

Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica*

Central nervous system malformations and associated defects diagnosed by obstetric ultrasonography

Marcela Leonardo Barros¹, Daniel Alvarenga Fernandes², Enaldo Vieira de Melo³, Roseane Lima Santos Porto⁴, Maria Carolina Andrade Maia⁵, Atilano Salvador Godinho⁶, Thiago de Oliveira Ferrão⁷, Carlos Umberto Pereira⁸

Resumo **Objetivo:** Identificar a prevalência de malformações congênicas do sistema nervoso central (SNC) e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Materiais e Métodos:** Estudo observacional, transversal, descritivo, em instituição de referência para gestações de alto risco. **Resultados:** Malformações congênicas do SNC estiveram presentes sem outras malformações associadas em 65,78%, com a distribuição: hidrocefalia (37,5%), mielomeningocele (15%), encefalocele (12,5%), agenesia de corpo caloso (12,5%), anencefalia (12,5%), holoprosencefalia (7,5%), Dandy-Walker (7,5%), Arnold-Chiari (5,0%), hidranencefalia (5,0%), meningocele (5,0%), cisto aracnoideo (2,5%). Malformações congênicas de outros sistemas estiveram associadas às do SNC: craniofacial (73,9%), ortopédica (65,2%), cardiovascular (34,8%), geniturinária (30,4%), gastrointestinal (30,4%), respiratória (8,7%), sindrômica (8,7%), oftalmológica (4,3%). A sensibilidade ultrassonográfica no estudo de malformações fetais do SNC foi 79,4%. A taxa de falso-negativos foi 20,5%. Dentre as limitações quantificáveis destaca-se o oligodrâmio, presente em 25% dos falso-negativos. **Conclusão:** A ultrassonografia obstétrica possui boa sensibilidade no rastreamento de malformações fetais do SNC, em especial com o aperfeiçoamento constante e domínio na utilização de métodos especializados, como o Doppler e a ultrassonografia volumétrica (3D/4D), contribuindo para firmar-se como modalidade de escolha nesta rotina. Complementar ao método, a ressonância magnética pode vir a fornecer subsídios para uma ainda melhor assistência perinatal. **Unitermos:** Malformações congênicas; Malformações do sistema nervoso central; Malformações associadas; Ultrassonografia.

Abstract **Objective:** To identify and evaluate the prevalence of congenital central nervous system (CNS) malformations and associated defects diagnosed by obstetric ultrasonography. **Materials and Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study developed in an institution of reference for high-risk pregnancies. **Results:** Congenital CNS malformations without other associated defects were present in 65.78% of cases, as follows: hydrocephalus (37.5%), myelomeningocele (15%), encephalocele (12.5%), corpus callosum agenesis (12.5%), anencephaly (12.5%), holoprosencephaly (7.5%), Dandy-Walker (7.5%), Arnold-Chiari (5.0%), hydranencephaly (5.0%), meningocele (5.0%), arachnoid cyst (2.5%). Congenital malformations of other systems were associated with such malformations, as follows: craniofacial (73.9%), orthopedic (65.2%), cardiovascular (34.8%), genitourinary (30.4%), gastrointestinal (30.4%), respiratory (8.7%), syndromic (8.7%), ophthalmologic (4.3%). The sonographic sensitivity in the study of CNS malformations was 79.4%. The rate of false-negative results was 20.5%. Oligohydramnios, present in 25% of false-negative studies, stands out among the quantifiable limitations. **Conclusion:** Obstetric ultrasonography presents good sensitivity in the screening for fetal CNS malformations, specially with the constant improvement and control of specialized methods such as Doppler and volumetric ultrasonography (3D/4D), contributing to consolidate its role as a modality of choice in this routine. Magnetic resonance imaging may play a supplementary role, providing information for an even better perinatal care. **Keywords:** Congenital malformations; Central nervous system malformations; Associated malformations; Ultrasonography.

Barros ML, Fernandes DA, Melo EV, Porto RLS, Maia MCA, Godinho AS, Ferrão TO, Pereira CU. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. *Radiol Bras.* 2012 Nov/Dez;45(6):309–314.

