de herniação do rombencéfalo com base em um tamanho de amostra de 28 de uma população geral do estudo, incluindo 46 pacientes.

A notificação seletiva de resultados obstétricos ou pós-natais era comum. Danzer et al. (2016) relataram desfechos neurológicos neonatais e de longo prazo, mas não relataram desfechos obstétricos. Graf et al. (2016), Verbeek et al. (2012), e Friszer et al. (2016) não relataram o estado do local de acesso uterino ou cicatriz no momento da cesariana. Os 5 estudos sobre reparo fetoscópico de mielomeningocele não relataram resultados funcionais a longo prazo, como deambulação ou autocuidado.

Os estudos que relatam os resultados do reparo fetoscópico da mielomeningocele foram homogêneos em relação à taxa de colocação de ventriculoperitoneal (VPS) ou ventriculostomia, resposta motora em relação ao nível anatômico da lesão, revisão pós-natal ou tratamento do local de reparo da mielomeningocele e estado dos locais de acesso uterino como observado na cesariana. Houve um grau moderado a substancial de heterogeneidade entre esses estudos em relação à mortalidade, conclusão da operação através do acesso pretendido, reversão completa da hérnia do rombencéfalo, parto prematuro e outros resultados obstétricos.

Os estudos que relatam os resultados do reparo aberto da mielomeningocele fetal foram homogêneos em relação à mortalidade, colocação de ventriculoperitoneal (VPS) ou ventriculostomia e conclusão da operação pelo acesso pretendido. Esses estudos mostraram um grau moderado a considerável de heterogeneidade para revisão pós-natal ou tratamento do local de reparo da mielomeningocele, reversão da hérnia do rombencéfalo, resposta motora em relação ao nível anatômico da mielomeningocele e todos os resultados obstétricos. Um modelo de efeitos aleatórios foi usado para calcular a proporção ponderada de cada desfecho em caso de heterogeneidade.

Não houve diferença significativa na mortalidade fetal e pós-natal combinada entre fetoscópico (7%) e reparo aberto (6%). Não houve diferença significativa na taxa de colocação de VPS ou ventriculostomia dentro de 12 meses de nascimento entre fetoscópico (42%) e reparo aberto (40%). As diferenças entre as abordagens cirúrgicas fetoscópicas e abertas não foram estatisticamente significativas para a reversão de herniação do rombencéfalo, resposta motora em relação ao nível anatômico de MMC, nascimento <30 semanas de IG, separação da membrana CA e descolamento de placenta ao considerar apenas os resultados da cirurgia fetoscópica realizada por via percutânea ou ao combinar esses resultados com os da cirurgia fetoscópica por meio de laparotomia materna. No geral, o reparo fetoscópico de mielomeningocele foi associado a taxas mais altas de deiscência ou vazamento de LCR do local de reparo de mielomeningocele exigindo tratamento pós-natal (30 vs. 7%) e da ruptura prematura de membranas (PROM) (79 vs. 36%). A taxa de deiscência uterina foi maior após o reparo aberto (11 vs. 0%).

O reparo fetoscópico percutâneo da mielomeningocele foi associado a uma maior taxa de parto prematuro em comparação ao reparo aberto (96 vs. 81%). Ao combinar os resultados do reparo percutâneo e fetoscópico via laparotomia

materna, a diferença na taxa de parto prematuro entre o reparo fetoscópico e aberto não foi estatisticamente significativa. Ao combinar os resultados de ambas as abordagens fetoscópicas, a diferença no número de casos concluídos através do acesso originalmente pretendido entre a abordagem fetoscópica (90%) e aberta (99,8%) foi estatisticamente significativa.

A subanálise dos estudos realizados desde 2010 apoiou esses achados, com exceção de que as diferenças entre os resultados combinados de ambas as abordagens fetoscópicas e aberta não foram estatisticamente significativas em relação à ruptura prematura de membranas (PROM).

