

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE: EFEITO DA PRESENÇA DE  
CROMOSSOMOPATIA NA MORTALIDADE FETAL E NEONATAL

Autora: Alessandra Fritsch

Orientador: Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães

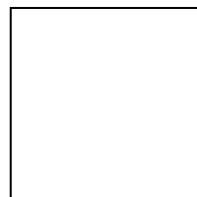
Dissertação de Mestrado

2004

## 1.DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Flávio e Virgínia, que me ensinaram que o amor e a união familiar são a base da formação do ser humano. Obrigado por todo o esforço e incentivo em relação aos meus estudos e por todo o apoio às minhas escolhas durante a vida. Aos meus irmãos, Fernando e Ana Júlia, por fazerem parte da minha família, pela qual tenho muito apego e carinho.

Ao meu marido Marcelo, por todo o companheirismo, compreensão e dedicação à nossa união. Com ele, me tornei uma pessoa melhor, pois aprendi que com amor, tudo na vida fica mais fácil e os obstáculos tornam-se menos assustadores. Obrigado pela ajuda constante e determinante na realização deste trabalho.



## 2. AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães, um profissional muito dedicado e preocupado em exercer a medicina de maneira digna e correta. Obrigado por ter sido meu professor e orientador, e por estar sempre presente em todos os momentos difíceis e determinantes durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Ricardo Palma Dias, excelente profissional e um exemplo a ser seguido, além de um amigo maravilhoso, a quem devo muito por todo o aprendizado na área da ultra-sonografia.

À Dra. Maria Mercedes Fonseca, uma pessoa fantástica e cativante, que além dos ensinamentos ecográficos, me mostrou que devemos amar aquilo que fazemos, só assim, seremos realizados e felizes em nossas profissões.

À Dra. Maria Teresa Sanseverino, um exemplo de médica interessada, competente e acima de tudo, humana. Obrigado por todo o apoio, tanto psicológico, como na realização prática e objetiva deste estudo.

À bióloga Maira Graeff Burin, agradeço por toda a ajuda nos momentos difíceis e por todas as dicas e sugestões, que foram determinantes na finalização deste estudo.

À acadêmica Renata Faermann, uma menina muito querida e interessada, agradeço por toda a ajuda na revisão bibliográfica e na revisão dos prontuários deste estudo.

À toda equipe da Medicina Fetal, especialmente à Dra. Patrícia Barrios, que me ajudou em relação aos achados ecocardiográficos fetais, e à bióloga Rejane Gus, que contribuiu muito na realização dos cariótipos e na discussão das cromossomopatias.

A todos os médicos e bolsistas do setor de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente à acadêmica Viviana S.U. de Faria e ao acadêmico Winston W. Benjamin pela ajuda na revisão bibliográfica deste estudo.

Aos professores e médicos contratados do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde me orgulho de ter realizado minha formação profissional. Obrigado por todo o apoio e encaminhamento de pacientes para a realização deste estudo.

À Vânia Naomi Hirakata, uma profissional admirável, obrigado pela ajuda na análise estatística deste estudo.

Aos professores e funcionários do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por todo o empenho em manter um curso sério e bem conceituado, que preza pela busca constante de novos conhecimentos através da pesquisa científica.

## SUMÁRIO

1. Dedicatória	2
2. Agradecimentos	3
3. Lista de Símbolos e Abreviaturas	7
4. Lista de Tabelas	9
5. Introdução revisão da literatura	10
5.1 Definição da hidropisia fetal não-imune	13
5.2 Incidência da hidropisia fetal não-imune	15
5.3 Achados ultra-sonográficos na hidropisia fetal não-imune	16
5.4 Fisiopatogenia da hidropisia fetal não-imune	19
5.5 Etiologia da hidropisia fetal	22
5.5.1 Causas genéticas	24
5.5.2 Causas cardiovasculares	27
5.5.3 Causas hematológicas	28
5.5.4 Causas infecciosas	29
5.5.5 Gemelidade – transfusão feto-fetal	32
5.5.6 Causas pulmonares	32
5.5.7 Causas gastrointestinais	33
5.5.8 Causas renais	33
5.5.9 Causas tumorais	34
5.5.10 Causas idiopáticas	34
5.6 Investigação e diagnóstico da hidropisia fetal não-imune	35
5.7 A importância do cariótipo	37
5.8 Amniocentese	41
5.9 Técnica na realização do cariótipo	43
5.10 Prognóstico da hidropisia fetal não-imune	45
6. Bibliografia	49

7. Objetivos	57
8. Artigo em inglês	59
Abstract	61
Introduction	63
Patients and Methods	65
Results	67
Discussion	76
References	80
9. Artigo em português	83
Resumo	85
Introdução	87
Pacientes e métodos	90
Resultados	92
Discussão	101
Bibliografia	105
10. Anexos	108
Anexo 1. Termo de consentimento informado	109
Anexo 2. Protocolo de coleta de dados	111
11. Fontes de financiamento	115

### 3. LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

$\geq$	Maior ou igual
<	Menor
>	Maior
ACM	Ártéria cerebral média
BAV	Bloqueio átrio-ventricular
CIV	Comunicação inter-ventricular
cm	Centímetros
CMV	Citomegalovírus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DSAV	Doença do septo átrio-ventricular
EIM	Erros inatos do metabolismo
FA	<i>Flutter</i> atrial
G6FD	Glicose-6-fosfato-desidrogenase
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HFI	Hidropisia fetal isoimune
HFNI	Hidropisia fetal não-imune
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de Confiança
IgM	Imunoglobulina M
ml	Mililitro
mm	Milímetros
OR	<i>Odds ratio</i> ou Razão de Chances
PCR	Polymerase chain reaction
pH	Potencial hidrogeniônico
Rh	<i>Rhesus</i>
STFF	Síndrome da transfusão feto-fetal

TSV

Taquicardia supra-ventricular

VD

Ventrículo direito



#### 4 LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições associadas com HFNI	23
Tabela 2. Causas genéticas associadas com HFNI	26

## 5. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A hidropisia fetal é o acúmulo anormal de líquido nas partes moles e cavidades corporais do feto. Embora alguns autores tenham definido hidropisia como a presença de edema de subcutâneo, com ou sem derrames nas cavidades serosas, e outros, tenham baseado o diagnóstico na coleção anormal de líquido num único espaço corporal, a definição mais comumente aceita de hidropisia é edema generalizado fetal com derrame em pelo menos uma cavidade corporal ou derrame em mais de um espaço corporal. Além disso, a maioria das séries inclui a ascite fetal isolada na definição de hidropisia (Bruner, 2000).

A hidropisia fetal pode ser dividida em imune e não-imune. Os casos associados à isoimunização para um antígeno eritrocitário são classificados como hidropisia fetal isoimune (HFI) ou eritroblastose fetal e os demais, como hidropisia fetal não-imune (HFNI). Ecograficamente e macroscopicamente ambas as hidropisias são indistinguíveis. O diagnóstico diferencial é feito por pesquisa de anticorpos eritrocitários no soro materno com um teste de Coombs indireto. Em oposição à eritroblastose fetal, a HFNI tem como causa vários distúrbios anatômicos ou funcionais, não resultantes de anticorpos maternos contra hemácias fetais (Holzgreve, 1985).

Por muitos anos a hidropisia fetal foi considerada uma só entidade, independente da etiologia. Em 1892, Ballantyne publicou uma série de 65 casos de fetos com edema de subcutâneo e de cavidades serosas, onde a grande maioria era secundária a eritroblastose fetal, entretanto, observou que havia casos de hidróticos secundários a defeitos cardíacos, rins policísticos e hérnia diafragmática. Este foi o primeiro autor a sugerir a possibilidade de diferentes etiologias na hidropisia fetal (Ballantyne, 1892).

Até algumas décadas atrás, a hidropisia fetal era, freqüentemente, atribuída a isoimunização Rh. Com a instituição do tratamento profilático com imunoglobulina anti-Rh, desde a década de 1960, a incompatibilidade sangüínea feto-materna obteve

declínio gradativo em sua incidência. Paralelamente, observações de anasarca fetal sem causa imunológica reconhecida passaram a ser descritas.

A hidropisia fetal não-imune ou anasarca feto-placentária foi descrita pela primeira vez como entidade patológica em 1943. Neste ano, Potter descreveu 17 casos onde a gestação se caracterizava por polidrâmnio, placenta hidrópica e feto acometido por edema do tecido celular subcutâneo, generalizado, associado a derrames serosos (pleural, peritoneal ou pericárdico). A autora reconhecia, desde então, que não se tratava de uma entidade específica, mas sim de uma manifestação clínico patológica fetal, conseqüente a diversas etiologias (Potter, 1943).

Após a publicação de Potter (1943), vários outros autores também relataram séries de HFNI, sobretudo após 1980. Atualmente, importantes progressos no diagnóstico pré-natal, principalmente nestes últimos dez anos, associados ao melhor conhecimento da fisiopatologia e desenvolvimento da medicina fetal, têm permitido estudar, de modo mais preciso, suas causas, condições associadas, evolução da doença e desfechos perinatais.

## 5.1 DEFINIÇÃO DA HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE

A HFNI é habitualmente definida como um estado no qual o feto apresenta infiltração hídrica subcutânea, associada freqüentemente a derrames serosos (pleural, peritoneal ou pericárdico). A importância e a localização desses derrames são variáveis, segundo sua etiologia, momento da descoberta ao ultra-som ou, ainda, duração da exposição aos fatores patogênicos. Outros achados, comumente associados ao feto hidrópico, incluem polidrâmnio, edema placentário e alterações dos vasos umbilicais.

Entretanto, revisando a literatura, existe uma ampla variedade de definições da HFNI. Mahony e colaboradores (1984) citam critérios diagnósticos necessários como: um aumento da espessura cutânea fetal superior ou igual a 5mm de forma generalizada, associado a dois ou mais dos seguintes sinais: aumento da espessura placentária (igual ou superior a 6 cm), derrame pleural, derrame pericárdico e ascite. Hutchinson e colaboradores (1982) classificam a anasarca fetoplacentária em graus, conforme a importância dos sintomas: estágio 0, quando há edema generalizado sem derrame seroso e estágio 1, 2 ou 3, se há associadamente derrame em uma, duas ou três cavidades serosas respectivamente. Já Turkel (1982) caracteriza HFNI como edema generalizado fetal associado ou não a derrame seroso.

A maior discussão é se a ascite fetal isolada é caracterizada como HFNI. Holzgreve (1991) considera que a ascite isolada seria um estágio inicial de hidropisia fetal, devendo ser considerada como tal, e que o edema generalizado já estaria num estágio tardio e grave da doença. Uma ascite pode permanecer isolada, como em muitos casos de parvovirose fetal, ou finalmente integrar-se a um quadro de anasarca, caracterizando somente um estado evolutivo da doença. Em Isfer e colaboradores (1996) também é discutido que a fronteira entre a HFNI e a ascite isolada não é clara. O hidrotórax isolado também gera grande discussão, pois este pode ser secundário ao quadro de anasarca, por alguma causa indeterminada, ou, por outro lado, ser primário

e causar o edema generalizado fetal mais adiante (por compressão cardíaca ou da veia cava superior), evidenciando novamente o caráter evolutivo da doença.

## 5.2 INCIDÊNCIA DA HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE

Os dados da literatura são muito variáveis em relação a incidência da HFNI, segundo a procedência das séries publicadas: obstetras, neonatologistas, ultrasonografistas e patologistas. Trata-se de uma doença relativamente freqüente nos dias de hoje devido ao avanço do ultra-som e da medicina fetal, cujos números variam de 1 em 600 nascimentos até 1 em 7000 nascimentos (Isfer, 1996). A incidência mais aceita, varia de 1 em 1500 nascimentos a 1 em 3000 nascimentos (Im, 1984; MacAfee, 1970).

### 5.3 ACHADOS ULTRA-SONOGRÁFICOS NA HIDROPISIA FETAL NÃO- IMUNE

Os achados ultra-sonográficos comuns à hidropisia fetal não-imune grave incluem: derrames peritoneal, pleural ou pericárdico, espessamento da pele devido ao edema (anasarca) ou ambos. Também são comumente vistos polidrâmnio, edema placentário e alterações dos vasos fetais e umbilicais.

Na avaliação ultra-sonográfica da gestação inicial, mais precisamente entre 11 e 14 semanas, um aumento na espessura da medida da translucência nugal é provavelmente o primeiro estágio da hidropisia fetal. Nestes casos, os fetos geralmente apresentam uma espessura nugal maior do que 4 mm (Jauniaux, 1997). Este exame é introduzido como um método de rastreamento, principalmente para cromossomopatias no primeiro trimestre, entre 11 e 14 semanas de gestação, onde uma grande proporção de fetos com aneuploidia apresentam uma translucência nugal maior que 3 mm (Snijders, 1996). Em um estudo que acompanhou 30 fetos hidrópicos no primeiro trimestre, 28 (93,3%) deles, apresentaram espessura nugal maior que 3 mm e 9 de 19 casos analisados (47,3%), tinham alteração cromossômica (Recep, 2001).

O edema da pele fetal é o achado mais comum na hidropisia precoce. O espessamento anormal da pele geralmente é reconhecido inicialmente em torno da cabeça fetal e, em particular, atrás do pescoço, onde a espessura pode variar de 15 a 20 mm. Em casos mais graves, o edema é proeminente no tórax e abdome fetal, onde a espessura pode variar de 2 a 6 mm (Janiaux, 1997). Porém, alguns autores caracterizam edema fetal de uma maneira mais ampla: espessura da pele acima de 5 mm (Bruner, 2000).

A avaliação ultra-sonográfica deve focalizar-se na presença ou ausência de líquido peritoneal, pleural ou pericárdico. Qualquer quantidade de líquido livre no tórax ou abdome fetal é anormal. Pequenas coleções intraperitoneais geralmente são



identificadas mais facilmente no peritônio que circunda o fígado ou o baço. Diferentemente dos espaços pleural e peritoneal, uma pequena quantidade de líquido seroso pode estar normalmente presente no saco pericárdico. São vistos até 2 mm de líquido pericárdico, ocasionalmente, num feto normal (Bruner, 2000). Ascite é comumente observada em hidróticos precoces, já derrame pleural é raramente observado antes das 15 semanas. Por outro lado, derrame pleural bilateral tem sido descrito como achado isolado em gestações iniciais, complicadas por síndromes de Down ou Turner (Janiaux, 1997).

Polidrâmnio e edema placentário são achados comuns na HFNI. Polidrâmnio pode ser definido de várias maneiras: como um aumento subjetivo do volume de líquido amniótico; como uma bolsa única vertical > 8 cm (Chamberlain, 1984); ou como a soma de quatro medidas verticais (uma em cada quadrante)  $\geq$  20 cm (Phelan, 1987). Edema placentário tem sido definido como espessura > 4 cm ou > 6 cm (Bruner, 2000). Entretanto, cada caso deve ser analisado isoladamente, pois as medidas de espessura placentária consideradas normais, variam de acordo com a idade gestacional. Deve-se estar atento ao fato de que polidrâmnio maciço, com aumento da pressão do líquido amniótico, pode comprimir uma placenta espessada contra a parede uterina muscular e fazê-la parecer normal.

Alterações das artérias e veias fetais e umbilicais têm sido estudadas com o uso da ultra-sonografia Doppler em gestações afetadas pela hidropisia. A diminuição das freqüências diastólicas finais na artéria umbilical, identifica a presença de aumento da resistência placentária ou insuficiência uteroplacentária. O feto com HFNI pode demonstrar flutuações exageradas das velocidades do sangue venoso central. Estas podem se estender além do ducto venoso e chegar à veia umbilical, alertando o investigador para a presença de insuficiência cardíaca congestiva (Gudmondsson, 1991). A medida da velocidade do pico sistólico na artéria cerebral média (ACM) fetal também pode auxiliar na identificação de anemia em fetos com HFNI. Nestes, a velocidade sistólica na ACM está aumentada (Hernandez-Andrade, 2004).

Outros achados devem ser sistematicamente pesquisados ao ultra-som do feto hidrópico, principalmente anormalidades anatômicas e funcionais. Na cabeça fetal, pode haver uma ventriculomegalia, onde o sinal mais precoce é a dilatação do corno posterior do ventrículo lateral acima de 10 mm. Lesões torácicas que ocasionem obstrução ao retorno venoso, como um teratoma mediastinal ou malformação adenomatóide cística, devem ser excluídas. A presença de grandes derrames pleurais, quilotórax ou de hérnia diafragmática maciça, geralmente resultará em hipoplasia pulmonar fetal (Bruner, 2000).

No coração, deve-se pesquisar malformações estruturais, como ventrículo esquerdo hipoplásico, bem como avaliar a frequência cardíaca e o ritmo por modo M ou Doppler. Taquiarritmias supraventriculares estão entre as arritmias mais comuns associadas à hidropisia (Bruner, 2000). Distúrbios renais que têm sido associados à hidropisia, incluem rins policísticos e malformações cloacais. Oligodrâmnio é achado de mau prognóstico e pode indicar função renal anormal (Bruner, 2000).

Saltzman e colaboradores (1989), realizaram um estudo com o objetivo de distinguir fetos hidrópicos anêmicos de não-anêmicos através da ultra-sonografia. Evidenciou-se que os achados mais indicativos de hidropisia fetal sem anemia, ou seja, casos de etiologia não-imune, são derrame pleural e marcado edema subcutâneo. O derrame pleural, como indicador isolado, apresentou uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 80% no grupo de hidrópicos que não apresentou anemia. Já o espessamento placentário foi muito mais comum nos fetos anêmicos (80% versus 37%). Como conclusão do estudo, fetos anêmicos raramente têm derrame pleural, entretanto, apresentam freqüentemente espessamento placentário.