* Trabalho realizado na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes e no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS), Aracaju, SE, Brasil.

1. Médica do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

2. Médico Residente em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS), Aracaju, SE, Brasil.

3. Mestre, Médico Pediatra, Professor Assistente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

4. Mestranda, Médica Pediatra do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS), Aracaju, SE, Brasil.

5. Especialista em Medicina Fetal, Preceptora da Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS), Aracaju, SE, Brasil.

6. Médico Radiologista, Coordenador da Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS), Aracaju, SE, Brasil.

7. Doutorando, Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), Professor Assistente do

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

8. Doutor, Neurocirurgião, Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Daniel Alvarenga Fernandes. Rua Buenos Aires, 726, Ed. América Central, ap. 1404, Jardim das Américas. Cuiabá, MT, Brasil, 78060-634. E-mail: daniel_alvafer@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 27/7/2012. Aceito, após revisão, em 22/10/2012.

INTRODUÇÃO

As malformações congênitas representam, em algumas regiões do mundo, a primeira causa de óbitos neonatais⁽¹⁾. Aproximadamente 20% das gestações com fetos malformados terminam em abortamento espontâneo e os 80% restantes nascerão mortos ou vivos, resultando estes últimos em 3% a 5% de recém-nascidos com anomalias congênitas^(2,3). No Brasil constituem a segunda causa de mortalidade infantil, determinando 11,2% dessas mortes⁽⁴⁾. As malformações congênitas do sistema nervoso central (SNC) têm alta prevalência, atingindo de 1 a 10:1.000 dos nascidos vivos⁽⁵⁾. Tal estatística pode variar sazonalmente, entre países e grupos étnicos ou quando observada em serviços de diagnóstico pré-natal e de neonatologia.

Aproximadamente 21% das malformações congênitas envolvem o SNC, constituindo um dos defeitos congênitos mais comuns, podendo ocorrer isoladamente ou em combinação com outras malformações, desse ou de outro segmento⁽⁶⁾.

Atualmente, o diagnóstico por imagem por meio da ultrassonografia obstétrica se faz na maior parte das anomalias congênitas e a medicina fetal busca apresentar uma terapêutica intraútero para alguns episódios. No âmbito do diagnóstico precoce, o qual possui importante repercussão sobre o prognóstico neonatal, este estudo propôs identificar a prevalência de malformações do SNC e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional, transversal, descritivo, realizado em instituição pública de referência para gestações de alto risco. Faz parte de projeto mais amplo, o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), um estudo caso-controle que visa à investigação de variáveis epidemiológicas, clínicas e imagiológicas de recém-nascidos malformados. No Brasil, essa rede atua em 32 hospitais⁽⁷⁾, um deles a Instituição deste trabalho. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, respeitando-se os princípios internacionais sobre pesquisas envolvendo seres humanos. Este trabalho foi realizado

com dados do ECLAMC. Conflitos de interesses declarados negativos.

Foram considerados todos os registros de recém-nascidos vivos ou natimortos, com malformação congênita do SNC, com diagnóstico notificado em prontuário médico ou declaração de nascido vivo, no período de um ano e quatro meses. Excluíram-se os nascimentos ocorridos em outros hospitais, cujos neonatos posteriormente foram atendidos por qualquer razão na instituição analisada. Os casos de malformações congênitas do SNC foram identificados conforme sua apresentação clínica e de imagem, sendo classificados como malformações isoladas, como componente de síndromes, associados com outras anomalias no SNC ou em outros órgãos e sistemas.

O diagnóstico pós-natal foi realizado por exame físico, exame ultrassonográfico pós-natal e/ou tomografia computadorizada, tidos em conjunto como “padrão ouro” para o diagnóstico definitivo da presença de malformação congênita, definida como uma anomalia anatômica, física, diagnosticada ao nascimento e listada no “Capítulo XVII: Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00–Q99)” da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão. Assim, com o diagnóstico definitivo de malformações documentado em prontuário médico, utilizando-se o método “padrão ouro” descrito, buscou-se, retrospectivamente, confirmar ou refutar o resultado do exame obstétrico realizado, e assim verificar se este foi capaz de detectar ou não a malformação presente nos recém-nascidos, obtendo-se resultados de sensibilidade e taxa de falso-negativos da ultrassonografia obstétrica no estudo de malformações fetais do SNC.

