

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

HIDROCEFALIA FETAL GRAVE:
ACHADOS ULTRA-SONOGRÁFICOS PRÉ-NATAIS
E
SEGUIMENTO ATÉ O 1º ANO DE VIDA

Nome do autor: Denise Schlatter

Nome do orientador: José Antônio Magalhães

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2005

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para a realização deste mestrado e em especial:

- ✓ Aos meus pais Theo e Olga, que sempre me deram todo o apoio para estudar e mostraram o caminho da felicidade de forma moral, ética e humana.
- ✓ Ao meu marido, João Antônio, que com muito amor sempre esteve do meu lado nos momentos de alegria e tristeza sendo um companheiro incontestável.
- ✓ Ao meu orientador, Prof. Dr. José Antônio Magalhães, que com sua tranquilidade e bom senso conquista a todos os pacientes e alunos.
- ✓ Ao Dr Ricardo Palma Dias, que com sua competência e racionalidade mostrou a importância de sempre estudar mais um pouco.
- ✓ À Dra Maria Teresa Sanseverino, que com sua serenidade, honestidade e caridade se mostrou disponível sempre, mesmo quando não tinha esta disponibilidade. A lista dos elogios das pessoas que a conhecem não caberia nesta página, pois são muitos.
- ✓ À Dra Maria Mercedes Fonseca, que com sua paciência sempre ensinou simplesmente porque gosta de ensinar e ver os outros aprendendo, sem pensar em receber nada em troca, além de bons amigos.
- ✓ A toda a equipe da Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (em especial Dra. Patrícia Barrios, Bióloga Rejane Gus e Dra. Alessandra Fritsch).
- ✓ A acadêmica de medicina Júlia Maria Rostirolla Schmitt, que sempre se mostrou disponível para resolver de forma competente todos os problemas pendentes para o término desta dissertação.
- ✓ Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e em especial a Daniela Benzano Bumaguin, pela paciência nas intermináveis análises dos dados.
- ✓ Ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de símbolos e abreviaturas	6
Lista de tabelas	7
Lista de figuras	8
1. Introdução	10
2. Revisão da literatura	13
2.1 Conceito de hidrocefalia fetal	14
2.2 Prevalência	15
2.3 Fisiopatologia	16
2.4 Etiologia	18
2.4.1 Hipersecreção	18
2.4.2 Hidrocefalia obstrutiva	19
2.4.3 Hidrocefalia não-obstrutiva	21
2.5 Diagnóstico ultra-sonográfico fetal	23
2.5.1 Diagnóstico ultra-sonográfico de hidrocefalia	23
2.5.2 Diagnóstico ultra-sonográfico dos defeitos de fechamento de tubo neural	25
2.5.3 Diagnóstico ultra-sonográfico de outras malformações do sistema do SNC	27
2.6. Prognóstico	29
2.6.1 Prognóstico na hidrocefalia congênita	29
2.6.2 Prognóstico na espinha bífida	33
2.6.3 Prognóstico na Malformação de Dandy-Walker	35
2.6.4 Prognóstico nas infecções congênitas	35
2.7 Tratamento	37

2.8 Complicações no tratamento	39
3. Bibliografia	41
4. Objetivos	48
5. Artigo em português	50
5.1 Resumo	52
5.2 Introdução	53
5.3 Pacientes e métodos	55
5.4 Resultados	58
5.5 Discussão	63
5.6 Bibliografia	67
6. Artigo em inglês	77
6.1 Abstract	79
6.2 Introduction	80
6.3 Patients and Methods	81
6.4 Results	83
6.5 Discussion	88
6.6 References	92
7. Anexos	102
Anexo 7.1 Protocolo de pesquisa	103
Anexo 7.2 Termo de consentimento	105
8. Fontes de financiamento	106

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
CMV	Citomegalovirose
DFTN	Defeitos Fechamento Tubo Neural
DP	desvio padrão
DUM	Data da última menstruação
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações congênicas
EUA	Estados Unidos da América
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IG	Idade Gestacional
LCE	Líquido cérebro-espinhal
mm	milímetros
MMC	meningomielocele
RDNPM	Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor
sem	semanas
SNC	Sistema Nervoso Central
STORCH	Sífilis, toxoplasmose, outros, rubéola, citomegalovirose, herpes vírus
UK	Reino Unido
VL	átrio do Ventrículo Lateral
vs	versus

LISTA DE TABELAS

Tabelas da revisão da literatura:

Tabela 1. Etiologia da hidrocefalia congênita

Tabelas do artigo:

Tabela 1: Revisão da literatura: Desfechos da hidrocefalia fetal

Tabela 2: Revisão da literatura: Desfechos da hidrocefalia fetal com DFTN

Tabela 3: Características da amostra

Tabela 4: Avaliação no pré-natal e investigação complementar

Tabela 5: Malformações associadas à hidrocefalia fetal grave

Tabela 6: Etiologia da hidrocefalia fetal grave

Tabela 7: Desfechos perinatais dos recém-nascidos vivos

Tabela 8: Desfechos da hidrocefalia fetal grave dos nascidos vivos até 1 ano de idade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema da circulação do líquido cérebro-espinhal

Figura 2: Plano transversal do cérebro fetal

Figura 3: Ultra-sonografia mostrando ventriculomegalia fetal

Figura 4: Mielomeningocele associada ao deslocamento caudal do cerebelo
(Arnold-Chiari II)

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As malformações congênitas são encontradas em torno de 3% dos recém-nascidos (Castilla & Orioli, 2004). Cerca de 3 em cada 1000 crianças morrem no primeiro ano de vida em decorrência destas condições. No Rio Grande do Sul, onde a mortalidade infantil está ao redor de 15,9/1000, as malformações congênitas são a segunda causa de morte neonatal, logo abaixo das complicações da prematuridade (Rio Grande do Sul – Secretaria da Saúde, 2004).

A introdução da avaliação pré-natal da morfologia fetal através da ultra-sonografia teve como consequência o aumento do número total de casos de malformações diagnosticadas na população, uma vez que muitos destes fetos vão ao óbito intra-útero.

As malformações do sistema nervoso central (SNC) estão entre as mais frequentes, atrás apenas das malformações cardíacas, sendo encontradas em até 1 a cada 300 conceptos em algumas séries (Castilla & Orioli, 2004). Além do risco de morte fetal e da ocorrência de malformações concomitantes, o diagnóstico de malformações deste sistema gera sempre dúvidas quanto ao desenvolvimento subsequente da criança.

O prognóstico das malformações do SNC fetal é em geral reservado, mas variável em sua severidade, de acordo com a etiologia e o grau de acometimento (Partington, 2001; Beke et al, 1999). O achado ultra-sonográfico comum a estas alterações é a hidrocefalia, ou seja, a dilatação dos ventrículos cerebrais fetais, que serve de marcador do desenvolvimento anormal do cérebro.

A principal causa de hidrocefalia são os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN), que incluem a meningocele, a meningomielocele e a encefalocele. Nestes casos, há um defeito no desenvolvimento da cobertura do SNC, havendo extrusão de material ao nível da coluna vertebral ou do crânio, distorcendo a arquitetura do sistema, obstruindo a circulação do líquido cerebrospinal e resultando em hidrocefalia. Os DFTN formalmente

incluem também a anencefalia, na qual alterações na formação da calota craniana levam à degeneração do encéfalo, resultando em uma anomalia incompatível com a vida e que por isso é considerada à parte (Pilu & Nicolaidis, 1999).

Os casos de hidrocefalia não relacionados aos DFTN incluem uma grande variedade de diagnósticos em sua etiologia. Muitas síndromes malformativas cromossômicas, gênicas e multifatoriais com prognósticos variáveis têm como principal manifestação pré-natal a hidrocefalia (Pilu & Nicolaidis, 1999).

Outras patologias graves estão freqüentemente associadas à hidrocefalia: em aproximadamente 5% dos fetos com hidrocefalia há também cardiopatias graves. Além disso, a ventriculomegalia fetal no segundo trimestre da gestação, mesmo nos casos em que há resolução posterior, é um marcador da Síndrome de Down (Pilu & Nicolaidis, 1999).

Um considerável número de pacientes gestantes chega ao Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre encaminhadas devido à presença de hidrocefalia fetal identificada em ultra-sonografia de rotina.

A orientação aos pais quanto ao prognóstico do feto é baseada na gravidade dos achados do exame ultra-sonográfico detalhado, na presença de malformações associadas e nos resultados dos exames complementares (triagem para infecções e análise citogenética, conforme o caso). Entretanto, são poucos os parâmetros objetivos que podem ser utilizados neste aconselhamento, porque não existem dados suficientes a respeito do prognóstico desses fetos em nosso hospital ou no Brasil.

Os estudos disponíveis a respeito do prognóstico dos fetos com hidrocefalia são na sua maioria provenientes de países desenvolvidos, onde o suporte aos indivíduos com deficiências é mais abrangente do que em nosso país, otimizando o prognóstico destas crianças. Além disso, a interrupção da gestação devido à presença de malformações fetais é permitida em muitos países, o que leva a um viés quando da comparação com o

Brasil: fetos mais gravemente afetados tendem a ser abortados onde isto é legal. Há, portanto, um número menor de pacientes deste subgrupo disponíveis para seguimento nos centros de onde provêm os estudos sobre prognóstico.

Justifica-se assim, a realização de um estudo que avalie no nosso meio o prognóstico do achado de hidrocefalia intra-útero, levando em conta a sobrevivência destes conceptos, a presença de patologias associadas, a necessidade de intervenções terapêuticas clínicas e cirúrgicas na vida pós-natal.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONCEITO HIDROCEFALIA FETAL

Hidrocefalia é um processo dinâmico que resulta em um aumento progressivo do volume ventricular devido a uma obstrução relativa ou completa entre os locais de produção e absorção do líquido cérebro-espinhal (LCE) ou, muito menos comumente, produção excessiva (Callen, 2000; Davis, 2003).

2.2 PREVALÊNCIA

O aumento congênito dos ventrículos laterais, ou ventriculomegalia, é encontrado em 20:10.000 nascimentos (Pilu & Nicolaidis, 1999). Segundo o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações congênitas (ECLAMC) a prevalência de hidrocefalia congênita é de 8:10.000 nascimentos e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (no Rio Grande do Sul - Brasil) é de 12:10.000 nascimentos (Castilla & Orioli, 2004).

A prevalência de defeitos de fechamento do tubo neural tem variação geográfica e temporal: UK em torno de 50:10.000 nascimentos (Pilu & Nicolaidis, 1999), EUA é de 5 a 20:10.000 nascimentos (Windham & Edmonds, 1982). A prevalência de espinha bífida (excluindo anencefalia e encefalocele) segundo dados do ECLAMC é de 8:10.000 nascimentos e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre é de 10:10.000 nascimentos (Castilla & Orioli, 2004).

2.3 FISIOPATOLOGIA

O líquido cérebro-espinhal é formado pelo sistema ventricular, sendo mais de 50% proveniente dos plexos coróides e o restante proveniente dos capilares cerebrais. A circulação do líquido cérebro-espinhal é unidirecional: inicia nos ventrículos laterais em direção ao 3º ventrículo através forâmen de Monro. Do 3º ventrículo, o líquido cérebro-espinhal circula inferiormente para o aqueduto de Sylvius até o 4º ventrículo e espaço subaracnóideo (forâmen de Magendie) ou cisternas basais (forâmen de Luschka) sobre os hemisférios cerebrais. Uma quantidade significativa do líquido cérebro-espinhal é reabsorvida pela corrente sanguínea através das granulações aracnóides (Vinstzileos et al, 1983; Davis, 2003) (ver figura 1).

Qualquer bloqueio na circulação ou na absorção do líquido cérebro-espinhal, ou hiperprodução resulta em aumento da pressão intracraniana. Por convenção, a hidrocefalia é dividida em não-comunicante e comunicante (Vinstzileos et al, 1983).

Hidrocefalia não-comunicante ou obstrutiva se refere à obstrução dentro do sistema ventricular, enquanto que a hidrocefalia comunicante ou não-obstrutiva resulta da obliteração do sistema subaracnóideo (extraventricular) (Vinstzileos et al, 1983).

A hidrocefalia não-comunicante ou obstrutiva se desenvolve mais comumente em crianças devido à anormalidade do aqueduto, lesão do 4º ventrículo, lesão ou malformação da fossa posterior (malformação de Chiari, Síndrome de Dandy-Walker) (Haslam, 2000).

A hidrocefalia comunicante ou não-obstrutiva normalmente está associada à hemorragia subaracnóidea, resultante principalmente da hemorragia intraventricular do prematuro. O sangue no espaço subaracnóideo causa obliteração da cisterna e vilos aracnoideos e conseqüente obstrução do fluxo do líquido cérebro-espinhal (Haslam, 2000).

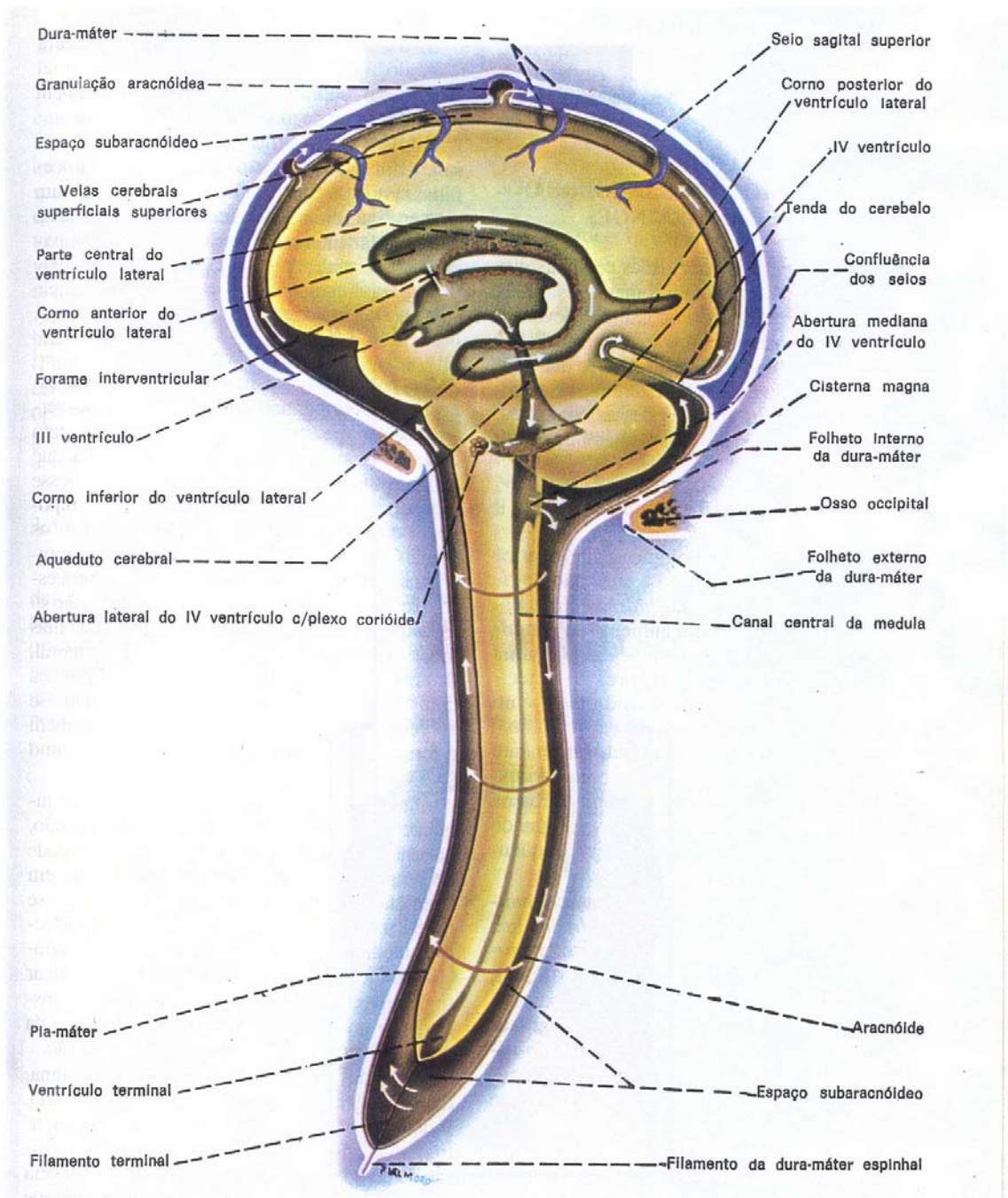


Figura 1: Esquema da circulação do líquido cérebro-espinal. (Adaptado de Machado ABM. *Neuroanatomia funcional*, 2000).

2.4 ETIOLOGIA

As causas de hidrocefalia são: hipersecreção; obstrução mecânica intraventricular (hidrocefalia não-comunicante ou obstrutiva); reabsorção prejudicada pela obliteração do sistema subaracnóideo (hidrocefalia comunicante ou não obstrutiva).

