

PREVALÊNCIAS DOS CASOS DE ESPINHA BÍFIDA COM DIVERSAS VARIÁVEIS EM RECÉM-NASCIDOS ENTRE OS ANOS DE 2015 A 2017

PREVALENCE OF SPINA BIFIDA CASES WITH SEVERAL NEWBORN VARIABLES BETWEEN 2015 TO 2017

JÉSSICA ZANQUIS FERREIRA^{1*}, DEBORAH TAVARES BIEZUS², MARIA EDUARDA PFAU², RAFAELA FREITAS DA SILVA³, SUELEN STEFANONI BRANDÃO⁵, HELOÍSA GARCIA FRANÇOZO⁶, MARIA ELENA MARTINS DIEGUES⁷, ELENIZA DE VICTOR ADAMOWSKI⁸

1. Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Paranaense – UNIPAR – UMUARAMA e acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Paranaense – UNIPAR - UMUARAMA; 2. Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Paranaense – UNIPAR – UMUARAMA; 3. Graduada em Odontologia pela Universidade Paranaense – UNIPAR – UMUARAMA e acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Paranaense – UNIPAR - UMUARAMA; 5. Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Paranaense – UNIPAR – UMUARAMA e acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Paranaense – UNIPAR - UMUARAMA; 6. Acadêmica do Curso de Odontologia da Universidade Paranaense – UNIPAR – UMUARAMA; 7. Doutora em Medicina Nuclear, coordenadora do Curso de Medicina da Universidade Paranaense – UNIPAR – UMUARAMA; 8. Professora Doutora, da disciplina de Morfologia do curso de Medicina da UNIPAR.

* Rua, Imperatriz, 2309, Conjunto Córrego Longe, Umuarama, Paraná Brasil, CEP: 87504.630. jessica.ferreira.92@edu.unipar.br

Recebido em 14/05/2020. Aceito para publicação em 16/06/2020

RESUMO

Espinha bífida é uma malformação congênita que resulta no fechamento inadequado da coluna vertebral do recém-nascido durante a 3ª e a 5ª semana de gestação. Pode apresentar-se de duas formas: espinha bífida cística ou aberta e espinha bífida oculta, sendo a primeira a mais comum. O objetivo deste trabalho é avaliar a prevalência de casos dessa anomalia em recém-nascidos. Os dados utilizados foram coletados do DATASUS, considerando o período de 2015 a 2017. Diante dos dados obtidos e analisados, observa-se a importância de compreender a realidade de cada região brasileira, bem como as características de cada gestante, visando a prevenção e diminuição da incidência de espinha bífida, visto que, dentre as variáveis estudadas, o fator socioeconômico foi o mais significativo para o aumento do número de casos.

PALAVRAS-CHAVE: Espinha bífida, Ácido fólico, prevalência.

ABSTRACT

Spina bifida is a congenital malformation that results in inadequate spinal closure of the newborn's spine during the third and fifth gestational week. It is presented in two ways: spina bifida cystica or open and closed spina bifida, being the first one most common. The purpose of this work is to evaluate the prevalence of the number of cases of this anomaly in newborn's cases. The data was collected from DATASUS, considering the period between 2015 until 2017. Analysing the obtained and evaluated data, it was observed the importance of comprehending the reality of each Brazilian region and the mom's feature, aiming at prevention and decrease of spina bifida's incidence, since among the studied variables, the socioeconomic factor is the most significant for the increasing on the number of the cases.

KEYWORDS: Spina bifida, Folic acid, prevalence.

1. INTRODUÇÃO

A Espinha Bífida (EB) pode ser definida como um incompleto fechamento do tubo neural embrionário¹. A

prevalência desses defeitos congênitos no mundo é de aproximadamente 1 em 1000 nascidos vivos, e, no Brasil, essa taxa é de cerca de 1,6 a cada 1000 nascidos vivos, sendo considerada como a segunda maior causa de deficiência motora infantil. No período entre a 3ª e a 5ª semana de gestação ocorre o fechamento do tubo neural, e, quando este não acontece corretamente, consequências de malformações congênitas podem se manifestar, como, por exemplo, a formação da espinha bífida².