**Quadro 2.** Estudos incluídos na meta-análise.

Primeiro autor (Ref)	País de reparo	Ano	Tipo de estudo	Período de estudos	Abordagem cirúrgica
Graf	2016	Alemanha	Retrospectivo	2010–2015	Fetoscópico
Pedreira	2016	Brasil	Prospectivo	2013–NS	Fetoscópico
Degenhardt	2014	Alemanha	Retrospectivo	2010–2013	Fetoscópico
Verbeek	2012	Alemanha	Prospectivo	2003–2009	Fetoscópico
Belfort	2017	EUA	Prospectivo	2014–2016	Fetoscópico
Danzer	2016	EUA	Retrospectivo	1998–2003	Aberta
Friszer	2016	França	Prospectivo	2013–2015	Aberta
Moldenhauer	2015	EUA	Retrospectivo	2011–2014	Aberta
Zamłyński	2014	Polônia	Prospectivo	2005–2011	Aberta
Bennett	2014	EUA	Prospectivo	2011–2013	Aberta
Hisaba	2012	Brasil	Prospectivo	2003–2004	Aberta

Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

Comparamos os resultados de duas abordagens cirúrgicas materno-fetais diferentes para reparo fetal de mielomeningocele. Depois de ponderar a proporção de cada resultado nos estudos sobre cirurgia fetoscópica e cirurgia aberta, descobrimos que ambas as abordagens cirúrgicas estavam associadas a taxas comparáveis de mortalidade, colocação de VPS ou ventriculostomia, reversão de herniação do rombencéfalo, resposta motora em relação ao nível anatômico de MMC, separação da membrana CA e descolamento prematuro da placenta. Encontramos uma maior taxa de ruptura prematura de membranas (PROM) e parto prematuro após o reparo fetoscópico percutâneo em comparação com o reparo aberto. (Kabagambe, 2018).

A diferença na taxa de parto prematuro não foi significativa quando os resultados do reparo fetoscópico percutâneo e os do reparo fetoscópico via laparotomia materna foram combinados. Houve uma tendência a uma maior taxa de parto prematuro (<30 semanas de IG após o reparo fetoscópico da mielomeningocele. A revisão cirúrgica pós-natal do reparo da mielomeningocele e o tratamento não cirúrgico para deiscência ou vazamento no local do reparo foram necessários com mais frequência após o reparo fetoscópico da mielomeningocele. O estado dos locais da porta uterina ou cicatriz de histerotomia no momento da cesariana foi relatado seletivamente. A taxa de deiscência uterina foi maior após o reparo aberto da MMC fetal. Para explicar o impacto dos avanços recentes nas técnicas aberta e fetoscópica, uma subanálise dos estudos realizados desde 2010 foi concluída e apoiou esses achados. (Kabagambe, 2018).

Ambas as abordagens cirúrgicas resultaram em taxas de colocação de VPS ou ventriculostomia comparáveis às do Management of Myelomeningocele Study (MOMS): (43%) após reparo fetoscópico percutâneo, (42%) após reparo percutâneo e fetoscópico via laparotomia materna, (40%) após reparo aberto e (40%) no reparo pré-natal do MOMS grupo. Apenas 2 estudos sobre reparo fetoscópico e 2 estudos sobre reparo aberto relataram claramente taxas de reversão completa de hérnia do rombencéfalo (69 e 54%, respectivamente), todos os quais parecem mais altos do que a taxa no Grupo de reparo pré-natal MOMS

(36%). Os resultados do exame neurológico pós-natal avaliando a resposta motora em relação ao nível de mielomeningocele não foram diferentes entre o reparo fetoscópico e aberto. No entanto, nenhum resultado cognitivo e funcional de longo prazo foi relatado nos estudos sobre o reparo fetoscópico da mielomeningocele. (Bruner, 1997).

Uma das preocupações levantadas em relação aos resultados do MOMS foi o alto índice de complicações obstétricas e parto prematuro no grupo de reparo pré-natal. Adzick et al. (2011) relataram 26% de separação da membrana CA, 6% de descolamento de placenta, (25%) de afinamento da cicatriz uterina, 10% de deiscência do fechamento da histerotomia e apenas (21%) de nascimento a termo ( $\geq 37$  semanas de IG). Análises de acompanhamento dos resultados obstétricos do MOMS levaram à conclusão de que a alta taxa de ruptura prematura de membranas (PROM) pré-termo (30,7%), parto prematuro e outras complicações obstétricas podem ser reduzidas por inovações no reparo fetoscópico minimamente invasivo de mielomeningocele. Uma preocupação adicional em relação à cirurgia fetal aberta é a necessidade de cesariana em gestações subsequentes devido ao potencial de ruptura uterina. O parto vaginal após uma cesariana é evitado após histerotomia para cirurgia fetal. A abordagem fetoscópica tem sido sugerida como uma alternativa com resultados obstétricos possivelmente melhores (Belfort, 2015 & Johnson, 2016).