Para tabulação dos dados e análise estatística foi utilizado o *software* SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão teste 18.0. As variáveis categóricas foram descritas como frequências simples e porcentagens. Para as quantitativas, utilizaram-se média e desvio-padrão. Os exames ultrassonográficos foram realizados por diferentes profissionais com experiência no método superior a cinco anos, em diferentes aparelhos: Voluson 730 Pro 3D/4D, Logic T5 GE e SonoSite MicroMaxx. Utilizaram-se avaliação bidimensional, avaliação volumétrica e estudo Doppler.

RESULTADOS

No período avaliado, contabilizaram-se 126 recém-nascidos com malformações congênitas, sendo que a frequência dessas malformações no SNC foi 31,8% (40 casos). O mesmo percentual foi encontrado para as malformações ortopédicas. Em seguida, o tipo mais frequente de malformação congênita foi o craniofacial (20%). Outras malformações totalizaram 16%.

A média de peso dos 40 recém-nascidos avaliados com malformação congênita do SNC foi $2.694,6 \pm 872,8$ g, com variação de 1.000 a 4.760 g. A frequência de recém-nascidos do sexo masculino foi 55,3%, do sexo feminino, 39,5%, e de intersexo, 5,3%. Houve apenas um caso de natimorto entre os malformados. A média de idade das puérperas foi $27,2 \pm 7,7$ anos, variando entre 13 e 43, e do pai foi $31,6 \pm 8,7$ anos, variando entre 18 e 55.

As malformações congênitas do SNC estiveram presentes de forma isolada em sua maioria, enquanto 37,5% (15 casos) estiveram associados a outras malformações congênitas do SNC. A malformação mais prevalente foi hidrocefalia, seguida por mielomeningocele, agenesia do corpo caloso, anencefalia e encefalocele. A malformação de Dandy-Walker, juntamente com a holoprosencefalia, apresentaram-se com prevalência de 7,5% cada. Quanto às demais malformações, registrou-se uma menor frequência absoluta, como ilustrado na Tabela 1. A Figura 1 mostra agenesia do

Tabela 1 Prevalência das malformações congênitas do SNC segundo diagnóstico clínico e ultrassonográfico.

Tipo de malformação congênita	n	%
Hidrocefalia	15	37,5
Mielomeningocele	7	17,5
Agenesia do corpo caloso	5	12,5
Anencefalia	5	12,5
Encefalocele	5	12,5
Dandy-Walker	3	7,5
Holoprosencefalia	3	7,5
Arnold-Chiari	2	5,0
Hidranencefalia	2	5,0
Meningocele	2	5,0
Cisto aracnoideo	1	2,5

Nota: Cada recém-nascido possui uma ou mais malformação associada.

vérnix cerebelar e afastamento dos hemisférios, cisterna magna aumentada comunicando-se com o quarto ventrículo, achados da malformação de Dandy-Walker.

Nos casos de anencefalia, 80% foram do sexo feminino. História de malformados na família ocorreu em 60% dos casos de anencefalia e em 23,1% de todos os casos com esse antecedente.

Com relação à presença de malformações congênitas em outros órgãos ou sistemas, 57,5% dos recém-nascidos apresentaram um ou mais defeito congênito associado a malformação congênita do SNC. O sítio de maior prevalência foi o craniofacial, seguido pelas malformações congênitas ortopédicas, cardiovasculares, geniturinárias e gastrointestinais (Tabela 2). A sín-

Tabela 2 Frequência de malformações congênitas de outros sistemas fisiológicos nos recém-nascidos com malformações congênitas do SNC.