Há duas classificações de EB: espinha bífida cística ou aberta e espinha bífida oculta. A EB aberta é subdividida, em: meningocele e mielomeningocele, sendo a primeira a forma mais comum³. Pessoas que nascem sem esse defeito no tubo neural apresentam vértebras responsáveis por cobrir e proteger a medula espinal. Entretanto, nos indivíduos com esta anomalia, é perceptível a formação parcial das vértebras - espinha bífida oculta. No caso da espinha bífida aberta, a medula e seus revestimentos podem ser projetados por meio de uma proeminência semelhante a uma bolsa cística na região dorsal, envolvidas por uma camada fina de pele^{2,4}.

O indivíduo com essa malformação tem complicações consideradas um sério problema de saúde pública e consequências em sua vida pessoal, familiar e em sociedade. As crianças com EB podem desenvolver incapacidades crônicas como: hidrocefalia, bexiga neurogênica, disfunção intestinal, problemas ortopédicos, paralisia dos membros inferiores e transtornos emocionais, sociais, psicossociais e deficiência cognitiva³.

Essa malformação apresenta herança multifatorial, ou seja, relação entre vários genes e fatores ambientais. Entre os fatores ambientais estão as condições socioeconômicas, deficiência de ácido fólico e alimentos contaminados com inseticidas, bem como, exposição materna a drogas antineoplásicas,

anticonvulsivantes, agentes anestésicos e agentes infecciosos, excesso de peso materno e diabetes^{3,5}.

Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo avaliar a incidência de espinha bífida em relação aos nascidos vivos, quando comparados com a idade materna, duração de gestação, resultados de Apgar no 1º e no 5º minuto de vida, peso ao nascer, sexo, tipo de parto e óbitos por espinha bífida notificados no sistema DATASUS no período de 2015 a 2017.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi realizado através de análise retrospectiva baseada em banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do qual foram extraídos o número de nascidos vivos por idade da mãe, número de nascidos vivos por duração da gestação, número de nascidos vivos e o resultado de Apgar no 1º e no 5º minuto de vida, número de nascidos vivos e o peso ao nascer dos neonatos, número de nascidos vivos por sexo, número de nascidos vivos por tipo de parto e o número de óbitos por espinha bífida utilizando a Classificação Internacional das Doenças (CID-10), comparando os casos notificados entre as cinco regiões geográficas do Brasil⁶. Para isso, dois avaliadores fizeram as buscas no sistema de forma independente utilizando uma tabela padrão. Os dados foram tratados de forma descritiva e estão apresentados em tabelas. O período estudado foi de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, período esse onde o sistema DATASUS passou por uma série de adequações que foram responsáveis por fazer com que a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o reconhecesse como um dos mais completos do mundo⁷.

3. RESULTADOS

Foram analisados um total de 2.046 nascidos vivos com EB em todas as regiões brasileiras entre 2015 e 2017. Conforme demonstrado na Tabela 1, o maior índice de EB foi entre mães entre 20 a 29 anos (47,3%), seguido por mães entre 30 a 39 anos (34,1%), 10 a 19 anos (14,5%), e 40 a 49 anos (3,9%), respectivamente.

Tabela 1. Número de nascidos vivos com EB, por idade da mãe, notificados nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	10 A 19 ANOS	20 A 29 ANOS	30 A 39 ANOS	40 A 49 ANOS	TOTAL
Região Norte	35	59	39	2	135
Região Nordeste	118	264	154	16	552
Região Sudeste	101	456	357	52	966
Região Sul	38	138	108	9	293
Região Centro-Oeste	6	51	41	2	100
TOTAL	298	968	699	81	2.046

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Na Tabela 2, observamos prevalência de EB durante o período gestacional entre 37 a 41 semanas (69,0%), período denominado de a termo de acordo com a duração da gestação. Por outro lado, observamos

um baixo índice durante o período gestacional menor que 36 semanas (28,5%), período denominado como pré-termo, e durante o período gestacional de 42 semanas ou mais (1,7%), também conhecido como pós-termo.