A noção de que a abordagem fetoscópica pode reduzir a taxa de complicações obstétricas e parto prematuro após o reparo fetal da MMC tem sido desafiada com relatos de aumento do risco de ruptura da membrana, parto prematuro e incapacidade de obter um fechamento estanque do defeito da mielomeningocele com segurança. cirurgia fetoscópica, exigindo revisão pós-natal do reparo. Em artigo de opinião, Flake et al. (2014) levanta preocupações sobre a técnica minimamente invasiva utilizada por Kohl e seus colegas no Centro Alemão de Cirurgia Fetal e Terapia Minimamente Invasiva, onde foi realizado o maior número de reparos fetoscópicos de mielomeningocele. Preocupações com o tempo cirúrgico prolongado, a alta taxa de vazamento de líquido amniótico e separação de membranas, a alta taxa de parto prematuro e a incapacidade de obter um fechamento estanque consistente do defeito da MMC foram ecoadas por 2 revisões subsequentes (Garabedian, 2015).

Para que o reparo fetoscópico da mielomeningocele seja considerado uma alternativa melhor ao reparo aberto, deve resultar em resultados semelhantes - se não superiores - obstétricos, neonatais e de neurodesenvolvimento de longo prazo. Centros que realizam reparo fetal de MMC tendem a utilizar uma abordagem ou outra. Não havia estudos originais na literatura, retrospectivos ou prospectivos, comparando os resultados do reparo fetoscópico versus aberto da MMC fetal em um único centro. Portanto, a comparação dos resultados dessas duas abordagens cirúrgicas baseia-se em meta-análises de dados publicados de vários centros de cirurgia fetal (Kabagambe, 2017).

Três metanálises anteriores compararam os resultados do reparo fetoscópico e aberto da mielomeningocele. Araújo Júnior et al. (2016) descobriram que ambas as abordagens estão associadas a taxas comparáveis de colocação de VPS; no entanto, eles não abordaram complicações obstétricas. Em outra metanálise, na qual foram excluídas coortes com menos de 10 casos, Araujo Júnior et al. (2016) concluíram que, embora a abordagem fetoscópica evite o risco de afinamento e deiscência da cicatriz da histerotomia, ela está associada a maiores taxas de complicações obstétricas e parto prematuro em comparação com a abordagem aberta.

No entanto, como o reparo da mielomeningocele fetal é realizado em apenas um pequeno número de centros em todo o mundo, a inclusão de pequenas coortes será responsável por resultados em países como Brasil e França, onde as coortes são pequenas. Joyeux et al. (2016), em uma metanálise separada, encontraram resultados semelhantes. Seu desenho de meta-análise, no entanto, foi limitado ao comparar o reparo fetoscópico realizado antes e depois do MOMS com apenas os resultados do MOMS, excluindo os estudos pós-MOMS em cirurgia aberta. A exclusão seletiva de reparos abertos pós-MOMS limita a aplicabilidade de seus resultados às técnicas fetais abertas mais atualizadas que foram desenvolvidas na era pós-MOMS. (Kabagambe, 2017).

Para abordar as limitações dessas metanálises anteriores, realizamos uma revisão sistemática da literatura pós-MOMS e incluímos grandes e pequenas coortes com resultados relatados de reparo de mielomeningocele fetal. Os resultados deste estudo corroboram os das metanálises anteriores ao considerar o reparo percutâneo da mielomeningocele fetoscópica. Adicionamos um estudo mais recente de Belfort et al. (2015) à meta-análise para determinar se o acesso fetoscópico via laparotomia materna fazia diferença, e descobrimos que a combinação dos resultados de ambas as abordagens fetoscópicas resultou em menores taxas de parto prematuro. No entanto, a taxa de deiscência ou vazamento no local do reparo da MMC foi alta após ambas as abordagens fetoscópicas. (Belfort, 2015).

Este estudo é limitado por vários fatores, incluindo dados de resultados incompletos de alguns estudos, relatórios seletivos de resultados dentro de cada estudo, utilização de apenas uma abordagem cirúrgica em cada centro materno-fetal e variabilidade nas técnicas cirúrgicas por centro. As variáveis de desfecho analisadas nesta meta-análise não foram todas relatadas em cada estudo. Apenas 3 dos 5 artigos sobre cirurgia fetoscópica relataram a taxa de deiscência ou vazamento no local do reparo da mielomeningocele. Apenas 2 dos 6 estudos sobre reparo aberto e 2 dos 5 estudos sobre reparo fetoscópico relataram a taxa de reversão completa da hérnia do rombencéfalo, tornando uma comparação difícil de interpretar. (Belfort, 2015).