Tipo de malformação congênita	Total de recém-nascidos (n = 23)	%
Craniofacial	17	73,9
Ortopédica	15	65,2
Cardiovascular	8	34,8
Geniturinária	7	30,4
Gastrointestinal	7	30,4
Respiratória	2	8,7
Sindrômica (Patau)	1	4,3
Oftalmológica	1	4,3

Nota: Cada recém-nascido possui uma ou mais malformação associada.

drome de Patau ocorreu em um caso de holoprosencefalia. A Figura 2 mostra probóscide, anomalia também característica da trissomia 13, que quase sempre acompanha a

holoprosencefalia, juntamente com hipotelorismo, fendas labiopalatinas bilaterais ou medianas, narina única, ciclopia, ou ainda microftalmia.

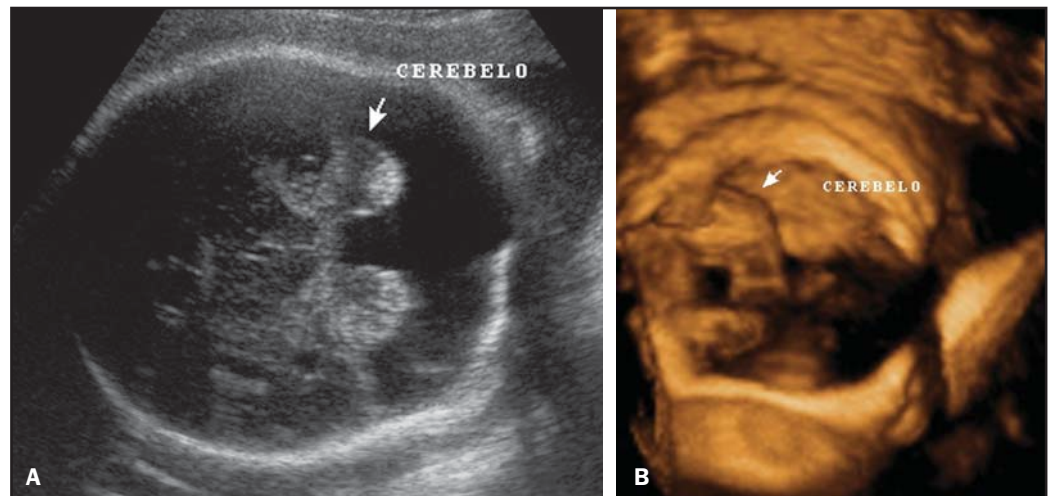


Figura 1. Agenesia do vérnix cerebelar e afastamento dos hemisférios, cisterna magna aumentada comunicando-se com o quarto ventrículo, achados da malformação de Dandy-Walker. Avaliação bidimensional (A) e tridimensional (B).