Tabela 2. Número de nascidos vivos com EB, em menos de 36 semanas, por duração da gestação, notificados nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	MENOS DE 36 SEMANAS	DE 37 A 41 SEMANAS	42 SEMANAS OU MAIS	IGNORADO	TOTAL
Região Norte	35	92	7	1	135
Região Nordeste	130	404	12	6	552
Região Sudeste	312	633	15	6	966
Região Sul	80	211	1	1	293
Região Centro-Oeste	27	73	-----	-----	100
TOTAL	584	1.413	35	14	2.046

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Após a análise das Tabelas 3 e 4, notou-se que o Apgar dos recém-nascidos com EB tanto no primeiro minuto (64,6%) quanto no quinto (86,4%) obteve resultado predominante com valores entre 8 e 10.

Tabela 3. Número de nascidos vivos com EB, e o resultado de Apgar no primeiro minuto de vida, notificados nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	0 A 2	3 A 5	6 A 7	8 A 10	IGNORADO	TOTAL
Região Norte	8	15	25	85	2	135
Região Nordeste	21	76	95	344	16	552
Região Sudeste	63	102	158	635	8	966
Região Sul	19	36	46	192	-----	293
Região Centro-Oeste	9	10	13	67	1	100
TOTAL	120	239	337	1.323	27	2.046

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 4. Número de nascidos vivos com EB, e o resultado de Apgar no quinto minuto de vida, notificados nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	0 A 2	3 A 5	6 A 7	8 A 10	IGNORADO	TOTAL
Região Norte	6	3	8	116	2	135
Região Nordeste	12	16	38	470	16	552
Região Sudeste	24	31	56	846	9	966
Região Sul	9	7	22	255	-----	293
Região Centro-Oeste	7	3	6	81	3	100
TOTAL	58	60	130	1.768	30	2.046

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Observou-se, também, superioridade de crianças que nasceram com peso considerado adequado (41,5%), entre 3000g e 3999g, seguido de crianças com peso considerado insuficiente (29,6%), entre 2500g e 2999g, crianças com baixo peso ao nascer (25,4%), o qual nasceram com menos de 2500g, e por crianças com macrosomia fetal (3,2%), com 4000g ou mais (Tabela 5).

Tabela 5. Número de nascidos vivos com EB, e o peso ao nascer dos neonatos, notificados nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	MENOS DE 2500g	2500 A 2999g	3000 A 3999g	4000g A MAIS	IGNORADO	TOTAL
Região Norte	29	33	67	6	-----	135
Região Nordeste	124	162	240	24	2	552
Região Sudeste	278	302	364	22	-----	966
Região Sul	64	81	137	11	-----	293
Região Centro-Oeste	26	29	42	3	-----	100
TOTAL	521	607	850	66	2	2.046

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

A Tabela 6 apresenta o número de notificações de nascimentos de crianças com espinha bífida distribuída entre os gêneros. Dessa forma no gênero masculino

essa má formação se manifestou em (52,5%), isso foi superior a encontrada no gênero feminino (45,8%).

Tabela 6. Número de nascidos vivos com EB, por sexo, notificados nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	MASC	FEM	IGNORADO	TOTAL
Região Norte	72	62	1	135
Região Nordeste	297	246	9	552
Região Sudeste	494	459	13	966
Região Sul	161	126	6	293
Região Centro-Oeste	52	46	2	100
TOTAL	1.076	939	31	2.046

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Além disso, quanto ao tipo de parto realizado, prevaleceu o método cirúrgico cesariano (81,2%) em relação ao vaginal (18,5%) (Tabela 7).

Tabela 7. Número de nascidos vivos com EB, por tipo de parto, notificados nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	VAGINAL	CESÁRIO	IGNORADO	TOTAL
Região Norte	38	97	----	135
Região Nordeste	133	418	1	552
Região Sudeste	151	813	2	966
Região Sul	45	248	----	293
Região Centro-Oeste	13	86	1	100
TOTAL	380	1.662	4	2.046

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

A região brasileira com o maior percentual de casos, nessa ordem, foi o Sudeste (47,2%), seguido do Nordeste (26,9%), Sul (14,3%), Norte (6,59%) e Centro-Oeste (4,88%).

