

MARIA ANTONIETA SALOMÃO

**ESTUDO SOBRE HIDROCEFALIAS CONGÊNITAS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO**

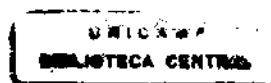
Campinas

2000

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Campinas, 15 de Setembro de 2000.


Profª. Dra. Denise Pontes Cavalcanti
Orientadora



UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

MARIA ANTONIETA SALOMÃO

**ESTUDO SOBRE HIDROCEFALIAS CONGÊNITAS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO**

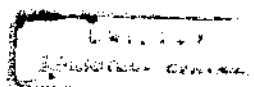
*Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Mestre em Pediatria.*

Orientadora: Denise Pontes Cavalcanti

Campinas

2000

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANTE



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	1/Unicamp
	Sa. 36e
V.	Ex.
TOMBO BC	43395
PRGC	16-392101
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREC	R\$ 11,00
DATA	09/01/01
N.º CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM-00154324-3

Sa36e	<p align="center">Salomão, Maria Antonieta</p> <p>Estudo sobre hidrocefalias congênitas em um hospital universitário brasileiro / Maria Antonieta Salomão. Campinas, SP : [s.n.], 2000.</p> <p align="center">Orientador : Denise Pontes Cavalcanti Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p align="center">1. Incidência. 2. Diagnóstico pré -natal. 3. Ultra-sonografia . I. Denise Pontes Cavalcanti. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
-------	--

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof.^a. Dr.^a. DENISE PONTES CAVALCANTI

Membros:

1. Prof.^a. Dr.^a. DENISE PONTES CAVALCANTI

2. Prof. Dr. DÉCIO BRUNONI

3. Prof. Dr. SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

Denise Pontes Cavalcanti
Décio Brunoni
Sérgio Tadeu Martins Marba

**Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 15/09/00

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

Adonis e Jurema,

pela constante dedicação a mim e a minhas irmãs.

Ao meu esposo, Marcus,

pelo carinho e paciência.

AGRADECIMENTOS

À Deus por tudo;

aos meus pais;

a todos os professores que participaram da minha formação escolar e profissional;

aos familiares e amigos, pelo incentivo;

a Ziara Cristina Roque- secretária do SIAT/Genética Perinatal;

a Simone Cristina Ferreira- secretária do curso de pós-graduação em Pediatria da FCM;

a Andréia e Valquíria- secretárias do departamento de neonatologia;

aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico (SAME);

à amiga Ana Cláudia pela indispensável ajuda no inglês;

aos estatísticos Helimar e Cleide- Comissão de Pesquisa da Estatística da FCM;

ao professor Danilo Moretti Ferreira pela primeira oportunidade na genética médica;

ao professor Antônio Sérgio Ramalho pelas sugestões;

a Denise, com toda a minha admiração.

Obrigada a todos.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÇÃO CIRCULANTE

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido, não na vitória propriamente dita”

Gandhi

	PÁG.
RESUMO	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
3. OBJETIVOS	18
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	20
5. RESULTADOS	25
5.1. Caracterização da população estudada.....	26
5.2. Resultados das análises das variáveis do grupo das hidrocefalias (111 casos).....	26
5.3. Variáveis analisadas no grupo dos 77 casos-controle pareados por sexo, com diferenças estatisticamente significantes.....	28
5.4. Incidências das hidrocefalias: geral, por subgrupos em relação ao encaminhamento e por subgrupos clínicos.....	30
5.5. Subgrupos clínicos.....	30
5.6. Incidência e diagnóstico pré-natal de síndrome de Down e fendas labiopalatinas.....	31
6. DISCUSSÃO	33
7. CONCLUSÕES	47
8. SUMMARY	49
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
10. ANEXOS	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	anomalia congênita
AGP	ambulatório de genética perinatal
ACM	anomalia congênita múltipla
CAISM	centro de atenção integral à saúde da mulher
CM	centímetro
DC	defeito congênito
DFTN	defeito de fechamento de tubo neural
DN	data de nascimento
DPN	diagnóstico pré-natal
ECLAMC	estudo colaborativo latino-americano de malformações congênitas
EUA	Estados Unidos da América
FLP	fenda lábio-palatina
H	hemisfério
HARD	hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia, encephalocele
HC	hidrocefalia
HD	hipótese diagnóstica
IG	idade gestacional
ICBDMS	international clearinghouse for birth defects monitoring systems
LCR	líquor cefalorraquidiano
MF	malformações
NM	natimorto
NV	nativo