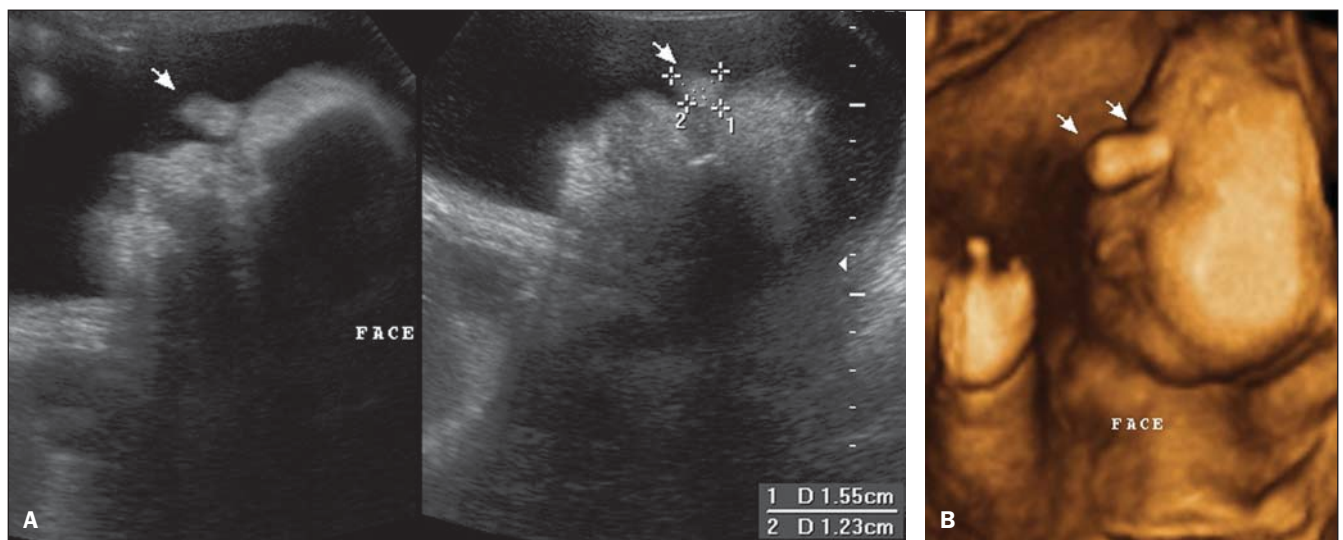


Figura 2. Probóscide, anomalia também característica da trissomia 13, que quase sempre acompanha a holoprosencefalia. Avaliação bidimensional (A) e tridimensional (B).

A hidrocefalia foi a malformação congênita mais frequentemente associada tanto a mielomeningocele, agenesia do corpo caloso e encefalocele (Figura 3).

Com relação às outras malformações congêntas associadas às do SNC, as mais frequentes foram as craniofaciais, seguidas de ortopédicas e cardiológicas (Figura 4).

A sensibilidade ultrassonográfica no estudo de malformações fetais do SNC foi 79,4%. A taxa de falso-negativos foi 20,5%. Dentre as limitações quantificáveis destaca-se o oligodrômio, presente em 25% dos exames ultrassonográficos falso-negativos.

DISCUSSÃO

A frequência de malformações congêntas do SNC entre todos os casos de malformações computados foi 31,8%, semelhante ao encontrado por alguns autores^(8,9) e superior aos achados por Noronha et al.⁽⁵⁾ e por Pitkin⁽⁶⁾, 13% e 21% dos casos, respectivamente. Diferentemente do registrado por Pitkin⁽⁶⁾ e por Victora e Barros⁽⁴⁾, as malformações congêntas do SNC foram as mais comuns, juntamente com as ortopédicas, seguidas pelas craniofaciais. Outro trabalho relata que as mais frequentes foram as craniofaciais e de membros⁽¹⁰⁾. Um

estudo caso-controlado apontou que a etiopatogênese de algumas malformações congêntas ortopédicas pode envolver fatores neurológicos produtores de alterações na medula espinhal ou em nervos⁽¹¹⁾.

Ainda que alguns estudos documentem que as anomalias cardiovasculares são as mais comuns, acentuadas diferenças nas populações de estudo, bem como na representação e no método diagnóstico utilizado, podem subdiagnosticar defeitos leves. Assim, uma maior prevalência dessas malformações congêntas tem sido diagnosticada ao se utilizar ecocardiograma de rotina, prática não usual na maioria dos serviços⁽¹²⁾.