Outro estudo realizado por Nakayama e colaboradores (1999), evidenciou que a taxa de sobrevivência dos pacientes com derrame pleural (7/28; 25%) foi significativamente menor do que aqueles que não apresentaram este achado ecográfico (14/23; 61%) ( $p < 0,02$ ), provavelmente devido à hipoplasia pulmonar.

#### 5.4 FISIOPATOGENIA DA HIDROPISIA FETAL

Os mecanismos que levam à hidropisia fetal ainda não estão totalmente elucidados e, na maioria dos casos, são multifatoriais. A HFNI pode resultar de um aumento na produção do fluido intersticial ou da dificuldade no retorno deste fluido do espaço intersticial para o intravascular. O movimento dos fluidos no feto é diferente do que no adulto. Os capilares fetais são mais permeáveis às proteínas plasmáticas, o que resulta em uma pressão oncótica contrária ao movimento de água do espaço intersticial para o intravascular. Além disso, o espaço intersticial do feto é capaz de absorver uma grande quantidade de água (Apkon, 1995).

Embora as malformações anatômicas e os desequilíbrios funcionais que levam ao desenvolvimento de HFNI sejam numerosos, a causa imediata da hidropisia no feto geralmente pode ser atribuída a algumas condições: anemia severa, disfunção hemodinâmica, hipoproteinemia e displasia linfática (Bruner, 2000). Muitas vezes, a hidropisia fetal pode ser ocasionada pela combinação dessas quatro condições.

Nos fetos com hemólise grave e anemia progressiva, ocorre uma eritropoiese extramedular importante, principalmente hepática. Algumas vezes, esta eritropoiese pode ser multivisceral. Este fenômeno resulta em um aumento do volume hepático, com formação de lesões hepatocelulares e hipóxia tissular, favorecendo a formação dos edemas periféricos por aumento da permeabilidade vascular (Keeling, 1983; Larroche, 1982; Philippe, 1986). Ocorre uma obstrução venosa no sistema porta e na veia umbilical, associada com hipertensão portal. Esta última, ocasiona o edema placentário e a formação de ascite. À medida que cai a produção de albumina hepática, desenvolve-se a hipoalbuminemia, evoluindo, conseqüentemente, para o edema generalizado fetal (Bruner, 2000). A hipóxia miocárdica também pode levar à insuficiência cardíaca, o que contribui para evolução da hidropisia fetal (Keeling, 1983; Philippe, 1986).

Muitas malformações estruturais e funcionais do feto causam desequilíbrios hemodinâmicos que podem levar à formação de hidropisia. A falência miocárdica primitiva pode ser decorrente de problemas do ritmo cardíaco, malformações congênitas, hipóxia miocárdica ou, ainda, obliteração de uma artéria coronária (Isfer, 1996). O trabalho ineficiente dos ventrículos leva a uma diminuição do débito cardíaco e ao aumento da congestão circulatória, levando a insuficiência cardíaca congestiva intra-uterina (Janiaux, 1998). Os derrames pericárdicos são freqüentemente observados nestes casos (Isfer, 1996), além dos demais achados da hidropisia, que se manifestam conforme o grau de evolução da doença. A diminuição do retorno venoso fetal pode ser causada por uma obstrução dos grandes vasos na circulação fetal ou por obstrução do retorno venoso na placenta. Numerosas afecções estão relacionadas, sendo as mais comuns as lesões ocupantes do tórax fetal: malformações adenomatosas císticas congênitas, hipoplasia torácica, hérnia diafragmática, quilotórax congênito e seqüestro pulmonar. Cirroses congênitas, nós de cordão umbilical, teratomas cervicais e atresia laríngea também são causas de obstrução do retorno venoso (Bruner, 2000).

A hipoproteinemia fetal pode resultar de um defeito capilar extrínseco ou intrínseco, de uma produção hepática insuficiente ou de uma reduzida transferência protéica materna (Janiaux, 1998). Hipoproteinemia fetal grave é uma causa incomum de HFNI. Pode decorrer da diminuição da produção hepática de albumina, devido a uma hepatite congênita ou ainda, da perda de grande quantidade de proteína na urina, secundariamente à nefrose congênita (Bruner, 2000). Também pode ocorrer seqüestro das proteínas a nível placentário, quando há estase sangüínea, como nos casos de corioangiomas (Isfer, 1996).

As malformações do desenvolvimento do tecido linfático podem ser genericamente classificadas como displasia linfática congênita. A falha dos espaços linfáticos em comunicar-se com o sistema venoso central (atresia dos vasos coletores, por exemplo) pode resultar no desenvolvimento de um higroma cístico. Este, aumenta

de volume, à medida que a linfa se coleta nos espaços, sendo mais comumente encontrado no pescoço do feto (Bruner, 2000). A linfangiectasia pulmonar caracteriza-se por dilatação do sistema linfático torácico, levando a derrames pleurais e edema generalizado. Uma das causas mais comuns de quilotórax congênito é a ruptura do ducto torácico (Bruner, 2000).

Outro achado comum na HFNI é o polidrâmnio. Este é desencadeado por mecanismos diversos, tais como alterações na deglutição fetal (causadas por edema de face ou acinesia fetal), aumento da pressão oncótica amniótica ou, ainda, pelo aumento da permeabilidade capilar conseqüente à hipóxia (Mulliez, 1989).

## 5.5 ETIOLOGIA DA HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE

A literatura é vasta em relação a etiologia da HFNI. Centenas de possibilidades podem ser associadas ao desenvolvimento da doença. (Tabela 1)

Em uma metanálise realizada por Machin (1989), foram revisados 1414 hidróticos, com o objetivo principal de eliminar os casos idiopáticos (sem causa aparente). Foi elaborado um detalhado protocolo de investigação: fetal, pós-natal e dados histopatológicos. Devido ao grande número de casos, diretrizes foram criadas a partir de então, para diagnóstico e manejo pré-natal da hidropisia fetal. O estudo mostrou, de uma maneira geral, que 63% dos casos de hidropisia tiveram como etiologia, cinco processos principais: cardiovascular, cromossômico, torácico, gemelidade e fatores anemiantes. Mesmo assim, 22% dos casos ainda permaneceram indeterminados, considerados idiopáticos. É importante ressaltar que estes casos idiopáticos, geralmente têm um pior prognóstico.

Um estudo realizado por Senra e colaboradores (1997), em Belo Horizonte, apresentou um protocolo de investigação para esclarecimento etiológico da HFNI. A causa foi evidenciada em 36 dos 44 casos estudados, sendo o percentual de diagnósticos identificados de 81,8%. Quando comparada ao diagnóstico final, a etiologia da HFNI presumida no período antenatal apresentou uma correlação positiva em 79,5% dos casos. As alterações cardíacas e as síndromes malformativas ficaram entre as causas mais comuns de HFNI.

De uma maneira geral, entre as causas mais comuns de HFNI podemos citar: alterações gênicas e cromossômicas, malformações cardíacas, alterações hematológicas, alterações infecciosas e a transfusão feto-fetal em gestações gemelares. Também estão associadas com fetos hidróticos, as alterações pulmonares, gastrointestinais, renais e tumorais. Como já citado acima, muitos casos ainda permanecem de causa desconhecida, sendo chamados de idiopáticos.

Tabela 1. Condições associadas com HFNI

<b>Categorias</b>	<b>Condições individuais</b>	<b>Categorias</b>	<b>Condições individuais</b>
Cardiovasculares	Taquiarritmia Disritmia Complexa Bloqueio de ramo cardíaco Defeitos anatômicos ( defeitos septais: atrial e ventricular, hipoplasia do coração esquerdo, insuficiência da válvula pulmonar, doença de Ebstein, estenose da válvula aórtica, estenose subaórtica, defeito do canal atrioventricular com regurgitação mitral, ventrículo único, tetralogia de Fallot, fechamento prematuro do forame oval ou do ducto arterioso, fibroelastose subendocárdica, dextrocardia em combinação com estenose pulmonar) Válvula aórtica calcificada Embolia das artérias coronarianas Cardiomiopatia Miocardite Hemangioma atrial Rabdomioma intra-cardíaco Teratoma endocardiaco	Respiratórias	Seqüestro extralobar Hérnia diafragmática Doença adenomatosa cística pulmonar Linfangiectasia pulmonar Atresia dos brônquios principais Hamartoma do pulmão Teratoma mediastinal Hipoplasia pulmonar Hemangioma do pulmão Leiomiossarcoma intratorácico
Cromossômicas	Trissomia do 21 Trissomia do 18 Trissomia do 13 Outras trissomias Monossomia X Mosaicismo Triploidias	Gastrointestinais	Atresia jejunal Volvo intestinal Malrotação do intestino Duplicação do trato intestinal
Síndromes Malformativas	Nanismo tanatofórico Artrogripose múltipla congênita Distrofia torácica asfixiante Osteogênese imperfeita Acondrogênese Síndrome Saldino-Noonan Síndrome Neu-Laxova Higroma cístico recessivo Síndrome de Pena-Shokier tipo I Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber Pterígeo múltiplo letal	Hepáticas	Calcificações hepáticas Fibrose hepática Colestase Doença policística hepática Atresia biliar Malformações vasculares hepáticas Cirrose familiar
Gemelidade	Síndrome da Transfusão feto-fetal	Maternas	Diabete melito grave Anemia grave Hipoproteinemia Síndrome de Sjögren
Hematológicas	Alfa-talasseмииs <i>Shunts</i> artério-venosos ( tumores vasculares) Trombose das veias cava, portal ou femoral Deficiência G-6-PD	Placentárias e vasos umbilicais	Corioangioma Trombose veia coriônica Transfusão materno-fetal Torção do cordão umbilical Nó verdadeiro de cordão Angiomixoma do cordão umbilical Aneurisma da artéria umbilical
Metabólicas	Fibrose cística Doença de Tay-Sachs Doença de Gaucher Mucopolidose II Gangliosidose GM1 Sialidose Mucopolissacaridose I, IVA e VII Doença de Niemann-Pick A e C	Medicamentosas	Indometacina anteparto
Urinárias	Atresia ou estenose uretral Válvula de uretra posterior Perfuração espontânea da bexiga Nefrose congênita Bexiga neurogênica com refluxo Ureterocele Síndrome de prune belly	Infeciosas	CMV Toxoplasmose Sífilis Hepatite congênita Herpes simples Rubéola Leptospirose Doença de Chagas Parvovírus B19 Adenovírus
		Outras	Linfedema congênito Hidrotórax congênito Quilotórax congênito Neuroblastoma congênito Esclerose tuberosa Torção de cisto de ovário Trauma fetal Teratoma sacrococcígeo Tumor de Wilms Agenesia ducto venoso

Adaptado de Holzgreve (1991)

### 5.5.1 CAUSAS GENÉTICAS

#### # Anomalias Cromossômicas

Anormalidades cromossômicas são responsáveis por uma grande porcentagem de casos de HFNI em muitas séries, em média, de 7 a 15% dos casos. A síndrome de Turner (45,X0) é a cromossomopatia mais comumente associada à HFNI (Turkel, 1982). É também associada com 50 a 80% dos casos de higroma cístico (Norton, 1994). Outras cromossomopatias descritas na hidropisia fetal incluem as trissomias, como as dos cromossomos 21 (síndrome de Down), 18,13 e 16, assim como as triploidias (Janiaux, 1990; Van Maldergem, 1992).

Anomalias dos cromossomos 11 ou 13 (braço curto), translocações, deleções e mosaicismos aparecem em menor frequência nos cariótipos de fetos hidróticos (Janiaux, 1990; Van Maldergem, 1992).

#### # Patologias Hereditárias

Várias patologias hereditárias são associadas à HFNI (Tabela 2), sendo a maioria delas, raras. As patologias mais comumente vistas são as displasias esqueléticas, as doenças metabólicas e algumas outras síndromes comentadas abaixo.

Um grande número de displasias esqueléticas vem sendo associado com HFNI, incluindo acondroplasia, acondrogênese, osteogênese imperfeita, displasia tanatofórica e displasia torácica asfixiante (Norton, 1994). Nestes casos, o mecanismo da hidropisia permanece desconhecido. Tem sido proposto que o aumento hepático é causado pela proliferação intra-hepática de células sanguíneas precursoras, que ocorre para compensar o pequeno volume da medula óssea. Essa hepatomegalia causaria compressão dos grandes vasos, resultando em anasarca fetal (Norton, 1994).

Erros inatos do metabolismo são responsáveis por 0,5 a 2% dos casos de HFNI. As doenças de depósito lisossomal são as mais implicadas na patogênese da



HFNI, dentre elas podemos citar: Gangliosidose GM1, Galactosialidose, Doença de Niemann-Pick A e C, Doença de Gaucher (tipo 2), Mucopolissacaridose I, Mucopolissacaridose IV A, Mucopolissacaridose VII, Mucopolissacaridose II e Sialidose. O mecanismo pelo qual o feto torna-se hidrópico envolve visceromegalias e obstrução do retorno venoso, assim como diminuição da eritropoiese e hipoproteinemia. Por mais que estas doenças sejam relativamente raras como causa da HFNI, o seu diagnóstico é particularmente importante devido ao alto risco de recorrência desta desordem autossômica recessiva (Norton, 1994). Além disso, o prognóstico dessas afecções é, em geral ruim, justificando a importância do diagnóstico pré-natal e do aconselhamento genético (Isfer, 1996). Um estudo realizado em Porto Alegre (Burin, 2004), diagnosticou 15% de erros inatos do metabolismo (5 casos) em uma amostra de 33 pacientes com HFNI, 28 no período pré-natal e 5 no período neonatal.

Outras síndromes são associadas com HFNI, muitas delas, correlacionadas com disfunção linfática. Entre elas, ressalta-se a síndrome de Noonan e o Pterígeo Múltiplo Letal, ambos apresentando o higroma cístico como um achado ecográfico freqüente (Norton, 1994). O Pterígeo Múltiplo Letal é uma doença autossômica recessiva, caracterizada por morte fetal e a presença de membranas cutâneas sobre várias articulações. Restrição de crescimento, hidropisia fetal e higroma cístico nucal são freqüentemente vistos. Anormalidades faciais incluem fenda labial, micrognatia, hipertelorismo e narinas antevertidas com base nasal hipoplásica. Também podem apresentar hipoplasia pulmonar e cardíaca, anormalidades ósseas e criptorquidia em homens. Além destes achados, foram descritas alterações neurológicas associadas ao clássico quadro do pterígeo, como microcefalia, imaturidade cerebral, severa hipoplasia cerebelar e pontina, assim como ausência dos tratos piramidais (Spearritt, 1993). Esta síndrome deve ser considerada na investigação de pacientes com história de perdas gestacionais recorrentes, ocorridas no segundo trimestre da gestação (Lockwood, 1988).

Tabela 2. Causas genéticas associadas com HFNI

<b>Anomalias cromossômicas</b>	<p>Monossomia X            Trissomia 21            Triploidia            Tetraploidia            Trissomia 13            Trissomia 18            Trissomia 16            Duplicação parcial do cromossomo 11            Duplicação parcial do cromossomo 15 e 17            Duplicação parcial do braço curto do cromossomo 18            Deleção parcial do braço curto do cromossomo 13            Deleção parcial do braço curto do cromossomo 18            Rearranjo do braço longo do cromossomo 22</p>
<b>Condições genéticas dominantes</b>	<p>Síndrome de Noonan            Síndrome G; Síndrome de Opitz-Frias            Esclerose Tuberosa            Outras</p>
<b>Displasias esqueléticas</b>	<p>Síndrome de costelas curtas com polidactilia            Saldino-Noonan            Acondrogênese            Osteogênese imperfeita tipo II            Displasia torácica asfíxiante            Displasia tanatofórica            Osteocondrodysplasia letal de McGuire            Nanismo com membros curtos, tipo Wegmann            Nanismo com ossos finos e fraturas            Condrodisplasia letal, tipo Greenberg-Rimoin            Condrodisplasia punctata, variante Conradi-Hunermann            Outras</p>
<b>Alterações hematológicas e metabólicas</b>	<p><math>\alpha</math>- Talassemia            Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase            Deficiência de glicose-fosfato isomerase            Deficiência de piruvato quinase            Deficiência de carnitina            Mucopolissacaridose tipo I            Mucopolissacaridose tipo IVB; doença de Morquio            Mucopolissacaridose tipo VII (deficiência de B-glucuronidase)            Hemocromatose neonatal            Sialidose            Doença de Gaucher (tipo 2)            Doença de Nieman-Pick tipo A e C            Doença da célula I, Mucopolipidose tipo II            Gangliosidose GM1            Galactosidose</p>
<b>Outras alterações autossômicas recessivas</b>	<p>Síndrome de Pena-Shokeir            Síndrome do Pterígeo Múltiplo Letal            Hidropisia idiopática recorrente            Higroma cístico isolado recorrente            Síndrome nefrótica congênita            Doença renal policística tipo I            Outras</p>

Adaptado de *Janiaux et al (1998)*

### 5.5.2 CAUSAS CARDIOVASCULARES

As anormalidades cardíacas são responsáveis por 15 a 26% dos casos de HFNI. Em algumas séries (Turkel, 1982; Allan, 1986) podem estar presentes em até 40% dos casos. Elas podem ser constituídas por anormalidades estruturais cardíacas ou arritmias cardíacas. Em qualquer caso, o mecanismo para o desenvolvimento da hidropisia parece ser a insuficiência cardíaca congestiva.