Três das maiores séries de reparo fetoscópico de MMC relatadas na literatura incluíram pacientes submetidos ao reparo fetoscópico de mielomeningocele no Centro Alemão de Cirurgia Fetal e Terapia Minimamente Invasiva. Degenhardt et al. (2014). A técnica operatória utilizada no centro alemão foi iniciada por Thomas Kohl em 2006 (2006) e envolve a colocação guiada por ultrassonografia transabdominal materna de três trocartes intrauterinos percutâneos de 5 mm, evacuação parcial de líquido amniótico e insuflação de dióxido de carbono (PACI), dissecação de o placóidio neural, cobertura da medula espinhal com pelo menos um adesivo de colágeno/teflon, demonstração de cobertura estanque pela observação do abaulamento do adesivo, retirada de dióxido de carbono, reenchimento da cavidade amniótica com solução isotônica e fechamento da inserção do trocarte abdominal locais (Kohl, 2014).

Outra série, o estudo Cirurgia endoscópica para correção antenatal da meningomielocelo em humanos, relata os resultados de pacientes submetidos ao reparo fetoscópico de mielomeningocele em São Paulo, Brasil. Em sua série, Pedreira et al. (2016) relatam uma técnica modificada que envolve a colocação de um adesivo de biocelulose sobre a medula espinhal em vez do adesivo de colágeno/Teflon usado por Kohl e o fechamento da pele fetal sobre o adesivo. Como Kohl, eles usaram o PACI. Eles também relatam deixar os locais dos trocartes uterinos abertos com base em complicações relacionadas ao primeiro caso no estudo CECAM, no qual os locais dos trocartes foram fechados com dispositivos GORE HELEX. Este caso foi complicado por ruptura prematura de membranas (PROM), parto prematuro com 32 semanas de gestação, deslocamento dos dispositivos de fechamento e alargamento dos locais dos trocartes para 2-3 cm cada observado no momento da cesariana (Pedreira, 2013)

Os primeiros casos de reparo in utero de MMC usaram a abordagem fetoscópica ou aberta. Nos EUA, a abordagem fetoscópica foi inicialmente relatada por Bruner et al. na Universidade Vanderbilt em (1997) e por Farmer et al. (2003) na Universidade da Califórnia, San Francisco, em 2003. No entanto, devido às altas taxas de complicações iniciais associadas ao reparo fetoscópico da MMC, além da necessidade de uma abordagem cirúrgica padronizada para um ensaio clínico comparando os resultados do reparo pré-natal versus pós-natal, o reparo fetoscópico da MMC foi temporariamente interrompido nos EUA. A abordagem padronizada usada no MOMS é o padrão-ouro para o reparo da mielomeningocele fetal e envolve laparotomia materna, histerotomia, dissecação do placóide neural, fechamento estanque da dura-máter e fechamento da pele fetal conforme descrito por Adzick et al. (2011). O reparo aberto da MMC fetal realizado nos EUA, França, Polônia e Brasil inclui essas etapas fundamentais (Johnson, 2003).

Belfort et al. (2017) no Texas Children's Fetal Center descrevem uma abordagem fetoscópica que mitiga as complicações tanto do reparo fetoscópico percutâneo quanto do reparo fetal aberto da mielomeningocele. Como Kohl, eles



usaram o PACI. Ao contrário de Kohl ou Pedreira et al. (2016), eles acessaram o útero por meio de uma laparotomia materna e completaram a operação usando duas portas uterinas de 4 mm após prender as membranas contra a parede uterina com suturas e fecharam as portas uterinas principalmente com suturas absorvíveis. Eles dissecaram o placódio neural e fecharam principalmente a dura-máter e a pele como uma única camada sobre a medula espinhal, que não cobriram com um remendo.