Tabela 1: Etiologia da hidrocefalia congênita.

Etiologia	
Hipersecreção	Papiloma plexo coróide
Hidrocefalia obstrutiva	Aplasia forâmen de Monro
	Cisto plexo coróide
	Estenose aqueduto de Sylvius
	Malformação arteriovenosa veia Galeno
	Cistos aracnóides
	Malformação de Dandy-Walker
Hidrocefalia não-obstrutiva	Malformação de Arnold-Chiari
	Infecções congênitas
	Hemorragia intracraniana

Adaptado de Hunter AGW. Brain. In: Stevenson RE, et al, 1993

2.4.1 Hipersecreção:

2.4.1.1 Papiloma de plexo coróide:

O papiloma de plexo coróide é um tumor raro caracterizado pelo aumento de vilosidades do plexo coróide que produz líquido cérebro-espinhal em grande quantidade.

Corresponde a 1-4% dos tumores intracranianos da infância, podendo causar hidrocefalia (Sarnat & Menkes, 2000).

2.4.2 Hidrocefalia obstrutiva (obstrução mecânica intraventricular ou hidrocefalia não-comunicante):

2.4.2.1 Aplasia do forâmen de Monro:

A aplasia do forâmen de Monro envolve os ventrículos laterais. Quando somente um forâmen está envolvido ocorre hidrocefalia unilateral com herniação para a linha média (Hunter, 1993).

2.4.2.2 Cisto plexo coróide:

Os cistos de plexo coróide são usualmente bilaterais e se localizam nos plexos coróides dos ventrículos laterais cerebrais. Consiste em uma malformação freqüente, geralmente assintomática, exceto em casos em que ocorra obstrução do sistema ventricular. Entretanto, a maioria dos casos tem uma evolução benigna e o cisto desaparece espontaneamente (Beke et al, 1999; Pilu & Nicolaidis, 1999).

2.4.2.3 Estenose / atresia congênita do aqueduto de Sylvius:

A estenose do aqueduto pode ocorrer isolada ou associada a um número muito grande de síndromes. Apesar de dividirmos a estenose de aqueduto em congênita e adquirida (pós-necrose, meningite e hemorragia) muitas vezes não se consegue fazer esta diferenciação (Hunter, 1993). Em uma porcentagem pequena de casos, a estenose do aqueduto apresenta uma herança recessiva ligada ao X (hidrocefalia ou estenose de aqueduto ligada ao X) (Haslam, 2000; Sarnat & Menkes, 2000).

2.4.2.4 Malformação arteriovenosa da veia de Galeno:

O aneurisma da veia de Galeno é uma anormalidade rara de etiologia esporádica e está associada a distúrbio hemodinâmico, podendo estar associado à hidrocefalia (Pilu & Nicolaidis, 1999).

2.4.2.5 Cistos aracnóides:

Os cistos aracnóides são cavidades ectodérmicas cheias de líquido, semelhantes a uma teia, que podem ocorrer em qualquer lugar do cérebro, podendo comprimir estruturas cerebrais normais e desenvolver hidrocefalia obstrutiva. Os cistos aracnóides podem representar o mau desenvolvimento das leptomeninges ou eventos destrutivos adquiridos (trauma ou infecção) (Sanders et al, 1999).

2.4.2.6 Malformação de Dandy-Walker:

Malformação de Dandy-Walker se refere a uma associação de anormalidades do vermis cerebelar, dilatação cística do 4º ventrículo e alargamento da cisterna magna. Pode estar associada a anormalidades cromossômicas (usualmente trissomia do 18 ou 13 e triploidias), ou associada a mais de 50 síndromes genéticas, infecções congênitas ou uso de teratógenos. É classificada em 3 subtipos:

- a. Malformação de Dandy-Walker: agenesia completa ou parcial do vermis cerebelar e alargamento da fossa posterior.
- b. Variante de Dandy-Walker: agenesia parcial do vermis cerebelar sem alargamento da fossa posterior.
- c. Mega cisterna magna: vermis cerebelar e 4º ventrículo são normais (Pilu & Nicolaidis, 1999).

2.4.2.7 Malformação de Arnold-Chiari:

A malformação de Arnold-Chiari implica no deslocamento caudal e herniação das estruturas cerebelares. No tipo I, existe o deslocamento caudal das tonsilas cerebelares para dentro do canal cervical. Os sintomas são tardios (no adulto) e usualmente não está associado à hidrocefalia. O tipo II é associado à espinha bífida e existe um deslocamento caudal do vermis cerebelar, tonsilas e medula e/ou do 4º ventrículo. Arnold-Chiari tipo II ocorre em todos os casos de meningocele com raras exceções (Hunter, 1993).

2.4.3 Hidrocefalia não-obstrutiva (reabsorção prejudicada pela obliteração do sistema subaracnóideo ou hidrocefalia comunicante):

2.4.3.1 Infecções congênicas:

As infecções congênicas correspondem a menos de 10% de todas as causas de hidrocefalia congênita. As causas infecciosas mais comuns de hidrocefalia fetal são toxoplasmose e citomegalovirose (CMV), sendo que vários casos são clinicamente silentes no período neonatal (Partington, 2001).

Na citomegalovirose congênita, a ventriculomegalia pode estar presente em aproximadamente 20% dos casos. O diagnóstico de CMV deve ser suspeitado quando existir uma restrição de crescimento intra-uterino associado à hepatoesplenomegalia, calcificações cerebrais periventriculares e, na maioria dos casos, microcefalia sem hidrocefalia (Partington, 2001; Volpe, 2001).

A toxoplasmose provoca a formação de granulomas perivasculares que causam a obliteração do aqueduto (Hunter, 1993). A toxoplasmose vem acompanhada de hidrocefalia em mais da metade dos casos. Sintomas e sinais comuns, quando presentes, incluem coriorretinite (mais de 90%), organomegalia (mais de 50%) e meningoencefalite (mais de 75%) (Partington, 2001).

2.4.3.2 Hemorragia intracraniana:

O líquido cérebro-espinhal passa pelo forâmen do 4º ventrículo, atinge as cisternas basais, chegando ao compartimento subaracnóide cortical onde é absorvido pelos vilos aracnóides. Sangue no espaço subaracnóide causará obliteração das cisternas ou dos vilos aracnóides e conseqüente obstrução da circulação do líquido cérebro-espinhal, causando aumento da pressão intracraniana que aumenta os ventrículos e o compartimento subaracnóideo. A hidrocefalia comunicante ou não-obstrutiva normalmente é decorrente de hemorragia subaracnóide, que em geral resulta da hemorragia intraventricular do prematuro (Haslam, 2000; Sarnat & Menkes, 2000). No entanto, as complicações materno-fetais (hipertensão, pré-eclâmpsia, infecções congênitas e gestação gemelar), malformações vasculares fetais e trauma constituem causas de hemorragia intracraniana no período antenatal (Sanders et al, 1999).

2.5 DIAGNÓSTICO ULTRA-SONOGRÁFICO FETAL

2.5.1 Diagnóstico ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal:

O exame do cérebro fetal a partir das 14 semanas de gestação é feito basicamente por meio da obtenção de dois planos de corte do pólo cefálico fetal. O plano transversal ao nível do cavum do septo pelúcido demonstra as bordas laterais dos cornos anteriores, as bordas medial e lateral dos cornos posteriores (átrios) dos ventrículos laterais, o plexo coróide, o 3º ventrículo e a fissura de Sylvian; este plano é utilizado para medida do diâmetro biparietal e circunferência cefálica na biometria fetal, e para medir a largura dos ventrículos cerebrais (ver figura 2). O plano suboccipitobregmático mostra a fossa posterior e o cérebro médio; este plano é utilizado para medida do diâmetro cerebelar transversal e da cisterna magna. Planos de corte adicionais para detalhamento da anatomia intracranial podem ser necessários em casos selecionados. Visualização de ambos hemisférios cerebrais necessitam dos planos coronal e sagital (Pilu & Nicolaides, 1999).

O diagnóstico ultra-sonográfico de hidrocefalia consiste na medida do átrio do ventrículo lateral onde, em fetos normais, o plexo coróide preenche (ou quase) a dimensão transversal deste componente do sistema ventricular (ver figura 2 e 3). Esta relação é importante porque na hidrocefalia inicial a primeira anormalidade reconhecível é uma retração relativa do plexo coróide normalmente proeminente dentro do corpo do ventrículo lateral (Callen, 2000).

O diâmetro atrial é uma medida particularmente importante para determinar a normalidade do tamanho ventricular. As evidências mostraram que há pequena, ou nenhuma, alteração do diâmetro do átrio do ventrículo lateral após as 15 semanas de gestação (Callen, 2000; Siedler & Filly, 1987; Cardoza et al, 1988; Pilu et al, 1989). O diâmetro transversal do átrio ventricular mede aproximadamente 7 mm com um desvio

padrão de 1 mm, sendo que após as 22 semanas de gestação o percentil 95 corresponde a 10 mm e o percentil 98 a 12 mm (Callen, 2000; Cardoza et al,1988; Pilu et al, 1989; Pilu et al, 2000). Ventriculomegalia é considerada leve quando a medida do diâmetro atrial do ventrículo lateral encontra-se entre 10 e 12 mm, moderada entre 12 e 15 mm e ventriculomegalia é considerada grave quando esta medida encontra-se acima de 15 mm (Aurby et al, 2003; Pilu et al, 2000) (ver figura 3).

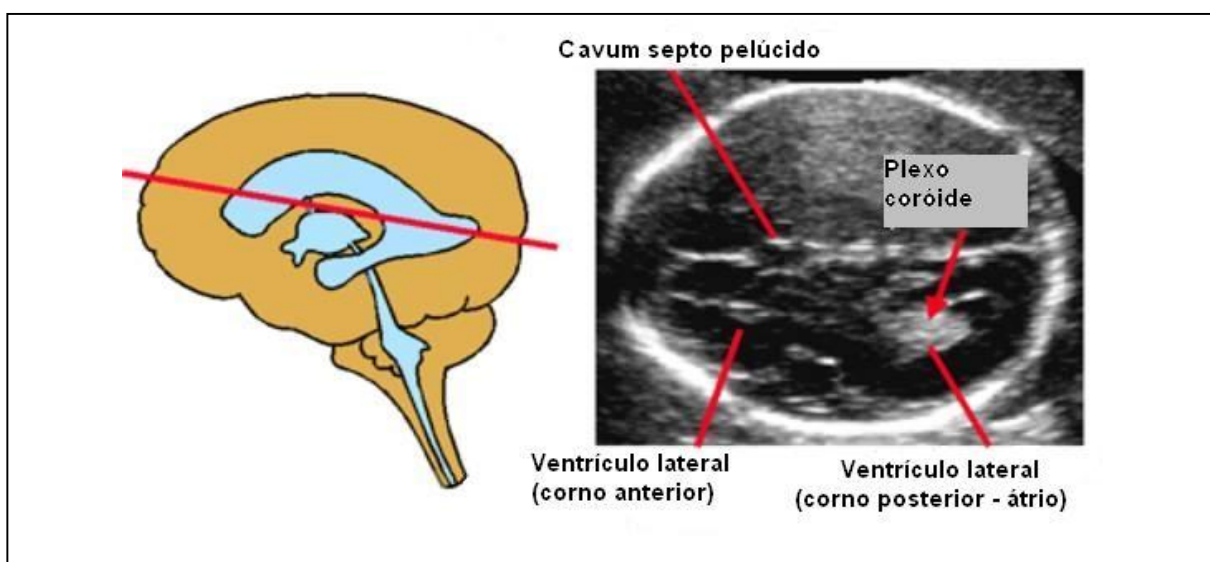


Figura 2: Plano transverso do cérebro fetal. (Adaptado de Pilu & Nicolaidis. *Diagnosis of fetal abnormalities. The 18-23-week scan*, 1999).

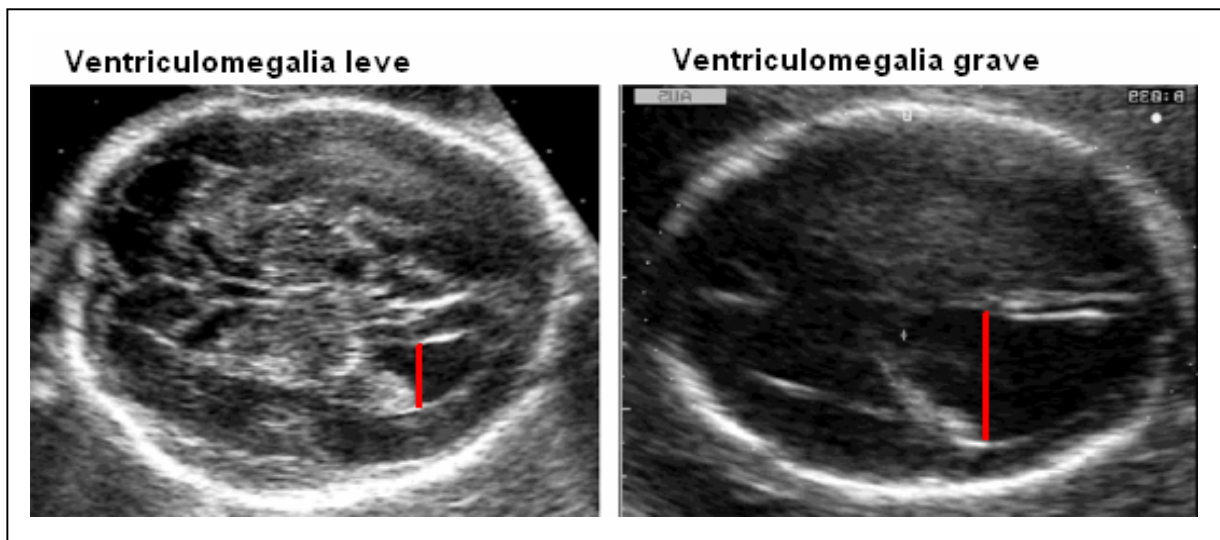


Figura 3: Ultra-sonografia mostrando ventriculomegalia fetal. (Adaptado de Pilu & Nicolaidis. *Diagnosis of fetal abnormalities. The 18-23-week scan*, 1999).

2.5.2 Diagnóstico ultra-sonográfico dos defeitos de fechamento do tubo neural:

O diagnóstico de espinha bífida requer um exame sistemático de cada arco neural, da região cervical até região sacral, em cortes transversal e longitudinal. No corte transversal, o arco neural normal aparece como um círculo fechado com cobertura intacta da pele, enquanto na espinha bífida o arco tem forma de “U” e existe uma protusão sacular constituída por meningocele (cisto contendo meninges e líquido cérebro-espinhal) ou mielomeningocele (cisto contendo cordão espinhal ou elementos neurais). A extensão do defeito é mais facilmente avaliada pelo corte longitudinal (Pilu & Nicolaidis, 1999).

O diagnóstico de espinha bífida vem associado às anormalidades do escalpo e do cérebro. Estas anormalidades incluem a concavidade dos ossos frontais (“sinal do limão”), e a obliteração da cisterna magna com “ausência” do cerebelo ou curvatura anterior anormal do hemisfério cerebelar (“sinal da banana”). Grau variável de ventriculomegalia está virtualmente presente em todos os casos de espinha bífida ao nascimento, mas em

somente 70% dos casos no meio da gestação (Pilu & Nicolaidis, 1999). O deslocamento caudal típico do cérebro e cerebelo para o forame magno e canal cervical que é visto nestes casos é chamado de malformação de Arnold-Chiari II (Hunter, 1993) (ver figura 4).

A encefalocele é reconhecida como um defeito cranial com herniação cística preenchida por líquido ou cérebro. A localização mais comum é occipital (75% dos casos), mas localizações alternativas incluem regiões frontoetmoidais e parietais (Pilu & Nicolaidis, 1999).

O diagnóstico da anencefalia durante o segundo trimestre da gestação é baseado na demonstração da ausência da calota craniana e dos hemisférios cerebrais. No primeiro trimestre o diagnóstico pode ser feito após as 11 semanas de gestação quando ocorre a ossificação do crânio. Estudos de ultra-som têm demonstrado a progressão de acrania para exencefalia e finalmente anencefalia (Pilu & Nicolaidis, 1999).



Figura 4: Mielomeningocele associada ao deslocamento caudal do cerebelo (Arnold-Chiari II). (Adaptado de Jobe AH. *Fetal surgery for myelomeningocele*, 2002).

2.5.3 Diagnóstico ultra-sonográfico de outras malformações do SNC:

2.5.3.1 Cisto plexo coróide:

O diagnóstico é feito por meio da visualização de áreas císticas simples ou múltiplas (maiores que 2 mm de diâmetro) em um ou ambos plexos coróides (Pilu & Nicolaidis, 1999).