As malformações estruturais são mais comuns do que as arritmias cardíacas. A síndrome da hipoplasia do coração esquerdo (31%) e o defeito do septo atrioventricular (DSAV) (13%) são as alterações estruturais cardíacas mais comumente vistas nos fetos com HFNI (Machin, 1989; Allan, 1986). Além destas, existe um grande espectro de malformações estruturais cardíacas associadas com HFNI. Entre elas podemos citar: estenose aórtica, cardiomiopatia, anomalia de Ebstein, atresia pulmonar, fechamento prematuro do canal arterial com hipoplasia pulmonar, fechamento precoce do forâmen oval, Tetralogia de Fallot, insuficiência das válvulas pulmonares, fístula artério-venosa e tumores cardíacos (Isfer, 1996; Allan, 1986). O prognóstico destes casos é geralmente pobre, com uma mortalidade perinatal de aproximadamente 88% (Norton, 1994).

Taquiarritmias e bradiarritmias fetais podem levar a HFNI. A primeira condição pode ser tratada com sucesso por farmacologia transplacentária. Devido a isso, estes fetos têm, em geral, um melhor prognóstico quando comparados a fetos hidróticos portadores de defeitos estruturais cardíacos (Allan, 1986). As mais comuns são: a taquicardia supraventricular (TSV), o flutter atrial (FA) e o bloqueio atrioventricular (BAV) (Pinsky, 1991).

A taquicardia supraventricular é caracterizada por uma frequência atrial de 240 a 250 bpm, ocasionando um rápido funcionamento ventricular e um baixo aproveitamento da função ventricular. Isto leva à diminuição do débito cardíaco, à congestão atrial direita e à insuficiência cardíaca congestiva (Norton, 1994).

As bradiarritmias fetais também levam a HFNI. Bloqueio atrioventricular fetal está presente em 4 a 9% dos fetos com doença cardíaca congênita e é estimado que 50% dos fetos com BAV de terceiro grau têm malformações estruturais cardíacas associadas (Schimid, 1991). Existem alguns tratamentos farmacológicos intra-útero no manejo da bradiarritmia fetal, entretanto, nenhum destes regimes mostrou-se eficaz e o prognóstico fetal nestes casos permanece pobre (Norton, 1994).

### 5.5.3 CAUSAS HEMATOLÓGICAS

As desordens hematológicas são responsáveis por aproximadamente 10 a 14% das HFNI (Isfer, 1996). Entre elas, existem condições hereditárias, como as hemoglobinopatias, e condições adquiridas que causam anemia fetal, como a hemólise, a perda de sangue fetal, a infecção por parvovírus B19 e a aplasia de medula óssea.

Entre as hemoglobinopatias, a causa mais comum de hidropisia fetal é a talassemia, que é uma desordem autossômica recessiva que afeta geralmente indivíduos do sudeste asiático, onde é responsável por 57 a 81% dos casos de HFNI (Chen, 1984; Liang, 1985). Em algumas séries (Machin, 1989; Van Maldergem, 1992), a incidência geral de talassemia em hidróticos é de 10%. O diagnóstico definitivo em fetos afetados é realizado através da análise direta da mutação. Em uma amostra de sangue fetal, também pode ser analisada a presença da hemoglobina Bart, comum nesta patologia (Norton, 1994). O feto com talassemia perde a capacidade de produzir cadeias alfa de hemoglobina, produzindo apenas as cadeias gama e beta. Estas últimas, são completamente incapazes de armazenar oxigênio, ocasionando um severa hipóxia intra-uterina. Caracteristicamente nestes casos, a hidropisia fetal aparece no final do segundo ou no início do terceiro trimestre de gestação (Norton, 1994).

Algumas enzimopatias também causam HFNI, embora raramente encontradas e diagnosticadas. A deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6FD) é o defeito enzimático mais associado com HFNI, sendo que a hemólise pode ocorrer espontaneamente ou em resposta a agentes oxidativos (Norton, 1994). Pode ser diagnosticada através da análise do sangue de cordão fetal (Masson, 1995). Alguns outros casos de enzimopatias e HFNI têm sido descritos. Entre eles, podemos citar a deficiência de glicose-fosfato-isomerase (Ravindranath, 1987).

#### 5.5.4 CAUSAS INFECCIOSAS

Infeccções materno-fetais são responsáveis por 1 a 8% dos casos de HFNI (Machin, 1989). Uma série de doenças infecciosas são associadas com fetos hidrópicos. Entre as mais comuns estão a toxoplasmose, a sífilis, a infecção por citomegalovírus (CMV) e a parvovirose.

Existem vários mecanismos pelos quais os fetos infectados desenvolvem hidropisia. Há evidências que a infecção direta ao miocárdio leva a miocardite e falha cardíaca intra-uterina. Esta também pode ser secundária à severa anemia fetal. A diminuição da produção de células vermelhas pode resultar da destruição do fígado ou das células progenitoras da eritropoiese. A infecção fetal generalizada, pode levar a anóxia, dano endotelial celular e aumento da permeabilidade capilar. A perda do plasma através da membrana basal produz a hidropisia (Barron, 1995).

#### **# Parvovírus B19**

Esta é a infecção intra-útero mais associada com a HFNI. O parvovírus B19 é um DNA vírus cuja forma de transmissão mais comum dá-se através das secreções respiratórias. A infecção causada por este vírus pode resultar em várias síndromes clínicas, sendo a mais comum o eritema infeccioso, o qual acomete principalmente

crianças. Em adultos, ela é freqüentemente subclínica, entretanto, um quadro de artrite pode ser a única manifestação em mulheres jovens (Adzick, 1998).

Cerca de 50% das mulheres adultas são susceptíveis à esta infecção. A incidência de IgM positivo em mulheres gestantes é estimada em 5% e a transmissão placentária em 25%. O risco de efeitos adversos fetais é de 9 a 26%, sendo maior, quando a infecção ocorre antes das 20 semanas de gestação (Von Kaisenberg, 2001). Um grande estudo britânico obteve uma taxa de perda fetal de 17% antes das 20 semanas de gestação e 6% após as 20 semanas. O risco de morte fetal foi estimado em 9% (Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease, 1990). Já Rodis e colaboradores (1990), em um estudo prospectivo, obtiveram uma taxa geral de mortalidade fetal em gestações complicadas pelo parvovírus B19 de 5%. Em um estudo mais atual (Gratacós, 1995), foi evidenciado um índice de perda fetal mais baixo, de 1,9%. Além disso, os recém-nascidos foram acompanhados até 1 ano de vida, sem apresentar nenhuma anomalia congênita ou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Este estudo concluiu que mesmo a infecção por parvovírus B19 sendo relativamente comum na gravidez, um desfecho fetal desfavorável é uma rara complicação.

O vírus tem tropismo por células da medula óssea e somente se replica em células progenitoras do tecido hematopoiético. O feto tem um risco aumentado de ser infectado pois tem várias células em mitose. O achado mais proeminente é a anemia, secundária a uma profunda aplasia das células vermelhas. Isto ocorre porque o parvovírus infecta as células eritrocitárias, causando subsequente lise das mesmas (Barron, 1995). Durante o primeiro trimestre, estes fetos podem apresentar aumento da translucência nugal, miocardite e restrição de crescimento intra-uterino. A infecção no segundo trimestre pode ocasionar derrame pleural, ascite, cardiomegalia, hidropisia e peritonite meconial. No terceiro trimestre, pode haver uma falha na produção da medula óssea, com alguns períodos de aplasia (Von Kaisenberg, 2001). Também já houve descrição de necrose miocárdica por infecção direta do parvovírus B19 ao

músculo cardíaco (Lambot, 1999). Em um estudo realizado em 2001, constatou-se que o parvovírus é uma causa comum de hidropisia antes das 24 semanas de gestação, onde de 10 casos, 7 foram diagnosticados neste período (Sohan, 2001). Em média, o diagnóstico é feito entre 20 e 24 semanas de gestação.

O diagnóstico de infecção fetal pelo parvovírus B19 é realizado pela detecção do DNA do vírus em amostras de líquido amniótico ou sangue fetal, através da amplificação molecular enzimática do DNA viral. Este teste é chamado de reação em cadeia da polimerase (PCR). É um teste rápido de ser realizado e de fácil aplicabilidade na prática clínica (Kovacs, 1992).

### **# Outras infecções**

O citomegalovírus também pode levar a HFNI, sendo a segunda infecção congênita mais associada a esta patologia. A infecção tem um curso clínico variável, podendo levar a morte fetal, assim como à resolução espontânea da hidropisia. Muitos sobreviventes com a doença congênita grave podem sofrer de deficiências neurológicas, assim como desordens oftalmológicas e auditivas. O diagnóstico fetal também é realizado pelo PCR (Barron, 1995). Alguns casos também são diagnosticados pela detecção de IgM específico para CMV no sangue fetal coletado por cordocentese, entretanto, este não é o melhor método, porque os fetos somente passam a produzir anticorpos próprios a partir das 22 semanas (Beksaç, 2001). Neste caso, o diagnóstico geralmente é tardio.

A Toxoplasmose como infecção congênita, embora mais raramente, pode levar a HFNI. O diagnóstico também é realizado pela detecção do DNA viral no líquido amniótico, através do PCR.

A sífilis e a infecção pelo vírus do herpes tipo I, embora mais raramente vistas, também podem estar associadas a HFNI. Além disso, há descrição de um caso de hidropisia fetal, taquiarritmia e infecção intra-uterina por adenovírus, diagnosticado pelo PCR no líquido amniótico (Ranucci-Weiss, 1998).

#### 5.5.5 GEMELIDADE – TRANSFUSÃO FETO-FETAL

Outra causa de HFNI é a síndrome da transfusão feto-fetal (STFF). A STFF é uma doença que se manifesta em gestações gemelares monócóricas, onde ocorrem transfusões crônicas de um feto para outro, através de anastomoses vasculares placentárias. A incidência varia de 5 a 17% das gestações gemelares (Bebbington, 1989; Brow, 1989). A HFNI pode ocorrer tanto no feto doador, como no receptor. A anemia é sugerida como a causa da hidropisia no feto doador e o aumento do volume corporal, pode explicar a hidropisia no feto receptor. A mortalidade ainda permanece alta, entre 40 e 70% dos casos. (Bebbington, 1989; Brow, 1989).

#### 5.5.6 CAUSAS PULMONARES

Hidrotórax congênito, tanto unilateral como bilateral, pode existir isolado ou em combinação com anormalidades genéticas, defeitos congênitos ou massas císticas pulmonares. Estes fetos apresentam uma chance grande de morte após o nascimento. Esta ocorre por falha respiratória, seja por compressão pulmonar pelo derrame, seja por hipoplasia pulmonar devido a compressão intra-torácica crônica. Então, o efeito sobre o desenvolvimento pulmonar depende do período gestacional no qual esta patologia ocorre, pois a taxa de sobrevivência é maior nos fetos que apresentam derrame pleural mais tardiamente (Norton, 1994).

A causa mais freqüente de HFNI entre as causas pulmonares é a malformação adenomatosa cística pulmonar. É uma rara malformação que ocorre durante a quinta e sexta semana de gestação, secundária a uma parada da maturação bronquiolar, associada com um super crescimento mesenquimal. Geralmente, não está vinculada a defeitos cardíacos ou cromossômicos. A hidropisia e o derrame pleural acontecem devido a compressão torácica exercida pela massa mediastinal obstruindo a veia cava,



ou pelo aumento da pressão intra-torácica dificultando o retorno venoso (Norton, 1994).

Outras condições são associadas com HFNI como teratomas mediastinais, linfangiectasias pulmonares, seqüestro pulmonar extra-lobar e hérnia diafragmática. Todas estas patologias causam hidropisia provavelmente por obstrução do retorno venoso (Norton, 1994).

#### 5.5.7 CAUSAS GASTROINTESTINAIS

Poucas anormalidades do trato gastrointestinal têm sido associadas com a HFNI. Dentre elas, podemos citar: hérnia diafragmática, volvo do intestino delgado, obstruções gastrointestinais, atresia jejunal ou duodenal e má-rotação intestinal. Com exceção da hérnia diafragmática, muitas destas condições cursam somente com ascite fetal e tem uma taxa de sobrevivência de 50% (Norton, 1994).

A agenesia do ducto venoso também foi descrita como uma causa rara de HFNI (Hoppen, 2000). O ducto venoso situa-se no fígado e faz uma importante conexão entre a veia umbilical e o coração. Os mecanismos que levam à hidropisia neste caso ainda não estão bem estabelecidos, nem mesmo o prognóstico destes fetos.

#### 5.5.8 CAUSAS RENAIIS

As causas renais que podem levar à HFNI podem ser de origem tumoral ou funcional. Entre elas podemos citar: disgenesias renais, rins policísticos, obstruções urinárias, trombose da veia cava ou das veias renais e a síndrome nefrótica congênita. Esta última é uma desordem autossômica recessiva que ocasiona uma importante hipoproteinemia fetal (Isfer, 1996).

### 5.5.9 CAUSAS TUMORAIS

Certos tumores podem estar associados à HFNI, entre eles, os teratomas. Estes são tumores compostos de tecidos derivados de células germinativas e ocorrem com maior frequência, em região pré-sacral, pré-coccígea e cervical. A HFNI está presente em 30 a 35% dos teratomas. A hidropisia ocorre presumivelmente através da falha cardíaca secundária a inabilidade do coração em perfundir o feto, a placenta e a massa tumoral. O prognóstico fetal é pobre nos casos de teratomas associados a hidropisia (Kuhlmann, 1987).

Embora mais raramente, outros tumores são associados com HFNI. Podemos citar entre eles: neuroblastomas congênitos, tumores vasculares, malformações arteriovenosas, hemangiomas e por último, a esclerose tuberosa (Norton, 1994).

### 5.5.10 CAUSAS IDIOPÁTICAS

Apesar dos avanços na área da Medicina Fetal, ainda se observa um grande número de pacientes com HFNI sem causa aparente, mesmo após ter sido realizada toda a investigação de rotina. Estes são chamados de idiopáticos e sua incidência varia de 30 a 65% dos casos em várias séries estudadas (Hutchinson, 1982; Watson e Campbell; 1986; Machin, 1989). Em dois estudos mais atuais (Heinonen, 2000; Sohan, 2001), evidenciou-se uma taxa de casos idiopáticos menor, de 5,2% e 18%, respectivamente.

## 5.6 INVESTIGAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE

Diante da multiplicidade de etiologias possíveis, torna-se razoável organizar a investigação diagnóstica em várias etapas:

- # Propedêutica inicial
  - Anamnese e exame físico
  - Ultra-sonografia obstétrica morfológica
  - Ecocardiografia fetal
  - Dopplervelocimetria fetal
  
- # Exames maternos
  - Teste de Kleihaüer-Betke
  - Eletroforese de hemoglobina
  - Pesquisa de defeitos enzimáticos
  - Glicemia ou teste de tolerância à glicose
  - Estudo das sorologias infecciosas: toxoplasmose, sífilis, rubéola, CMV, parvovírus B19, herpes simples, HIV.
  - Perfil hepático e hemograma
  - Uréia e creatinina
  
- # Amniocentese
  - Cariótipo fetal
  - Pesquisa de infecções no líquido amniótico: toxoplasmose, rubéola, parvovírus B19, CMV, herpes simples, adenovírus e coxsackie.
  - Pesquisa de erros inatos do metabolismo
  
- # Amostra de sangue fetal
  - Cariótipo rápido
  - Testes metabólicos

- Eletroforese da hemoglobina
- Infecção com pesquisa de IgM específico e culturais
- Hematócrito e hemoglobina: pesquisa de anemia

## 5.7 A IMPORTÂNCIA DO CARIÓTIPO

Técnicas invasivas e não-invasivas pré e pós-natais, combinadas com dados de necropsia, têm melhorado muito a acurácia no diagnóstico etiológico dos fetos hidróticos. A importância das doenças genéticas como causa da hidropisia fetal tem sido mais bem definida nos últimos anos. A categorização da hidropisia fetal como causa genética e não-genética é a base para o manejo anteparto e o aconselhamento para futuras gestações. Desordens geneticamente transmitidas associadas com hidropisia fetal incluem desordens cromossômicas, hemoglobinopatias, displasias esqueléticas, doenças metabólicas, entre outras mais raras (Janiaux, 1998). ( Tabela 2)

As anormalidades cromossômicas são observadas em 15,7% das causas genéticas reportadas após 1982, comparadas com 3,3% descritas antes de 1982. Isto deve-se ao fato de que a realização do cariótipo tornou-se uma rotina básica na investigação destes fetos hidróticos (Janiaux, 1998).

As síndromes de Down e Turner são as desordens cromossômicas mais relatadas nos fetos hidróticos. Trissomia 18, trissomia 13 e trissomia 16 também são comumente vistas. São raros os outros casos de rearranjos cromossômicos como mosaicismos, translocações, deleções e inversões pericêntricas. O achado de anormalidades cromossômicas é maior entre 11 e 17 semanas de gestação, sugerindo que o edema generalizado fetal precoce tem um alto valor preditivo positivo como marcador de cromossomopatias (Janiaux, 1997).

Em um estudo realizado por Van Maldergem e colaboradores (1992), dos 65 hidróticos revisados, 24 (30%) eram secundários a causas genéticas e destes, 18 apresentaram anormalidades cromossômicas. Já Machin (1989), na sua extensa revisão onde objetivou um enfoque etiológico da hidropisia fetal, encontrou uma frequência geral de 10% de anormalidades cromossômicas, consagrando o cariótipo na rotina de investigação pré e pós-natal.