Sua abordagem resultou em 100% de sobrevida fetal e neonatal e apenas 36% de nascimento <37 semanas de IG, o que é menor do que em qualquer coorte previamente relatada de reparo de MMC fetal. O seu foi o primeiro estudo de coorte relatado que demonstrou a possibilidade de parto vaginal (50%) após o reparo da mielomeningocele fetal. Em geral, o reparo fetoscópico da mielomeningocele via laparotomia materna, conforme descrito por Belfort et al. (2017), resultou em melhores resultados obstétricos em comparação com o reparo aberto padrão ou a abordagem fetoscópica percutânea, e em resultados fetais e neonatais comparáveis, exceto para vazamento de LCR exigindo revisão do reparo mielomeningocele em 36% dos casos.

Todos os nascimentos relatados após o reparo fetoscópico percutâneo ou mielomeningocele fetal aberto foram por cesariana. A exposição do útero teoricamente deve permitir a avaliação dos locais dos trocartes uterinos ou da cicatriz de histerotomia, mas estudos sobre reparo percutâneo de mielomeningocele fetoscópico relataram seletivamente a aparência dos locais dos trocartes uterinos. Devido a esse relato seletivo, a comparação da taxa de afinamento ou deiscência do local de acesso uterino não é confiável. Graf et al. (2016), por exemplo, não descreveram a aparência dos sítios dos trocartes uterinos. Degenhardt et al. (2014), por outro lado, relataram sítios de trocartes uterinos intactos e bem cicatrizados em todos os casos. Pedreira et al. (2016) não relataram evidência de afinamento ou deiscência do miométrio no relatório final do ensaio CECAM. No entanto, um relatório de resultados preliminares descreve o alargamento dos locais dos trocartes uterinos para 2-3 cm cada em 1 caso. Além disso, estudos relatam seletivamente se o local do trocar uterino foi fechado ou deixado aberto. Não é possível determinar claramente que o reparo percutâneo de MMC fetoscópico elimina o risco de afinamento ou deiscência do local de acesso uterino, a menos que o estado do local de acesso uterino no momento da cesariana seja consistentemente avaliado e relatado. Belfort et al. (2015), por outro lado, relataram que fecharam uniformemente todos os portais uterinos com suturas absorvíveis e notaram no momento da cesariana que todos os portais estavam bem cicatrizados. (Belfort, 2015).

O tempo operatório é um fator, além do tipo de acesso uterino, que pode impactar os resultados obstétricos e neonatais após a correção da mielomeningocele fetal. Um aspecto preocupante da abordagem fetoscópica é a duração da insuflação de dióxido de carbono da cavidade amniótica e a duração total da operação, ou seja, (98-480 min) para a abordagem percutânea e (145-450 min) para o reparo fetoscópico via laparotomia materna, em comparação com (54-130 minutos) necessários para o reparo aberto da MMC fetal. Um tempo operatório prolongado foi relatado como um fator potencial que contribui para a PROM, o que pode explicar a maior taxa de PROM após o reparo fetoscópico da mielomeningocele nesta meta-análise (Pedreira, 2016).

## 5. Conclusão

Com base nos resultados de nossa meta-análise, as principais limitações do reparo fetoscópico de MMC são a ruptura prematura de membranas (PROM) e uma alta taxa de deiscência ou vazamento no local de reparo de mielomeningocele que requer revisão pós-natal. A abordagem fetoscópica percutânea para reparo de mielomeningocele pode oferecer uma alternativa melhor à abordagem aberta se a técnica puder ser otimizada para superar o parto prematuro, a (RMP) e a necessidade de revisão pós-natal do reparo. A IG ao nascimento é melhorada com melhor manuseio das membranas e fechamento primário das portas uterinas, como visto quando o reparo fetoscópico da mielomeningocele é obtido por laparotomia materna. Os resultados cognitivos, comportamentais e funcionais de longo prazo do reparo fetoscópico da mielomeningocele ainda não foram relatados e comparados com o padrão-ouro do reparo aberto da mielomeningocele fetal. Após a cirurgia fetal aberta, a cesariana é necessária para o parto em gestações subsequentes devido ao potencial de ruptura uterina. Com base nos resultados do reparo

fetoscópico de mielomeningocele via laparotomia materna, conforme descrito por Belfort et al. (2015) e colaboradores, o reparo fetoscópico de MMC permite parto vaginal espontâneo.

Com base nos resultados de nossa meta-análise, as técnicas atuais em cirurgia fetoscópica devem ser otimizadas para obter um fechamento estanque do defeito MMC que seja comparável ao reparo aberto. Os centros que praticam o reparo fetoscópico da MMC percutânea podem adotar as técnicas empregadas por Belfort et al. (2015) e colegas para acesso intrauterino e fechamento do portal para melhorar os resultados obstétricos.