OMIN	online mendelian inheritance in man
p	percentil
PC	perímetro cefálico
PN	peso de nascimento
POLIMA	polimalformado
POSSUM	pictures of standard syndromes undiagnosed malformatios
RNM	ressonância nuclear magnética
SD	síndrome de Down
SIDA	síndrome de imunodeficiência adquirida
SNC	sistema nervoso central
TC	tomografia computadorizada
UNICAMP	universidade de Campinas
USG	ultra-sonografia
VACTERL	vertebral defects, anal atresia, cardiac malformations, thracheoesophageal fistula, renal dysplasia and limb anomalies
VL	ventrículo lateral

LISTA DE NOTAÇÕES

% porcentagem

> maior

< menor

& e

= igual

+ mais

- menos

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Incidência anual e total, por 1.000 nascimentos dos defeitos congênitos (DC), das hidrocefalias (HC), das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio e das hidrocefalias encaminhadas por outras causas. Período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	67
Tabela 2: Incidência anual e total, por 1.000 nascimentos dos subgrupos das hidrocefalias: isolada, associada a infecção congênita, sindrômica e associada a outros DC (POLIMA). Período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	67
Tabela 3: Médias e desvios-padrão do peso de nascimento e idade materna dos 111 casos de hidrocefalia e da população de nascimentos do CAISM no período estudado.....	68
Tabela 4: Paridade dos 111 casos de hidrocefalia e da população de nascimentos do CAISM no período estudado.....	68
Tabela 5: Médias e desvios-padrão da idade paterna, perímetro cefálico e idade gestacional ao nascimento dos 111 casos de hidrocefalia e dos 77 casos-controle pareados.....	68
Tabela 6: Percentil do perímetro cefálico dos 111 casos de hidrocefalias e dos 77 casos-controle pareados.....	68
Tabela 7: Tipo de parto dos 111 casos de hidrocefalia e dos 77 casos-controle pareados.....	69
Tabela 8: Número de consultas no pré-natal dos 111 casos de hidrocefalia e dos 77 casos-controle pareados.....	69

Tabela 9:	Eventos durante a gestação nos 111 casos de hidrocefalia nos 77 casos-controle pareados.....	69
Tabela 10:	História familiar de hidrocefalia (HC), de outros defeitos congênitos (DC) e consangüinidade parental dos 111 casos de hidrocefalia e dos 77 casos-controle pareados.....	70
Tabela 11:	Motivo de encaminhamento ao CAISM dos casos de hidrocefalia.	70
Tabela 12:	Médias, desvios-padrão e medianas do perímetro cefálico nas hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, das hidrocefalias encaminhadas por outras causas, nos períodos de 1987 a 1991 e de 1992 a 1998.....	70
Tabela 13:	Percentis do perímetro cefálico das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, nas hidrocefalias encaminhadas por outras causas, nos períodos de 1987 a 1991 e de 1992 a 1998.....	71
Tabela 14:	Diagnósticos dos 16 casos do subgrupo dos sindrômicos.....	71
Tabela 15:	Frequência das anomalias maiores por órgãos e sistemas no subgrupo dos polimalformados.....	72
Tabela 16:	Anomalias mais frequentes no subgrupo dos polimalformados.....	72
Tabela 17:	Frequência de diagnóstico pré-natal (DPN) nos casos de hidrocefalia (HC), síndrome de Down (SD) e fendas labiopalatinas (FLP) no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	73
Tabela 18:	Incidência anual e total por 1.000 nascimentos das hidrocefalias (HC), síndrome de Down (SD) e fendas labiopalatinas (FLP) no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	73
Tabela 19:	Variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os 77 pares de casos-controle, no período de janeiro de 1992 a dezembro de 1998.....	74