2.5.3.2 Estenose de aqueduto:

A estenose ao nível do aqueduto de Sylvius resulta em ventriculomegalia envolvendo o 3º ventrículo e os ventrículos laterais (Hunter, 1993; Sanders et al, 1999). Eventualmente pode-se visualizar o aqueduto de Sylvius proximal dilatado. A cisterna magna e o cerebelo são normais, a menos que a ventriculomegalia seja muito grave. Quando ocorre um aumento ventricular lateral muito grave, a cisterna magna pode passar despercebida e, tecnicamente, pode ser difícil localizar o cerebelo. É possível que ocorra uma leve assimetria da dilatação ventricular lateral (Sanders et al, 1999).

2.5.3.3 Malformação arteriovenosa da veia de Galeno:

O diagnóstico é feito por meio da visualização de um cisto translúcente alongado na linha média supratentorial. O Collor Doppler demonstra fluxo arteriovenoso ativo dentro do cisto (Pilu & Nicolaidis, 1999). Pode ocorrer ventriculomegalia lateral e do terceiro ventrículo secundárias. Achados de insuficiência cardíaca como aumento do coração e hepatoesplenomegalia com hidropisia secundária (Sanders et al, 1999).

2.5.3.4 Cistos Aracnóides:

O diagnóstico ultra-sonográfico consiste na visualização de cistos intracerebrais com formas e tamanhos irregulares que limitam as meninges. Se localizado centralmente,

pode expandir e comprimir o manto cerebral. Dependendo da localização do cisto, uma hidrocefalia obstrutiva pode se desenvolver (Sanders et al, 1999).

2.5.3.5 Malformação de Dandy-Walker:

Na ultra-sonografia, o conteúdo da fossa posterior é visualizado por meio do corte suboccipitobregmático do crânio fetal. Na malformação de Dandy-Walker ocorre uma dilatação cística do 4º ventrículo com agenesia parcial ou completa do vermis cerebelar. Em mais de 50% dos casos existe uma associação com hidrocefalia e outros defeitos extracraniais. O alargamento da cisterna magna é diagnosticado se a distância vertical do vermis cerebelar até a borda interna do escalpo fetal for maior que 10 mm (Pilu & Nicolaidis, 1999).

2.5.3.6 Hemorragia intracraniana:

- a. Sangramentos intracerebrais: Inicialmente observa-se uma área ecogênica no cérebro que, posteriormente, se transforma em um cisto. Se este cisto limita-se com o ventrículo lateral ocorre a formação de uma protuberância conhecida como cisto porencefálico.
- b. Sangramentos intraventriculares: O sangue nos ventrículos apresenta baixos níveis de ecos em um curto período de tempo e após se desenvolvem coágulos ecogênicos.
- c. Sangramentos subdurais: há relatos de sangue ecogênico e hipoecogênico entre o crânio e o cérebro.
- d. Hidrocefalia reativa: Se o coágulo de sangue obstrui o aqueduto de Sylvius, o terceiro e o quarto ventrículos ficam dilatados (Sanders et al, 1999).

2.6 PROGNÓSTICO

O prognóstico da hidrocefalia congênita é variado e depende da etiologia, do grau e progressão da ventriculomegalia, da presença ou não de anomalias associadas e do momento do diagnóstico e do tratamento, sendo que a etiologia da hidrocefalia é normalmente o maior determinante para definir prognóstico (Partington, 2001; Beke et al, 1999; Gaglioti et al, 2005)

2.6.1 Prognóstico na hidrocefalia congênita:

Vários estudos citados abaixo mostram o prognóstico variado da hidrocefalia fetal, sendo que o prognóstico parece ser pior quando a hidrocefalia é grave, progressiva e associada a malformações congênitas.

Chervenak et al (1984) avaliaram o prognóstico acompanhando durante 7 a 60 meses 37 crianças com diagnóstico pré-natal de hidrocefalia. Entre os sobreviventes (38%), o pior escore mental estava associado à presença de outras anomalias (encefalocele, cisto aracnóide e cisto intraventricular associado à agenesia do corpo caloso, entre outras), enquanto que os casos com inteligência normal não tinham malformações associadas.

Hudgins et al (1988) avaliaram a história natural de 47 fetos com diagnóstico de ventriculomegalia fetal, 25 tinham anormalidades graves associadas, sendo que 20 optaram pela interrupção da gestação (diagnóstico ultra-sonográfico mais precoce) e 5 não sobreviveram. Dos demais 22 casos, 19 sobreviveram, sendo 13 com desenvolvimento intelectual normal.

Twining et al (1994) acompanharam 26 casos de ventriculomegalia (a maioria grave), 7 deles eram associados com outras malformações, mostrando pior prognóstico.

Fetos com ventriculomegalia isolada têm uma chance de sobreviver de 80% (excluindo interrupção eletiva da gestação) e 50% de desenvolvimento normal.

Whilhelm et al (1998) descreveram 96 casos de ventriculomegalia fetal, sendo que 47 casos resultaram em aborto espontâneo ou eletivo. Dos 49 nascidos vivos, 10 faleceram com menos de 6 meses de vida. 28 crianças (44% com ventriculomegalia grave) foram acompanhadas durante 36 meses: a causa mais freqüente de hidrocefalia foi meningomielocele (17/28), 26 crianças fizeram derivação ventrículo-peritoneal com uma média de 21 dias de vida. A progressão da ventriculomegalia se correlacionou com pior prognóstico do desenvolvimento mental.

Drugan et al (1989) diagnosticaram 43 casos de ventriculomegalia fetal, sendo que 17 pacientes optaram pela interrupção da gestação. A história natural da ventriculomegalia é variável, o prognóstico é pobre em fetos com ventriculomegalia associada a malformações congênitas, é bom quando a ventriculomegalia é isolada e não-progressiva, e variável quando a ventriculomegalia é isolada e progressiva.

Graham et al (2001) avaliaram 64 casos de ventriculomegalia (25 casos com ventriculomegalia grave) e concluíram que o grau da ventriculomegalia diagnosticado no pré-natal está relacionado com a morbidade neurológica pediátrica e, quando for maior que 15 mm, o prognóstico neurológico é pior. Os autores sugerem amniocentese para determinar o cariótipo e a presença de CMV em todos os casos com ventriculomegalia > que 10 mm.

Bannister et al (2000) mostraram que a ventriculomegalia progressiva (média do diâmetro atrial do ventrículo lateral de 25 mm) tem pior prognóstico (somente 31% com desenvolvimento normal), comparado com 78% de desenvolvimento normal nos casos de ventriculomegalia de resolução espontânea (média do diâmetro atrial ventrículo lateral de 11,8 mm) e 56% de desenvolvimento normal em ventriculomegalia estável (média do diâmetro atrial ventrículo lateral de 14,3 mm). Os mesmos autores sugerem que a

ventriculomegalia progressiva estaria associada com causas cromossômicas, genéticas ou infecciosas.

Gaglioti et al (2005) avaliaram os desfechos em 176 casos de hidrocefalia cerebral fetal conforme o grau de ventriculomegalia. Ventriculomegalia foi mais comumente um achado isolado no grupo leve (59%) se comparado ao moderado (24%) e grave (40%). Quando a hidrocefalia foi um achado isolado, 98% dos fetos com ventriculomegalia leve, 80% dos fetos com ventriculomegalia moderada e 33 % dos fetos com ventriculomegalia grave estavam vivos com 2 anos de idade ou mais. O desenvolvimento neuropsicomotor foi normal em 93% no grupo leve, 75% no grupo moderado e 62% no grupo grave, concluindo que a ventriculomegalia > que 12 mm (moderada a grave) está associada com maior freqüência a outras malformações e tem um desfecho neurológico pior.

A etiologia da hidrocefalia congênita é um dos critérios que auxilia em predizer o prognóstico da doença. Beke et al (1999) acompanharam 30 neonatos com diagnóstico de ventriculomegalia congênita sem defeito de fechamento tubo neural (11 com ventriculomegalia grave): 13 normais, 10 com retardo moderado e 7 com retardo grave. Neonatos com ventriculomegalia isolada ou moderada têm melhor prognóstico. A origem da ventriculomegalia foi variada: 47% causa infecciosa, 20% malformações cerebrais, 10% hemorragia intraventricular intra-uterina e demais de causa desconhecida. Não houve diferença significativa quanto ao prognóstico de acordo com a origem da ventriculomegalia.

Os desfechos e mortalidade perinatais, neonatais e ao longo dos primeiros anos de vida da hidrocefalia congênita são variados conforme os autores a seguir, mostrando diferentes graus de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor.

Den Hollander et al (1998) revisaram 42 gestações com diagnóstico de ventriculomegalia fetal sem defeito de fechamento do tubo neural (na maioria grave)

encontrando uma mortalidade perinatal de 38% (metade relacionada com cefalocentese) e mais de 50% dos sobreviventes (14/26) com retardo do desenvolvimento psicomotor.

Kirkinen et al (1996) acompanharam 25 fetos com diagnóstico de ventriculomegalia até completarem 10 anos de idade. Doze crianças tiveram desenvolvimento motor e mental normal, 7 tiveram retardo severo e 6 tiveram desfecho intermediário. No grupo tratado cirurgicamente (n=18), a média de novas cirurgias ao longo dos 10 anos de acompanhamento foi de 5,6 (DP= 3,3) por paciente. Dentre os fatores de mau prognóstico podemos citar a ventriculomegalia grave e atrofia cortical pós-natal.

Van Scheltema et al (2003) fizeram um estudo retrospectivo de 6 anos e diagnosticaram 118 fetos com malformações do sistema nervoso central, sendo que 47% (55/118) tinham malformações associadas. 46% (54/118) evoluíram para aborto eletivo e 29% (35/118) resultaram em morte fetal ou neonatal. Mais de 50% dos sobreviventes tiveram retardo do desenvolvimento psicomotor moderado a grave e somente 4% da coorte inicial teve desenvolvimento psicomotor normal. A taxa de sobrevivência foi de somente 25% devido ao grande número de abortos eletivos e alta frequência de malformações associadas.

Um estudo brasileiro com 45 casos de hidrocefalia (28 com hidrocefalia grave) mostrou 20 óbitos (44%), sendo 6 (13%) óbitos intra-útero e 14 (31%) óbitos no período neonatal. A gravidade da hidrocefalia foi o único parâmetro ultra-sonográfico associado à morte perinatal (Hortêncio et al, 2001).

O momento e as complicações do tratamento na hidrocefalia congênita também vão influenciar o prognóstico. Rosseau et al (1992) revisaram 37 casos com diagnóstico de ventriculomegalia fetal, sendo que 26 (70%) foram submetidos a tratamento (derivação ventrículo-peritoneal) com um tempo médio de sobrevivência de 4,2 anos e desenvolvimento normal em 10 casos (38%). A taxa de sobrevivência geral foi de 70%. Crianças com

diagnóstico de meningocele tiveram um desenvolvimento cognitivo semelhante às que não tinham meningocele. Malformações associadas (sistêmicas ou do sistema nervoso central) foram identificadas em 26 (70%) dos 37 casos de ventriculomegalia fetal.

Em resumo, os estudos mostram que os principais fatores que influenciam no prognóstico da hidrocefalia fetal são: o grau e a progressão da ventriculomegalia, a etiologia e a presença de outras malformações associadas. Quanto aos desfechos associados à hidrocefalia, o retardo de desenvolvimento neuropsicomotor é descrito em até 80% dos pacientes e a mortalidade perinatal e neonatal varia conforme a literatura, chegando até 38% (Twining et al, 1994; den Hollander et al, 1998; Wilhelm et al, 1998; Graham et al, 2001; Van Scheltema et al, 2003; Gaglioti et al, 2005).

2.6.2 Prognóstico na espinha bífida:

Na espinha bífida, a determinação do nível e tipo da lesão (meningocele versus mielomeningocele) auxilia em prever o prognóstico, conforme Biggio et al (2001) que estudaram 33 casos de espinha bífida isolada. Lesões baixas (mais caudais) e tamanhos de ventrículos menores foram associados a um bom prognóstico (caminhar com ou sem apoio com até 2 anos de idade ou força muscular de 4/5 nos músculos dos membros inferiores com menos de 2 anos de idade). Resultados semelhantes foram demonstrados por Peralta et al (2003) com 30 casos de espinha bífida isolada mostrando que o prognóstico neurológico pós-natal é significativamente melhor em casos de espinha bífida baixa. Além disso, foi demonstrado em estudo retrospectivo de 297 casos de meningocele que o nível da lesão, na categoria funcional ou radiológica, afeta significativamente a incidência de derivação ventrículo-peritoneal (DVP), isto é, em lesões mais altas ocorre uma incidência maior de DVP. A taxa geral de DVP foi de 81% (Rintoul et al, 2002). Segundo Babcock et al, a severidade e a prevalência da ventriculomegalia

em fetos com meningocele, aumentam com o avanço da idade gestacional e com o grau da deformidade da fossa posterior. Controlando essas duas variáveis, o nível da meningocele não influencia no grau da ventriculomegalia. Todos os fetos com ventriculomegalia maior que 15 mm, tiveram anormalidades da fossa posterior moderada a grave (Babcock et al, 1994 e 1997). Em outra coorte, de 26 pacientes com espinha bífida, Brumfield et al mostraram que a presença de macrocefalia é o achado antenatal que mais se correlaciona com piora dos desfechos tardios, aumentando os dias de internação após nascimento, complicações respiratórias e dificuldade na alimentação (Brumfield et al, 1995). Um estudo retrospectivo avaliou a história natural (aparecimento de ventriculomegalia e pés tortos) de 33 gestações com diagnóstico de espinha bífida (torácica baixa, lombar e sacral). A maioria dos fetos desenvolveu ventriculomegalia, sendo que aqueles que desenvolveram mais tardiamente na gestação tiveram ventriculomegalia mais leve ao nascimento. Somente 24% (n=8) tiveram o diagnóstico ultra-sonográfico de pés tortos e a maioria dos casos o diagnóstico foi tardio (após as 20 semanas de gestação) (Biggio et al, 2004). Hisaba et al (2003) demonstraram que a presença de pés tortos e apresentação pélvica são parâmetros úteis para a predição da evolução neurológica neonatal. Contrações uterinas de trabalho de parto e a ruptura prematura de membrana são fatores de pior prognóstico neuromotor neonatal. Um estudo brasileiro realizado em um centro de referência nacional de Medicina Fetal acompanhou a evolução perinatal de 58 fetos com diagnóstico de meningocele fetal. A média de idade gestacional ao diagnóstico foi de 29 semanas, o nível da lesão acima da região sacral de 85%, e associação de hidrocefalia em 86%. A taxa de sobrevivência foi de 93% (Sbragia et al, 2004). Segundo dados de uma coorte de 117 pacientes com espinha bífida, 52% sobreviveram ao final dos 25 anos de acompanhamento e a mortalidade no 1º ano de vida foi de 21%. O prognóstico tardio mostrou que nenhum sobrevivente com lesão superior ao nível de L3 caminha na vida adulta, 70% tem inteligência normal, 26% tem

continência urinária e 54% são independentes para atividades diárias (Hunt & Poulton, 1995). Esta mesma coorte, revisada aos 30 anos de idade, mostrou uma curva de sobrevivência com uma queda no 5º ano de vida (mortalidade de 1/3 da coorte) e um declínio constante do 5º ao 30º ano de vida (1% dos 77 sobreviventes morreu por ano) (Hunt, 1997).

2.6.3 Prognóstico na Malformação de Dandy-Walker:

Kalidasan et al (1995) acompanharam por 10 anos 12 crianças com diagnóstico pós-natal de Síndrome de Dandy-Walker: 2 (17%) pacientes morreram e 65% tiveram retardo mental. Onze de um total de 12 crianças colocaram derivação ventrículo-peritoneal. Uma incidência alta de problemas associados foi descrita: agenesia corpo caloso, convulsões, anomalias cardíacas, microcefalia, catarata congênita entre outros. Hirsch et al (1984) revisaram 40 casos de malformação de Dandy-Walker e demonstrou uma mortalidade de 12,5% e inteligência normal em 60% dos casos. Malformações cerebrais e sistêmicas (faciais e cardiovasculares) são encontradas em um grande número de casos. Importante salientar que nesta série o diagnóstico foi pós-natal e que o tamanho dos ventrículos era normal em 80% dos pacientes ao nascimento.

2.6.4 Prognóstico nas infecções congênitas:

O prognóstico da citomegalovirose se correlaciona com o grau de sintomas da síndrome clínica neonatal: crianças com microcefalia, calcificações intracraniais, ou coriorretinite tem seqüelas neurológicas importantes em 80% dos casos e somente 7% tem desfecho normal. Na presença de alterações sistêmicas sem sinais neurológicos, o prognóstico é bom em aproximadamente 50% dos casos (Volpe, 2001).