Em um estudo realizado na Turquia (Recep, 2001), evidenciou-se que quanto mais cedo o diagnóstico de HFNI, maior a incidência de aneuploidias e maior o risco de perdas fetais espontâneas. Neste estudo, foram acompanhados 30 hidróticos diagnosticados no primeiro trimestre. Anormalidades cromossômicas foram diagnosticadas em 47,3% dos casos analisados e o higroma cístico foi detectado em 73,3% dos casos. Todos os fetos com cariótipo alterado tinham higroma cístico. A alteração cromossômica mais encontrada foi a síndrome de Turner (26%), seguida pela síndrome de Down (2%) e trissomia do cromossomo 18 (2%). Todas as gestações evoluíram para aborto, morte fetal ou interrupção da gestação.

Santolaya e colaboradores (1992), estudaram 66 hidróticos de etiologia não-imune. Dos 42 casos que realizaram cariótipo, 14 deles (34%) eram anormais, diagnosticados precocemente na gestação, em média, com 23 semanas. Entre eles, houveram 7 casos de síndrome de Turner, 5 casos de síndrome de Down, 1 caso de trissomia do 18 e 1 caso de translocação. A maioria dos casos com cariótipo anormal, era associada com higroma cístico (10 de 14 casos), seguida por defeitos cardíacos (3 de 14 casos) e múltiplas malformações (1 de 14 casos). Se a primeira avaliação ultrassonográfica é realizada tardiamente na gestação, alguns fetos com hidropisia e higroma cístico já terão evoluído para aborto espontâneo. Isto explica porque em algumas séries de prematuros hidróticos (32 semanas em média), é demonstrada uma baixa incidência de higroma cístico, enquanto que em fetos hidróticos analisados pós-morte, esta incidência é bem mais representativa.

Com relação ao risco de recorrência da HFNI, muitos estudos reforçam a importância do diagnóstico pré-natal de alterações genéticas e cromossômicas. Em um estudo realizado por Watson e Campbell (1986), em 38 casos acompanhados, houve uma taxa de recorrência de hidropisia fetal de 10%. Os autores discutem a dificuldade na investigação fetal e materna na HFNI, onde a taxa de diagnóstico pré-natal foi de apenas 50%. Mesmo após a investigação pós-natal, a taxa de casos idiopáticos ainda se manteve alta, em 28,9%. Em 19 fetos que realizaram o cariótipo, 9

estavam alterados. A alteração cromossômica mais comum foi a síndrome de Turner (4 casos).

Em um estudo finlandês (Heinonen, 2000), foi enfatizado o diagnóstico pré-natal da HFNI no segundo trimestre de gestação. Foram acompanhados 58 casos, com uma taxa de 1 hidrópico em 1700 gestações. Não houve nenhum paciente com hidropisia recorrente e a etiologia foi diagnosticada em 95% dos casos. Mesmo na metade da gestação, a taxa de cariótipos alterados foi muito alta, de 44,8%, ou seja, 32 casos com cariótipo normal e 26 com cariótipo alterado. Foram achados 14 casos com trissomia, 11 com síndrome de Turner e 1 caso com mosaïcismo. A média de idade materna nas trissomias foi de 34 anos (20 a 44 anos).

O exato início da hidropisia não é bem esclarecido em algumas condições como nas cromossomopatias, tendendo a ocorrer mais precocemente na gestação em comparação a outras causas. Em particular, anormalidades cromossômicas são pouco diagnosticadas após as 20 semanas de gestação, menos de 20%, pois a maioria dos fetos já evoluiu para morte espontânea intra-uterina ou interrupção da gestação (McCoy, 1995).

Sohan e colaboradores (2001), acompanharam 87 casos de hidropisia fetal, onde 87% eram de etiologia não-imune. A causa da hidropisia foi determinada em 82% dos casos, sendo a anormalidade cromossômica a mais comum. Esta ocorreu em 23 casos (26%) e nove destes, tiveram 45,X0 (síndrome de Turner) como resultado cariotípico. A etiologia foi diferente, usando-se um ponto de corte de 24 semanas. Dos 51 casos antes das 24 semanas, 23 (45%) apresentaram anormalidades cromossômicas e destes, apenas um paciente sobreviveu. Excluindo-se as alterações cromossômicas, não houve diferença significativa na taxa de mortalidade dos hidróticos antes e depois de 24 semanas.

A biópsia de vilosidades coriônicas deve ser o método de escolha para a investigação cromossômica nos fetos hidróticos diagnosticados antes das 15 semanas. Entretanto, no Brasil, muitos fetos somente são diagnosticados após este

período, onde o método amplamente utilizado para investigação genética, bioquímica e metabólica é a amniocentese.



## 5.8 AMNIOCENTESE

A Amniocentese é o procedimento invasivo mais antigo no diagnóstico pré-natal, sendo usada há mais de cem anos. Foi inicialmente utilizada no tratamento do polidrâmnio. Como procedimento diagnóstico, a amniocentese ganhou popularidade em 1952, no manejo das gestações complicadas pela isoimunização Rh (Bevis, 1952). Liley (1961) foi a primeira a demonstrar a sua utilidade, na avaliação do grau de comprometimento fetal, em pacientes sensibilizadas pelo fator Rh, através da determinação da quantidade de bilirrubina no líquido amniótico.

No campo da citogenética humana, a amniocentese apareceu em 1966, quando Steele e Breg (1966) demonstraram o sucesso na determinação do cariótipo em cultura de células de líquido amniótico. No ano seguinte, foi identificada a primeira anormalidade cromossômica pré-natal e a trissomia do cromossomo 21 foi inicialmente diagnosticada em 1968 por Valenti (1968). Atualmente, o estudo do cariótipo fetal consiste na principal indicação de amniocentese.

A amniocentese genética tradicional é usualmente realizada entre a 16<sup>a</sup> e 18<sup>a</sup> semanas, embora possa ser indicada em qualquer época da gestação após a 16<sup>a</sup> semana. Prefere-se este período gestacional por uma série de fatores: a quantidade de líquido amniótico que se retira nesta fase é 10% do volume de líquido existente na bolsa, não havendo prejuízos fetais; existe maior número de células fetais descamadas no líquido nesta idade gestacional; e as diversas séries estudadas mostram um índice de perdas fetais relacionadas ao procedimento menor, durante este período (Finegan, 1984).

Em relação a técnica da amniocentese, um exame ultra-sonográfico minucioso é imperativo antes do procedimento, avaliando-se a vitalidade fetal, idade gestacional, número de fetos, localização da placenta, quantidade de líquido amniótico e a presença de anormalidades que possam dificultar sua realização como miomas ou útero retrovertido. A paciente é colocada em decúbito dorsal e realizada antisepsia

rigorosa no abdome. O transdutor é protegido com um longo saco plástico esterilizado, utilizando-se como veículo sobre o abdome, gel ou vaselina estéril. O local de inserção da agulha é selecionado, tentando-se evitar a placenta, porém, se a punção transplacentária é necessária, dá-se preferência a sua porção mais delgada. Após escolhido o local, coloca-se o dedo abaixo do transdutor, onde irá aparecer uma sombra acústica, mostrando o caminho que a agulha irá seguir. Em seguida, introduz-se a agulha ao lado do transdutor e a sua ponta aparecerá como um “eco brilhante” no monitor. Com a agulha dentro da cavidade uterina, o assistente retira o mandril, conecta a seringa e aspira a quantidade desejada para cada idade gestacional, sendo os primeiros 0,5 a 2,0 ml, em seringa separada, para diminuir a contaminação de células maternas no líquido, e o restante em uma ou duas seringas. Introduz-se o mandril, retira-se a agulha e controla-se o local da punção, procurando hematomas ou sangramentos (Papich, 1996).

## 5.9 TÉCNICA NA REALIZAÇÃO DO CARIÓTIPO

Uma variedade de tecidos humanos são usados para diagnóstico citogenético. A escolha do tecido depende do tipo de paciente (pré ou pós-natal), do propósito do diagnóstico e da indicação clínica. Nos casos de diagnóstico pré-natal, são usadas células fetais para a avaliação cromossômica. Os tecidos utilizados para este fim são células do líquido amniótico (amniócitos), vilosidades coriônicas, e linfócitos do sangue fetal, em ordem de preferência. Outros tecidos fetais, como placenta, pulmão e fígado são utilizados para avaliação citogenética quando ocorre morte fetal. Para avaliação neonatal, utiliza-se, mais comumente, sangue periférico (Babu, 1995).

O estudo dos cromossomos usando técnicas citogenéticas tradicionais requer células em divisão. Isto porque os cromossomos são individualmente distinguidos no microscópio somente durante a divisão celular e são preferencialmente analisados durante a metáfase. Cromossomos em metáfase podem ser obtidos em amostras que contenham células em divisão ou em amostras submetidas a cultura e induzidas quimicamente a se dividirem "in vitro". Amostras que contenham células em proliferação podem ser encontradas na medula óssea, linfonodos, tumores sólidos e vilosidades coriônicas. Sangue periférico, biópsia de tecidos e amostras de líquido amniótico são rotineiramente levados à cultura para a obtenção de células em divisão (Keagle, 1999).

As amostras de líquido amniótico, depois de coletadas, devem ser levadas ao laboratório em temperatura ambiente. Temperaturas extremas e longos transportes devem ser evitados. O fluido amniótico contém uma variedade de células oriundas da pele fetal, do trato urinário e gastrointestinal fetal, e do âmnio. Todas estas células são chamadas de amniócitos. Este conteúdo celular, depois de centrifugado para restabelecer as células viáveis, é colocado em um meio aquoso especial para a preservação celular. Logo após, este material é colocado sobre uma superfície de cultura para o crescimento celular. Este meio de cultura deve obedecer a específicas

condições de temperatura, umidade e pH. Líquido amniótico requer longos períodos em cultura para o adequado crescimento celular, o qual deve ser monitorizado periodicamente até o número necessário de divisões celulares presentes, indicando que a cultura está pronta para a colheita de células. Após, as células em divisão são fixadas em lâminas, para que a análise microscópica dos cromossomos possa ser realizada. Inicialmente, ocorre a seleção de metáfases apropriadas para esta análise, iniciando-se o processo de avaliação da morfologia dos cromossomos, contagem e determinação sexual. Outras características também são avaliadas como as anormalidades cromossômicas e a qualidade das bandas. Assim que um número apropriado de células mitóticas seja examinado e analisado, uma amostra representativa é selecionada para a preparação definitiva do cariótipo e da sua tradicional fotografia (Keagle, 1999).

## 5.10 PROGNÓSTICO DA HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE

Apesar dos avanços no diagnóstico e na terapia fetal, a mortalidade perinatal reportada em muitas séries recentes (Heinonen, 2000; Swain, 1999) permanece alta, em torno de 82 a 93%, não diferindo da mortalidade citada em estudos de 1980.

As desordens cardiovasculares são responsáveis pelo melhor prognóstico entre as causas de HFNI, com uma taxa cumulativa de sobrevivência de 29% em algumas séries recentemente publicadas (Bukowski, 2000). Deve-se enfatizar que a maioria dos sobreviventes neste grupo possuía arritmia cardíaca, pois hidróticos com malformações cardíacas estruturais têm um prognóstico muito ruim. Existem somente alguns relatos de casos isolados que sobreviveram (Bukowski, 2000). Em muitas séries (Leite, 1994; Kleinman, 1985; Wladimiroff, 1985), a taquicardia supraventricular tem sido eficientemente tratada no pré-natal, com terapia anti-arrítmica materna, o que melhora o prognóstico perinatal.

A infecção por parvovírus B19 é outra causa de HFNI potencialmente tratável e com um prognóstico melhor quando comparada às demais etiologias. Foram analisados e comparados cerca de 27 estudos com o objetivo de avaliar a taxa de sobrevivência fetal após manejo conservador versus transfusão intra-uterina. No grupo que realizou transfusão intra-uterina, havia 705 casos e a taxa de sobrevivência foi de 82%. No grupo do manejo conservador, dos 731 casos, 55% sobreviveram (Von Kainsenberg, 2001). Também existem relatos de resolução espontânea da hidropisia fetal secundária à infecção por parvovírus (Pryde, 1992).

Em relação às cromossomopatias como causa da HFNI, o prognóstico é muito reservado, sendo que a taxa de sobrevivência em algumas séries é de 2% (Bukowski, 2000). Não existe terapia efetiva nestes casos, e devido ao desfecho fetal desfavorável, independentemente de qualquer tratamento, a necessidade do diagnóstico pré-natal é determinante para que não sejam tomadas medidas intervencionistas fetais ou maternas desnecessárias.

Vários estudos citados abaixo acompanharam séries de pacientes com HFNI, analisando intervenções fetais, desfechos fetais e principalmente, mortalidade perinatal.

Watson e Campbell (1986) estudaram 38 casos de HFNI, 13 fetos foram tratados intra-útero, basicamente com paracentese, toracocentese e digitálico. Destes, somente 5 nasceram vivos, 3 com arritmias cardíacas e uso de digitálico, 1 com ascite transitória que realizou paracentese e outro de causa idiopática que realizou toracocentese. A taxa geral de sobrevivência foi de 23,7%.

Heinonen e colaboradores (2000) acompanharam 58 hidróticos, somente 7 (12,1%) sobreviveram até o nascimento, mas tiveram uma taxa de mortalidade perinatal de 28,6% (2 pacientes). Três dos sobreviventes tiveram defeitos estruturais fetais e vários graus de disfunção. Os mecanismos os quais levaram à hidropisia foram obscuros em 2 sobreviventes. Mesmo a interrupção da gestação sendo um viés de seleção, a idade gestacional de início da hidropisia parece ser inversamente proporcional à mortalidade intra-uterina e neonatal. Em geral, os fetos com hidropisia transitória apresentam um melhor prognóstico neonatal e sobrevivem sem disfunções significativas ou consequências a longo prazo.

Sohan e colaboradores (2001) realizaram tratamento intra-uterino em 31 casos de hidróticos (39%). Drenagem tóraco-amniótica foi realizada em 10 dos 11 casos de hidrotórax e houveram 7 (63%) sobreviventes. Drogas anti-arrítmicas foram usadas em 6 casos de taquicardia supraventricular e 5, sobreviveram. Transfusão intra-uterina foi realizada em 6 hidróticos com parvovírus B19 e 5 sobreviveram. Um feto com talassemia recebeu 4 transfusões intra-uterinas e sobreviveu. Amniodrenagem foi realizada em 3 casos de transfusão feto-fetal onde ambos estavam hidróticos e ablação placentária com laser foi realizada em 1 feto. Apenas 2 destes fetos sobreviveram. A taxa geral de sobrevivência neste estudo foi de 33% (29 de 87 hidróticos).

Em um estudo retrospectivo (Swain, 1999), em 10 anos, diagnosticou-se 40 casos de HFNI, onde houveram 12 nascidos-vivos. Destes, somente 5 sobreviveram, sendo que 2 deles foram tratados no pré-natal por taquiarritmia, 2 casos considerados idiopáticos tiveram resolução espontânea da hidropisia e o quinto feto, infectado por parvovírus B19, sobreviveu após repetidas transfusões intra-uterinas.

Wafelman e colaboradores (1999) avaliaram os fatores prognósticos que contribuem na taxa de sobrevivência neonatal na HFNI. De 62 casos acompanhados, 43 casos nasceram vivos e destes, 23 sobreviveram (37% de taxa de sobrevivência). O tempo médio de internação hospitalar foi de 31 dias e o melhor desfecho neonatal ocorreu no grupo categorizado como malformações congênitas, entre elas, higroma cístico, quilotórax congênito e teratoma sacrococcígeo. A presença e a gravidade do derrame em cavidades serosas, principalmente o derrame pleural tem sido associado com um prognóstico ruim. O estudo concluiu que nas últimas duas décadas, a taxa de neomortos diminuiu consideravelmente quando comparado com trabalhos anteriores, refletindo a adoção de um manejo mais ativo nos fetos hidrópicos prematuros, incluindo terapia intra-uterina, maior taxa de cesárea para sofrimento fetal e ressuscitação neonatal mais agressiva.

Em contraste ao estudo citado acima, Wy e colaboradores (1999) acompanharam 49 nascidos vivos com hidropisia fetal e obtiveram uma taxa de mortalidade de 49%, com uma média de 15 dias de sobrevida. Nenhuma variável neonatal ou materna foi associada significativamente com aumento na sobrevida. Os resultados deste estudo sugerem que, mesmo com os avanços na assistência pré-natal e neonatal, não houve aumento na taxa de sobrevida na hidropisia fetal.

Em um estudo realizado em São Paulo, por Mascaretti e colaboradores (2003), foram acompanhados 21 nascidos-vivos com HFNI. A taxa de mortalidade neonatal foi de 52,4% e o tempo de sobrevida foi em média de 4,5 dias. Dos 21 casos, somente 2 eram portadores de cromossomopatia, ambos com trissomia do 21. Um deles morreu com 12 dias de vida e o outro, teve alta após 44 dias de internação hospitalar.

Em relação ainda aos fatores prognósticos associados ao desfecho da HFNI, Carlson e colaboradores (1996) não acharam significância estatística em quase todos os parâmetros estudados, entre eles, derrame pleural ou pericárdico, ascite, edema generalizado, anomalias associadas ou cariótipo anormal. O único indicador prognóstico de mortalidade fetal, com um valor preditivo de 100%, foi a medida do diâmetro biventricular na diástole durante a ecocardiografia fetal, pois todos os fetos que apresentaram um diâmetro aumentado, evoluíram ao óbito. Esta medida pode refletir o grau de falha cardíaca.

Quanto ao desenvolvimento a longo prazo dos sobreviventes da HFNI, existem poucas evidências na literatura. Um estudo realizado por Haverkamp e colaboradores (2000), concluiu que a maioria dos pacientes com HFNI que sobreviveram, tiveram um desenvolvimento neurológico e cognitivo normal. Dos 33 pacientes acompanhados, 2 tiveram retardo psicomotor grave, 1 teve cegueira e 2 tiveram disfunções neurológicas mínimas. Também foi evidenciado que os casos de hidropisia transitória intra-útero, como de etiologia linfática, por exemplo, são os que menos se associam com deficiências no desenvolvimento neuropsicomotor a longo prazo.



## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 884-889.
2. Allan LD, Crawford DC, Sheridan R, et al. Aetiology of non-immune hydrops: the value of echocardiography. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 223-225.
3. Apkon M. Pathophysiology of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995; 19: 437-446.
4. Babu A, Verma RS. Tissue culture techniques and chromosome preparation. In: Babu A, Verma RS. *Human chromosomes principles and techniques*. 2<sup>nd</sup> ed, International Edition, 1995; 6-25.
5. Ballantyne JW. *The diseases and deformities of the fetus*. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1892.
6. Barron SD; Pass RF. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995; 19(6): 493-501.
7. Bebbington MW, Wittmann BK. Fetal transfusion syndrome: antenatal factors predicting outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 913-915.
8. Beksaç MS, Saygan-Karamürsel B, Ustaçelebi S, et al. Prenatal diagnosis of intrauterine cytomegalovirus infection in a fetus with non-immune hydrops fetalis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 762-765.
9. Bevis DC. The antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. *Lancet* 1952; 1(8): 395-398.
10. Brow DL, Benson CB, Driscoll SG, et al. Twin-twin transfusion syndrome: sonographic findings. *Radiology* 1989; 170: 61-63.
11. Bruner JP, Fleischer AC, Jeanty P et al. Ultra-sonografia da hidropsia fetal não-imune. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Ultra-Sonografia em Obstetrícia e Ginecologia, Princípios e Prática*, 5 ed. Revinter, 2000; 565-581.
12. Bukowski R, Saade G. Hydrops fetalis. *Clinic Perinatol* 2000; 27(4): 1007-1031.

13. Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MT, Fritsch A, Magalhães JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC, Giugliani R. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2004; 24(8): 653-657.
14. Carlson D, Platt L, Medearis A, Horenstein J. Prognostic indicators of resolution of nonimmune hydrops fetalis and survival of the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 163: 1785-1787.
15. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: the relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150(3): 250-254.
16. Chen HY, Chow SN, Hsieh FJ, et al. Antenatal detection of hydrops fetalis by sonography: Hemoglobin Bart's as a major etiologic factor in Taiwan. *J Ecog Med Ultrasonogr* 1984; 5: 321.
17. Finegan JA. Amniotic fluid and midtrimester amniocentesis: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91(8): 745-750.
18. Forouzan I. Hydrops fetalis: recent advances. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52 (2): 130-138.
19. Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995; 171: 1360-1363.
20. Gudmundsson S, Hutha JC, Wood DC, et al. Venous doppler ultrasonography in fetus with nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 33-37.
21. Haverkamp F, Noeker M, Gerresheim G, Fahnenstich H. Good prognosis for psychomotor development in survivors with nonimmune hydrops fetalis. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107(2): 282-284.
22. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 15-18.

23. Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, et al. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(5): 442-445.
24. Holzgreve W, Holzgreve B, Curry CJR. Nonimmune hydrops fetalis: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1985; 9(2): 52-67.
25. Holzgreve W. The fetus with nonimmune hydrops. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, 2<sup>nd</sup> ed. *The Unborn Patient: Prenatal diagnosis and treatment*. Philadelphia: Saunders, 1991; 228-248.
26. Hoppen T, Hofstaetter C, Plath H, et al. Agenesis of the ductus venosus and its correlation to hydrops fetalis. *J Perinat Med* 2000; 28: 69-73.
27. Hutchinson AA, Drew H, Yu VH, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis: review of 61 cases. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 347-352.
28. Im SS, Rizos N, Jontsi P, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 566-569.
29. Isfer EV, Sanchez RC, Davoglio MV. Anasarca fetoplacentária não-imune. In: Isfer EV, Sanchez RC, Saito M. *Medicina Fetal*. Revinter, 1996; 597-618.
30. Jauniaux E, Kaminopetros P, Rodeck C. Hydrops fetalis. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck C, vol 4. *Fetus and Neonate: physiology and clinical applications*. Cambridge University Press, 1998; 207-230.
31. Jauniaux E, Van Maldergem L, De Munter C, Moscoso G, Gillerot Y. Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 568-572.
32. Jauniaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 1997; 17 (13): 1261-1268.
33. Keagle MB, Gersen SL. Basic laboratory procedures. In: Gersen SL, Keagle MB. *The principles of clinical cytogenetics*. Humana Press, 1999; 71-90.
34. Keeling JW, Gough J, Ilif P. The pathology of non-rhesus hydrops. *Diagnostic Hystopatholog* 1983; 6: 89-111.

35. Kleinman CS, Copel JA, Weinstein EM, et al. In utero diagnosis and treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Semin Perinatol* 1985; 9: 113-129.
36. Kovacs BW, Carlson DE, Shahbahrami B, Platt LD. Prenatal diagnosis of human parvovirus B19 in nonimmune hydrops fetalis by polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 461-467.
37. Kuhlmann RS, Warsof SL, Levy DL, et al. Fetal sacrococcygeal teratoma. *Fetal Therapy* 1987; 2: 95-100.
38. Lambot MA, Noel JC, Peny MO, et al. Fetal parvovirus B19 infection associated with myocardial necrosis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 389-390. ( Letters )
39. Larroche JCL. Anasarque foeto-placentaire hydrops sans imunization. *Med Hugg* 1982; 40: 2061-2073.
40. Leite HV, Cabral ACV, Mota CCC, Taveira MR. Taquicardia supraventricular fetal e hidropsia fetal não-imunitária. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63(2): 127-128.
41. Liang ST, Wong VCW, So WWK, et al. Homozygous alpha-thalassemia: clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 680-684.
42. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 1359-1370.
43. Lockwood C, Irons M, Troiani J, et al. The prenatal sonographic diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome: a heritable cause of recurrent abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 474-476.
44. MacAfee CAJ, Fortune DW, Beischer NA. Non-immunological hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 226-237.
45. Machin GA. Hydrops Revisited: Literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989; 34: 366-390.
46. Mahony BS, Filly RA, Callen PW, et al. Severe non-immune hydrops fetalis: sonographic evaluation. *Radiology* 1984; 151: 757-761.

47. Mascaretti RS, Falcão MC, Silva AM, et al. Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Rev Hosp Clín Med S Paulo* 2003; 58(3): 125-132.
48. Masson P, Rigot A, Cecile W. Hydrops fetalis and G-6-PD deficiency. *Arch Pediatr* 1995; 2(6): 541-544.
49. Mc Coy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks of gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 578-582.
50. Mulliez N, Moiro H, Gonzales M, Roume J, Migne G. Anasarque foeto-placentaire en dehors de l' isoimmunisation: physiopathogenie et epidemiologie. *Diagnostic et Prise en Charge des Affections Foetales III*. Vigot 1989.
51. Nakayama H, Kukita J, Hikino S, et al. Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non-immune hydrops fetalis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 24-28.
52. Norton ME. Nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1994; 18(4): 321-332.
53. Papich H, Magalhães JAA. Amniocentese. In: Isfer EV, Sanchez RC, Saito M. *Medicina Fetal*. Revinter, 1996; 389-394.
54. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, et al. Amniotic fluid volume assesment using the four-quadrant technique in the pregnancy between 36 and 42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 1987; 32(7): 540-542.
55. Philippe E. *Pathologie foetoplacentaire*. Masson 1986; 250.
56. Pinsky WW, Rayburn WF, Evans MI. Pharmacologic therapy for fetal arrhythmias. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(2): 304-309.
57. Potter E. Universal edema of the fetus unassociates with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol* 1943; 46: 130-134.
58. Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G, et al. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 859-861.

59. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. Prospective study of human parvovirus ( B19 ) infection in pregnancy. *Br Med J* 1990; 300: 1166-1170.
60. Ranucci-Weiss D, Uerpaiojkit B, Bowles N, et al. Intrauterine adenoviral infection associated with fetal non-immune hydrops. *Prenat Diagn* 1998; 18(2): 182-185.
61. Ravindranath Y, Paglia DE, Warriar I, et al. Glucose phosphate isomerase deficiency as cause of hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; 316: 258-261.
62. Recep H. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obst Gyn* 2001; 28(3): 187-190.
63. Rodis JF, Quinn DL, Gary W, et al. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1168-1171.
64. Saltzman DH, Frigoletto FD, Harlow BL, et al. Sonographic evaluation of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1989; 74(1): 106-111.
65. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, et al. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992; 79(2): 256-259.
66. Schmid KG, Ulmer HE, Silverman NH, et al. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: A multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1360-1366.
67. Senra CN, Cabral ACV, Roquette ALB. Hidropsia fetal não imunitária: proposta de um roteiro para esclarecimento etiológico. *Rev Bras Ginec Obstet* 1997; 19(4): 255-258.
68. Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, et al. First trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 216-226.
69. Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, et al. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestacional age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(8): 726-730.

70. Spearritt DJ, Tannenberg AEG, Payton DJ. Lethal multiple pterygium syndrome: report of a case with neurological anomalies. *Am J Med Genet* 1993; 47: 45-49.
71. Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1966; 1(7434): 383-385.
72. Swain S, Cameron AD, McNay MB, et al. Prenatal diagnosis and management of nonimmune hydrops fetalis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39(3): 285-290.
73. Turkel SB. Conditions associated with non immune hydrops fetalis. *Clin Perinatol* 1982; 9(3): 613-625.
74. Valenti C, Shutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's Syndrome. *Lancet* 1968; 2(7561): 220.
75. Van Maldergem L, Jauniaux E, Fourneau C, et al. Genetic causes of hydrops fetalis. *Pediatrics* 1992; 89(1): 81-6.
76. Von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 280-288.
77. Wafelman LS, Pollock BH, Kreutzer J, et al. Nonimmune hydrops fetalis: fetal and neonatal outcome during 1983-1992. *Biol Neonate* 1999; 75: 73-81.
78. Watson J, Campbell S. Antenatal evaluation and management in nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1986; 67(4): 589-592.
79. Wladimiroff JW, Stewart PA. Fetal therapy: Treatment of fetal cardiac arrhythmias. *Br J Hosp Med* 1985; 34: 134-140.
80. Wy CAW, Sajous CH, Loberiza F, Weiss MG. Outcome of infants with a diagnosis of hydrops fetalis in the 1990s. *Am J Perinatol* 1999; 16(10): 561-567.
81. Young N, Brown KE. Mechanisms of disease: Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350 (6): 586-597.



## 7. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

# PRINCIPAL: avaliar a mortalidade fetal e neonatal entre fetos com hidropisia fetal não-imune, comparando os casos com e sem cromossomopatia.

# SECUNDÁRIOS:

- Descrever os principais achados ultra-sonográficos em fetos com HFNI, comparando os casos com e sem cromossomopatia;
- Avaliar as taxas de malformações cardíacas entre hidróticos com e sem cromossomopatia;
- Descrever as causas de HFNI na amostra em estudo.

## 8. ARTIGO EM INGLÊS

**Nonimmune hydrops fetalis: effect of the presence of chromosomopathy on fetal  
and neonatal mortality**

Authors:

Fritsch A, Sanseverino MTV, Faermann R, Kessler RG, Barrios PMM, Burin MG, Dias  
RSP, Magalhães JAA

Performing site:

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondence address:

Alessandra Fritsch  
Avenida Padre Cacique 230/201 BI 3  
90810-240 Porto Alegre RS  
Brazil  
E-mail: [alessandrafritsch@terra.com.br](mailto:alessandrafritsch@terra.com.br)  
Phone: (51) 99114308

## Abstract

Chromosomal disorders represent a determining factor in fetal and neonatal mortality in nonimmune hydrops fetalis (NIHF). The prognosis seems to be worse when there is an associated chromosomal disorders. The objective of the present study is to assess fetal and neonatal mortality among fetuses with NIHF, comparing cases with and without chromosomal disorders.

A study performed by colleagues between January 1992 and December 2003 identified pregnant women diagnosed with NIHF and referred to the Department of Fetal Medicine at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The performance of an investigational protocol was offered to all patients: morphologic ultrasound scan, amniocentesis (cytogenetics, infection and inborn errors of metabolism), fetal echocardiography and necropsy in cases of fetal or neonatal death.

Forty-three cases were studied. Patients were divided into 2 groups: 29 patients (67.4%) without chromosomal disorders and 14 patients (32.6%) with chromosomal disorders. When compared the groups, fetal mortality was significantly higher in the with chromosomal disorders group. Of the 29 hydropic children without chromosomal disorders, there were 13 intrauterine deaths (44.8%). Out of the 14 hydropic children with chromosomal disorders, there were 13 intrauterine deaths (92.9%) ( $p=0.003$ ). In relation to neonatal mortality, out of the 16 hydropic liveborn infants without chromosomal disorders, 12 (75%) died in the neonatal period. There was only 1 hydropic liveborn infant with chromosomal disorders. This child died within the neonatal period.

We conclude that fetuses with both NIHF and chromosomal disorders have a higher risk of intrauterine death than fetuses with NIHF but without associate chromosomal disorders. This points out the importance of conducting a thorough investigation on these fetuses to reach an early diagnosis and define the prognosis of such a pregnancy.

Key words: ultrasound, nonimmune hydrops fetalis, chromosomal disorders, fetal mortality, neonatal mortality.

## Introduction

Nonimmune hydrops fetalis (NIHF) was first described as a pathological entity in 1943. In that year, Potter (1) described 17 cases where the pregnancy was characterized by a polyhydramnios, hydropic placenta and a fetus presenting generalized edema in subcutaneous tissue, associated with effusions in serous cavities. The author recognized that these were not specific entities, but rather clinical-pathological fetal manifestations, secondary to several etiologies.

NIHF is usually defined as a state where the fetus presents subcutaneous fluid infiltration, frequently associated with serous effusions (pleural, peritoneal or pericardial) (2). The importance and location of such effusions are variable according to the etiology, at the moment of ultrasound diagnosis or depending on the length of exposure to pathogenic factors. Other findings commonly associated with hydropic fetus include polyhydramnios, placental edema and alterations in umbilical vessels (2).

The estimate mean occurrence of NIHF is 1 case per 3000 liveborn neonates, with variances depending on authors and studied populations (3,4,5).

The etiology of NIHF is extremely variable, with hundreds of possibilities described in the literature. Pre and postnatal techniques, both invasive and noninvasive, combined with necropsy data have largely improved accuracy in etiologic diagnoses of hydropic fetuses. Among the most common causes are fetal cardiovascular, hematological, genetic and infectious pathologies and the feto-fetal transfusion syndrome in twin pregnancies. In many cases, no etiology is identified, and the cases are classified as "idiopathic" (2,6).

The importance of genetic diseases, particularly chromosomal disorders, as a cause of fetal hydrops has been more clearly defined during the past few years. The categorization of fetal hydrops as genetically and non-genetically caused serves as a basis for postpartum management and for counseling on future pregnancies. Currently, chromosomal disorders represent a determining factor for fetal prognosis.

Chromosomal abnormalities are responsible for 15.7% of the genetic causes reported after 1982, compared with 3.3% before 1982 (7). This can be explained by the fact that karyotype determination has become a routine procedure in the investigation of hydropic fetuses.

Turner and Down syndromes are the most commonly reported chromosomal disorders in hydropic fetuses. Trisomies 18, 13 and 16 are also commonly seen. Other types of chromosomal abnormalities, such as mosaicisms, trisomies, deletions and pericentric inversions, are rare (8).

Chorionic villus sampling should be the method of choice for chromosomal investigation in hydropic fetuses diagnosed before 15 weeks. However, in Brazil, many fetuses are only diagnosed after this period, where amniocentesis is the most widely method used for genetic, biochemical and metabolic investigation,.

Despite the advances in fetal diagnosis and therapy, the perinatal mortality rate reported in many current studies remains high, around 82 to 93% (9,10). Fetal mortality occurs in approximately 50% of the cases. Both fetal and neonatal mortality depend on the etiology of NIHF, with a seemingly poorer prognosis occurring when there is associated chromosomal disorders. However, the majority of international studies do not assess the real rate of fetal and neonatal mortality in hydropic fetuses with chromosomal disorders, since these pregnancies are electively interrupted.

The main objective of the present study was to assess fetal and neonatal mortality among fetuses with NIHF, comparing cases with and without chromosomal disorders.

The secondary objectives were: to describe the main ultrasound findings, comparing cases with and without chromosomal disorders; to assess the rate of cardiac malformations among hydropic infants with and without chromosomal disorders and to describe the causes of NIHF in the studied sample.



## Patients and Methods

A study performed between January 1992 and December 2003 of pregnant women with living fetuses and single pregnancies at the Department of Fetal Medicine at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) identified nonimmune etiology by to ultrasound evidence of fetal hydrops and negative indirect Coombs' tests. Between January 1992 and December 2001, data were collected from medical records, and between January 2002 and December 2003, patients were prospectively included.

The diagnostic criteria used to define NIHF were the presence of fetal subcutaneous edema (above or equal to 5 mm) and/or effusion in at least one serous cavity. All patients in the study underwent morphological obstetric ultrasound in order to confirm the findings. The same observer performed all ultrasound examinations.

The choice of amniocentesis to collect material was offered to all patients diagnosed with NIHF. Search for cytogenetic (karyotype), infectious (parvovirus B19, toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, adenovirus, coxsackie and herpes simplex) and metabolic (inborn errors) causes was carried out, after a clarification being offered and informed consent term was signed and explained (attached). Chorionic villus sampling or cordocentesis were performed as well, in accordance with the clinical indication. The investigation for parvovirus B19 and inborn errors of metabolism in the amniotic fluid were performed only after 1998. Patients underwent fetal echocardiography after 18 weeks of pregnancy.