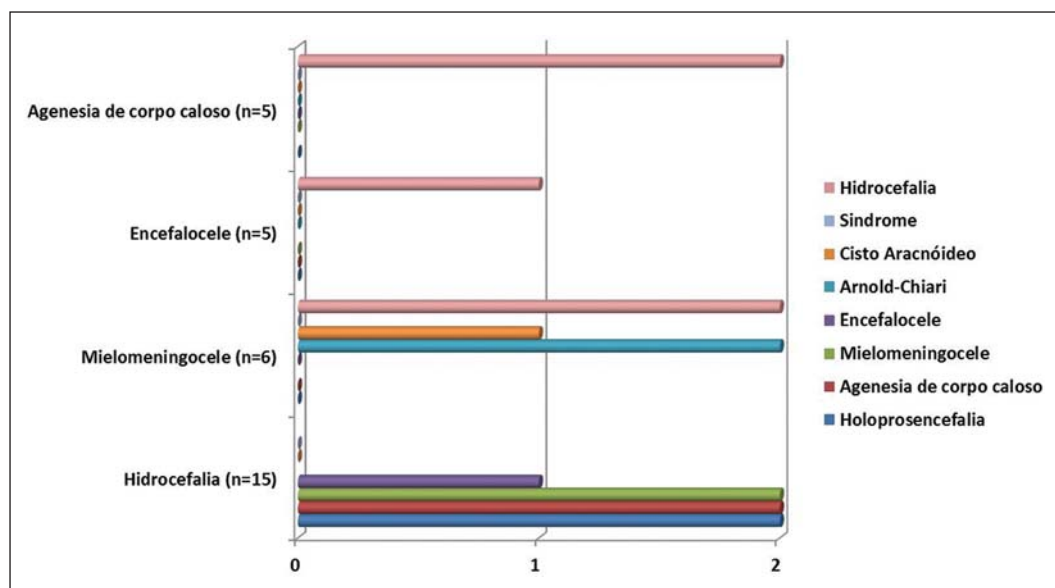


Figura 3. Distribuição de outras malformações congêntas do SNC associadas a hidrocefalia, mielomeningocele, encefalocele e agenesia do corpo caloso.

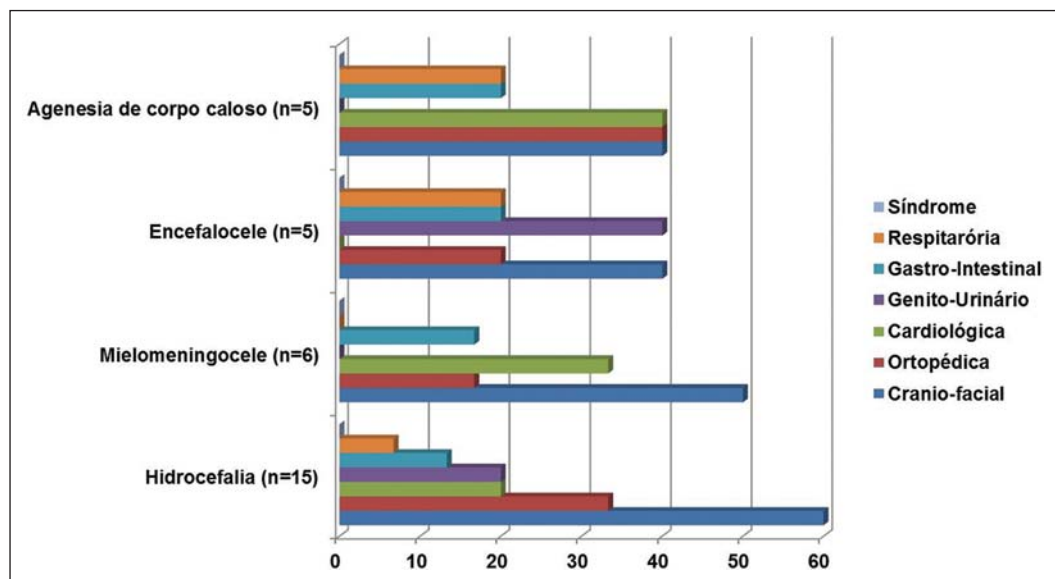


Figura 4. Distribuição de defeitos congêntos de outros sistemas associados às malformações do SNC de maior prevalência.

Dentre as malformações congênitas do SNC, a hidrocefalia foi a mais frequente, seguida de mielomeningocele, como relatado em estudo descritivo⁽¹³⁾. Na sequência, obteve-se anencefalia, juntamente com agenesia do corpo caloso e encefalocele, discordante do descrito por Moore e Persaud⁽¹⁴⁾. Dentre os defeitos do tubo neural observaram-se, em ordem decrescente, a mielomeningocele, a anencefalia e a encefalocele. Determinados autores verificaram a mesma tendência^(9,15).

Nos casos de anencefalia, o sexo feminino foi acometido numa proporção de 4:1. Tal relação foi superior à encontrada em alguns trabalhos^(16,17). Três dos cinco casos apresentaram ocorrência de malformações na família, valor superior ao encontrado por Ramos et al.⁽¹⁸⁾.