O prognóstico da toxoplasmose também se correlaciona com o grau de sintomatologia neurológica no nascimento: os pacientes com sintomas ao nascimento

somente 9% tem desfecho normal. Casos assintomáticos têm um prognóstico neurológico normal em 15% e seqüelas mínimas em 20% (Volpe, 2001).

2.7 TRATAMENTO

O tratamento de escolha para maioria dos casos de hidrocefalia é a derivação ventrículo-peritoneal (DVP) após o nascimento (Partington, 2001; Mori, 2000). A maioria dos pacientes com hidrocefalia fica dependente da DVP (ou “shunt”). No entanto, nem sempre a DVP funciona bem, e alguns pacientes não respondem ao tratamento (Mori, 2000).

Os resultados do shunt intra-uterino parecem melhorar a sobrevida, mas não os desfechos perinatais, pois esteve associado a uma piora do prognóstico mental, e por isso este tratamento foi abandonado (Pinckert & Golbus, 1988).

A intervenção pré-natal da meningomielocele vem sendo estudada com o objetivo de diminuir a necessidade de DVP após o nascimento e melhorar o prognóstico da perda da função neurológica distal que ocorre em fetos com meningomielocele. Tulipan et al (1999) mostraram que o reparo intra-uterino da meningomielocele (26 casos) diminuiu a incidência de herniação moderada a grave da fossa posterior do cérebro e a necessidade de “shunt” ventrículo-peritoneal após o nascimento, porém os benefícios da função neurológica dos membros inferiores são vistos com cautela. Bruner et al (1999) compararam os desfechos de 29 casos de reparo intra-útero de meningomielocele versus 23 controles e sugerem que o reparo intra-uterino da meningomielocele diminui a necessidade de DVP (59% vs 91%; $p=0,01$) em recém-nascidos com espinha bífida, mas aumenta a incidência de trabalho de parto prematuro (50% vs 9%; $p=0,002$) e oligohidrânio (48% vs 4%; $p=0,001$). No grupo que realizou o reparo intra-uterino a idade gestacional ao nascimento foi menor (33,2 vs 37,0 semanas; $p<0,001$) e o peso ao nascimento também foi menor (2171 vs 3075 gramas; $p<0,001$). Johnson et al (2003) avaliaram retrospectivamente 50 casos de fetos que fizeram correção da meningomielocele intra-útero. A sobrevida foi de 94% (47/50 fetos), sendo que a média da

idade gestacional ao nascimento foi de 34 semanas e 3 dias; 43% dos 50 fetos necessitaram de DVP comparados 85% em 297 controles históricos. Dos casos com lesão torácica e lombar 57% tiveram uma função neurológica distal melhor do que a esperada. Entretanto o risco obstétrico para a cirurgia intra-útero é muito alto e os resultados neonatais mais tardios ainda não foram avaliados, sendo necessário um ensaio clínico comparando a terapêutica intra-útero com a pós-natal. Em estudo mais recente realizado no Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, 178 fetos fizeram reparo intra-uterino da espinha bífida e destes, 116 fetos foram acompanhados até pelo menos 1 ano de vida. Sessenta e um dos 116 fetos (54%) necessitaram de “shunt” antes de completarem 1 ano de idade. Os fatores preditores pré-operatórios para necessidade de “shunt” foram o nível da lesão, idade gestacional na cirurgia intra-útero e tamanho do ventrículo, concluindo que fetos com ventriculomegalia <14 mm e idade gestacional ≤ 25 semanas no momento da cirurgia intra-útero, e fetos com lesão localizada abaixo de L4 têm uma necessidade menor de “shunt” ventrículo-peritoneal durante o 1º ano de vida (Bruner et al, 2004).

2.8 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

Bruinsma et al (2000) analisaram retrospectivamente 70 pacientes com hidrocefalia, abaixo de 6 anos de idade, tratados com DVP demonstrando que 30% desenvolveram um ou mais episódios de infecção (taxa de infecção por evento cirúrgico de 15,2%). Os fatores de risco implicados foram a prematuridade e baixo peso ao nascimento. Em estudo brasileiro que avaliou 150 casos de tratamento de hidrocefalia com DVP, as complicações mais freqüentes foram obstrução da válvula (33%) e infecção (15%). Incluídas as cirurgias devido às complicações, houve 2,5 procedimentos por paciente em média (Jucá et al, 2002). Achados semelhantes foram descritos por Caldarelli et al (1996) que avaliaram 170 crianças com hidrocefalia e meningomielocele encontrando 46% dos casos com mau funcionamento da DVP no 1º ano pós-cirúrgico ($\frac{3}{4}$ associados a causas mecânicas e $\frac{1}{4}$ associado a causas infecciosas). Fatores implicados no mau funcionamento da DVP: DFTN altos e ventriculomegalia grave (Caldarelli et al, 1996).

O prognóstico da hidrocefalia na espinha bífida não está diretamente correlacionado ao tamanho máximo do ventrículo, ao momento da inserção da DVP ou ao número das revisões da DVP. O fator de maior relevância que influencia na piora do prognóstico é a ventriculite associada a DVP (McLone et al, 1982).

Tuli et al (2003) avaliaram os desfechos tardios da DVP em um grupo de 189 pacientes com diagnóstico de meningomielocele. Foi considerada falha do tratamento quando ocorresse obstrução da DVP, infecção, presença de ventrículo loculado ou drenagem excessiva. Cento e vinte pacientes (64%) tiveram falha no primeiro tratamento com uma média de 303 dias, sendo 29 (24%) casos secundários a infecção. Sessenta e um pacientes tiveram uma segunda falha no tratamento, 38 uma terceira e 36 tiveram quatro ou mais falhas. Quinze pacientes morreram, 13 deles devido ao tratamento ou complicações relacionadas à malformação de Chiari. Estes dados evidenciam o alto grau

de morbidade e mortalidade decorrentes das complicações do tratamento da meningomielocèle (Tuli et al, 2003). Em um estudo brasileiro que acompanhou 58 fetos com meningomielocèle a taxa de complicações cirúrgicas (infecção e/ou obstrução da derivação ventrículo peritoneal ou deiscência da cicatriz cirúrgica) foi de 39% (Sbragia et al, 2004).

3. BIBLIOGRAFIA

3. BIBLIOGRAFIA

1. Aurbry MC, Aubry JP, Dommergues M. Sonographic prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:391-402.
2. Babcock CJ, Drake CM, Goldstein RB. Spinal level of fetal myelomeningocele: does it influence ventricular size? *AJR*, 1997;169:207-210.
3. Babcock CJ, Goldstein RB, Barth RA, Damato NM, Callen PW, Filly RA. Prevalence of ventriculomegaly in association with myelomeningocele: correlation with gestational age and severity of posterior fossa deformity. *Radiology*, 1994; 190:703-707.
4. Bannister CM, Russell SA, Rimmer S, Arora A. Pre-natal ventriculomegaly and hydrocephalus. *Neurological Research* 2000; 22:37-42.
5. Beke A, Csabay L, Rigó Jr J, Harmath A, Papp Z. Follow-up studies of newborn-babies with congenital ventriculomegaly. *J Perinat Med* 1999; 27:495-505.
6. Biggio JR, Owen J, Wenstrom KD, Oakes WJ. Can prenatal ultrasound findings predict ambulatory status in fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5):1016-1020.
7. Biggio JR, Wenstrom KD, Owen J. Fetal open spina bifida: a natural history of disease progression in utero. *Prenat Diagn* 2004; 24:287-289.
8. Bruinsma N, Stibberingh EE, Herpers MJHM, Vles JSH, Weber BJ, Gavilanes DAWD. Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-related infections in preterm infants and young children. *Clinical Microbiology and Infection* 2000; 6(4):202-206.
9. Brumfield CG, Aronin PA, Cloud GA, Davis RO. Fetal myelomeningocele. Is antenatal ultrasound useful in predicting neonatal outcome? *The Journal of Reproductive Medicine* 1995; 40(1):26-30.

10. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Reed GW. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999; 282(19):1819-1825.
11. Bruner JP, Tulipan N, Reed G, Davis GH, Bennett K, Luker KS, Dabrowiak ME. Intrauterine repair of spina bifida: Preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obst Gynecol*, 2004; 190:1305-1312.
12. Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst* 1996; 12(12):748-754.
13. Callen PW (ed). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. WB Saunders Company: Philadelphia, 2000.
14. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: The width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169: 711-714.
15. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genetics* 2004; 7:76-94.
16. Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Hobbins JC, McClure M, Scott D, Berkowitz RL. Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet* 1984; 2:179-181.
17. Davis GH. Fetal Hydrocephalus. *Clinics in Perinatology* 2003; 30:531-539.
18. den Hollander NS, Vinkesteyn A, Splunder PS, Catsman-Berrevoets CE, Wladimiroff JW. Prenatally diagnosed fetal ventriculomegaly; prognosis and outcome. *Prenatal Diagnosis* 1998; 18:557-566.
19. Drugan A, Krause B, Canady A, Zador IE, Sacks AJ, Evans MI. The natural history of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. *JAMA* 1989; 261(12):1785-1788.
20. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005; 25(4):372-377.

21. Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine* 2001; 10:258-263.
22. Haslam RHA. The Nervous System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. WB Saunders Company: Philadelphia, 2000.
23. Hirsch JF, Pierre-Kahn A, Renier D, Sainte-Rose C, Hoppe-Hirsch E. The Dandy-Walker malformation: a review of 40 cases. *J Neurosurg* 1984; 61:515-522.
24. Hisaba JW, Moron AF, Cavaleiro S, Santana RM, Passos JP, Cordioli E. Espinha bífida: achados ultra-sonográficos e presença de contrações uterinas na predição da evolução motora neonatal. *RBGO* 2003; 25(6):425-430.
25. Hortêncio APB, Landim ER, Nogueira MB, Feitosa FEL, Júnior CAA. Avaliação ultra-sonográfica da hidrocefalia fetal: associação com mortalidade perinatal. *RBGO* 2001; 23(6):383-390.
26. Hudgins RJ, Edwards MSB, Goldstein R, Callen PW, Harrison MR et al. Natural history of fetal ventriculomegaly. *Pediatrics* 1988; 82(5):692-697.
27. Hunt GM, Poulton A. Open spina bifida: a complete cohort reviewed 25 years after closure. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1995; 37:19-29.
28. Hunt GM. Open spina bifida: a complete cohort reviewed 30 years of age. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7(1):30.
29. Hunter AGW. Brain. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. *Human Malformation and Related Anomalies*. Vol. 2. Oxford University Press: New York, 1993:62-73.
30. Jobe AH. Fetal surgery for myelomeningocele. *N Engl J Med*, 2002; 347 (4): 230-231.
31. Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, Crombleholme TM, Flake AW, et al. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189(2):482-487.

32. Jucá CEB, Neto AL, Oliveira RS, Machado HR. Tratamento de hidrocefalia com derivação ventrículo-peritoneal: análise de 150 casos consecutivos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2002; 17(3):59-63.
33. Kalidasan V, Carroll T, Allcutt D, Fitzgerald RJ. The Dandy-Walker Syndrome – A 10 year experience of its management and outcome. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5 (Suppl I):16-18.
34. Kirkinen P, Serlo W, Jouppila P, Ryyänen M, Martikainen A. Long-term outcome of fetal hydrocephaly. *Journal of Child Neurology* 1996; 11(3):189-192.
35. Machado ABM. *Neuroanatomia funcional*. 2ª ed. Editora Atheneu: São Paulo, 2000.
36. McLone DG, Czyzewski D, Raimondi AJ, Sommers RC. Central nervous system infections as a limiting factor in intelligence of children with myelomeningocele. *Pediatrics* 1982; 70(3):338-342.
37. Mori, K. Actualities in hidrocephalus classification and management possibilities. *Neurological Research* 2000; 22:127-130.
38. Partington MD. Congenital Hydrocephalus. *Neurosurgery clinics of North America* 2001; 36(4):737-742.
39. Peralta CFA, Bunduki V, Plese JPP, Figueiredo EG, Miguelez J, Zugaib M. Association between prenatal sonographic findings and post-natal outcomes in 30 cases of isolated spina bifida aperta. *Prenat Diagn* 2003; 23:311-314.
40. Pilu G, Nicolaidis KH. Central nervous system. In: Pilu G, Nicolaidis KH (eds). *Diagnosis of fetal abnormalities. The 18-23-week scan*. Parthenon Publishing Group: London, 1999.
41. Pilu G, Perolo A, Falco P, Visentin A, Gabrielli S, Bovicelli L. Ecografia intracranial fetal. *Prog Diag Prenat* 2000; 12(6):309-317.

42. Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol* 1989;73:250-255.
43. Pinckert TL, Golbus MS. Fetal Surgery. *Clin Perinatol* 1988; 15:943-948.
44. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, Adzick NS. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002; 109(3):409-413.
45. Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde. Núcleo de Informações em Saúde. Estatísticas de Saúde: mortalidade 2003. Vol 28, Porto Alegre, 2004.
46. Rosseau GL, McCullough DC, Joseph AL. Current prognosis in fetal ventriculomegaly. *J Neurosurg* 1992; 77:551-555.
47. Sanders RC, Blackmon LR, Hogge WA, Spevak P, Wulfsberg EA. Central Nervous System. In: Sanders RC, Blackmon LR, Hogge WA, Spevak P, Wulfsberg EA. *Structural Fetal Abnormalities - The Total Picture*. 2nd ed. Mosby-Year Book: New York, 2002.
48. Sarnat HB, Menkes JH. Malformations of the central Nervous System. In: Menkes JH, Sarnat HB (eds). *Child Neurology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2000.
49. Sbragia L, Machado IN, Rojas CEB, Zambelli H, Miranda ML, Bianchi MO, Barini R. Evolução de 58 fetos com meningomielocele e o potencial reparo intra-útero. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2004; 62(2B):487-491.
50. Siedler DE, Filly RA. Relative growth of the higher fetal brain structures. *J Ultrasound Med* 1987;6:573-576.
51. Tuli S, Drake J, Lamberti-Pasculli M. Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningoceles. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:285-291.

52. Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Walsh WF et al. Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31:183-188.
53. Twining P, Jaspan T, Zuccollo J. The outcome of fetal ventriculomegaly. *The British Journal of Radiology* 1994; 67:26-31.
54. Van Scheltema PNA, Nagel HTC, Brouwer OF, Vandenbussche FPHA. Outcome of children with prenatally diagnosed central nervous system malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:41-47.
55. Vintzileos AM, Ingardia CJ, Nochimson DJ. Congenital Hydrocephalus: A Review and Protocol for Perinatal Management. *Obst and Gynecol* 1983; 62:539-549.
56. Volpe JJ. Viral, Protozoan, and Related Intracranial Infections. In: Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. WB Saunders Company: Philadelphia, 2001.
57. Wilhelm C, Keck C, Hess S, Korinthenberg R, Breckwoldt M. Ventriculomegaly diagnosed by prenatal ultrasound and mental development of the children. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13:162-166.
58. Windham GC, Edmonds LD. Current trends in the incidence of neural tube defects. *Pediatrics* 1982; 70(3):333-337.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivo geral:

Descrever os principais desfechos perinatais e até 1 ano de idade relacionados ao diagnóstico ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal grave, conforme a presença ou ausência de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN).

Objetivos específicos:

1) Verificar se há diferença nas taxas de malformações cardíacas e malformações associadas nos recém-nascidos hidrocéfalos com e sem DFTN.

2) Descrever a etiologia da hidrocefalia fetal nos recém-nascidos com e sem DFTN.

3) Verificar se há diferença no número de óbitos intra-útero e neonatal nos casos de hidrocefalia fetal com e sem DFTN.

4) Verificar se há diferença nas condições de nascimento dos fetos hidrocéfalos com e sem DFTN.

5) Verificar se há diferença no tempo de permanência hospitalar após o nascimento nos hidrocéfalos com e sem DFTN.

6) Verificar se há diferença no número de intervenções cirúrgicas e no tempo de permanência hospitalar dos hidrocéfalos com e sem DFTN no primeiro ano de vida.

5. ARTIGO EM PORTUGUÊS

**HIDROCEFALIA FETAL GRAVE:
ACHADOS ULTRA-SONOGRÁFICOS PRÉ-NATAIS
E
SEGUIMENTO ATÉ O 1º ANO DE VIDA**

Autores:

Schlatter D, Sanseverino MTV, Schmitt JMR, Fritsch A, Kessler RG, Barrios PMM, Dias RSP, Magalhães JA

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:

Rua Passo da Pátria, 499 apt 201

90460 060 Porto Alegre RS

Brasil

E-mail: schlatter@cpovo.net

Fone: 51 99822412

5.1 Resumo

Objetivo: Descrever os principais desfechos perinatais e até 1 ano de idade relacionados ao diagnóstico ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal grave, conforme a presença ou ausência de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN).