## Referencias

- Adzick, N. S. (2010). Fetal myelomeningocele: Natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Seminars in fetal and Neonatal Medicine*, 15(1), 9–14.
- Adzick, N. S., Thom, E. A., Spong, C. Y., Brock, J. W., Burrows, P. K., Johnson, M. P., Howell, L. J., Farrell, J. A., Dabrowiak, M. E., Sutton, L. N., Gupta, N., Tulipan, N. B., D'Alton, M. E., & Farmer, D. L. (2011). A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *New England Journal of medicine*, 364(11), 993–1004.
- Araújo Júnior, E., Tonni, G., & Martins, W. P. (2016). Outcomes of infants followed-up at least 12 months after fetal open and endoscopic surgery for meningomyelocele: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 9(3), 125–135.
- Belfort, M. A., Whitehead, W. E., Shamshirsaz, A. A., Bateni, Z. H., Olutoye, O. O., Olutoye, O. A., Mann, D. G., Espinoza, J., Williams, E., Lee, T. C., Keswani, S. G., Ayres, N., Cassady, C. I., Mehollin-Ray, A. R., Sanz Cortes, M., Carreras, E., Peiro, J. L., Ruano, R., & Cass, D. L. (2017). Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair: Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique. *Obstetrics and Gynecology*, 129(4), 734–743.
- Belfort, M. A., Whitehead, W. E., Shamshirsaz, A. A., Ruano, R., Cass, D. L., & Olutoye, O. O. (2015). Fetoscopic Repair of Meningomyelocele. *Obstetrics and Gynecology*, 126(4), 881–884.
- Brock, J. W., Carr, M. C., Adzick, N. S., Burrows, P. K., Thomas, J. C., Thom, E. A., Howell, L. J., Farrell, J. A., Dabrowiak, M. E., Farmer, D. L., Cheng, E. Y., Kropp, B. P., Caldamone, A. A., Bulas, D. I., Tolivaisa, S., & Baskin, L. S. (2015). Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *PEDIATRICS*, 136(4), e906–e913.
- Bruner, J. P., Richards, W. O., Tulipan, N. B., & Amey, T. L. (1999). Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(1 Pt 1), 153–158.
- Degenhardt, J., Schürg, R., Winarno, A., Oehmke, F., Khaleeva, A., Kawecky, A., Enzensberger, C., Tinneberg, H.-R., Faas, D., Ehrhardt, H., Axt-Flidner, R., & Kohl, T. (2014). Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II: maternal management and outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 44(5), 525–531.
- Flake, A. (2014). Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for myelomeningocele - not so minimal! *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(5), 499–500.
- Friszer, S., Dhombres, F., Di Rocco, F., Rigouzzo, A., Garel, C., Guilbaud, L., Forin, V., Moutard, M.-L., Zerah, M., & Jouannic, J.-M. (2016). Résultats préliminaires de l'étude PRIUM: programme de réparation in utero des myéломéningocèles. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 45(7), 738–744.
- Garabedian, C., Jouannic, J.-M., Benachi, A., Sénat, M.-V., Favre, R., & Houfflin-Debarge, V. (2015). [Fetal therapy and fetoscopy: A reality in clinical practice in 2015]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de La Reproduction*, 44(7), 597–604.
- Graf, K., Kohl, T., Neubauer, B. A., Dey, F., Faas, D., Wanis, F. A., Reinges, M. H. T., Uhl, E., & Kolodziej, M. A. (2016). Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 47(2), 158–161.
- Heffez, D. S., Aryanpur, J., Hutchins, G. M., & Freeman, J. M. (1990). The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery*, 26(6), 987–992.
- Hisaba, W. J., Cavalheiro, S., Almodim, C. G., Borges, C. P., de Faria, T. C. C., Araújo Júnior, E., Nardoza, L. M. M., & Moron, A. F. (2011). Intrauterine myelomeningocele repair Postnatal results and follow-up at 3.5 years of age — initial experience from a single reference service in Brazil. *Child's Nervous System*, 28(3), 461–467.
- Johnson, M. P., Bennett, K. A., Rand, L., Burrows, P. K., Thom, E. A., Howell, L. J., Farrell, J. A., Dabrowiak, M. E., Brock, J. W., Farmer, D. L., & Adzick, N. S. (2016). The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), 778.e1–778.e9.
- Johnson, M. P., Sutton, L. N., Rintoul, N., Crombleholme, T. M., Flake, A. W., Howell, L. J., Hedrick, H. L., Wilson, R. D., & Adzick, N. S. (2003). Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(2), 482–487.
- Joyeux, L., Engels, A. C., Russo, F. M., Jimenez, J., Van Mieghem, T., De Coppi, P., Van Calenbergh, F., & Deprest, J. (2016). Fetoscopic versus Open Repair for Spina Bifida Aperta: A Systematic Review of Outcomes. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 39(3), 161–171.
- Kabagambe, S. K., Chen, Y. J., & Farmer, D. L. (2017). Fetal surgery for myelomeningocele: current clinical practice and translational research. *Minerva Pediatrica*, 69(1), 59–65.