No entanto, ao analisar a Tabela 8, foi observado um total de 69 casos de óbitos no período avaliado. A respeito dos óbitos, a maioria ocorreu na região Nordeste (55,0%), seguida da região Sudeste (20,2%), Norte (14,4%), Sul (5,79%) e Centro-Oeste (4,34%).

Tabela 8. Número de óbitos notificados com EB nas regiões do Brasil, no período de 2015 a 2017.

REGIÃO	OBITOS
Região Norte	10
Região Nordeste	38
Região Sudeste	14
Região Sul	4
Região Centro-Oeste	3
TOTAL	69

FONTE: Ministério de Saúde- Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

4. DISCUSSÃO

No Brasil, observa-se um aumento significativo do número de casos de malformações congênitas⁸.

Os defeitos do tubo neural (DTN) constituem um grupo de malformações congênitas do neuroeixo que podem afetar a coluna vertebral (EB – 50%) ou o crânio (anencefalia – 38 a 40% e encefalocele – 10 a 12%). Ocorre um fechamento anormal do tubo neural, por volta de 21 a 28 dias do desenvolvimento embrionário. Algumas condições maternas estão relacionadas com o risco de desenvolver um defeito do tubo neural e são elas: diabetes mellitus, obesidade, hipertermia, uso de fármacos antiepiléticos (ácido valpróico e carbamazepina) e antagonistas dos folatos (metotrexato e aminopterina)⁹.

As gestantes possuem maior predisposição para desenvolver deficiência de ácido fólico, devido ao aumento necessário na demanda desse composto para o desenvolvimento do feto e de tecidos maternos, e expansão do volume plasmático. Além disso, outros fatores favorecem tal carência: alimentação

inapropriada, hemodiluição fisiológica gestacional e influências hormonais¹⁰.

A deficiência de ácido fólico acarreta sérias consequências no período da embriogênese, pois interferências ambientais e alterações genéticas implicadas no metabolismo do folato aumentam o risco de malformações¹¹. O ácido fólico tem grande importância no processo de crescimento, diferenciação e proliferação das células, tornando-se imprescindível principalmente no período gestacional¹².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (MS) recomendam o uso de ácido fólico no mínimo 30 dias antes da gestação até o primeiro trimestre de gravidez, na dose de 400 mg diárias, para a prevenção dos defeitos do tubo neural. O uso durante toda a gestação é recomendado para a prevenção de anemia. Para gestantes que já tiveram casos de malformações congênitas, o MS recomenda a dose de 5 mg/dia, com o objetivo de prevenir a recorrência de malformações¹³.

Sendo assim, a principal forma de prevenção de malformações fetais graves, como a EB, é a suplementação vitamínica com vitamina B9 (ácido fólico) no período pré-gestacional e durante os primeiros três meses de gravidez, bem como também pode ser encontrado em vegetais de folhas verdes escuras, como espinafre e couve, além de fígado, cenouras e gema de ovo¹⁴.

A literatura revela que a idade materna mais relacionada com o nascimento de filhos com EB é de 35 anos ou mais e maior incidência em crianças do sexo feminino³. Entretanto, em nosso estudo não encontramos diferenças significativas com relação a idade materna, nem mesmo predileção de sexo e a presença de EB.

Um estudo recente observou que casos de anomalias congênitas do sistema nervoso acometem principalmente bebês do sexo feminino, crianças com peso igual ou superior a 2.500g, nascidos de mães com idade entre 20 a 24 anos, com idade gestacional entre 37 a 41 semanas com realização de parto cesáreo¹⁵. A respeito dessas informações, nosso estudo demonstra consonância com os resultados apresentados relacionados à idade materna, idade gestacional e tipo de parto.