Dávila-Gutiérrez registra uma relação de hidrocefalia com agenesia do corpo caloso⁽¹⁹⁾. Já outros autores registram concomitância de casos de hidrocefalia com mielomeningocele^(20,21), enquanto Levey et al. mostram coexistência de hidrocefalia e holoprosencefalia⁽²²⁾. No presente estudo, tais associações foram evidenciadas com maior frequência.

As malformações congênitas craniofaciais foram mais prevalentes nos casos de hidrocefalia, conforme corroborado por Cinalli et al.⁽²³⁾, e de mielomeningocele. As malformações congênitas cardiológicas estiveram mais presentes nos casos de agenesia do corpo caloso, o mesmo referido por Mowat et al.⁽²⁴⁾. Já as geniturinárias foram mais evidenciadas nos casos de encefalocele, consonante com Rittler et al.⁽²⁵⁾. A síndrome de Patau, anomalia cromossômica muito rara, com incidência de 1/5.000 a 1/20.000 nascimentos, ocorreu em um caso de holoprosencefalia, sendo essa associação descrita na literatura⁽²⁶⁾.

A sensibilidade ultrassonográfica no estudo de malformações fetais do SNC foi 79,4%. Em estudos randomizados, estima-se uma sensibilidade de cerca de 80% para detecção ultrassonográfica de malformação do SNC, em gestações de alto risco^(27,28). Sabe-se que aspectos como a qualidade dos equipamentos, interação dos sons com os tecidos, técnica utilizada nos exames, como ajuste adequado das curvas de ganho, por exemplo, tempo dedicado ao exame, experiência e conhecimento do médico exami-

nador, além de quesitos como índice de massa corpórea materna elevada, estática fetal, idade gestacional elevada e índice de líquido amniótico reduzido, podem alterar a sensibilidade do exame. O aperfeiçoamento médico constante e domínio de métodos especializados, como o Doppler^(29,30) e a ultrassonografia volumétrica (3D/4D), aliado ao desenvolvimento tecnológico crescente, com aparelhos de última geração, têm contribuído para a boa sensibilidade do método no rastreamento de malformações, com repercussões prognósticas.

A taxa de falso-negativos foi 20,5%. Dentre as limitações quantificáveis destaca-se o oligodrâmnio, presente em 25% dos exames ultrassonográficos falso-negativos. Neste ponto, tem-se que a ressonância magnética como complemento da ultrassonografia mostra, ao contrário desta última, uma melhora da acuidade diagnóstica com o avançar da idade gestacional, não sendo perturbada pela diminuição do líquido amniótico, obesidade materna ou estática fetal⁽³¹⁾. Além disso, uma de suas principais contribuições está em auxiliar a ultrassonografia no estudo de malformações do SNC do feto, que fica prejudicado no final da gestação em razão da maior ossificação da calota craniana. Ainda assim, reforça-se que seu uso se restringe a complementar a ultrassonografia, já que como limitações da ressonância citam-se o custo do exame, os artefatos de movimentação fetal, a claustrofobia, a recomendação de não realização do exame no primeiro trimestre⁽³²⁾, além de menor disponibilidade.

Deste modo, a ultrassonografia possibilita diagnósticos precoces com boa sensibilidade, o que, aliado à sua acessibilidade e disponibilidade, tem contribuído para firmar-se como a modalidade de escolha para a rotina do rastreamento de malformações fetais do SNC. Todavia, deve-se estimular, ainda assim, por diversos meios, a continuidade de seu aperfeiçoamento na busca da excelência do diagnóstico precoce, destacando-se, frente às limitações inerentes ao método, novas tecnologias que complementem a avaliação do conteúdo uterino. Neste aspecto, a disponibilização da ressonância magnética fetal para a população institucional avaliada tem sido buscada, vindo a possibilitar achados diagnósticos adicionais, como referido na literatura^(32,33).

CONCLUSÕES

A ultrassonografia obstétrica possui boa sensibilidade no rastreamento de malformações fetais do SNC, em especial com o aperfeiçoamento constante e domínio de métodos especializados, como o Doppler e a ultrassonografia volumétrica (3D/4D), contribuindo para firmar-se como modalidade de escolha nesta rotina. Complementar ao método, a ressonância magnética pode vir a fornecer subsídios para uma ainda melhor assistência perinatal.