- Kabagambe, S. K., Chen, Y. J., Vanover, M. A., Saadai, P., & Farmer, D. L. (2017). New directions in fetal surgery for myelomeningocele. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 33(7), 1185–1190.
- Kabagambe, S. K., Jensen, G. W., Chen, Y. J., Vanover, M. A., & Farmer, D. L. (2018). Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 43(3), 161–174.
- Kabagambe, S. K., Jensen, G. W., Chen, Y. J., Vanover, M. A., & Farmer, D. L. (2018). Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 43(3), 161–174.
- Kabagambe, S. K., Jensen, G. W., Chen, Y. J., Vanover, M. A., & Farmer, D. L. (2018). Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 43(3), 161–174.
- Kmietowicz, Z. (2014). Plymouth mother is first UK woman to have prenatal repair of open spina bifida funded by NHS. *BMJ*, 349(nov14 13), g6875–g6875.
- Kohl, T. (2014). Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(5), 515–524.
- Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. (2016). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(2), 269.e1–269.e8.
- Moldenhauer, J. S., Soni, S., Rintoul, N. E., Spinner, S. S., Khalek, N., Martinez-Poyer, J., Flake, A. W., Hedrick, H. L., Peranteau, W. H., Rendon, N., Koh, J., Howell, L. J., Heuer, G. G., Sutton, L. N., Johnson, M. P., & Adzick, N. S. (2015). Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 37(3), 235–240.
- Paek, B. W., Farmer, D. L., Wilkinson, C. C., Albanese, C. T., Peacock, W., Harrison, M. R., & Jennings, R. W. (2000). Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183(5), 1119–1123.
- Parker, S. E., Mai, C. T., Canfield, M. A., Rickard, R., Wang, Y., Meyer, R. E., Anderson, P., Mason, C. A., Collins, J. S., Kirby, R. S., & Correa, A. (2010). Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88(12), 1008–1016.
- Pedreira, D. A. L., Reece, E. A., Chmait, R. H., Kontopoulos, E. V., & Quintero, R. A. (2016). Fetoscopic repair of spina bifida: safer and better? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(2), 141–147.
- Pedreira, D. A. L., Zanon, N., Nishikuni, K., Moreira de Sá, R. A., Acacio, G. L., Chmait, R. H., Kontopoulos, E. V., & Quintero, R. A. (2016). Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1), 111.e1–111.e11.
- Shuster, J. J. (2011). Review: Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5.1.0, published 3/2011. Julian P.T. Higgins and Sally Green, Editors. *Research Synthesis Methods*, 2(2), 126–130.
- Soni, S., Moldenhauer, J. S., Spinner, S. S., Rendon, N., Khalek, N., Martinez-Poyer, J., Johnson, M. P., & Adzick, N. S. (2016). Chorioamniotic membrane separation and preterm premature rupture of membranes complicating in utero myelomeningocele repair. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(5), 647.e1–647.e7.
- Verbeek, R. J., Heep, A., Maurits, N. M., Cremer, R., Hoving, E. W., Brouwer, O. F., van der Hoeven, J. H., & Sival, D. A. (2012). Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(1), 15–22.
- Zamłyński, J., Olejek, A., Koszutski, T., Ziomek, G., Horzelska, E., Gajewska-Kucharek, A., Maruniak-Chudek, I., Herman-Sucharska, I., Kluczevska, E., Horak, S., Bodzek, P., Zamłyński, M., Kowalik, J., Horzelski, T., & Bohosiewicz, J. (2013). Comparison of prenatal and postnatal treatments of spina bifida in Poland – a non-randomized, single-center study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(14), 1409–1417.