O Apgar é um teste realizado para relatar as mudanças do neonato no 1º e no 5º minuto de vida para verificar sua saúde de acordo com as seguintes variáveis: frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, cor da pele e irritabilidade reflexa. Os valores desejáveis na escala Apgar são maiores de sete¹⁶. Uma das causas de escores de Apgar baixos em recém-nascidos normais é a síndrome hipóxico - isquêmica. Nos casos de neonatos malformados, podemos citar como fatores a prematuridade ou dificuldade de adaptação ao mundo externo, causadas pela própria malformação, ou pela incompatibilidade de algumas malformações com a vida¹⁷. Em nosso estudo, os neonatos com EB apresentaram um bom resultado do escore de Apgar.

Dados encontrados na literatura demonstraram que grande parte dos nascidos com malformações congênitas apresentaram idade gestacional inferior a 28 semanas e peso ao nascer inferior a 2.500 gramas¹⁸. O peso e a idade gestacional abaixo padrões considerados ideais, acarretam baixos níveis de desenvolvimento neurológico durante a infância, prejudicando habilidades motoras, cognitivas, comportamentais e sociais¹⁹. No entanto, nesse não percebemos influência do peso e da idade gestacional em recém-nascidos com EB.

O parto cesáreo é recomendado para fetos portadores dessa anomalia, pois reduz o risco de ruptura da lesão, fato este que colabora para a ocorrência de infecção e comprometimento neurológico³. Mesmo existindo tal recomendação, pode-se observar que 18,5% dos partos realizados neste período de estudo foram partos vaginais.

Por outro lado, em nosso estudo observamos um maior número de óbitos de neonatais portadores de espinha bífida nas regiões norte e nordeste. Sendo necessário um estudo mais aprofundado sobre os motivos responsáveis por esse fato, os quais podem estar relacionados desde os níveis socioeconômicos e a falta de acesso a informação²⁰ e fragilidades no sistema de saúde nessas regiões.

A região Nordeste conta com os piores indicadores sociais do país, com uma taxa de analfabetismo de 18,5%, sendo essa taxa maior que a média do país (9,4%). Várias condições de atenção à saúde podem ser relacionadas diretamente com o nível de escolaridade da família, notadamente as condições de atenção à saúde da criança. O Nordeste também é a região que conta com o maior número de casos de ausência de saneamento básico, sendo este um fator que pode interferir na saúde das gestantes, levando ao aumento das doenças que podem afetar o desenvolvimento da criança, como a EB²¹.

5. CONCLUSÃO

Através do estudo em questão concluímos, portanto, que dentre as variáveis levantadas nas tabelas, como escore de Apgar do primeiro e quinto minuto, peso ao nascer e idade gestacional, idade materna e até mesmo o tipo de parto, a maior parte das crianças com espinha bífida apresentaram valores considerados semelhantes aos padrões de normalidade. Em nosso estudo, a diferença de sexo não mostrou relação com a espinha bífida.

Porém, ao analisarmos as regiões brasileiras, foram encontradas diferenças significativas em relação a prevalência de EB, possivelmente justificadas pelos fatores socioeconômicos, pois interferem diretamente na saúde das gestantes, predispõem às malformações e também, a doenças que podem afetar a gestação e desenvolvimento da criança.

Diante disso, percebe-se a necessidade de incrementar políticas públicas com o objetivo de amparar a população mais afetada, bem como incentivos a utilização de ácido fólico pelas gestantes

uma vez que observamos que a falta deste é um dos principais fatores de risco para a ocorrência de casos de espinha bífida.