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Incidência anual das hidrocefalias de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	75
Figura 2: Incidência anual dos 4 subgrupos das hidrocefalias de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	76
Figura 3: Incidência anual de hidrocefalia encaminhada com diagnóstico prévio e encaminhada por outras causas, de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	77
Figura 4: Incidência anual de hidrocefalia, síndrome de Down e fendas lábio-palatinas de setembro de 1987 a dezembro de 1998.....	78

LISTA DE QUADROS

	PÁG.
Quadro 1: Incidência de hidrocefalia observada em vários países de acordo com a população averiguada e o período de diagnóstico.....	11
Quadro 2: Variáveis da modalidade coorte, registradas para toda a população de nascimentos do CAISM, de setembro de 1987 a dezembro de 1998....	66
Quadro 3: Variáveis da modalidade caso-controle, registradas para os 111 casos de hidrocefalia de setembro de 1987 a dezembro de 1998 e para os 77 os controles pareados por sexo de janeiro de 1992 a dezembro de 1998.....	66

RESUMO

Este estudo iniciou-se a partir da observação clínica do aumento dos casos de hidrocefalias em recém-nascidos no CAISM desde o início da década de 90, com o objetivo de analisar essa incidência, bem como estudar os casos clínicos de hidrocefalias associadas a outros defeitos congênitos (DC). Foram registrados todos os casos de hidrocefalia nascidos no CAISM de setembro de 1987 a dezembro de 1998. Os dados foram coletados dos arquivos do Programa de Genética Perinatal (fichas ECLAMC e do Ambulatório de Genética Perinatal) e de prontuários hospitalares, seguindo-se um protocolo com informações de histórico familiar, dados do pré-natal, exame físico e exames complementares de todos os casos de hidrocefalia. Registraram-se também dados de toda a população de nascimentos contidos no informe mensal do ECLAMC e os dados da ficha ECLAMC para 77 controles pareados por sexo, anotados a partir de 1992. De 35.112 nascimentos ocorreram 111 casos de hidrocefalia. Esses casos foram classificados clinicamente em: hidrocefalia isolada – 38 casos, hidrocefalia associada a infecção congênita – 23 casos, hidrocefalia sindrômica – 16 casos e hidrocefalia associada a outros DC sem diagnóstico clínico-etiológico ou polimalformados – 34 casos. A incidência de DC no período estudado foi de 5,74% e de hidrocefalia de 3,16/1.000 nascimentos. Dos 111 casos, 92 (91,1%) iniciaram o pré-natal em outro serviço e foram encaminhados ao CAISM por patologia materna ou fetal ou para o parto. Dos casos encaminhados ao CAISM, durante o pré-natal e para o parto, 68 foram por hidrocefalia e 35 por diferentes causas (outras anomalias fetais, patologia materna ou para o parto). As curvas de incidência, no período, mostraram tendência de aumento estatisticamente significativo para o grupo geral das hidrocefalias ($p=0,001$), para hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio ($p=0,001$), para as hidrocefalias encaminhadas por outros motivos ($p=0,043$) e para as hidrocefalias isoladas ($p=0,001$). As diferenças encontradas entre o grupo das hidrocefalias e a população geral foram: menor peso, maior perímetro cefálico, menor idade gestacional ao nascimento, predomínio de parto cesáreo e maior relato de outros casos de hidrocefalia na família. O subgrupo dos casos sindrômicos tinha inicialmente 9 casos; após reestudado e complementada a investigação diagnóstica, mais 7 casos, em que se encontrou um diagnóstico clínico-etiológico provável, foram reclassificados e passaram do subgrupo dos polimalformados para os sindrômicos. Os dados mostraram um importante aumento na incidência de hidrocefalia no período estudado, o qual parece estar relacionado a um

crescimento concomitante do diagnóstico pré-natal por ultra-sonografia e encaminhamento preferencial a um serviço terciário da região. Em 45% dos casos a hidrocefalia estava associada a outros DC e essa freqüente associação reforça a necessidade de uma investigação ampla, sempre que ela for detectada.