Métodos: Estudo de coorte histórico e contemporâneo entre janeiro de 1993 e dezembro de 2001, envolvendo gestantes encaminhadas ao grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), devido ao achado ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal grave com ou sem DFTN. O critério diagnóstico utilizado para definir hidrocefalia grave foi a presença da medida do diâmetro transverso do átrio do ventrículo lateral maior ou igual a 15 mm em pelo menos um dos hemisférios cerebrais.

Resultados: Foram incluídos 50 casos, 24 fetos com hidrocefalia fetal grave associada a DFTN (grupo 1) e 26 fetos com hidrocefalia fetal grave sem DFTN (grupo 2). Se incluirmos morte intra-útero, 25% morreram até 1 ano de idade no grupo 1 e 50% no grupo 2. Não houve diferença significativa quanto às condições de nascimento, taxa de malformações cardíacas e permanência hospitalar no primeiro ano de vida entre os grupos. O número de dias internados após o nascimento (1ª internação) foi significativamente maior no grupo 1, se comparado ao grupo 2, devido ao maior número de intervenções cirúrgicas.

Conclusões: Estes resultados mostram o prognóstico reservado desta patologia, oferecendo dados para um melhor aconselhamento dos pacientes com achado ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal grave. Além disso, colaboram com a literatura internacional, demonstrando dados da história natural desta patologia.

Palavras-chave: Hidrocefalia fetal, defeitos de fechamento do tubo neural, ultra-som, mortalidade neonatal.

5.2 Introdução

A hidrocefalia fetal é uma das malformações congênitas mais freqüentes, com uma prevalência que varia de 8 a 20:10.000 nascidos vivos (1, 2).

A principal causa de hidrocefalia são os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) que incluem a meningocele, a meningomielocele e a encefalocele. Nestes casos, há um defeito no desenvolvimento da cobertura do sistema nervoso central (SNC), havendo extrusão de material ao nível da coluna vertebral ou do crânio, distorcendo a arquitetura do sistema, obstruindo a circulação do líquido cérebro-espinhal e resultando em hidrocefalia. Os casos de hidrocefalia não relacionados aos DFTN incluem uma grande variedade de diagnósticos em suas etiologias, como por exemplo: causas infecciosas, síndromes malformativas cromossômicas, gênicas e multifatoriais (1).

O diagnóstico ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal é feito a partir das 15 semanas de gestação e consiste na medida do diâmetro transverso do átrio do ventrículo lateral (3, 4, 5, 6). A ventriculomegalia é considerada grave quando esta medida encontra-se maior ou igual a 15 mm (6).

O prognóstico das malformações do SNC fetal é em geral reservado, mas variável em sua gravidade, de acordo com a etiologia e o grau de acometimento (7, 8). O retardo de desenvolvimento neuropsicomotor é descrito em até 80% dos casos, com um amplo espectro, de leve a grave. A mortalidade perinatal e neonatal varia conforme a literatura, chegando até 38% (ver tabelas 1 e 2).

O objetivo geral deste estudo é descrever os principais desfechos perinatais e até 1 ano de idade relacionados ao diagnóstico ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal grave, conforme a presença ou ausência de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN).

Os objetivos específicos foram descrever a etiologia da hidrocefalia fetal nos recém-nascidos com e sem DFTN, verificar se há diferença no número de óbitos intra-

útero e neonatal, nas condições de nascimento, nas taxas de malformações cardíacas, no tempo de permanência hospitalar após o nascimento, no número de intervenções cirúrgicas e no tempo de permanência hospitalar no primeiro ano de vida.

5.3 Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo de coorte histórico e contemporâneo entre janeiro de 1993 e dezembro de 2001, envolvendo gestantes encaminhadas ao grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) devido a achado ultra-sonográfico de hidrocefalia fetal grave com ou sem defeito de fechamento do tubo neural (DFTN). De janeiro de 1993 a dezembro de 1999 (coorte histórica) os dados foram coletados de prontuários, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2001 as pacientes foram incluídas prospectivamente (coorte contemporânea).

O critério diagnóstico utilizado para definir hidrocefalia (ventriculomegalia) grave foi a presença da medida do diâmetro transverso do átrio do ventrículo lateral maior ou igual a 15 mm em pelo menos um dos hemisférios cerebrais. A largura do ventrículo lateral foi medida da borda medial até a borda lateral da parede do átrio, justaposto ao final do plexo coróide, no plano transverso ao nível do cavum do septo pelúcido (4).

Todas as pacientes do estudo foram submetidas à ultra-sonografia obstétrica morfológica para a confirmação dos achados que motivaram o encaminhamento.

A idade gestacional foi definida preferencialmente conforme a data da última menstruação (DUM). Nos casos em que houve discordância superior a uma semana entre a DUM e os achados ultra-sonográficos de biometria fetal, foi utilizada a idade gestacional baseada na ultra-sonografia mais precoce realizada pela paciente.

Todas as ultra-sonografias foram realizadas pelo orientador deste estudo ou pelo investigador, sendo reavaliadas posteriormente pelo orientador.

Todos os casos foram seguidos periodicamente na rotina do pré-natal de alto risco e foram aconselhadas a procurar o HCPA em caso de trabalho de parto ou outras intercorrências.

Foi oferecida a todas as gestantes a pesquisa de infecções no sangue materno conforme rotina de investigação de hidrocefalia fetal no pré-natal (STORCH: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose e herpes). Ecocardiografia fetal foi solicitado após 18 semanas de gestação e amniocentese para cariótipo fetal e pesquisa de doenças infecciosas no líquido amniótico quando clinicamente indicado.

Após o nascimento, as crianças foram acompanhadas por médico neuropediatra, conforme rotina do hospital. Foi oferecida às mães juntamente com seu filho portador de hidrocefalia, uma consulta com geneticista para complementar a investigação pós-natal de seus filhos, procurando identificar um maior número de síndromes clínicas. Além disso, a mãe foi orientada ao uso de ácido fólico em gestação futura para a prevenção dos defeitos de fechamento do tubo neural.

Foram excluídos fetos com hidrocefalia associada a malformações incompatíveis com a vida ou com prognóstico muito reservado e, portanto, comprometeriam a análise dos desfechos perinatais da hidrocefalia fetal. Também foram excluídos os nascimentos que não ocorreram no HCPA.

Os seguintes desfechos foram avaliados: morte intra-útero, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascimento, escores de Apgar do recém-nascido no primeiro e quinto minutos, diagnóstico de doença infecciosa ativa ao nascimento (STORCH), diagnóstico de síndromes clínicas (cromossômicas, gênicas ou multifatoriais), diagnóstico de malformações cardíacas, tempo de permanência hospitalar após o nascimento, número de intervenções cirúrgicas no primeiro ano de vida e tempo total de internação hospitalar no primeiro ano de vida.

Os dados foram digitados no banco de dados do programa Access, sendo analisados posteriormente pelo programa SPSS. Para descrever as medidas de tendência central foram utilizados a média e o desvio padrão para dados de distribuição simétrica e a mediana e o intervalo interquartilico para dados de distribuição assimétrica. Foram

utilizados os testes t de Student para variáveis contínuas, o teste de Mann-Whitney para amostras independentes 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.

5.4 Resultados

Durante acompanhamento de 9 anos, 64 pacientes tiveram o diagnóstico de hidrocefalia fetal grave. Foram excluídos da análise final 4 casos de gestantes cujo parto não ocorreu no hospital de referência do estudo e 10 casos de fetos com malformações incompatíveis com a vida ou com prognóstico muito reservado (2 casos de hérnia diafragmática, 2 casos de agenesia renal bilateral, 1 caso de rins displásicos bilateral, 3 casos de hidropisia fetal não-imune, 1 caso de osteogênese imperfeita e 1 caso de trissomia do 18).

Foram incluídas, para análise final, 50 casos com hidrocefalia fetal grave divididos em dois grupos: o **grupo 1** com 24 casos de hidrocefalia fetal grave associada a defeito de fechamento do tubo neural (DFTN) e o **grupo 2** com 26 casos com hidrocefalia fetal grave sem DFTN.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade das gestantes, número de gestações, número de abortos, idade gestacional ao diagnóstico de hidrocefalia e medida do ventrículo lateral inicial, conforme tabela 3.

Na avaliação do pré-natal / investigação complementar:

Dos 24 pacientes do **grupo 1**, 7 (29%) fizeram cariótipo (1 alterado – 47,XY + fragmento de origem desconhecida), 13 (54%) fizeram ecocardiografia fetal (1 alterada: comunicação inter-ventricular) e 19 (79%) fizeram STORCH (todos com resultado normal) (ver tabela 4).

Dos 26 pacientes do **grupo 2**, 16 (62%) fizeram cariótipo (2 alterados – ambos trissomia do 21), 13 (50%) fizeram ecocardiografia fetal (6 alteradas: 3 comunicação inter-atrial, 1 comunicação inter-ventricular, 1 cardiopatia complexa, 1 hipertrofia do septo interventricular) e 25 (96%) fizeram STORCH (1 alterado: citomegalovirose) (ver tabela 4).

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao número de cariótipos alterados (1/7 no **grupo 1** versus 2/16 no **grupo 2** ($p=1,000$)). Também não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao número de ecocardiografias fetais alteradas (1/13 no **grupo 1** versus 6/13 no **grupo 2** ($p=0,073$)), nem em relação ao número de infecções congênitas (0/19 no **grupo 1** versus 1/25 no **grupo 2** ($p=1,000$)) (ver tabela 4).

Malformações associadas:

No **grupo 1**, 7/24 tinham malformações associadas (29,2 %), sendo que a mais freqüente foi agenesia da artéria umbilical e no **grupo 2** 11/26 tinham malformações associadas (42,3%), sendo que a mais comum foi cardiopatia congênita. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à presença de malformações congênitas associadas ($p=0,388$) (ver tabelas 4 e 5).

Etiologia da hidrocefalia fetal:

No **grupo 1**, 18/24 pacientes tiveram o diagnóstico de DFTN sem outras anomalias identificadas, 3/24 casos de DFTN alto (encefalocele), 2/24 casos de polimalformados com cariótipo normal (1 caso com malformações anoretais + agenesia artéria umbilical e 1 caso com fenda labial bilateral + agenesia artéria umbilical + orelhas displásicas com apêndice auricular) e 1/24 caso de anomalia cromossômica (47, XY + fragmento de origem desconhecida). No **grupo 2**, 12/26 pacientes tiveram diagnóstico de hidrocefalia isolada sem causa definida (7/12 fizeram cariótipo com resultado normal), 3/26 casos de Dandy-Walker, 2/26 casos de anomalia cromossômica (ambos com trissomia do 21), 2/26 casos com síndromes gênicas (Pallister-Hall e Walker-Warburg), 2/26 casos de cisto aracnóide, 2/26 casos de hemorragia intracraniana, 1 caso de

estenose de aqueduto, 1 caso de citomegalovirose e 1 caso de polimalformado com cariótipo normal (onfalocele + fenda lábio-palatina) (ver tabela 6).

Desfechos perinatais:

Dos 24 pacientes do **grupo 1**, 2 (8%) foram fetos mortos e fizeram necropsia (IG média de 23 semanas e peso fetal médio de 397 gramas). Conforme tabela 7: 22 nasceram com IG média de 37 semanas (34-39 sem), com uma mediana de apgar 8 no 1º minuto e 9 no 5º minuto e peso médio de 2989 gramas com DP= 384 g (2130 – 3610 g).

Dos 26 pacientes do **grupo 2**, 6 (23%) foram fetos mortos, sendo que 5 deles fizeram necropsia (IG média de 28 semanas e peso fetal médio de 1531 gramas). Conforme tabela 7: 20 nasceram com IG média de 36 semanas (31-39 sem), com uma mediana de apgar 7 no 1º minuto e 9 no 5º minuto e peso médio de 3375 gramas com DP= 966 g (1620 – 4880 g).

Os casos de morte intra-útero incluíram no **grupo 1**: 1 caso de DFTN tóraco-lombar e 1 caso de DFTN lombo-sacro + 47, XY + fragmento de origem desconhecida; no **grupo 2**: 2 casos de hidrocefalia isolada, 2 casos de trissomia do 21 associados a cardiopatia, 1 caso de polimalformado (onfalocele + fenda lábio-palatina) e 1 caso de Síndrome de Pallister Hall.

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao número de óbitos intra-útero (2/24 no **grupo 1** versus 6/26 no **grupo 2** (p=0,250)) e aos desfechos perinatais imediatos (idade gestacional, apgar e peso ao nascimento) (ver tabela 7).

Acompanhamento até 1 ano de idade:

No **grupo 1**: dos 22 nascimentos, 4 (18%) faleceram com menos de 1 ano de idade (mediana de sobrevivência de 66 dias (17 a 287)). Dos 18 (82%) sobreviventes, a mediana de dias internados após nascimento (1ª internação) foi de 44 dias (31 a 67), a

mediana de intervenções cirúrgicas foi de 2 (2 a 3), a mediana de reinternações foi de 1 (0 a 2) e a mediana de permanência hospitalar durante o 1º ano de vida foi de 58 dias (37 a 87) (ver tabela 8).

No **grupo 2**: dos 20 nascimentos, 7 (35%) faleceram com menos de 1 ano de idade (mediana de sobrevida de 6 dias (2 a 101)). Dos 13 (65%) sobreviventes, a mediana de dias internados após nascimento (1ª internação) foi de 26 dias (15 a 32), a mediana de intervenções cirúrgicas foi de 1 (0 a 2), a mediana de reinternações foi de 1 (0 a 2) e a mediana de permanência hospitalar durante o 1º ano de vida foi de 37 dias (23 a 59) (ver tabela 8).

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao número de óbitos com menos de 1 ano de idade ($p=0,298$) e sobrevida ($p=0,588$) (ver tabela 8).

Não houve diferença estatística entre o número de reinternações ($p=0,984$) e permanência hospitalar até o 1º ano de idade ($p=0,089$) nos dois grupos (ver tabela 8).

O número de dias internados após nascimento (1ª internação) foi maior no **grupo 1** (com DFTN) se comparado ao **grupo 2** (sem DFTN) com diferença estatística ($p=0,007$), sendo que o número de intervenções cirúrgicas também foi significativamente maior no **grupo 1** do que no **grupo 2** ($p=0,007$) (ver tabela 8).

No **grupo 1** ($n=24$), os 22 nascidos vivos fizeram a correção da meningomielocele (MMC) com uma mediana de idade de 8 horas de vida (4 a 22,5 horas).

Quanto à derivação ventrículo-peritoneal (DVP): no **grupo 1**, 17/22 (77%) fizeram DVP com uma mediana de 21 dias de vida (13 a 44 dias), no **grupo 2**, 11/20 (55%) fizeram DVP com uma mediana de 7 dias de vida (3 a 19 dias), não havendo diferença estatística quanto a realização da DVP ($p=0,192$).

No **grupo 1**, 17/22 (77%) tiveram intercorrências relacionadas à cirurgia (DVP ou correção da MMC) e no **grupo 2**, 6/11 (54,5%) tiveram intercorrências relacionadas à cirurgia (DVP), não havendo diferença estatística entre os grupos ($p=0,240$). No **grupo 1**,

as intercorrências mais freqüentes foram: deiscência ou necrose de ferida operatória (8/17 - 47%), ventriculite (5/17 - 29%) e obstrução da DVP (3/17 - 18%) . No **grupo 2**, 3/6 (50%) tiveram ventriculite.

O **grupo 1** foi subdividido em 2 grupos quanto ao tipo de meningomielocele: GRUPO A = DFTN ALTO (inclui MMC tóraco-lombar, torácica, occipital e supra-occipital) e GRUPO B = DFTN BAIXO (inclui MMC lombar, lombo-sacra e sacra). Dos 24 casos com DFTN, 4 são do grupo A e 20 do grupo B. Dos 4 casos do grupo A: 1 foi feto morto e nenhum faleceu até 1 ano de idade. Dos 20 casos do grupo B: 1 foi feto morto e 4 faleceram com menos de 1 ano de idade. Não houve diferença entre os grupos quanto ao número de dias de internação após o nascimento ($p=0,738$), número de reinternações ($p=0,824$) e permanência hospitalar até o 1º ano de idade ($p=0,574$).

Análise dos casos excluídos:

Dos 64 casos de hidrocefalia grave, 10 casos foram excluídos por serem de fetos com malformações incompatíveis com a vida ou com prognóstico muito reservado (2 casos de hérnia diafragmática, 2 casos de agenesia renal bilateral, 1 caso de rins displásicos bilateral, 3 casos de hidropisia fetal não-imune, 1 caso de osteogênese imperfeita e 1 caso de trissomia do 18).