REFERÊNCIAS

- Rosano A, Botto LD, Botting B, et al. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:660-6.
- Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F374-9.
- Nikkilä A, Rydhstroem H, Källén B, et al. Ultrasound screening for fetal anomalies in southern Sweden: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:688-93.
- Victoria CG, Barros FC. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *São Paulo Med J*. 2001;119:33-42.
- Noronha L, Medeiros F, Martins VDM, et al. Malformações do sistema nervoso central: análise de 157 necrópsias pediátricas. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:890-6.
- Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:285S-288S.
- Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004;7:76-94.
- Moron AF. Diagnóstico pré-natal das malformações congênitas no contexto do sistema de saúde [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade São Paulo; 1995.
- Costa CMS, Gama SGN, Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública*. 2006;22:2423-31.
- Castro MLS, Cunha CJ, Moreira PB, et al. Frequency of multiple neonatal malformations in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, and associated socio-demographic factors. *Cad Saúde Pública*. 2006;22:1009-15.
- Guardiola A, Koltermann V, Aguiar PM, et al. Neurological congenital malformations in a tertiary hospital in south Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:807-11.
- Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2001;28:1-10.
- Pinar H, Tatevosyants N, Singer DB. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1:42-8.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2004.

15. Shurtleff DB, Lemire RJ. Epidemiology, etiologic factors, and prenatal diagnosis of open spinal dysraphism. *Neurosurg Clin N Am.* 1995;6:183–93.
16. Loncarek K, Mustac E, Frkovic A, et al. Prevalence of anencephaly in the region of Rijeka, Croatia. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:241–4.
17. Verma M, Chhatwal J, Singh D. Congenital malformations – a retrospective study of 10,000 cases. *Indian J Pediatr.* 1991;58:245–52.
18. Ramos JLA, Laurindo VM, Vaz FAC, et al. Malformações congênitas: estudo prospectivo de dois anos em três maternidades de São Paulo. *Pediatr (S Paulo).* 1981;3:20–8.
19. Dávila-Gutiérrez G. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum. *Semin Pediatr Neurol.* 2002; 9:292–301.
20. Dicianno BE, Kurowski BG, Yang JM, et al. Rehabilitation and medical management of the adult with spina bifida. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 87:1027–50.
21. Shurtleff DB. 44 years' experience with management of myelomeningocele: presidential address, Society of Research into Hydrocephalus and Spina Bifida. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10 Suppl 1:5–8.
22. Levey EB, Stashinko E, Clegg NJ, et al. Management of children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C: 183–90.
23. Cinalli G, Sainte-Rose C, Kollar EM, et al. Hydrocephalus and craniosynostosis. *J Neurosurg.* 1998;88:209–14.
24. Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet.* 2003;40:305–10.
25. Rittler M, López-Camelo JS, Castilla EE, et al. Preferential associations between oral clefts and other major congenital anomalies. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45:525–32.
26. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC 3rd, et al. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology.* 1995;194:217–22.
27. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171: 392–9.
28. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, et al. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:821–7.
29. Gabriel ML, Piatto VB, Souza AS. Aplicação clínica da ultrassonografia craniana com Doppler em neonatos prematuros de muito baixo peso. *Radiol Bras.* 2010;43:213–8.
30. Moron AF, Milani HJF, Barreto EQS, et al. Análise da reprodutibilidade do Doppler de amplitude tridimensional na avaliação da circulação do cérebro fetal. *Radiol Bras.* 2010;43:369–74.
31. Prayer D, Brugger PC, Prayer L. Fetal MRI: techniques and protocols. *Pediatr Radiol.* 2004;34: 685–93.
32. Ximenes RLS, Szejnfeld J, Ximenes ARS, et al. Avaliação crítica dos benefícios e limitações da ressonância magnética como método complementar no diagnóstico das malformações fetais. *Radiol Bras.* 2008;41:313–8.
33. Furtado AD, Pinto MVR, Rangel CC, et al. Confiabilidade da análise qualitativa da ressonância magnética do encéfalo em prematuros extremos. *Radiol Bras.* 2010;43:375–8.