All cases were followed at the high-risk prenatal care in the Division of Fetal Medicine at HCPA. Pregnant women were advised to come to the hospital in event of labor or other intercurrents. In cases with fetal or neonatal death, a necropsy was suggested.

All fetuses or newborns with NIHF that did not have a karyotype determination were excluded.

The following variables were studied: gestational age at diagnosis, gestational age at birth, birth weight, diagnosis of cardiac malformations, etiology of NIHF, mode of delivery, number of ultrasound alterations, fetal and neonatal mortality.

Data were inserted in an Excel database and were subsequently analyzed by SPSS software. The Student's t test was used for continuous variables and Fisher's exact test was used for categorical variables. The significance level was settled at 5% ( $p < 0.05$ ).

The Research and Health Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved this study.

## Results

From January 1992 to December 2003, 51 pregnant women and 53 fetuses with NIHF were referred, with one woman presenting 3 hydropic fetuses. We excluded 10 cases where a karyotype result was not obtained, totaling a sample of 43 cases.

According to the karyotype result, patients were divided into 2 groups: 29 patients (67.4%) without chromosomal disorders and 14 patients (32.6%) with chromosomal disorders. Among the chromosomal alterations, Turner syndrome and chromosome 18 trisomy were the most common diseases, followed by Down syndrome, chromosome 13 trisomy and 1 case of partial chromosome 16 trisomy with unbalanced translocation from chromosome 9 to 16. (Table 1)

The characteristics of the population under study are summarized in Table 2. Mean maternal age in the without chromosomal disorders group was 26.8 years, in the with chromosomal disorders group it was 31.1 years. Mean gestational age (GA) at diagnosis was significantly different between the groups (22.1 and 16.9 weeks); that is, cases with chromosomal disorders were diagnosed earlier during pregnancy. There was no significant difference between the groups in relation to family history of fetal malformation, consanguinity, use of medication or drugs by the pregnant women and presence of maternal diseases.

An investigation of intrauterine infections was performed in 16 cases (55.2%) in the without chromosomal disorders group and in 8 cases (57.1%) in the with chromosomal disorders group. There were 4 cases (13.8%) with positive intrauterine infection results in the without chromosomal disorders group and none in the other group. All positive cases had parvovirus B19 as an etiological agent. An investigation for inborn errors of metabolism was performed in 8 patients (27%) in the without chromosomal disorders group and in 7 patients (50%) in the with chromosomal disorders group, and 2 results were altered in the without chromosomal disorders group: Mucopolidosis II and Sialidosis.

In relation to the mode of delivery, in the without chromosomal disorders group, 13 patients (44.8%) had vaginal delivery and 16 patients (55.2%) had cesarean delivery. In the with chromosomal disorders group, 10 patients (71.4%) had vaginal delivery, 2 patients (14.3%) had cesarean delivery and 2 patients (14.3%) underwent uterine curettage.

Fetal mortality was significantly higher in chromosomal disorders group. Of the 29 hydropic fetuses without chromosomal disorders, there were 13 (44.8%) intrauterine deaths. Of the 14 hydropic fetuses with chromosomal disorders, 13 (92.9%) died intrauterinely. When assessing the results, hydropic fetuses with chromosomal disorders have a 16 times higher (OR=16) probability of spontaneous intrauterine death than hydropic fetuses without chromosomal disorders, with 95% CI of 1.842 to 138.961. (Table 3)

In relation to neonatal mortality, of the 16 liveborn infants without chromosomal disorders, 12 (75%) died during the neonatal period. The median survival was one and a half days. Mean GA at birth for liveborn infants without chromosomal disorders was 33 weeks and mean birth weight was 2326 grams. There was only 1 liveborn hydropic infant with chromosomal disorders (chromosome 16 trisomy and unbalanced translocation from 9 to 16), who was born with a GA of 38 weeks weighing 2305 grams. This child died within the neonatal period.

When analyzing the general mortality for NIHF, of the 29 cases without chromosomal disorders, 25 (86.2%) died and only 4 (13.7%) survived. The etiologies of NIHF in the surviving children were as follows: 2 cases of infection by parvovirus B19, 1 case of posterior urethral valve and 1 case with unknown cause where the complete investigation protocol was not performed. Of the 14 cases with altered karyotype, all died with no survivors.

Of the 25 patients who were stillborn or who died in the neonatal period in the without chromosomal disorders group, necropsy was performed in 14 cases (56%). In

the with chromosomal disorders group, necropsy was performed in 6 (42.9%) of the 14 patients who were stillborn or died during the neonatal period.

The main ultrasound fetal findings related to NIHF are presented in Table 4. The most common findings in both groups were: scalp edema, subcutaneous edema, ascites, pleural effusion, cystic hygroma, hydropic placenta and pericardial effusion. In relation to the average of ultrasound findings, in the without chromosomal disorders group, each case had 5 findings on average, while in the with chromosomal disorders group, the average was 4.

In relation to fetal echocardiographic findings (Table 5), in the without chromosomal disorders group, 21 patients (72.4%) underwent the test and of these, 8 (38.1%) were altered. We can mention among them: 1 case of pulmonary artery dilation with aortic compression, 3 cases of atrioventricular septal defect (AVSD), 1 case of pulmonary artery atresia and hypoplasia of the right ventricle (RV) and 2 cases with Ebstein's anomaly. In the with chromosomal disorders group, 5 patients (35.7%) underwent echocardiography and 4 scans (80%) were altered. In this group we found: coarctation of the aorta associated with trisomy 13; extensive pericardial effusion associated with Turner syndrome; Ebstein anomaly associated with Down syndrome and interventricular communication (IVC) associated with partial chromosome 16 trisomy with unbalanced translocation from chromosome 9 to 16.

The NIHF etiology was defined and separated by categories (Table 6). It is important to point out that in some cases there was more than one cause explaining fetal hydrops, with the main finding being considered for categorizing the etiology. Additionally, some patients who presented several fetal alterations suggesting NIHF were classified as polymalformations. Those cases without definite diagnoses were categorized as "unknown etiology," since in many of those cases the complete investigation indicated for fetuses with NIHF was not possible.

Table 1. KARYOTYPE RESULTS IN THE 43 CASES OF NONIMMUNE  
HYDROPS FETALIS

Normal	29	67.4 %
Turner	4	9.3 %
Trisomy 18	4	9.3 %
Down	3	7.0 %
Trisomy 13	2	4.7 %
46 XX t (9;16) (q 34; p12)	1	2.3 %
Total	43	100 %

Table 2. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE OF STUDY

	Normal karyotype (n=29)	Abnormal karyotype (n=14)	p <sup>#</sup>
Mean maternal age	26.8	31.1	0.091
Number of primigest patients	10	4	1.0
Mean GA at diagnosis (weeks)	22.1	16.9	0.003*
FH of fetal malformation	7	1	0.240
Use of medication	3	0	1.0
Use of drugs	4	2	1.0
Maternal diseases	1	0	1.0
Consanguinity	3	1	1.0

*FH: family history*

*# Student's t Test and Fischer's Exact Test*

*\* p < 0.05*

Table 3. INTRAUTERINE DEATH IN NORMAL AND ABNORMAL KARYOTYPE OF NONIMMUNE HYDROPS FETALIS

Fetal death	Normal karyotype	Abnormal karyotype	Total	p <sup>#</sup>
Yes	13	13	26	0.003*
No	16	1	17	
Total	29	14	43	

OR = 16 (95% CI - 1.842-138.961)

# Fischer's Exact Test

\* p < 0.05



Table 4. MAIN ULTRASOUND FINDINGS OBSERVED TO NONIMMUNE  
HYDROPS FETALIS CASES IN NORMAL AND ABNORMAL KARYOTYPE

Ultrasound findings	Normal karyotype	Abnormal karyotype	Total
Scalp edema	19	12	31
Subcutaneous edema	15	12	27
Ascites	19	15	24
Pleural effusion	14	4	18
Polyhydramnios	15	1	16
Cystic hygroma	8	6	14
Hydropic placenta	8	3	11
Pericardial effusion	6	2	8
Oligohydramnios	4	2	6
IUGR	5	1	6
Hydrocephalus	3	2	5
Thoracic hypoplasia	3	0	3
Club foot	3	0	3
Abdominal wall defect	0	3	3

Table 5. FETAL ECHOCARDIOGRAPHY RESULTS IN NORMAL AND ABNORMAL KARYOTYPE OF NONIMMUNE HYDROPS FETALIS

Echocardiography	Normal karyotype ( n=21 )	Abnormal karyotype ( n=5 )	p <sup>#</sup>
Normal	13	1	0.148
Altered	8	4	

*# Fischer's Exact Test*

Table 6. ETIOLOGIES OF CASES TO NONIMMUNE HYDROPS FETALIS CASES

Chromosomal Anomalies	14	32.6 %
# Turner Syndrome	4	
# Trisomy 18	4	
# Down Syndrome	3	
# Trisomy 13	2	
# Partial trisomy 16 with translocation 9/16	1	
Genic Syndromes	4	9.3 %
# Achondrogenesis type II	2	
# Lethal Multiple Pterygium	1	
# Autosomal Recessive Cystic Hygroma	1	
Inborn errors of metabolism	2	4.7 %
# Mucopolidosis II	1	
# Sialidosis	1	
Infectious	4	9.3 %
# Parvovirus B19	4	
Isolated Cardiac Malformation	3	7.0 %
# Atrioventricular Septal Defect (AVSD)	1	
# Ebstein Disease	1	
# Pulmonary artery atresia and Hypoplasia of RV	1	
Pulmonary	2	4.7 %
# Cystic Adenomatous Disease type I	1	
# Cystic Adenomatous Disease type II	1	
Urinary	1	2.3 %
# Posterior urethral valve	1	
Others	5	11.7 %
# Ductus Venous Agenesis	1	
# Diaphragmatic Hernia	1	
# Polymalformation	3	
Unknown	8	18.6 %

\* (n = 43 CASES)

\* Except for chromosomal anomalies, all other cases have normal karyotype.

## Discussion

The investigation of chromosomal disorders in NIHF is essential for determining the severity of the disease and its gestational prognosis. The earlier the diagnosis of NIHF is established, the higher the frequency of chromosomal disorders, since a significant number of such cases end up in premature, intrauterine death. Overall, the incidence of chromosomal disorders is higher between 11 and 17 weeks of pregnancy, suggesting that early generalized subcutaneous edema has a high predictive value for aneuploidy and is related to fetal anatomical defects in early pregnancy (11,12). In a study performed in 2001 (13), 30 hydropic fetuses diagnosed during the first trimester were followed up and chromosomal abnormalities were diagnosed in 47.3% of the analyzed cases. In the present study, the mean gestational age at diagnosis of NIHF in cases with chromosomal disorders was significantly lower (16 weeks) than in cases with normal karyotype (22 weeks).

The importance of chromosomal disorders in the genesis of NIHF is already well established. In a study conducted by Van Maldergem *et al* (14), it was shown that among the 65 hydropic cases reviewed, 24 (30%) were secondary to genetic causes and 18 (27,7%) presented chromosomal abnormalities. Santolaya *et al* (15), followed 66 hydropic cases of nonimmune etiology; out of the 42 cases whose karyotype was determined, 14 (34%) were abnormal and diagnosed early in pregnancy. In another study performed by Watson and Campbell (16), in 19 fetuses that had their karyotype determined, 9 were altered. According to the literature, of the 43 cases followed in our sample, 14 (32.6%) had chromosomal disorders. Among these, the most common diseases were Turner syndrome and chromosome 18 trisomy, followed by Down syndrome. In the literature, Turner syndrome is the most common chromosomal alteration in fetuses with NIHF ( 8,15,16,17).

In relation to the etiology of NIHF, the percentage of cardiac pathologies in the literature is approximately 25% (6). In our sample, its incidence was low, only 7%.

However, while evaluating all fetal echocardiographic findings, we can observe that 8 (30.8%) of the 26 cases that underwent the examination presented structural cardiac pathologies that could have contributed to the development of hydrops fetalis. There was no case of documented cardiac arrhythmia, although it is described as a major cause of NIHF (6,18,19). One study conducted in 2000 (9) followed a series of 58 nonimmune hydropic cases, with a 5.3% rate of isolated cardiac alterations, and no cases of fetal cardiac arrhythmia.

Infectious etiology was diagnosed in 4 cases of parvovirus B19. Our incidence (9%), was slightly higher than the one described in the literature, which ranges from 1 to 8% of cases (20). It is important to diagnose parvovirus infection during pregnancy, because it is one of the few causes of NIHF that can be managed intrauterine. It generally presents a better prognosis than other etiologies. In our study, two of the four hydropic fetuses that survived had hydrops secondary to infection by parvovirus B19.

It is interesting to point out that, with the inclusion of a specific protocol for detection of inborn errors of metabolism (IEM) in NIHF, two cases were identified in our series: Mucopolysaccharidosis II and Sialidosis. Though such pathologies are relatively rare causes of NIHF, they are particularly important due to the high risk of recurrence, with the majority of them presenting an autosomal recessive pattern with a risk of recurrence around 25% (21). Some authors (22,23,24) believe that many unexplained cases, regarded as "idiopathic," could be secondary to metabolic diseases. One study performed in our hospital (25) diagnosed 15% of IEM in a sample of 33 patients with NIHF. In relation to cases with unknown etiology (18.6%), we had a lower incidence than the literature, where rates range from 22 to 60% of cases (3,4,6). It is still difficult to completely investigate these hydropic fetuses, since many will die before the material can be collected or fundamental examinations such as fetal echocardiography performed. Overall, we saw a high incidence of cases with genetic etiology (approximately 50%), higher than the rates reported in the literature (6), which can be

explained by the fact that the Medical Genetics Service of the HCPA is a reference and diagnostic center for Latin America.

In the present study, 14 patients (32.5% of the sample) presented cystic hygroma as an echographic finding. Among cases with chromosomal disorders, 6 (42.8%) of them, presented this associated manifestation. Santolaya *et al* (15), made this association as well, with 10 of 14 cases with abnormal karyotype being associated with cystic hygroma. Recep (13) described a 73.3% incidence of cystic hygroma in his series and this finding was detected in all fetuses with altered karyotype. In addition to being very common in fetuses with Turner syndrome, the presence of cystic hygroma can explain or even be the cause of hydrops in fetuses with chromosomal disorders that do not have an associated cardiopathy.

Despite the advances in fetal diagnosis and therapy, the fetal and neonatal mortality caused by NIHF reported in many series remains high (9,10). Sohan *et al* (17) followed 51 cases of NIHF diagnosed before 24 weeks: 23 (45%) presented chromosomal abnormalities and among these, only 1 patient survived. Recep (13) showed that the earlier the diagnosis of NIHF, the higher the incidence of aneuploidy and the risk of fetal mortality. In his study, all pregnancies with chromosomal disorders were aborted, stillborn or the pregnancy was interrupted. In the present study we also had a high rate of fetal and neonatal mortality among hydropic subjects. Among 43 cases, there were only 4 survivors, a rate of 90.7% for overall mortality. All 14 cases with chromosomal disorders died. It is interesting to stress that among those patients with chromosomal disorders, 13 died intrauterinely, in average at 22 weeks of pregnancy, evidencing that hydropic fetuses with chromosomal disorders have a significantly higher risk of fetal death than hydropic fetuses without chromosomal disorders. These data are relevant, since in the majority of international studies, hydropic fetuses with associated chromosomal abnormalities lead to elective interruption of the pregnancy, which prevents assessing the natural outcome of such cases.

Nonimmune hydrops fetalis remains a challenge to the obstetrician, with an unfavorable clinical outcome, high fetal and neonatal mortality, as well as limited knowledge and experience with the intrauterine treatment and prognosis of this disease. Those cases with associated chromosomal disorders die intrauterinely more frequently, and their diagnosis determines the degree of involvement of the medical staff in providing clarification for the family. Our data add to those found in the literature in an effort to quantify the importance of the effect of karyotypic alteration on fetal and neonatal mortality, which until now have been poorly assessed in an objective way. Even if they reach the end of the pregnancy more frequently, hydropic cases with normal karyotype still present a high neonatal mortality, which provides evidence as to the severity of the disease and the need to look for therapeutic alternatives. Proper pre and postnatal investigation can assist the obstetrician in managing a pregnancy with NIHF and counseling patients about the risks of recurrence and relevant prenatal care for future pregnancies. The referral of patients with NIHF to highly sophisticated attention centers seems to be the best approach at the moment. In these centers, follow-up by a multidisciplinary team composed of obstetrician, experienced ultrasound technician, geneticist, psychologist and neonatologist can lead to a better understanding of causes and the search for new diagnostic and therapeutic procedures.

## References

1. Potter, E. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol* 1943; 46: 130–134.
2. Bruner JP ; Fleischer AC; Jeanty P et al. Ultra-sonografia da hidropsia fetal não imune. In: Fleischer AC; Manning FA; Jeanty P; Romero R. *Ultra-Sonografia em Obstetrícia e Ginecologia, Princípios e Prática* , 5 ed. Revinter; 2000; 565-81.
3. Hutchinson AA, Drew H, Yu VH, William ML, Fortune DW, Beisher NA. Nonimmunologic hydrops fetalis: review of 61 cases. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 347-352.
4. Im SS, Rizos N, Jontsi P, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 566- 569.
5. MacAfee CAJ, Fortune DW, Beischer NA. Non-immunological hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 226-237.
6. Machin GA. Hydrops Revisited: Literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989; 34: 366-90.
7. Janiaux E, Kaminopetros P, Rodeck C. Hydrops fetalis. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck C, vol 4. *Fetus and Neonate: physiology and clinical applications*. Cambridge University Press, 1998; 207-230.
8. Janiaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 1997; 17 (13): 1261-8.
9. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 15-18.
10. Swain S, Cameron AD, McNay MB, et al. Prenatal diagnosis and management of non-immune hydrops fetalis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39(3): 285-290.
11. Iskaros J, Janiaux E, Rodeck C. Outcome of non-immune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 321-325.