Características da amostra dos excluídos: média de idade materna foi de 27,6 anos (DP=7,7), 4 pacientes com DFTN e 6 sem DFTN. A média da idade gestacional ao diagnóstico foi de 23,5 semanas (DP=4,2) e a média da medida do átrio do ventrículo lateral no diagnóstico foi de 20,9 mm (DP=5,3). A média da idade gestacional ao nascimento foi de 31 semanas (DP=4,5), com uma média de peso ao nascimento de 2003 g (DP=1297). Dos 8 casos com dados disponíveis, 4 foram fetos mortos e 4 faleceram com no máximo 1 dia de vida. Os 2 casos restantes sem dados consistem em um caso de trissomia do 18 e outro com diagnóstico de hidropisia fetal não-imune.

5.5 Discussão

O prognóstico da hidrocefalia congênita mostra-se muito variado por consequência dos graus diversos de ventriculomegalia (12, 14, 18) e do amplo espectro de etiologias (7, 8, 11, 13, 14).

É importante salientar que muitos estudos de prognóstico usam como critério diagnóstico de ventriculomegalia a razão da largura do ventrículo lateral pela largura hemisférica (18, 19, 20, 21). Este método vem sendo abandonado pela sua baixa acurácia em demonstrar o verdadeiro tamanho ventricular. Desde a década de 80, vem sendo padronizada a medida do átrio do ventrículo lateral como critério diagnóstico para ventriculomegalia (3, 4, 5, 22). O presente trabalho inclui somente casos de hidrocefalia grave (medida do átrio do ventrículo lateral \geq a 15 mm), mostrando o prognóstico reservado desta amostra. A comparação com os demais estudos de prognóstico deve observar possíveis diferenças quanto aos pacientes com graus variados de ventriculomegalia e aos critérios diagnósticos utilizados.

A etiologia mais comum da hidrocefalia congênita é o defeito de fechamento do tubo neural com uma variação de 30 a 60% dos casos (11, 13, 14). Em nosso estudo, 48% dos casos de hidrocefalia estavam associados a DFTN.

A etiologia da hidrocefalia congênita não associada a DFTN é variada. Beke et al dividiram a origem da hidrocefalia em infecciosa (47%), malformações cerebrais (20%) e hemorragia intra-útero (10%) (8). Nós encontramos (4%), (23%) e (8%), respectivamente. Gaglioti et al encontraram 23% de causa infecciosa para hidrocefalia (citomegalovirose e toxoplasmose), no entanto somente 17% dos casos foram testados para TORCH (14). Segundo Partington, a hidrocefalia congênita de causa infecciosa não ultrapassa a 10% de todas as causas, resultado mais próximo da nossa pesquisa (7).

O prognóstico também está associado à presença de outras malformações (9, 13, 14, 20, 21) e à progressão da ventriculomegalia (11, 20, 23). No estudo atual, em torno de 40% dos casos havia malformação associada. Os fetos com hidrocefalia fetal grave sem DFTN tiveram um número maior de malformações associadas (42% versus 29%), em especial cardiopatia congênita (46% versus 8%), se comparados aos fetos com DFTN, mostrando uma tendência a um pior prognóstico no grupo sem DFTN, sem significância estatística, talvez pelo pequeno número de casos.

A mortalidade da hidrocefalia congênita grave no 1º ano de vida (se incluirmos a morte intra-útero) é muito alta: 25% no grupo com DFTN e 50% no grupo sem DFTN. A mortalidade neonatal é de 18% no grupo com DFTN, concordando com a literatura (7 a 21%) (15, 16, 17). A mortalidade neonatal é de 35% no grupo sem DFTN, mostrando concordância com a literatura (21 a 38%) (10, 12, 14, 24) (ver tabelas 1 e 2). Parece haver uma tendência, sem significância estatística, provavelmente em razão do pequeno tamanho amostral, a concluir que o grupo sem DFTN morre mais intra-útero (23% versus 8%) e no 1º ano de vida (35% versus 18%) se comparado ao grupo com DFTN.

O tempo de permanência hospitalar após o nascimento foi significativamente maior no grupo com DFTN se comparado ao grupo sem DFTN, devido ao maior número de intervenções cirúrgicas. No grupo com DFTN 77% foram submetidos a DVP (mediana de 21 dias de vida), sendo que no grupo sem DFTN 55% foram submetidos a DVP (mediana de 7 dias de vida). Na literatura 70 a 90% necessitam de DVP ao longo do 1º ano de vida com uma média de 21 a 49 dias (11, 19, 25). As complicações relacionadas à cirurgia (DVP ou correção da meningomielocèle) foram semelhantes em ambos grupos (77% no grupo 1 e 55% no grupo 2), sendo associadas à infecção em 29% e 50% respectivamente, mostrando concordância com a literatura (17, 26, 27). Tuli et al mostraram 64% de falha no primeiro tratamento, sendo 24% associada à infecção (26). Sbragia et al mostraram taxa de complicações cirúrgicas em fetos com meningomielocèle

de 39%, inferior ao nosso estudo que foi de 77%, provavelmente por incluírem casos menos graves de ventriculomegalia (86% dos casos de meningomielocele estavam associados a ventriculomegalia comparados a 100% do nosso estudo) (17). Além disso, nossa amostra inclui somente casos de hidrocefalia grave e segundo Caldarelli et al, quanto maior o grau de ventriculomegalia, maior será a incidência de complicações (obstrutivas e infecciosas) (27). No presente trabalho a mediana das intervenções cirúrgicas foi de 2 (grupo com DFTN) e 1 (grupo sem DFTN) no primeiro ano de vida. Kirkinen et al mostraram uma média de novas cirurgias ao longo dos 10 anos de acompanhamento de 5,6 (DP=3,3) por paciente (18).

A intervenção pré-natal da meningomielocele vem sendo estudada com o objetivo de diminuir a necessidade de DVP após o nascimento e melhorar o prognóstico da perda da função neurológica distal que ocorre em fetos com meningomielocele. Bruner et al compararam os desfechos de 29 casos de reparo intra-útero de meningomielocele versus 23 controles e sugere que o reparo intra-uterino da meningomielocele diminui a necessidade de derivação ventrículo-peritoneal (59% vs 91%; $p=0,01$) em recém-nascidos com espinha bífida (28). Em estudo mais recente realizado no Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, 178 fetos fizeram reparo intra-uterino da espinha bífida e destes, 116 fetos foram acompanhados até pelo menos 1 ano de vida. Sessenta e um dos 116 fetos (54%) necessitaram de “shunt” antes de completarem 1 ano de idade (29). Entretanto, necessitará ainda de 3 a 4 anos para concluir todas as suas observações.

O número considerável de abortos eletivos descritos na literatura (até 50% ou mais) altera os dados da história natural da hidrocefalia congênita grave (ver tabela 1). No nosso trabalho, verificamos 16% de casos de morte intra-útero, o que mostra a gravidade desta patologia.

Dos 64 casos com diagnóstico de hidrocefalia fetal grave, 10 casos (16%) foram excluídos por malformações incompatíveis com a vida ou de prognóstico tão reservado

que comprometeriam a análise dos desfechos perinatais da hidrocefalia fetal. Twining et al mostraram pior prognóstico naqueles casos associados a malformações, sendo que 7 (27%) dos 26 casos de hidrocefalia tinham malformações graves como agenesia ou displasia renal, com somente 2 sobreviventes (9). Estes achados demonstram a gravidade desta patologia, levando a concluir que a hidrocefalia grave está associada em pelo menos 1/5 dos casos a malformações muito graves incompatíveis com a vida.

A maioria dos trabalhos demonstra outra realidade da história natural da hidrocefalia, devido ao número significativo de gestações interrompidas (abortos eletivos) que variam de 20 a 60% (9, 10, 12, 14). A eficácia dos tratamentos futuros para hidrocefalia fetal somente poderá ser avaliada se soubermos a história natural desta doença que ainda é pouco compreendida. E a história natural de uma doença somente pode ser determinada se não houver intervenções com objetivo de mudar o seu curso ou desfecho. Nesta linha é que achamos que nosso estudo vem colaborar com a literatura atual. O fato de ser realizado num país que não permite o aborto eletivo, possibilita um seguimento referente à taxa de sobrevivência e desfechos perinatais da ventriculomegalia fetal grave. Além disso, os dados que colhemos podem servir de substrato ao aconselhamento pré-natal dessa patologia.

5.6 Bibliografia

1. Pilu G, Nicolaides KH. Central nervous system. In *Diagnosis of Fetal Abnormalities: The 18-23-Week Scan*, Pilu G, Nicolaides KH (eds) Parthenon Publishing Group: London, 1999.
2. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genetics* 2004; **7**: 76-94.
3. Callen PW (ed). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2000.
4. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; **169**: 711-714.
5. Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol* 1989; **73**: 250-255.
6. Pilu G, Perolo A, Falco P, Visentin A, Gabrielli S, Bovicelli L. Ecografia intracranial fetal. *Prog Diag Prenat* 2000; **12**: 309-317.
7. Partington MD. Congenital hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001; **36**: 737-742.
8. Beke A, Csabay L, Rigó Jr J, Harmath A, Papp Z. Follow-up studies of newborn-babies with congenital ventriculomegaly. *J Perinat Med* 1999; **27**: 495-505.
9. Twining P, Jaspan T, Zuccollo J. The outcome of fetal ventriculomegaly. *Br J Radiol* 1994; **67**: 26-31.
10. den Hollander NS, Vinkesteyn A, Splunder PS, Catsman-Berrevoets CE, Wladimiroff JW. Prenatally diagnosed fetal ventriculomegaly; prognosis and outcome. *Prenat Diagn* 1998; **18**: 557-566.

11. Wilhelm C, Keck C, Hess S, Korinthenberg R, Breckwoldt M. Ventriculomegaly diagnosed by prenatal ultrasound and mental development of the children. *Fetal Diagn Ther* 1998; **13**:162-166.
12. Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001; **10**: 258-263.
13. Van Scheltema PNA, Nagel HTC, Brouwer OF, Vandenbussche FPHA. Outcome of children with prenatally diagnosed central nervous system malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 41-47.
14. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 372-377.
15. Hunt GM, Poulton A. Open spina bifida: a complete cohort reviewed 25 years after closure. *Dev Med Child Neurol* 1995; **37**: 19-29.
16. Peralta CFA, Bunduki V, Plese JPP, Figueiredo EG, Miguez J, et al. Association between prenatal sonographic findings and post-natal outcomes in 30 cases of isolated spina bifida aperta. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 311-314.
17. Sbragia L, Machado IN, Rojas CEB, Zambelli H, Miranda ML, Bianchi MO, Barini R. Evolução de 58 fetos com meningomielocoele e o potencial reparo intra-útero. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; **62**: 487-491.
18. Kirkinen P, Serlo W, Jouppila P, Ryyänen M, Martikainen A. Long-term outcome of fetal hydrocephaly. *J Child Neurol* 1996; **11**: 189-192.
19. Rosseau GL, McCullough DC, Joseph AL. Current prognosis in fetal ventriculomegaly. *J Neurosurg* 1992; **77**: 551-555.
20. Drugan A, Krause B, Canady A, Zador IE, Sacks AJ, Evans MI. The natural history of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. *JAMA* 1989; **261**: 1785-1788.

21. Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Hobbins JC, McClure M, Scott D, Berkowitz RL. Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet* 1984; **2**: 179-181.
22. Siedler DE, Filly RA. Relative growth of the higher fetal brain structures. *J Ultrasound Med* 1987; **6**: 573-576.
23. Bannister CM, Russell SA, Rimmer S, Arora A. Pre-natal ventriculomegaly and hydrocephalus. *Neurol Res* 2000; **22**: 37-42.
24. Hortêncio APB, Landim ER, Nogueira MB, Feitosa FEL, Júnior CAA. Avaliação ultrasonográfica da hidrocefalia fetal: associação com mortalidade perinatal. *RBGO* 2001; **23**: 383-390.
25. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, Adzick NS. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002; **109**: 409-413.
26. Tuli S, Drake J, Lamberti-Pasculli M. Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningoceles. *Childs Nerv Syst* 2003; **19**: 285-291.
27. Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst* 1996; **12**: 748-754.
28. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999; **282**: 1819-1825.
29. Bruner JP, Tulipan N, Reed G, Davis GH, Bennett K, Luker KS, Dabrowiak ME. Intrauterine repair of spina bifida: Preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obst Gynecol* 2004; **190**: 1305-1312.

Tabela 1: Revisão da literatura: Desfechos da hidrocefalia fetal:

Autores	Ano	Nº casos (VL≥15)¹	Interrupção eletiva	Morte perinatal	RDNPM*
Twining et al ⁹	1994	38 (36)	23 (61%)	4/15 (27%)	5/11 (45%)
Den Hollander et al ¹⁰	1998	69 (37)	18 (26%)	16/42 (38%)	14/26 (54%)
Wlihelm et al ¹¹	1998	96 (12)	47 (49%)	10/49 (20%)**	7/19 (37%)
Graham et al ¹²	2001	64 (25)	13 (20%)	4/15 (27%)	9/11 (82%)
Van Scheltema et al ¹³	2003	118	54 (46%)	10/42 (24%)**	21/25 (84%)
Gaglioti et al ¹⁴	2005	176 (60)	65 (37%)	6/28 (21%)**	3/8 (38%)

¹ (VL≥15) = medida do átrio do ventrículo lateral ≥ 15 mm.

*RDNPM = Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor

** Inclui morte neonatal e infantil.

Tabela 2: Revisão da literatura: Desfechos da hidrocefalia fetal com DFTN¹:

Autores	Ano	Nº casos	Interrupção eletiva	Morte perinatal	RDNPM*
Hunt et al ¹⁵	1995	117	-	25 (21%)**	54/61(88%)
Peralta et al ¹⁶	2003	30	-	4 (13%)	19/26 (73%)
Sbragia et al ¹⁷	2004	58	-	4 (7%)	32/54 (60%)

¹DFTN = defeitos de fechamento de tubo neural

* RDNPM = Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor

** Inclui morte até 1 ano de idade

Tabela 3: Características da amostra.

	<i>Grupo 1 (com DFTN¹)</i> <i>n=24</i>	<i>Grupo 2 (sem DFTN¹)</i> <i>n=26</i>	<i>p</i>
Idade (anos)	25,6 (DP ⁴ =6,1)	25,5 (DP ⁴ =7,7)	0,949
N ^o de gestações	2 (1 a 3)	2 (1 a 4)	0,797
N ^o de abortos	0 (0 a 0)	0 (0 a 1)	0,359
IG ² diagnóstico (semanas)	28,5 (DP ⁴ =5,7)	27,1 (DP ⁴ =5,9)	0,379
Medida VL ³ inicial (mm)	22,5 (DP ⁴ =11,9)	23,8 (DP ⁴ =8,8)	0,660

¹DFTN = defeito de fechamento de tubo neural

²IG = Idade Gestacional

³VL = átrio do ventrículo lateral

⁴DP = desvio padrão

Tabela 4: Avaliação no pré-natal e investigação complementar:

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>p*</i>
	<i>n=24</i>	<i>n=26</i>	
Cariótipo alterado	1/7	2/16	1,000
Ecocardiografia alterada	1/13	6/13	0,073
STORCH alterado	0/19	1/25	1,000
Malformações associadas	7/24	11/26	0,388

[†]STORCH = Sífilis, toxoplasmose, outros, rubéola, citomegalovirose, herpes vírus

**p* = Teste Exato de Fisher

Tabela 5: Malformações associadas à hidrocefalia fetal grave

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Total</i>
	<i>n=24</i>	<i>n=26</i>	
Cardiopatía congênita	1	6	7 (14%)
Agénésia artéria umbilical	3	2	5 (10%)
Fenda lábio-palatina	1	2	3 (6%)
Rim único	2	0	2 (4%)
Onfalocele	0	1	1 (2%)
Polidactilia	0	1	1 (2%)

Tabela 6: Etiologia da hidrocefalia fetal grave

<i>Etiologia</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Grupo 1 (com DFTN¹)		
DFTN ¹ *	18	75,0%
DFTN ¹ alto* (encefalocele)	3	12,5%
Polimalformado c/ cariótipo normal	2	8,3%
Anomalia cromossômica	1	4,2%
Total	24	100%
Grupo 2 (sem DFTN¹)		
Hidrocefalia grave*	12	46,2%
Dandy Walker	3	11,6%
Anomalia cromossômica	2	7,7%
Síndromes Gênicas	2	7,7%
Cisto aracnóide	2	7,7%
Hemorragia intracraniana	2	7,7%
Estenose de aqueduto	1	3,8%
Infecçiosa (CMV ²)	1	3,8%
Polimalformado c/ cariótipo normal	1	3,8%
Total	26	100%

* sem outras anomalias identificadas

¹DFTN = defeito de fechamento de tubo neural

²CMV = citomegalovirose

Tabela 7. Desfechos perinatais dos recém-nascidos vivos

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>p</i>
	<i>n=22</i>	<i>n=20</i>	
IG ¹ nascimento (semanas)	37,4 ± 9,4	36,7 ± 12,9	0,194*
Apgar 1 ^o minuto	8 (4 a 8)	7 (5 a 8)	0,888**
Apgar 5 ^o minuto	9 (8 a 10)	9 (7 a 9)	0,205**
Peso (gramas)	2989,1 ± 383,9	3375,2 ± 966,7	0,091*

*p** = Teste t de Student

*p*** = Teste de Mann-Whitney

¹IG = idade gestacional

Tabela 8: Desfechos da hidrocefalia fetal grave dos nascidos vivos até 1 ano de idade

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>p</i>
	<i>n=22</i>	<i>n=20</i>	
Óbito < 1 ano	4 (18,2%)	7 (35%)	0,298
➤ Mediana sobrevida (dias)	66 (17 a 287)	6 (2 a 101)	0,588
Vivos	18 (81,8%)	13 (65%)	-
➤ 1ª internação (dias)	44 (31 a 67)	26 (15 a 32)	0,007*
➤ Nº de intervenções cirúrgicas	2 (2 a 3)	1 (0 a 2)	0,007*
➤ Nº reinternações	1 (0 a 2)	1 (0 a 2)	0,984
➤ Mediana de permanência hospitalar (dias)	58 (37 a 87)	37 (23 a 59)	0,089

*p** = Teste de Mann-Whitney

6. ARTIGO EM INGLÊS

**SEVERE FETAL HYDROCEPHALUS: PRENATAL ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS
AND ONE-YEAR FOLLOW-UP**

Short title: Fetal hydrocephalus

Schlatter D, Sanseverino MTV, Schmitt JMR, Fritsch A, Kessler RG, Barrios PMM, Dias RSP, Magalhães JA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Graduate Program in Medical Sciences,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondence and proofs:

Dr. Denise Schlatter

Rua Passo da Pátria, 499 apt 201

90460 060 Porto Alegre RS

Brazil

E-mail: schlatter@cpovo.net

Phone: +55 (51) 9982.2412

Fax: +55 (51) 33110075

Key words: Hydrocephalus, lateral ventricles, neonatal mortality, neural tube defects, ultrasonography.