1.INTRODUÇÃO

Os defeitos congênitos (DC) vêm atraindo cada vez mais a atenção médica à medida que o progresso dos métodos diagnósticos, em especial a ultra-sonografia (USG), além dos métodos invasivos pré-natais, tem permitido um diagnóstico cada vez mais precoce de tais anomalias. O interesse pelos DC também pode ser constatado quando se observa a multiplicação de programas de investigação e vigilância epidemiológica a partir de 1962, com a tragédia da talidomida (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems -ICBDMS , 1991).

Na última década o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) vem registrando um aumento significativo de crianças portadoras de malformações maiores, como é o caso da hidrocefalia, especialmente em hospitais universitários brasileiros (ECLAMC, 2000). Na Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), incluída na rede ECLAMC, bem como no Ambulatório de Genética Perinatal (AGP) vem-se observando o mesmo. Acreditamos que a precocidade no diagnóstico das hidrocefalias pela USG pré-natal bem como o aumento do encaminhamento desses casos para serviços de referência contribuam para essa tendência na incidência das hidrocefalias, inclusive na Maternidade do CAISM. A maternidade do CAISM e o AGP pertencem à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e atendem a população de Campinas e região.

Clinicamente, as hidrocefalias, como a quase totalidade dos DC, podem se apresentar de forma isolada ou associadas a outros DC. A isolada pode estar associada a DC do SNC(sistema nervoso central) ou a infecções congênitas. Entre as formas associadas podem-se encontrar: a) os casos sindrômicos, para os quais é possível se identificar uma síndrome conhecida e b) os polimalformados verdadeiros, um subgrupo expressivo para os quais não se reconhece um diagnóstico clínico- etiológico. Do ponto de vista etiológico, o grupo das hidrocefalias é bastante heterogêneo, incluindo desde a etiologia ambiental, como as causas infecciosas ou teratogênicas, até a etiologia genética. Entre essas últimas podem-se encontrar as de etiologia monogênica, com padrões de herança tipo autossômico dominante, autossômico recessivo e ligado ao X recessivo (OMIN- Online Mendelian Inheritance in man, 2.000). Além dessas também podem-se identificar hidrocefalias fazendo parte do quadro clínico de crianças portadoras de aberrações cromossômicas. Essa

imensa heterogeneidade faz com que o aconselhamento genético da hidrocefalia seja complexo e, na prática, não é raro que seja inconclusivo, ou porque não se chega a um diagnóstico preciso no caso das crianças portadoras de hidrocefalia associada a outros DC ou pela falta de evidências genético-clínicas para se confirmar um determinado padrão de herança nos casos isolados. Nesse contexto, o estudo dos polimalformados verdadeiros é importante na medida em que a revisão cuidadosa desses casos clínicos pode permitir o reconhecimento de novos quadros sindrômicos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As malformações (MF) do sistema nervoso central (SNC) são das mais freqüentes e graves anomalias congênitas (AC). A morbimortalidade perinatal e as graves seqüelas dessas anomalias justificam o interesse por elas despertado. A evolução dos métodos diagnósticos nos últimos anos vem propiciando o reconhecimento cada vez mais precoce dessas anomalias, inclusive intra-útero, auxiliando estudos tanto epidemiológicos como de diagnóstico clínico-etiológico, de tratamento e de aconselhamento genético. As anomalias do SNC mais freqüentes e mais estudadas são os defeitos de fechamento de tubo neural (anencefalia, espinha bífida e encefalocele) e as hidrocefalias.

Um terço das doenças de origem genética é neurológica ou tem envolvimento neurológico. As incidências de AC do SNC variam nos países analisados assim como nos diversos tipos de estudo. MYRIANTHOPOULOS (1987), em trabalho de revisão, encontrou uma média de incidência de 80 a 100/10.000 nascimentos de MF do SNC e estas constituíam 10 a 15% do total de anomalias congênitas. TRIMBLE & BAIRD, em 1978, registraram uma incidência de 3,07/1000 casos de AC do SNC em um estudo populacional britânico. Em uma pesquisa chinesa de 1990, XIAO *et al.*, encontraram 37,2/10.000 casos de AC do SNC. Nesse mesmo ano WISWELL *et al.* publicaram uma incidência de 48,5/10.000 casos em um hospital militar americano. Na França, em 1994, JULIAN-REYNIER *et al.* observaram incidência de 16,2/10.000 casos de AC do SNC.