REFERÊNCIAS

- [1] Magalhães S, Costa T, Pires A, Palhau L, Amorim R. Abordagem multidisciplinar e qualidade de vida em doentes com espinha bífida. *Nascer e Crescer*. 2014; 23(2):61-65.
- [2] Pereira ECS. Qualidade de vida de crianças com mielomeningocele atendidas no Hospital Estadual de Sumaré. [dissertação] Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. 2016.
- [3] Gaíva MAM, Corrêa ER, do Espírito Santo EAR. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes que vivem e convivem com espinha bífida. *Journal of Human Growth and Development*. 2011; 21(1):99-110.
- [4] Almeida VRT. Espinha bífida: estudo de um caso. [pós-graduação] Porto: Escola Superior de Educação de Paula Frassinetti. 2013.
- [5] Bronzeri FG, Coimbra PCFC, Faria TS, Frangella VS, Silva FSA. Mielomeningocele e nutrição: proposta de protocolo de atendimento. *O Mundo da Saúde*. 2011; 35(2):215-224.
- [6] Ministério da Saúde. Datasus - Base de Dados do Sistema único de Saúde. [acesso 15 nov. 2019] Disponível em: www.datasus.gov.br.
- [7] Lima AC, Januário MC, Lima PT, de Moura WS. DATASUS: o uso dos Sistemas de Informação na Saúde Pública. *REFAS: Rev. FATEC Zona Sul*. 2015; 1(3):16-31.
- [8] da Silva VC, de Oliveira-Menegozzo JM. Defeitos do fechamento do tubo neural: evolução da incidência no Brasil. *Saúde Coletiva*. 2012; 9(56):56-60.
- [9] Pereira-Mata R, Franco A, Gago C, Pacheco A. Diagnóstico pré-natal de defeitos do tubo neural. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa* 2018; 12(2):134-144.
- [10] Dantas DR. A importância do Ácido fólico na Gravidez. [trabalho de conclusão de curso] Guarulhos: Anhanguera Educacional. 2017.
- [11] Rodrigues ABD. Marcadores de prognósticos em recém-nascidos portadores de mielomeningocele. [dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2016.
- [12] Bizzi JWJ, Machado A. Mielomeningocele: conceitos básicos e avanços recentes. *J. bras. Neurocir.* 2012; 23(2):138-151.
- [13] Linhares AO, Cesar JA. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017; 22(2):535-542.
- [14] Cabral AR, Vale AFD, Nogueira YL, Pedrino GR, Rebelo ACS. A suplementação de ácido fólico na prevenção de disfunções autonômicas cardíacas e de anomalias do tubo neural: uma revisão sistemática. *Rev Bras Nutr Clin*. 2015; 30(4):344-53.
- [15] Coelho AA, Silva KRN. Perfil dos recém-nascidos acometidos por defeitos de fechamento do tubo neural. [trabalho de conclusão de curso] Goiânia: Centro Universitário de Goiás – UniANHANGUERA. 2019.

- [16] Nozar MF, Tarigo J, Fiol V. Factors Associated with Low Apgar Score in the Maternity of Pereira Rossell Hospital. In: Anales de la Facultad de Medicina. Universidad de la República Uruguay. Anfamed [online]. 2019; 6(1):35-44.
- [17] Simão PF, Trapani AJr, Gama BO, Gama FO, Freitas P, Santiago CBP. Prevalência e fatores associados às malformações congênitas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. [trabalho de conclusão de curso] Palhoça: Universidade do Sul de Santa Catarina. 2018.
- [18] Zhang TN, Gong TT, Chen YL, Wu QJ, Zhang Y, Jiang CZ, Li J, Li LL, Zhou C, *et al.* Time trends in the prevalence and epidemiological characteristics of neural tube defects in Liaoning Province, China, 2006-2015: A population-based study. *Oncotarget* 2017; 8(10):17092-17104.
- [19] de Brito BCRG, Paulino KA, Kairala ALR. Análise do perfil epidemiológico de recém-nascidos atendidos no Hospital de base do Distrito Federal com disrafias medulares entre 2011 e 2016. [programa de iniciação científica] Brasília: Centro Universitário de Brasília - UNICEUB. 2018.
- [20] Cruz CN, Carvalho DA, Fernandes JM, Silveira MP. Características epidemiológicas das anomalias congênitas do tubo neural em menores de 5 anos de idade e possíveis fatores de risco para a sua ocorrência em Campos dos Goytacazes-RJ. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos* 2019; 14(1):22-28.
- [21] Ventura BD, Fonseca BF, Santos BMC, Meneghete AR, Chaves FHV, Rocha LHL, *et al.* Relação da espinha bífida e os fatores socioeconômicos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2016; 13(4):23-27.