Abstract

Objective: Describe the main perinatal and one-year outcomes in babies with a prenatal ultrasonographic diagnosis of severe hydrocephalus according to the presence or absence of neural tube defect (NTD).

Method: Historical (data from medical charts) and contemporary (prospective selection) cohort covering the period between January 1993 and December 2001. Cases diagnosed with severe fetal hydrocephalus with or without NTD were referred to Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Diagnosis of hydrocephalus was based on a lateral ventricular atrium diameter ≥ 15 mm in at least one hemisphere.

Results: Fifty cases were selected: 24 with NTD (group 1) and 26 without NTD (group 2). Mortality (including intrauterine deaths) until 1 year of age was 25% in group 1 and 50% in group 2. The groups were similar in terms of birth conditions, rate of cardiac malformations, and hospitalization days in the first year of life. The duration of hospital stay after birth (1st admission) was significantly higher in group 1 due to the larger number of surgical interventions in that group.

Conclusions: The present results reflect the poor prognosis of severe fetal hydrocephalus and offer information for a more precise counseling of families facing this situation. In addition, the present study contributes to the international literature by providing data on the natural history of fetal hydrocephalus.

Introduction

Fetal hydrocephalus is a frequent congenital malformation, with a prevalence ranging from 8 to 20 per 10,000 live births (1, 2). Hydrocephalus is caused primarily by neural tube defects (NTD) including meningocele, myelomeningocele and encephalocele. In these cases, there is a defect in the covering of the central nervous system (CNS), with protrusion of material through the spine or skull, distorting the system's architecture, obstructing the circulation of cerebrospinal fluid (CSF) and causing hydrocephalus. Cases of hydrocephalus that are not associated with NTD include a wide range of etiologies, such as infection and chromosome, genetic and multifactorial syndromes (1).

The ultrasonographic diagnosis of fetal hydrocephalus is possible starting at 15 weeks of gestational age and involves the measurement of the cross-sectional diameter of the lateral ventricular atrium (3, 4, 5, 6). Severe hydrocephalus is defined in the presence of a diameter equal to or larger than 15 mm (6).

The prognosis of fetal CNS malformations is usually poor, but depends on the etiology and degree of involvement (7, 8). Neurological impairment has been described in up to 80% of cases, ranging from mild to severe. Perinatal and neonatal mortality have been reported to reach 38% (tables 1 and 2).

The objective of the present paper was to describe the perinatal and one-year outcomes in babies with a prenatal ultrasonographic diagnosis of severe hydrocephalus with or without NTD. The two groups were also compared in terms of etiology of fetal hydrocephalus, number of intrauterine and neonatal deaths, birth conditions, rate of cardiac malformations, duration of hospital stay after birth, number of surgical interventions, and hospitalization days during the first year of life.

Patients and methods

A historical and contemporary cohort study was carried out between January 1993 and December 2001 including pregnant women referred to the Fetal Medicine Group at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) due to an ultrasonographic finding of severe fetal hydrocephalus with or without NTD. Between January 1993 and December 1999 (historical cohort) data were collected from the patients' charts. From January 2000 until December 2001 the patients were prospectively selected for the study (contemporary cohort).

The diagnosis of severe hydrocephalus (ventriculomegaly) was based on a lateral ventricular atrium diameter ≥ 15 mm in at least one hemisphere. The width of the lateral ventricle was measured from the medial border to the lateral atrial border posteriorly to the choroid plexus and cross-sectionally at the septum pellucidum (4).

All the patients were submitted to ultrasonography for confirmation of the findings on which the referral was based. Gestational age was defined preferentially based on the date of the last period. If there was disagreement of more than one week between the date of the last period and the ultrasonographic fetal biometric data, the gestational age was calculated based on the earliest ultrasonography available. All the ultrasonographic examinations were performed by two authors (DS, JAM) and later reviewed by one of them (JAM).

The cases were periodically evaluated following the routine prenatal care protocol for high-risk pregnancies. The patients were advised to seek the hospital in case of labor or any other events. All the patients were offered blood tests for investigation of toxoplasmosis, syphilis, rubella, cytomegalovirus, and herpes (TORCH) as part of the routine prenatal investigation of fetal hydrocephalus. Fetal echocardiographic examinations were performed after 18 weeks of pregnancy. When clinically indicated,

amniocentesis was performed for determination of fetal karyotype and infectious diseases in the amniotic fluid.

After birth, the babies were followed by a neuropsychiatrist, in accordance with the Hospital's protocol. The mothers were offered a consultation with a geneticist to supplement the post-natal investigation and identify any associated clinical syndromes. In addition, the mothers were advised in terms of folic acid use in future pregnancies to prevent the occurrence of NTD. Fetuses with hydrocephalus associated with malformations not compatible with life, or those with a very poor prognosis, were excluded from the study, since their inclusion could influence the analysis of perinatal outcomes in fetal hydrocephalus. Also excluded were babies born outside HCPA.

The following outcomes were evaluated: intrauterine death, gestational age at birth, birthweight, Apgar scores at the 1st and 5th minutes, active infectious disease at birth (TORCH), clinical syndromes (chromosome, genetic or multifactorial), cardiac malformations, length of hospital stay after birth, number of surgical interventions in the first year of life and hospitalization days in the first year of life.

The data were entered into an Access databank for later analysis using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Measures of central tendency were described using means and standard deviation (SD) for data with symmetric distribution and median and interquartile range for data with asymmetric distribution. Student's t test was used for continuous variables, Mann-Whitney's test for independent samples and Fisher's exact test for categorical variables. The level of significance was established at 5% ($p < 0.05$). The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee.

Results

During the nine years covered by the study, 64 patients were diagnosed with severe fetal hydrocephalus. Fourteen cases were excluded: in four, the delivery was performed at a different hospital, and in 10 the malformations were incompatible with life or were associated with a very poor prognosis (2 cases of diaphragmatic hernia, 2 cases of bilateral renal agenesis, 1 case of bilateral renal dysplasia, 3 cases of non-immune fetal hydrops, 1 case of osteogenesis imperfecta and 1 case of trisomy 18). Thus, 50 cases of severe fetal hydrocephalus were considered. The patients were divided into two groups: group 1 included 24 cases associated with NTD; and group 2 included 26 cases without NTD.

The groups were similar in terms of maternal age, number of pregnancies, number of abortions, gestational age at hydrocephalus diagnosis and baseline lateral ventricular atrium diameter (table 3). The following supplementary prenatal tests were performed: in group 1, seven patients (29%) had their karyotype determined (1 case of 47,XY + fragment of unknown origin); 13 (54%) were submitted to fetal echocardiography (1 case of inter-ventricular communication); and 19 (79%) were submitted to TORCH investigation (normal results in all cases) (table 4). In group 2, 16 patients (62%) underwent karyotype determination (2 cases of trisomy 21), 13 (50%) were submitted to fetal echocardiography (altered in 6 cases: 3 cases of interatrial communication, 1 case of interventricular communication, 1 case of complex heart disease, and 1 case of interventricular septal hypertrophy); and 25 (96%) were submitted to TORCH (1 case of cytomegalovirus) (table 4).

The groups were similar in terms of the number of altered karyotypes (1/7 in group 1 vs. 2/16 in group 2; $p=1.000$) and of altered fetal cardiographic examinations (1/13 in group 1 vs. 6/13 in group 2; $p=0.073$). The groups were also similar in terms of congenital infections (0/19 in group 1 vs. 1/25 in group 2; $p=1.000$) (table 4).

Associated malformations

In group 1, 7/24 patients had associated malformations (29.2%). The most frequent was single umbilical artery. In group 2, 11/26 patients had associated malformations (42.3%). The most common was congenital heart disease. There were no differences between the groups in terms of associated congenital malformations ($p=0.388$) (tables 4 and 5).

Fetal hydrocephalus etiology

In group 1, 18/24 patients had a diagnosis of NTD (without associated anomalies), 3/24 were diagnosed with encephalocele, 2/24 were diagnosed with multiple malformations and normal karyotype (1 case with anorectal malformations + single umbilical artery and 1 case with bilateral cleft lip + single umbilical artery + dysplastic ears with auricular appendage) and 1/24 case of chromosome anomaly (47, XY + fragment of unknown origin). In group 2, 12/26 patients were diagnosed with isolated hydrocephalus of unknown cause (7/12 were submitted to karyotype determination with normal results), 3/26 cases of Dandy-Walker, 2/26 cases of trisomy 21, 2/26 cases of genetic syndromes (Pallister-Hall and Walker-Warburg), 2/26 cases of arachnoid cyst, 2/26 cases of intracranial hemorrhage, 1 case of aqueductal stenosis, 1 case of cytomegalovirus infection and 1 case of multiple malformations with normal karyotype (onphalocele + cleft palate) (table 6).

Perinatal outcomes

Among 24 patients in group 1, 2 (8%) were stillbirths and were submitted to necropsy (mean gestational age 23 weeks and mean fetal weight 397 g). For the remaining 22, mean gestational age was 37 weeks (34 to 39 weeks), with a median Apgar

score of 8 at the 1st minute and 9 at the 5th minute (table 7). Mean weight was 2,989 g (SD= 384 g; 2,130 to 3,610 g). In group 2, there were six (23%) stillbirths, five submitted to necropsy (mean gestational age 28 weeks; mean fetal weight 1,531 g). As shown in table 7, 20 babies in group 2 were born with a mean gestational age of 36 weeks (31 to 39 weeks), median Apgar score of 7 at the 1st minute and 9 at the 5th minute, and mean weight of 3,375 g (SD = 966 g; 1,620 to 4,880 g).

The cases of intrauterine death in group 1 included 1 case of chest-lumbar NTD and 1 case of lumbosacral NTD associated with 47, XY and fragment of unknown origin. In group 2, there were two cases of isolated hydrocephalus, 2 cases of trisomy 21 associated with heart disease, 1 case of multiple malformations (omphalocele + cleft palate) and 1 case of Pallister Hall syndrome.

There were no statistical differences between the groups in terms of intrauterine deaths (2/24 in group 1 vs. 6/26 in group 2; p=0.250) and immediate perinatal outcomes (gestational age, Apgar score and birthweight) (table 7).

One-year follow-up

From the 22 babies born in group 1, 4 (18%) died before reaching 1 year of age (median survival 66 days; range 17 to 287 days). Among the 18 (82%) survivors, the median duration of hospital stay after birth (first admission) was 44 days (31 to 67 days). The median number of surgical interventions was 2 (2 to 3), the median number of readmissions was 1 (0 to 2) and the median number of hospitalization days during the first year of life was 58 (37 to 87) (table 8).

In group 2, 7 (35%) out of 20 babies died before 1 year of age (median survival 6 days; 2 to 101). Among the 13 (65%) survivors, the median duration of hospital stay after birth (first admission) was 26 days (15 to 32). The median number of surgical interventions

was 1 (0 to 2), the median number of readmissions was 1 (0 to 2) and the median number of hospitalization days during the first year of life was 37 days; 23 to 59) (table 8).

The groups were similar in terms of deaths before 1 year of age ($p=0.298$), survival ($p=0.588$), number of readmissions ($p=0.984$) and number of hospitalization days in the first year of life ($p=0.089$) (table 8). The duration of hospital stay birth (first admission) was higher in group 1 (with NTD) in comparison to group 2 (without NTD) ($p=0.007$). Similarly, the number of surgical interventions was also significantly higher in group 1 than in group 2 ($p=0.007$) (table 8). In group 1 ($n=24$), the 22 babies born alive were submitted to myelomeningocele correction at a median age of 8 hours (4 to 22.5 hours). Concerning ventriculoperitoneal shunt, in group 1 this procedure was performed in 17/22 (77%) patients at a median age of 21 days (13 to 44 days). In group 2, 11/20 (55%) were submitted to the procedure at a median age of 7 days (3 to 19 days) ($p=0.192$).

In group 1, 17/22 (77%) patients had complications associated with the ventricular-peritoneal shunt procedure vs. 6/11 (54.5%) patients in group 2 ($p=0.240$). The most frequent complications in group 1 were surgical wound dehiscence or necrosis (8/17, 47%), ventriculitis (5/17, 29%) and shunt obstruction (3/17, 18%). In group 2, 3/6 (50%) had ventriculitis.

We divided group 1 patients into 2 groups in terms of the type of myelomeningocele: Group 1A included 4 patients with high NTD (chest-lumbar, occipital and high occipital myelomeningocele), and group 1B included 20 patients with low NTD (lumbar, lumbosacral and sacral myelomeningocele). Among the 4 cases in group 1A, one was a stillbirth and none of the other 3 had died at 1 year of age. Of the 20 cases in group 1B, one was a stillbirth and 4 died before 1 year of age. There were no differences between groups 1A and 1B in terms of duration of hospital stay after birth ($p=0.738$), number of readmissions ($p=0.824$) and number of hospitalization days in the first year of life ($p=0.74$).

Analysis of excluded patients

Of the 64 cases of severe hydrocephalus identified during the study period, 10 were excluded. The characteristics of this group were as follows: mean maternal age of 27.6 years (SD=7.7); presence of NTD in 4 patients; mean gestational age of 23.5 weeks (SD=4.2) at diagnosis; and mean ventricular atrium diameter of 20.9 mm (SD=5.3) at diagnosis. Mean gestational age at birth was 31 weeks (SD=4.5), with mean birthweight of 2,003 g (SD=1,297). Information concerning birth was available for 8 of these patients: 4 were stillbirths and 4 died after a maximum of one day after birth. The 2 remaining cases included one case of trisomy 18 and one case of non-immune fetal hydrops.

Discussion

The prognosis of congenital hydrocephalus has been shown to vary widely due to the different degrees of ventriculomegaly (12, 14, 18) and broad spectrum of etiologies (7, 8, 11, 13, 14). It is important to underscore that many prognostic studies define ventriculomegaly based on the lateral ventricle/hemispheric width ratio (18, 19, 20, 21). However, the low accuracy of this method to reveal the true ventricular size has led to its gradual replacement, since the 1980s, with the lateral ventricular atrium diameter as the criterion to diagnose ventriculomegaly (3, 4, 5, 22). In the present work, only cases of severe hydrocephalus were included (lateral ventricular atrium diameter ≥ 15 mm), which shows the poor prognosis of this sample. A comparison with other prognostic studies must take into consideration the possible differences in terms of degree of ventriculomegaly and diagnostic criteria.

The most common etiology for congenital hydrocephalus is a NTD, which affects 30 to 60% of the cases (11, 13, 14). In this study, 48% of the cases were associated with NTD. Congenital hydrocephalus not associated with NTD may have various causes. Beke et al. have divided the origin of hydrocephalus into infectious (47%), brain malformations (20%) and intrauterine hemorrhage (10%) (8). We observed these etiologies in 4%, 23% and 8% of our patients, respectively. Gaglioti et al. have reported an infectious etiology in 23% of the cases (cytomegalovirus and toxoplasmosis). However, in that study only 17% of the patients were tested for TORCH (14). According to Partington, non-infectious congenital hydrocephalus occurs in not more than 10% of the cases, a result which is more similar to what we observed (7).