Dentre as AC do SNC, o grupo dos defeitos de fechamento de tubo neural (DFTN) é o mais freqüente. Em segundo lugar está a hidrocefalia, que nos estudos de TRIMBLE & BAIRD (1978), XIAO *et al.* (1990), WISWELL *et al.* (1990) e JULIAN-REYNIER *et al.* (1994) correspondem a 34, 24,6, 29 e 17,3% das AC do SNC, respectivamente.

A hidrocefalia, classicamente, era definida como uma entidade clínica caracterizada pelos seguintes achados: aumento da pressão intracraniana, aumento do líquido cefalorraquidiano (LCR), dilatação dos espaços contendo LCR e concomitante aumento do perímetro cefálico. Com o advento da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, além da melhoria da qualidade e do maior uso da ultra-sonografia tanto pré quanto pós-natal, tem sido possível observar a evolução e a progressão das hidrocefalias desde estagios muito precoces, quando existe a dilatação ventricular sem

aumento do perímetro cefálico. A pressão intracraniana em pacientes com hidrocefalia é usualmente alta, mas pode se modificar com a evolução e atingir um equilíbrio entre produção e absorção de LCR, podendo se desenvolver até hidrocefalia de baixa pressão (MORI *et al.*,1995). Em estágios precoces da hidrocefalia moderada, a dilatação dos espaços contendo LCR pode não ser aparente. Com essas novas informações o conceito clássico vem se modificando. Considerando-se esses aspectos dinâmicos das hidrocefalias, o Comitê de pesquisa de hidrocefalia do Ministério da Saúde e Bem-Estar do Japão (MORI *et al.*,1995), define a hidrocefalia da seguinte forma: “Hidrocefalia é uma entidade clínica com um distúrbio da circulação liquórica que causa o acúmulo intraventricular de LCR, resultando em dilatação ventricular progressiva”.

A hidrocefalia congênita é definida como a hidrocefalia diagnosticada logo após o nascimento ou, como vem acontecendo mais recentemente, durante o pré-natal. A hidrocefalia associada a encefalocele e mielomeningocele, embora seja congênita, em grande parte dos casos, costuma ser estudada separadamente, por ser secundária ao defeito de fechamento de tubo neural e esse, por sua vez, constitui uma entidade clínica com mecanismo etiopatogênico distinto e relativamente bem definido.

Os mecanismos patogênicos para explicar a formação da hidrocefalia, teoricamente, são três: o aumento da produção liquórica, a diminuição e o bloqueio da absorção liquórica. Quanto ao aumento da produção liquórica, não existem evidências de que esta condição, como evento único, ocasione hidrocefalia. A diminuição de absorção de LCR, em crianças, ocorre pela distensibilidade do crânio, impedindo a manutenção do gradiente de pressão entre o sistema venoso e liquórico, diminuindo a absorção do LCR. O bloqueio intra ou extra-ventricular à circulação de LCR é o mecanismo mais comum e melhor caracterizado na formação da hidrocefalia (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996). Com o acúmulo de LCR dentro do ventrículo e o aumento da pressão ocorre o rompimento ependimal e o extravasamento de LCR para a substância branca, o que acarreta perda mielínica e axonal. O aumento progressivo de ventrículo resulta em fino manto cerebral contendo principalmente substância cinzenta (BUYSE, 1990).