12. Mc Coy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks of gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 578-582.
13. Recep H. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obst Gyn* 2001; 28 ( 3 ): 187-190.
14. Van Maldergem L; Jauniaux E; Fourneau C et al. Genetic causes of hydrops fetalis. *Pediatrics* 1992; 89(1): 81-86.
15. Santolaya J; Alley D; Jaffe R et al. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992; 79(2): 256-259.
16. Watson J, Campbell S. Antenatal evaluation and management in non-immune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1986; 67(4): 589-592.
17. Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, et al. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(8): 726-730.
18. Allan LD, Crawford DC, Sheridan R, et al. Aetiology of non-immune hydrops: The value of echocardiography. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 ; 93: 223-225.
19. Holzgreve W; Holzgreve B; Curry CJR. Non-immune hydrops fetalis: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1985; 9(2): 52-67.
20. Barron SD; Pass RF. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995; 19(6): 493-501.
21. Norton ME. Non-immune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1994; 18(4): 321-332.
22. Lefebvre G. Recurrent non-immune hydrops fetalis a rare presentations of sialic acid storage disease. *Genet Couns* 1999; 10: 277-284.
23. Meizner I, Levy A, Carmi R, Robinsin C. Niemann-Pick disease associated with non-immune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 128-129.
24. Stone DL and Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr* 1999; 46: 409-440.

25. Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MT, Fritsch A, Magalhães JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC, Giugliani R. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2004; 24(8): 653-657.

## 9. ARTIGO EM PORTUGUÊS

**Hidropisia fetal não-imune: efeito da presença de cromossomopatia na  
mortalidade fetal e neonatal**

Autores:

Fritsch A, Sanseverino MTV, Faermann R, Kessler RG, Barrios PMM, Burin MG, Dias RSP, Magalhães JAA

Local de realização:

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência:

Alessandra Fritsch

Avenida Padre Cacique 230/201 BI 3

90810-240 Porto Alegre RS

Brasil

E-mail: [alessandrafritsch@terra.com.br](mailto:alessandrafritsch@terra.com.br)

Fone: (51) 99114308

## Resumo

As cromossomopatias representam um fator determinante na mortalidade fetal e neonatal na hidropisia fetal não-imune (HFNI). O prognóstico parece pior quando existe cromossomopatia associada. O objetivo do presente estudo foi avaliar a mortalidade fetal e neonatal entre fetos com HFNI, comparando os casos com e sem cromossomopatia.

Foi realizado um estudo de coorte histórico e contemporâneo entre janeiro de 1992 e dezembro de 2003, envolvendo gestantes com o diagnóstico de HFNI encaminhadas ao setor de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A todas as pacientes foi oferecida a realização de um protocolo de investigação: ultra-som morfológico, amniocentese (citogenética, infecções e erros inatos do metabolismo), ecocardiografia fetal e necropsia nos casos de óbito fetal ou neonatal.

Foram estudados 43 casos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: 29 pacientes (67,4%) sem cromossomopatia e 14 pacientes (32,6%) com cromossomopatia. A mortalidade fetal comparada entre os grupos de hidróticos foi significativamente maior no grupo com cromossomopatia. Dos 29 hidróticos sem cromossomopatia, houve 13 (44,8%) mortes intra-útero. Já, dos 14 hidróticos com cromossomopatia, 13 (92,9%) morreram intra-útero ( $p=0,003$ ). Em relação à mortalidade neonatal, dos 16 nativos hidróticos sem cromossomopatia, 12 (75%) morreram no período neonatal. Houve apenas 1 nativo hidrótico com cromossomopatia. Este evoluiu ao óbito no período neonatal.

Pode-se concluir que os fetos portadores de HFNI e cromossomopatia têm uma chance maior de morrerem intra-útero do que os fetos com HFNI sem cromossomopatia associada. Daí a importância da investigação completa destes fetos visando ao diagnóstico precoce e à definição do prognóstico desta gestação.

Palavras chave: ultra-som, hidropisia fetal não-imune, cromossomopatia, mortalidade fetal, mortalidade neonatal.

## Introdução

A hidropisia fetal não-imune (HFNI) foi descrita pela primeira vez como entidade patológica em 1943. Neste ano, Potter (1) descreveu 17 casos cuja gestação se caracterizava por polidrâmnio, placenta hidrópica e feto acometido por edema generalizado do tecido celular subcutâneo, associado a derrames em cavidades serosas. A autora reconhecia, desde então, que não se tratava de uma entidade específica, mas sim de uma manifestação clínico patológica fetal secundária a diversas etiologias.

A HFNI é definida habitualmente como um estado no qual o feto apresenta infiltração hídrica subcutânea, associada freqüentemente a derrames serosos (pleural, peritoneal ou pericárdico) (2). A importância e a localização desses derrames são variáveis segundo a etiologia, ao momento da descoberta ao ultra-som ou, ainda, à duração da exposição aos fatores patogênicos. Outros achados comumente associados ao feto hidrópico incluem polidrâmnio, edema placentário e alterações dos vasos umbilicais (2).

A incidência estimada média da HFNI é de 1 caso a cada 3000 recém-nascidos vivos, variando de acordo com autores e populações estudadas (3,4,5).

A etiologia da HFNI é extremamente variável, sendo descritas na literatura centenas de possibilidades. Técnicas invasivas e não-invasivas pré e pós-natal, combinadas com dados de necropsia, têm melhorado muito a acurácia no diagnóstico etiológico dos fetos hidróticos. Dentre as causas mais comuns, estão as patologias fetais cardiovasculares, hematológicas, genéticas, infecciosas e a síndrome da transfusão feto-fetal em gestações gemelares. Em muitos casos, nenhuma etiologia é identificada, sendo classificados como “idiopáticos” (2,6).

A importância das doenças genéticas, particularmente as cromossomopatias, como causa da hidropisia fetal tem sido mais bem definida nos últimos anos. A categorização da hidropisia fetal como causa genética e não-genética é a base para o

manejo anteparto e para o aconselhamento de futuras gestações. Atualmente, as cromossomopatias representam um fator determinante no prognóstico fetal. As anormalidades cromossômicas são responsáveis por 15,7% das causas genéticas reportadas após 1982, comparadas com 3,3% descritas antes de 1982 (7). Isto deve-se ao fato de que a realização do cariótipo tornou-se uma rotina na investigação destes fetos hidróticos.

As síndromes de Turner e Down são as desordens cromossômicas mais relatadas nos fetos hidróticos. As trissomias 18, 13 e 16 também são comumente vistas. São raros os outros casos de anormalidades cromossômicas como mosaicismos, translocações, deleções e inversões pericêntricas (8).

A biópsia de vilosidades coriônicas deve ser o método de escolha para investigação cromossômica nos fetos hidróticos diagnosticados antes das 15 semanas. Entretanto, no Brasil, muitos fetos somente são diagnosticados após este período, onde o método amplamente utilizado para investigação genética, bioquímica e metabólica é a amniocentese.

Apesar dos avanços no diagnóstico e na terapia fetal, a mortalidade perinatal reportada em muitas séries atuais permanece alta, em torno de 82% a 93% (9,10). A mortalidade fetal ocorre em aproximadamente 50% dos casos. Tanto a mortalidade fetal quanto neonatal dependem da etiologia da HFNI, sendo que o prognóstico parece pior quando existe cromossomopatia associada. Entretanto, a maioria dos estudos internacionais não avalia a real taxa de mortalidade fetal e neonatal em fetos hidróticos com cromossomopatia, pois estas gestações são interrompidas eletivamente.

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a mortalidade fetal e neonatal entre fetos com HFNI, comparando os casos com e sem cromossomopatia.

Os objetivos secundários foram: descrever os principais achados ultrasonográficos comparando os casos com e sem cromossomopatia; avaliar as taxas de



malformações cardíacas entre hidróticos com e sem cromossomopatia; e descrever as causas de HFNI na amostra em estudo.

## Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo de coorte histórico e contemporâneo entre janeiro de 1992 e dezembro de 2003, envolvendo gestantes com fetos vivos e gestação única, encaminhadas ao setor de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) devido a achado ultra-sonográfico de hidropisia fetal e teste de Coombs indireto negativo, evidenciando causa não-imunológica. De janeiro de 1992 a dezembro de 2001 (coorte histórica) os dados foram coletados de prontuários, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2003, as pacientes foram incluídas prospectivamente (coorte contemporânea).

O critério diagnóstico utilizado para definir HFNI foi a presença de edema de subcutâneo fetal (superior ou igual a 5 mm) ou derrame em pelo menos uma cavidade serosa. Todas as pacientes do estudo foram submetidas a ultra-sonografia obstétrica morfológica para a confirmação dos achados. Todas as ultra-sonografias foram realizadas pelo mesmo examinador.

A todas as pacientes com diagnóstico de HFNI foi oferecida a realização de amniocentese para coleta de material com o intuito de realizar pesquisa citogenética (cariótipo), infecciosa (parvovírus B19, toxoplasma, rubéola, citomegalovírus, adenovírus, coxsackie e herpes simples) e metabólica (erros inatos), sendo oferecido esclarecimento conforme termo de consentimento informado (em anexo). Também foi realizada biópsia de vilosidades coriônicas ou cordocentese conforme indicação clínica. As pesquisas de parvovírus B19 e erros inatos do metabolismo no líquido amniótico só começaram a ser realizadas a partir de 1998. As pacientes foram encaminhadas à ecocardiografia fetal após as 18 semanas de gestação.

Todos os casos foram seguidos na rotina do pré-natal de alto risco no setor de Medicina Fetal do HCPA. As gestantes foram aconselhadas a procurar o hospital em caso de trabalho de parto ou outras intercorrências. Nos casos de óbito fetal ou neonatal, foi sugerida a realização de necropsia.

Foram excluídos todos os fetos ou neonatos com HFNI que não realizaram cariótipo.

Foram estudadas as seguintes variáveis: idade gestacional ao diagnóstico, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascimento, diagnóstico de malformações cardíacas, etiologia da HFNI, modo de nascimento, número de alterações ultrasonográficas, mortalidade fetal e neonatal .

Os dados foram digitados no banco de dados do programa Excel, posteriormente sendo analisados pelo programa SPSS. Foram utilizados os testes t Student para variáveis contínuas e o teste exato de Fischer para variáveis categóricas. O nível de significância fixado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## Resultados

Foram encaminhadas 51 gestantes e 53 fetos com HFNI de janeiro de 1992 a dezembro de 2003, sendo que uma gestante teve 3 fetos hidrópicos. Foram excluídos 10 casos os quais não obtiveram resultado de cariótipo, totalizando uma amostra de 43 casos.

De acordo com o resultado do cariótipo, os pacientes foram divididos em 2 grupos: 29 pacientes (67,4%) sem cromossomopatia e 14 pacientes (32,6%) com cromossomopatia. Dentre as alterações cromossômicas, a síndrome de Turner e a trissomia do cromossomo 18 foram as doenças mais comuns, seguidas pela síndrome de Down, a trissomia do cromossomo 13 e 1 caso de trissomia parcial do cromossomo 16 com translocação desbalanceada do cromossomo 9 para o 16. (Tabela 1)

As características da população estudada estão sumarizadas na Tabela 2. A média de idade materna no grupo sem cromossomopatia foi de 26,8 anos, enquanto que no grupo com cromossomopatia foi de 31,1 anos. A média de idade gestacional (IG) ao diagnóstico foi diferente significativamente entre os grupos (22,1 e 16,9 semanas), ou seja, os casos com cromossomopatia foram diagnosticados mais precocemente na gestação. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a história familiar de malformação fetal, consangüinidade, uso de medicamentos ou drogas pela gestante e a presença de doenças maternas.

A pesquisa de infecções intra-útero, foi realizada em 16 casos (55,2%) no grupo sem cromossomopatia e em 8 casos (57,1%) no grupo com cromossomopatia. Ocorreram 4 casos (13,8%) positivos para infecção intra-uterina no grupo sem cromossomopatia e nenhum, no outro grupo. Todos os casos positivos tiveram como agente etiológico o parvovírus B19. A pesquisa de erros inatos do metabolismo foi realizada em 8 pacientes (27%) no grupo sem cromossomopatia e em 7 pacientes (50%) no grupo com cromossomopatia, 2 resultados foram alterados no grupo sem cromossomopatia: Mucopolidose II e Sialidose.

Em relação ao modo de nascimento, no grupo sem cromossomopatia, 13 pacientes (44,8%) realizaram parto vaginal e 16 pacientes (55,2%), realizaram cesárea. No grupo com cromossomopatia, 10 pacientes (71,4%) tiveram parto vaginal, 2 pacientes (14,3%) realizaram cesárea e 2 pacientes (14,3%) realizaram curetagem uterina.

A mortalidade fetal comparada entre os grupos de hidróticos foi significativamente maior no grupo com cromossomopatia. Dos 29 hidróticos sem cromossomopatia, houveram 13 (44,8%) mortes intra-útero. Já, dos 14 hidróticos com cromossomopatia, 13 (92,9%) morreram intra-útero. Avaliando-se os resultados, os hidróticos com cromossomopatia têm 16 vezes (OR=16) mais chance de morrerem espontaneamente intra-útero do que os hidróticos sem cromossomopatia, com IC 95% de 1,842 a 138,961. (Tabela 3)

Com relação a mortalidade neonatal, dos 16 nativos hidróticos sem cromossomopatia, 12 (75%) morreram no período neonatal. A mediana de sobrevivência foi de um dia e meio. A média de IG ao nascimento dos nativos sem cromossomopatia foi de 33 semanas e a média de peso ao nascimento foi de 2326 gramas. Houve apenas 1 nativo hidrótico com cromossomopatia (trissomia do cromossomo 16 e translocação desbalanceada do 9 para o 16), que nasceu com IG de 38 semanas e pesou 2305 gramas. Este evoluiu ao óbito no período neonatal.

Analisando-se a mortalidade geral na HFNI, dos 29 casos sem cromossomopatia, 25 (86,2%) evoluíram para o óbito, havendo somente 4 (13,7%) sobreviventes. As etiologias da HFNI nos sobreviventes foram as seguintes: 2 casos de infecção por parvovírus B19, 1 caso de válvula de uretra posterior e 1 caso de causa desconhecida que não realizou o protocolo completo de investigação. Dos 14 casos com cariótipo alterado, todos evoluíram para óbito, não havendo sobreviventes.

Dos 25 pacientes natimortos ou que morreram no período neonatal do grupo sem cromossomopatia, foi realizada necropsia em 14 casos (56%). No grupo com

cromossomopatia, foi realizada necropsia em 6 (42,9%) dos 14 pacientes que nasceram mortos ou foram neomortos.

Os principais achados ultra-sonográficos fetais relacionados a HFNI encontram-se na Tabela 4. Os mais comuns em ambos os grupos foram: edema de escalpo, edema de subcutâneo, ascite, derrame pleural, higroma cístico, placenta hídrica e derrame pericárdico. Em relação à média de achados ultra-sonográficos, no grupo sem cromossomopatia, cada caso teve em média 5 achados, enquanto que no grupo com cromossomopatia, a média foi 4.

Com relação aos achados ecocardiográficos fetais (Tabela 5), no grupo sem cromossomopatia, 21 pacientes (72,4%) realizaram o exame e destes, 8 (38,1%) eram alterados. Dentre eles podemos citar: 1 caso com dilatação da artéria pulmonar com compressão da aorta, 3 casos de doença do septo átrio-ventricular (DSAV), 1 caso com atresia da artéria pulmonar e hipoplasia do ventrículo direito (VD) e 2 casos com anomalia de Ebstein. No grupo com cromossomopatia, 5 pacientes (35,7%) realizaram ecocardiografia e 4 exames (80%) foram alterados. Neste grupo foram encontrados: coarctação da aorta associada com trissomia 13; derrame pericárdico extenso associado com síndrome de Turner; anomalia de Ebstein associada com síndrome de Down e comunicação inter-ventricular (CIV) associada com trissomia parcial do cromossomo 16 com translocação desbalanceada do cromossomo 9 para o 16.

A etiologia da HFNI foi definida e separada por categorias (Tabela 6). É importante ressaltar que em alguns casos, existia mais do que uma causa que explicasse a hidropisia fetal, sendo considerado o achado principal, na categorização da etiologia. Além disso, alguns pacientes que apresentaram diversas alterações fetais que justificassem a HFNI, foram classificados como polimalformados. Os casos sem um diagnóstico definido, foram categorizados como “etiologia desconhecida”, pois em muitos, não foi possível a investigação completa preconizada para fetos com HFNI.