Prognosis is also associated with presence of other malformations (9, 13, 14, 20, 21) and with the progression of ventriculomegaly (11, 20, 23). In the present study, about 40% of the cases had associated malformations. Fetuses with severe hydrocephalus without NTD had a greater number of associated malformations (42% vs. 29%), especially

congenital heart disease (46% vs. 8%) when compared with the fetuses with NTD. This shows a (nonsignificant) trend toward a worse prognosis in the group without NTD, which could be explained by the small number of cases.

The mortality that we observed in the first year of life (including intrauterine death) was very high: 25% in the group with NTD and 50% in the group without NTD. Neonatal mortality was 18% in the group with NTD, similar to that of previous reports (7 to 21%) (15, 16, 17). Neonatal mortality was 35% in the group without NTD, which is also in agreement with the literature (21 to 38%) (10, 12, 14, 24). There seems to be a nonsignificant trend (probably due to the small sample size) suggesting that intrauterine death (23% vs. 8%) and death in the first year of life (35% vs. 18%) are more frequent in the group without NTD in comparison to the group with NTD.

The duration of hospital stay after birth was significantly higher in the group with NTD due to the larger number of surgical interventions. In this group, 77% of the patients were submitted to ventriculoperitoneal shunt (median age 21 days), whereas in the group without NTD 55% were submitted to this procedure (median age 7 days). In the literature, 70 to 90% of the patients have been reported to require a ventriculoperitoneal shunt in the first year of life (mean 21 to 49 days) (11, 19, 25). The complications related to surgery (shunt or surgical correction of myelomeningocele) were similar in both groups (77% in group 1 and 55% in group 2), and associated with infection in 29 and 50% of the patients, respectively, showing agreement with previous studies (17, 26, 27). Tuli et al. observed 64% of failure with ventricular peritoneal shunt, and this was due to infection in 24% of the cases (26). Sbragia et al. reported a 39% surgical complication rate in fetuses with closure of myelomeningocele, below our report of 77%. This probably resulted from the inclusion of less severe cases of ventriculomegaly in that study (86% of the cases of myelomeningocele were associated with ventriculomegaly vs. 100% in the present study) (17). According to Caldarelli et al. the higher the degree of ventriculomegaly, the higher the

incidence of obstructive and infectious complications (27). In the present study, the median number of surgical interventions was 2 (group with NTD) and 1 (group without NTD) in the first year of life. Kirkinen et al. reported a mean of 5.6 new surgeries per patient in 10 years of follow-up (SD=3.3) (18).

Prenatal myelomeningocele intervention has been studied with the objective of decreasing the need for ventriculoperitoneal shunt after birth and improving the prognosis associated with the loss of distal neurological function that occurs in fetuses with myelomeningocele. Bruner et al. have compared the outcomes in 29 cases of intrauterine myelomeningocele repair vs. 23 controls and suggest that intrauterine repair decreases the need for ventriculoperitoneal shunt (59% vs. 91%; $p=0.01$) in newborns with spina bifida (28). In a more recent study carried out at the Vanderbilt University Medical Center, 178 fetuses were submitted to intrauterine repair of spina bifida, and 116 fetuses were followed until at least 1 year of age. Sixty-one of the 116 fetuses (54%) required a shunt before turning 1 year (29). However, that study will only be completed in three to four years.

The considerable number of elective abortions described in the literature (50% or higher) impacts the data on the natural history of severe congenital hydrocephalus. We observed 16% of intrauterine deaths, reflecting the severity of this pathology. Among the 64 cases with a diagnosis of severe fetal hydrocephalus, 16% were excluded due to malformations incompatible with life or such poor prognosis that including these patients would compromise the quality of the analysis of perinatal outcomes of fetal hydrocephalus. Twining et al. have reported worse prognosis in cases associated with malformations. In that study, 27% of 26 cases of hydrocephalus had severe malformations such as renal agenesis or dysplasia; only two patients survived (9). Such findings show the severity of this pathology, and support the conclusion that severe hydrocephalus is associated with extremely severe malformations, incompatible with life, in at least of fifth of the cases.

Most works show a different reality in terms of the natural history of hydrocephalus, due to the expressive number of elective abortions, which varies from 20 to 60% (9, 10, 12, 14). The efficacy of future treatments for fetal hydrocephalus can only be evaluated if we learn more about this disease, still largely unknown. Nevertheless, the natural history of a disease can only be determined if its course or outcome are not interrupted. In that sense, the present study provides enlightening data. The fact that abortion is illegal in this country provides us with the opportunity to more closely observe the survival rate and the perinatal outcomes of fetal ventriculomegaly. In addition, the present data are useful for prenatal counseling concerning this pathology.

References

1. Pilu G, Nicolaides KH. Central nervous system. In *Diagnosis of Fetal Abnormalities: The 18-23-Week Scan*, Pilu G, Nicolaides KH (eds) Parthenon Publishing Group: London, 1999.
2. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genetics* 2004; **7**: 76-94.
3. Callen PW (ed). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2000.
4. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; **169**: 711-714.
5. Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol* 1989; **73**: 250-255.
6. Pilu G, Perolo A, Falco P, Visentin A, Gabrielli S, Bovicelli L. Ecografia intracranial fetal. *Prog Diag Prenat* 2000; **12**: 309-317.
7. Partington MD. Congenital hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001; **36**: 737-742.
8. Beke A, Csabay L, Rigó Jr J, Harmath A, Papp Z. Follow-up studies of newborn-babies with congenital ventriculomegaly. *J Perinat Med* 1999; **27**: 495-505.
9. Twining P, Jaspan T, Zuccollo J. The outcome of fetal ventriculomegaly. *Br J Radiol* 1994; **67**: 26-31.
10. den Hollander NS, Vinkesteyn A, Splunder PS, Catsman-Berrevoets CE, Wladimiroff JW. Prenatally diagnosed fetal ventriculomegaly; prognosis and outcome. *Prenat Diagn* 1998; **18**: 557-566.

11. Wilhelm C, Keck C, Hess S, Korinthenberg R, Breckwoldt M. Ventriculomegaly diagnosed by prenatal ultrasound and mental development of the children. *Fetal Diagn Ther* 1998; **13**:162-166.
12. Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001; **10**: 258-263.
13. Van Scheltema PNA, Nagel HTC, Brouwer OF, Vandenbussche FPHA. Outcome of children with prenatally diagnosed central nervous system malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 41-47.
14. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 372-377.
15. Hunt GM, Poulton A. Open spina bifida: a complete cohort reviewed 25 years after closure. *Dev Med Child Neurol* 1995; **37**: 19-29.
16. Peralta CFA, Bunduki V, Plese JPP, Figueiredo EG, Miguez J, et al. Association between prenatal sonographic findings and post-natal outcomes in 30 cases of isolated spina bifida aperta. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 311-314.
17. Sbragia L, Machado IN, Rojas CEB, Zambelli H, Miranda ML, Bianchi MO, Barini R. Evolução de 58 fetos com meningomielocele e o potencial reparo intra-útero. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; **62**: 487-491.
18. Kirkinen P, Serlo W, Jouppila P, Ryyänen M, Martikainen A. Long-term outcome of fetal hydrocephaly. *J Child Neurol* 1996; **11**: 189-192.
19. Rosseau GL, McCullough DC, Joseph AL. Current prognosis in fetal ventriculomegaly. *J Neurosurg* 1992; **77**: 551-555.
20. Drugan A, Krause B, Canady A, Zador IE, Sacks AJ, Evans MI. The natural history of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. *JAMA* 1989; **261**: 1785-1788.

21. Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Hobbins JC, McClure M, Scott D, Berkowitz RL. Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet* 1984; **2**: 179-181.
22. Siedler DE, Filly RA. Relative growth of the higher fetal brain structures. *J Ultrasound Med* 1987; **6**: 573-576.
23. Bannister CM, Russell SA, Rimmer S, Arora A. Pre-natal ventriculomegaly and hydrocephalus. *Neurol Res* 2000; **22**: 37-42.
24. Hortêncio APB, Landim ER, Nogueira MB, Feitosa FEL, Júnior CAA. Avaliação ultrasonográfica da hidrocefalia fetal: associação com mortalidade perinatal. *RBGO* 2001; **23**: 383-390.
25. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, Adzick NS. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002; **109**: 409-413.
26. Tuli S, Drake J, Lamberti-Pasculli M. Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningoceles. *Childs Nerv Syst* 2003; **19**: 285-291.
27. Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst* 1996; **12**: 748-754.
28. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999; **282**: 1819-1825.
29. Bruner JP, Tulipan N, Reed G, Davis GH, Bennett K, Luker KS, Dabrowiak ME. Intrauterine repair of spina bifida: Preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obst Gynecol* 2004; **190**: 1305-1312.

Table 1. Literature review: outcome of fetal hydrocephalus cases

Study	Year	No. cases (n) [*]	Elective abortion	Perinatal death	Neurological impairment
Twining et al. ⁹	1994	38 (36)	23 (61%)	4/15 (27%)	5/11 (45%)
Den Hollander et al. ¹⁰	1998	69 (37)	18 (26%)	16/42 (38%)	14/26 (54%)
Wlihelm et al. ¹¹	1998	96 (12)	47 (49%)	10/49 (20%)†	7/19 (37%)
Graham et al. ¹²	2001	64 (25)	13 (20%)	4/15 (27%)	9/11 (82%)
Van Scheltema et al. ¹³	2003	118	54 (46%)	10/42 (24%)†	21/25 (84%)
Gaglioti et al. ¹⁴	2005	176 (60)	65 (37%)	6/28 (21%)†	3/8 (38%)

*Diagnosis based on lateral ventricular atrium diameter \geq 15 mm.

†Includes neonatal and infant death.

Table 2. Literature review: outcome of cases of fetal hydrocephalus with neural tube defects

Study	Year	No. cases	Elective abortion	Perinatal death	Neurological impairment
Hunt et al ¹⁵	1995	117	-	25 (21%)†	54/61(88%)
Peralta et al ¹⁶	2003	30	-	4 (13%)	19/26 (73%)
Sbragia et al ¹⁷	2004	58	-	4 (7%)	32/54 (60%)

†Includes neonatal and infant death.

Table 3. Characteristics of the sample

	Group 1 (NTD*) n=24	Group 2 (without NTD*) n=26	p
Age (years)	25.6 (SD=6.1)	25.5 (SD=7.7)	0.949
No. of pregnancies	2 (1 to 3)	2 (1 to 4)	0.797
No. of abortions	0 (0 to 0)	0 (0 to 1)	0.359
Gestational age at diagnosis (weeks)	28.5 (SD=5.7)	27.1 (SD=5.9)	0.379
Baseline lateral ventricular atrium diameter (mm)	22.5 (SD=11.9)	23.8 (SD=8.8)	0.660

*NTD = Neural tube defect.

Table 4. Prenatal evaluation and supplementary investigation

	Group 1 n=24	Group 2 n=26	p*
Altered karyotype	1/7	2/16	1.000
Altered echocardiography	1/13	6/13	0.073
Altered TORCH†	0/19	1/25	1.000
Associated malformations	7/24	11/26	0.388

*Fisher's exact test.

†TORCH = Toxoplasmosis, syphilis, rubella, cytomegalovirus, herpes.

Table 5. Malformations associated with severe fetal hydrocephalus

	Group 1 n=24	Group 2 n=26	Total N (%)
Congenital heart disease	1	6	7 (14)
Single umbilical artery	3	2	5 (10)
Cleft palate	1	2	3 (6)
Single kidney	2	0	2 (4)
Omphalocele	0	1	1 (2)
Polydactyly	0	1	1 (2)

Table 6. Etiology of several fetal hydrocephalus

	No.	%
Group 1		
NTD*†	18	75.0
High NTD* (encephalocele)†	3	12.5
Multiple malformations with normal karyotype	2	8.3
Chromosome anomaly	1	4.2
Total	24	100
Group 2 (without NTD*)		
Severe hydrocephalus†	12	46.2
Dandy Walker	3	11.6
Chromosome anomaly	2	7.7
Genetic syndromes	2	7.7
Arachnoid cyst	2	7.7
Intracranial hemorrhage	2	7.7
Aqueductal stenosis	1	3.8
Infection (cytomegalovirus)	1	3.8
Multiple malformations with normal karyotype	1	3.8
Total	26	100

*NTD = Neural tube defect.

†Without associated anomalies.

Table 7. Perinatal outcomes in new live newborns

	Group 1 n=22	Group 2 n=20	p
Gestational age at birth (weeks)	37.4 ± 9.4	36.7 ± 12.9	0.194*
Apgar at 1 st minute	8 (4 a 8)	7 (5 a 8)	0.888**
Apgar at 5 th minute	9 (8 a 10)	9 (7 a 9)	0.205**
Weight (g)	2989.1 ± 383.9	3375.2 ± 966.7	0.091*

*Student's t test.

**Mann-Whitney

Table 8. Outcome of severe fetal hydrocephalus until 1 year of age

	Group 1 n=22	Group 2 n=20	p
Death < 1 year	4 (18.2%)	7 (35%)	0.298
Median survival (days)	66 (17 to 287)	6 (2 to 101)	0.588
Survivors	18 (81.8%)	13 (65%)	-
Length of first admission (days)	44 (31 to 67)	26 (15 to 32)	0.007*
No. of surgical interventions	2 (2 to 3)	1 (0 to 2)	0.007*
No. of readmissions	1 (0 to 2)	1 (0 to 2)	0.984
Median hospitalization days in first year	58 (37 to 87)	37 (23 to 59)	0.089

*Mann-Whitney.

7. ANEXOS

ANEXO 7.1: PROTOCOLO HIDROCEFALIA

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 - *Uso ácido fólico prévio à gestação:* Sim Não

6 - *Peso materno:* _____ Kg

7 - *Altura materna:* 1. _____ cm

8 - *IMC calculado:* _____

V- Diagnóstico pré-natal:

Diagnósticos iniciais (US):

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

Hidrocefalia: Sim VL: _____ mm (IG no diagnóstico: _____ sem)

Não

Evolução hidrocefalia:

Data: ___/___/___ IG: _____ sem VL: _____ mm

Data: ___/___/___ IG: _____ sem VL: _____ mm

Data: ___/___/___ IG: _____ sem VL: _____ mm

Data: ___/___/___ IG: _____ sem VL: _____ mm

Data: ___/___/___ IG: _____ sem VL: _____ mm

Meningocele: Sim Não

Cariótipo fetal: Sim Qual: _____

Não

STORCH mãe:

Normal

Alterado: _____

Ecocárdio fetal:

Normal

Alterado: _____

VI – Acompanhamento pós-natal:

Data nascimento: ___/___/___

Sexo: F M Peso: _____gr Apgar: 1º min: ___ 5º min: ___

Tipo parto: vaginal cesariana

Diagnósticos finais (RN Necropsia):

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

Polimalformações (outras doenças feto / RN):

1- _____

2- _____

3- _____

Cirurgias realizadas no RN / idade / Intercorrências

1- _____ / _____ / _____

2- _____ / _____ / _____

3- _____ / _____ / _____

4- _____ / _____ / _____

Total nº dias internado: _____ dias

Cariótipo RN: Sim Qual: _____

Não

STORCH RN:

Normal

Alterado: _____

Ecocárdio RN:

Normal

Alterado: _____

Exame RN (seguimento):

Retardo mental / atraso neurológico: Sim Não

Sugar: _____ meses

Caminhar: _____ meses

Escolaridade: _____ completos

Óbito Sim Idade: _____ Não

VII – Acompanhamento materno pós-natal:

Gestou após: Sim Desfecho: _____

Não

Uso ácido fólico após: Sim Não

Realizou ligadura tubária/vasectomia: Sim

ANEXO 7.2: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

A Sra. foi convidada a participar do estudo “Hidrocefalia fetal grave: achados pré-natais e seguimento até 1 ano de idade”.

Este estudo tem o objetivo de dizer o que vai acontecer com as crianças que têm hidrocefalia, ajudando a responder as dúvidas dos pais quando souberem que seu filho tem este problema.

As dúvidas que pretendemos responder são: tempo de vida destas crianças com hidrocefalia, as doenças que acompanham este problema, quais são os tipos de cirurgia que são necessárias ao nascimento, tempo de internação e complicações cirúrgicas, e desenvolvimento neurológico das crianças com hidrocefalia.

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

Os dados serão revisados no prontuário médico, sendo garantido o sigilo das informações obtidas.

Pelo presente Consentimento Informado, declaro que fui esclarecida, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos e da justificativa 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. Denise Schlatter (fone: 30268701), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição de atenção à saúde em 10/07/2001.

Data: ___/___/___

Nome e assinatura do Paciente:

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

8. FONTES DE FINANCIAMENTO

8. FONTES DE FINANCIAMENTO

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