O LCR é produzido pelo plexo coróide nos ventrículos laterais e quarto ventrículo, circula pelo sistema ventricular e passa para o espaço subaracnoídeo através dos forames de Luschka e Magendie. A absorção liquórica é feita pelas granulações aracnóides dos seios duros. O sistema ventricular é constituído pelos ventrículos laterais, III e IV ventrículos. O forame de Monro comunica os ventrículos laterais com o III ventrículo, o aqueduto de Sylvius comunica o III ventrículo com o IV ventrículo e os forames de Luschka e Magendie comunicam o sistema ventricular com o espaço subaracnoídeo. O bloqueio à circulação de LCR pode ocorrer, portanto, em vários locais: forame de Monro, aqueduto de de Sylvius, forame de Magendie, forame de Luschka e no espaço subaracnoídeo (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996). Quando o bloqueio ocorre dentro do sistema ventricular a hidrocefalia é chamada de não-comunicante e quando é distal ao sistema ventricular, ou seja, com obstrução no espaço subaracnoídeo, a hidrocefalia é chamada de comunicante (NORMAN *et al.*, 1995).

A estenose do aqueduto de Sylvius é a causa mais freqüente de hidrocefalia (SCHRANDER-STUMPEL & FRYNS, 1998) e pode ser induzida por fatores genéticos, infecciosos e teratogênicos (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996). Embora a hidrocefalia seja de fácil diagnóstico, tanto pré quanto pós-natal, o DC, ou o local onde ocorre a obstrução que causa a hidrocefalia, não é detectado, na maioria das vezes.

Clinicamente a hidrocefalia tem apresentação bastante variável. Dependendo da causa, evolução, faixa etária e da possibilidade de acomodação do crescimento do volume craniano na criança, que tem as fontanelas e suturas abertas, pode ser até assintomática. Os sinais e sintomas clínicos mais importantes e mais freqüentemente observados são macrocrania e /ou velocidade de crescimento cefálico acima do normal, fontanelas tensas e abauladas, disjunção de suturas (sinal do pote rachado ou sinal de Mac Ewen), dilatação venosa do couro cabeludo, cabelos esparsos, orelhas de implantação baixa e desvio conjugado do olhar (“olhar em sol poente”). Irritabilidade, cefaléia, vômitos e prostração são sinais de hipertensão intracraniana. Dentre os sinais e sintomas neurológicos destacam-se convulsões, hipotonia, hiper-reflexia, paraparesia espástica, podendo também haver comprometimento dos pares cranianos e de nervos bulbares. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, alteração da personalidade e disfunções endócrinas

podem ser observados mais tardiamente, em estágios mais avançados (NORMAN *et al.* 1995; MATUSHITA & ALMEIDA, 1996; BUYSE, 1990)

O exame de ultra-sonografia (USG) é o método mais empregado na identificação da hidrocefalia e tem sido usado em larga escala em obstetrícia, durante o pré-natal. Além desse, outros métodos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada de crânio (TC) e, mais recentemente, a ressonância nuclear magnética (RNM). Enquanto o exame de USG tem importância no diagnóstico das hidrocefalias pré e pós-natal e no acompanhamento, em crianças, antes do fechamento das fontanelas, a TC e a RNM são importantes na identificação da obstrução liquórica e de outras anomalias do SNC associadas, bem como no acompanhamento terapêutico das hidrocefalias em qualquer idade. Com o surgimento da TC, a pneumoencefalografia e a ventriculografia, que eram usadas na identificação da hidrocefalia, perderam sua importância diagnóstica. (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996).

O exame de USG tornou-se o principal método diagnóstico de rastreamento das anomalias congênitas na população geral (JULIAN-REYNIER *et al.*, 1994). O crescimento do uso da USG, pelos obstetras, tanto na rotina quanto em gestações de alto risco, tem aumentado a detecção intra-útero de anomalias fetais, dentre elas a hidrocefalia, que tem se mostrado de fácil diagnóstico durante o pré-natal em relação a outras anomalias. POBER, GREENE, HOLMES (1986), em estudo de 59 fetos com anomalias do SNC associadas ou não a outros defeitos, encontraram uma acurácia de 90% para as hidrocefalias, 33% para outras anomalias do SNC e 24 % para defeitos extra-SNC. NYBERG *et al.*, em 1987, encontraram acurácia de 90% em detectar hidrocefalia associada ou não a outras anomalias do SNC, enquanto as extra SNC foram detectadas menos frequentemente. ROUME *et al.*, em 1990, estudaram 94 autópsias com hidrocefalia, das quais 86% tinham diagnóstico pré-natal. Esses 3 últimos estudos incluem hidrocefalia secundária a DFTN.