Tabela 1. RESULTADOS DOS CARIÓTIPOS EM 43 CASOS DE HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE

Normal	29	67,4 %
Turner	4	9,3 %
Trissomia 18	4	9,3 %
Down	3	7,0 %
Trissomia 13	2	4,7 %
46 XX t (9;16) (q 34; p12)	1	2,3 %
Total	43	100 %

Tabela 2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA EM ESTUDO

	Cariótipo normal (n=29)	Cariótipo alterado (n=14)	p <sup>#</sup>
Média de idade materna	26,8	31,1	0,091
Número de pacientes primigestas	10	4	1,0
Média IG diagnóstico (semanas)	22,1	16,9	0,003*
HF malformações fetais	7	1	0,240
Uso de medicamentos	3	0	1,0
Uso de drogas	4	2	1,0
Doenças maternas	1	0	1,0
Consangüinidade	3	1	1,0

HF: história familiar

# Teste t Student e Teste Exato de Fischer

\*  $p < 0,05$



Tabela 3. MORTE INTRA-UTERINA NOS CASOS DE HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE COM CARIÓTIPO NORMAL E ALTERADO

Morte fetal	Cariótipo normal	Cariótipo alterado	Total	p <sup>#</sup>
Sim	13	13	26	0,003*
Não	16	1	17	
Total	29	14	43	

OR = 16 (95% IC - 1,842-138,961)

# *Teste Exato de Fischer*

\*  $p < 0,05$

Tabela 4. PRINCIPAIS ACHADOS ULTRA-SONOGRÁFICOS OBSERVADOS NOS CASOS DE HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE COM CARIÓTIPO NORMAL E ALTERADO

Achados ultra-sonográficos	Cariótipo normal	Cariótipo alterado	Total
Edema escalpo	19	12	31
Edema subcutâneo	15	12	27
Ascite	19	15	24
Derrame pleural	14	4	18
Polidrâmnio	15	1	16
Higroma cístico	8	6	14
Placenta hidrópica	8	3	11
Derrame pericárdico	6	2	8
Oligodrâmnio	4	2	6
RCIU	5	1	6
Hidrocefalia	3	2	5
Hipoplasia tórax	3	0	3
Pés tortos	3	0	3
Defeito parede abdominal	0	3	3

Tabela 5. RESULTADOS DA ECOCARDIOGRAFIA NOS CASOS DE  
HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE COM CARIÓTIPO NORMAL E ALTERADO

Ecocardiografia	Cariótipo normal ( n=21 )	Cariótipo alterado ( n=5 )	p <sup>#</sup>
Normal	13	1	0,148
Alterado	8	4	

*# Teste Exato de Fischer*

Tabela 6. ETIOLOGIAS NOS CASOS DE HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE

Anomalias Cromossômicas	14	32,6 %
# Síndrome de Turner	4	
# Trissomia 18	4	
# Síndrome de Down	3	
# Trissomia 13	2	
# Trissomia parcial 16 com translocação 9/16	1	
Síndromes Gênicas	4	9,3 %
# Acondrogênese tipo II	2	
# Pterígeo Múltiplo Letal	1	
# Higroma Cístico Autossômico Recessivo	1	
Erros inatos do metabolismo	2	4,7 %
# Mucopolidose II	1	
# Sialidose	1	
Infeciosas	4	9,3 %
# Parvovírus B19	4	
Malformações Cardíacas Isoladas	3	7,0 %
# Doença Septo Átrio-ventricular (DSAV)	1	
# Doença de Ebstein	1	
# Atresia artéria pulmonar e Hipoplasia VD	1	
Pulmonares	2	4,7 %
# Doença Adenomatosa Cística tipo I	1	
# Doença Adenomatosa Cística tipo II	1	
Urinárias	1	2,3 %
# Válvula de uretra posterior	1	
Outras	5	11,7 %
# Agenesia Ducto Venoso	1	
# Hérnia Diafragmática	1	
# Polimalformado	3	
Desconhecidas	8	18,6 %

\* (n = 43 CASOS)

\* Com exceção das anomalias cromossômicas, todos os outros casos possuem cariótipo normal.

## Discussão

A pesquisa de cromossomopatias na HFNI é, atualmente, primordial para a determinação da gravidade da doença e do prognóstico gestacional. Quanto mais cedo o diagnóstico de HFNI é realizado, maior é a frequência de cromossomopatias, pois um número significativo destes casos evolui precocemente para morte intra-uterina. Em geral, a incidência de cromossomopatias é maior entre 11 e 17 semanas de gestação, sugerindo que o edema de subcutâneo generalizado precoce tem um alto valor preditivo para aneuploidias e está relacionado com defeitos anatômicos fetais na gestação inicial (11,12). Em um estudo realizado em 2001 (13), foram acompanhados 30 hidróticos diagnosticados no primeiro trimestre; anormalidades cromossômicas foram diagnosticadas em 47,3% dos casos analisados. No presente estudo, a média de idade gestacional ao diagnóstico de HFNI nos casos com cromossomopatia foi significativamente mais baixa (16 semanas) do que nos casos com cariótipo normal (22 semanas).

A importância das cromossomopatias na gênese da HFNI já é bem estabelecida. Em um estudo realizado por Van Maldergem e colaboradores (14), evidenciou-se que dos 65 hidróticos revisados, 24 (30%) eram secundários a causas genéticas e 18 (27,7%) apresentaram anormalidades cromossômicas. Santolaya e colaboradores (15) acompanharam 66 hidróticos de etiologia não-imune; dos 42 casos que realizaram cariótipo, 14 (34%) eram anormais e diagnosticados precocemente na gestação. Em outro estudo realizado por Watson e Campbell (16), em 19 fetos que realizaram cariótipo, 9 estavam alterados. Em concordância com a literatura, dos 43 casos acompanhados em nossa amostra, 14 (32,6%) tinham cromossomopatia. Destes, as doenças mais comuns foram a síndrome de Turner e a trissomia do cromossomo 18, seguidas pela síndrome de Down. Na literatura, a síndrome de Turner é a alteração cromossômica mais comum nos fetos com HFNI (8,15,16,17).

Em relação à etiologia da HFNI, a porcentagem de patologias cardíacas na literatura é de aproximadamente 25% (6). Em nossa amostra, a incidência isolada desta foi baixa, apenas 7%. Entretanto, avaliando-se todos os achados ecocardiográficos fetais, observa-se que 8 (30,8%) dos 26 casos que realizaram o exame apresentaram patologias cardíacas estruturais que podem ter contribuído para o desenvolvimento de hidropisia fetal. Não houve nenhum caso de arritmia cardíaca documentada, sendo esta descrita como uma importante causa de HFNI (6,18,19). Um estudo realizado em 2000 (9) acompanhou uma série de 58 hidróticos não-imunes, encontrando uma taxa de alterações cardíacas isoladas de 5,3% além de não diagnosticar, também, nenhum caso de arritmia cardíaca fetal.

Em relação à etiologia infecciosa, os 4 casos diagnosticados foram relacionados a parvovírus B19, sendo que a nossa incidência (9%), foi discretamente maior do que a literatura, que varia de 1 a 8% dos casos (20). A infecção por parvovírus na gestação é importante de ser diagnosticada, pois é uma das poucas causas de HFNI que é passível de tratamento intra-uterino. Geralmente, apresenta um prognóstico melhor do que as demais etiologias. Em nosso estudo, dois dos quatro hidróticos que sobreviveram, tinham hidropisia secundária a infecção por parvovírus B19.

É interessante ressaltar que, com a inclusão de um protocolo específico para detecção de erros inatos do metabolismo (EIM) na HFNI, dois casos foram identificados em nossa série: Mucopolidose II e Sialidose. Por mais que estas patologias sejam causas relativamente raras de HFNI, são particularmente importantes devido ao alto risco de recorrência, tendo a maioria delas um padrão autossômico recessivo, com uma chance de recorrência de 25% (21). Alguns autores (22,23,24) acreditam que muitos casos inexplicáveis, ditos "idiopáticos", podem ser secundários a doenças metabólicas. Um estudo realizado em nosso hospital (25), diagnosticou 15% de EIM em uma amostra de 33 pacientes com HFNI. Em relação aos casos de etiologia desconhecida (18,6%), tivemos uma incidência menor do que a literatura, na

qual as taxas variam de 22 a 60% dos casos (3,4,6). Ainda existe uma dificuldade de investigação completa destes fetos hidróticos, porque muitos vão ao óbito antes da coleta de material ou da realização de exames fundamentais como a ecocardiografia fetal. De uma maneira geral, tivemos uma grande incidência de casos de etiologia comprovadamente genética (aproximadamente 50%), bem acima do que o relatado na literatura (6), o que pode ser explicado pelo fato de o Serviço de Genética Médica do HCPA ser centro de referência e de diagnóstico na América Latina.

No presente estudo, foi constatado que 14 pacientes (32,5% da amostra) apresentaram higroma cístico como achado ecográfico, sendo que nos casos com cromossomopatia, 6 (42,8%) deles, apresentaram esta manifestação associada. Santolaya e colaboradores (15) também fizeram esta associação, 10 de 14 casos com cariótipo anormal foram associados com higroma cístico. Recep (13) descreveu uma incidência de 73,3% de higroma cístico em sua série e este achado foi encontrado em todos os fetos com cariótipo alterado. Além do higroma cístico ser muito comum em fetos com síndrome de Turner, ele pode explicar ou até mesmo ser a causa da hidropisia nos fetos com cromossomopatia que não possuem cardiopatia associada.

Apesar dos avanços no diagnóstico e na terapia fetal, a mortalidade fetal e neonatal na HFNI reportada em muitas séries atuais permanece alta (9,10). Sohan e colaboradores (17) acompanharam 51 casos de HFNI diagnosticados antes das 24 semanas, 23 (45%) apresentaram anormalidades cromossômicas e destes, apenas 1 paciente sobreviveu. Recep (13) evidenciou que quanto mais cedo o diagnóstico de HFNI, maior a incidência de aneuploidias e maior o risco de mortalidade fetal. Em seu estudo, todas as gestações com cromossomopatias evoluíram para aborto, morte fetal ou interrupção da gestação. No presente estudo também tivemos uma alta taxa de mortalidade fetal e neonatal entre os hidróticos. Dos 43 casos, houve somente 4 sobreviventes, uma taxa de 90,7% de mortalidade geral. Todos os 14 casos com cromossomopatia evoluíram para óbito. Interessante ressaltar que destes pacientes portadores de cromossomopatias, 13 morreram intra-útero, em média com 22

semanas de gestação, evidenciando que hidróticos com cromossomopatia têm uma chance bem maior de morte fetal do que hidróticos sem cromossomopatia. Este dado é relevante, pois na maioria dos trabalhos internacionais, os fetos hidróticos com cromossomopatia associada são levados à interrupção eletiva da gestação, não permitindo avaliar a evolução natural destes casos.

A hidropisia fetal não-imune permanece um desafio ao obstetra, com uma evolução clínica desfavorável, uma mortalidade fetal e neonatal alta, assim como conhecimento e experiência limitados em relação ao prognóstico e tratamento desta doença intra-útero. Os casos com cromossomopatia associada morrem mais intra-útero, e o seu diagnóstico determina o grau de investimento da equipe médica e de esclarecimento para a família. Nossos dados se somam aos encontrados na literatura em uma tentativa de quantificar o tamanho do efeito da alteração cariotípica na mortalidade fetal e neonatal, até então pouco avaliada de forma objetiva. Os hidróticos com cariótipo normal mesmo atingindo, com maior frequência, o final da gestação, seguem apresentando uma mortalidade neonatal alta, evidenciando a gravidade da doença e a necessidade de se buscar alternativas de tratamento. Uma adequada investigação pré e pós-natal pode ajudar o obstetra no manejo da gestação com HFNI e no aconselhamento dos pacientes a respeito dos riscos de recorrência e cuidados pré-natais relevantes em futuras gestações. O encaminhamento de pacientes com HFNI a centros de atendimento de alta complexidade parece ser a melhor conduta no momento. Nestes, o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, composta de obstetra, ultra-sonografista experiente, geneticista, psicólogo e neonatologista pode levar a um melhor entendimento das causas e busca por novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos.



## Bibliografia

1. Potter, E. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol* 1943; 46: 130–134.
2. Bruner JP ; Fleischer AC; Jeanty P et al. Ultra-sonografia da hidropsia fetal não-imune. In: Fleischer AC; Manning FA; Jeanty P; Romero R. *Ultra-Sonografia em Obstetrícia e Ginecologia, Princípios e Prática* , 5 ed. Revinter; 2000; 565-81.
3. Hutchinson AA, Drew H, Yu VH, William ML, Fortune DW, Beisher NA. Nonimmunologic hydrops fetalis: review of 61 cases. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 347-352.
4. Im SS, Rizos N, Jontsi P, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 566- 569.
5. MacAfee CAJ, Fortune DW, Beischer NA. Non-immunological hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 226-237.
6. Machin GA. Hydrops Revisited: Literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989; 34: 366-90.
7. Janiaux E, Kaminopetros P, Rodeck C. Hydrops fetalis. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck C, vol 4. *Fetus and Neonate: physiology and clinical applications*. Cambridge University Press, 1998; 207-230.
8. Janiaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 1997; 17 (13): 1261-8.
9. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 15-18.
10. Swain S, Cameron AD, McNay MB, et al. Prenatal diagnosis and management of nonimmune hydrops fetalis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39(3): 285-290.
11. Iskaros J, Janiaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 321-325.

12. Mc Coy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks of gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 578-582.
13. Recep H. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obst Gyn* 2001; 28 ( 3 ): 187-190.
14. Van Maldergem L; Jauniaux E; Fourneau C et al. Genetic causes of hydrops fetalis. *Pediatrics* 1992; 89(1): 81-86.
15. Santolaya J; Alley D; Jaffe R et al. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992; 79(2): 256-259.
16. Watson J, Campbell S. Antenatal evaluation and management in nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1986; 67(4): 589-592.
17. Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, et al. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(8): 726-730.
18. Allan LD, Crawford DC, Sheridan R, et al. Aetiology of non-immune hydrops: The value of echocardiography. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 ; 93: 223-225.
19. Holzgreve W; Holzgreve B; Curry CJR. Nonimmune hydrops fetalis: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1985; 9(2): 52-67.
20. Barron SD; Pass RF. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995; 19(6): 493-501.
21. Norton ME. Nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1994; 18(4): 321-332.
22. Lefebvre G. Recurrent nonimmune hydrops fetalis a rare presentations of sialic acid storage disease. *Genet Couns* 1999; 10: 277-284.
23. Meizner I, Levy A, Carmi R, Robinsin C. Niemann-Pick disease associated with nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 128-129.
24. Stone DL and Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr* 1999; 46: 409-440.

25. Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MT, Fritsch A, Magalhães JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC, Giugliani R. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2004; 24(8): 653-657.

## 10. ANEXOS

## Anexo 1. Termo de consentimento informado

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

A Sra. foi convidada a participar do estudo “ Hidropisia fetal não-imune: efeito da presença de cromossomopatia na mortalidade fetal e neonatal ”. A Hidropisia fetal não-imune consiste no acúmulo generalizado de líquido no feto, e pode ter inúmeras causas, incluindo as ambientais (infecciosas) e as genéticas (malformações).

Este estudo tem o objetivo de esclarecer porque ocorreu este problema na gestação e o prognóstico fetal, ajudando a responder as dúvidas dos pais quando souberem que seu filho tem este problema.

Com estes dados será possível fazer um aconselhamento mais próximo da realidade aos casais que procurem atendimento devido ao achado de hidropisia fetal em ecografia realizada no pré-natal.

Após o nascimento do seu filho, a evolução do problema será acompanhada através dos dados registrados no prontuário médico, sendo garantido o sigilo das informações obtidas.

Sua inclusão neste estudo não ocasionará nenhum procedimento ou exame adicional, além dos já realizados rotineiramente nos casos de Hidropisia fetal não-imune.

Pelo presente Consentimento Informado, declaro que fui esclarecida, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa.

Fui igualmente informada da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, da liberdade de não participar do estudo, da segurança do sigilo e do caráter confidencial das informações. Também fui informada

do fato de não ser prejudicada no atendimento e assistência à saúde se optar por não participar do estudo.

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa é Dra. Alessandra Fritsch ( fone: 32232437) tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição de atenção à saúde em 30/04/02.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome e assinatura do Paciente:

---

Nome e assinatura do Responsável Legal, quando for o caso:

---

Anexo 2. Protocolo de coleta de dados

PROTOCOLO HIDROPISIA

I – Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

II – Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

III – Paridade:

G\_\_\_\_ P\_\_\_\_ C\_\_\_\_ A\_\_\_\_

IV- Fatores associados:

1 - *HF de malformação fetal:*

Sim Qual:

\_\_\_\_\_

Não

2 - *Uso de medicamentos na gestação:*

Sim

Quais: \_\_\_\_\_

Não

3 - *Uso de drogas:*

Sim

Quais: \_\_\_\_\_

Não

4-Doenças *intercorrentes* *maternas* *ou* *paternas*:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5 - Grupo Sanguíneo: \_\_\_\_\_

Fator Rh: \_\_\_\_\_

V- Diagnóstico pré-natal:

# IG ao diagnóstico: \_\_\_\_\_

# TN: \_\_\_\_\_

# Achados ecográficos: \_\_\_\_\_

# Acompanhamento: \_\_\_\_\_



Cariótipo fetal:  Sim Qual: \_\_\_\_\_  
 Não

Material coletado: \_\_\_\_\_

STORCH fetal:

Normal

Alterado: \_\_\_\_\_

Ecocárdio fetal:

Normal

Alterado: \_\_\_\_\_

Morte fetal:  Sim Quando: \_\_\_\_\_  
 Não

Necrópsia:  Sim Resultado: \_\_\_\_\_  
 Não

VI – Acompanhamento pós-natal:

Data nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sexo:  F  M Peso: \_\_\_\_\_gr Apgar: 1º min: \_\_\_ 5º min: \_\_\_

IG:

Tipo parto:  vaginal  cesariana

Diagnósticos finais ( RN  Necropsia):

Total nº dias internado: \_\_\_\_\_ dias

Cariótipo RN:  Sim Qual: \_\_\_\_\_

Não

STORCH RN:

Normal

Alterado: \_\_\_\_\_

Ecocárdio RN:

Normal

Alterado: \_\_\_\_\_

Erros Inatos do Metabolismo:

Normal

Alterado

Não fez

## 11. FONTES DE FINANCIAMENTO

- Capes.
- Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.