O diagnóstico de hidrocefalia fetal, por USG, pode ser feito a partir do segundo trimestre de gestação (HARROD *et al.*, 1984), avaliando-se o tamanho ventricular, entre 17 e 20 semanas de idade gestacional (SQUIER, 1997); pela razão entre medidas do ventrículo lateral e hemisfério (VL/H), esse valor é comparado com a idade gestacional por meio de um normograma (HUNTER, 1993). A razão LV/H maior que 0,5 ou diâmetro do corno

anterior ou posterior maior que 10mm, após 20 semanas de gestação definem o diagnóstico de hidrocefalia (SQUIER,1997). Entretanto essa medida tem grande desvio-padrão e algumas dificuldades técnicas que diminuem sua acurácia, especialmente na detecção precoce da dilatação ventricular (FILLY, 1991). A observação direta do ventrículo através do seu átrio e sua relação com o plexo coróide é o melhor método para detecção do aumento ventricular. O diâmetro do átrio do ventrículo mede aproximadamente 7 a 8mm, sendo 10mm o limite superior. Existem evidências de que essa medida não se altera entre 15 e 35 semanas de idade gestacional. Se o plexo coróide preenche o lúmen do átrio, não é necessário nenhuma medida, mas se existe líquido entre o plexo coróide e a parede ventricular a medida do átrio do ventrículo é aconselhável (FILLY, 1991). Embora as suturas cranianas fetais sejam abertas, significativo aumento ventricular e comprometimento do parênquima podem ocorrer antes de evidência de aumento do diâmetro biparietal. VÁRADI *et al.* (1987) e FILLY(1991) enfatizam que um diâmetro biparietal normal não afasta o diagnóstico de hidrocefalia; o primeiro sinal é, na verdade, a dilatação dos ventrículos, o aumento do diâmetro biparietal é mais tardio. O exame de USG tem importância também na detecção de outras anomalias fetais associadas à hidrocefalia, que auxiliam no diagnóstico etiológico, na terapêutica e na determinação do prognóstico.

A hidrocefalia deve ser diferenciada da atrofia cerebral, da hidranencefalia e da porencefalia, que são etiológica e patogenicamente diferentes, embora apresentem semelhanças morfológicas. A hidranencefalia, segundo HUNTER (1993), é uma condição em que os hemisférios cerebrais estão ausentes e o espaço do mesmo é ocupado por LCR, limitado pelas leptomeninges e contidos, geralmente, dentro de um crânio e compartimento cerebral normais, embora esse mesmo autor descreva a macrocefalia como sinal clínico freqüente da hidranencefalia. Na porencefalia o parênquima cerebral apresenta uma ou mais cavidades contendo LCR, que são resultantes de um processo primário de desenvolvimento anômalo ou secundário a um processo de destruição do parênquima (HUNTER, 1993). O diagnóstico diferencial entre hidrocefalia e atrofia cerebral pode ser difícil, especialmente na hidrocefalia grave ou combinada com atrofia cerebral; uma ausência de progressão e um aumento diferencial no tamanho dos ventrículos são úteis na diferenciação (MORI *et al.*, 1995).

A incidência das hidrocefalias é bastante variável nos diferentes estudos conhecidos. Essa variação se deve em grande parte à diferença de metodologia utilizada nos mesmos, como casuística de base hospitalar ou populacional, inclusão somente de nativos, inclusão de nativos e natimostos, inclusão ou não de hidrocefalia secundárias a DFTN, além de diferenças étnicas e geográficas, entre outras.

Observando-se os dados do ICBDMS de 1974 a 1988, nota-se que nesse período as maiores médias de incidência de hidrocefalia foram em Atlanta (8,5/1000), Sichuan-China (7,3/1000), Estrasburgo (6,4/1000) e Inglaterra-Gales (6,3/1000). As menores médias foram na Espanha e Finlândia (2,1/1000), Tóquio (2,2/1000) e centroeste da França e Tchecoslováquia (2,5/1000) (ICBDMS,1991). Em 1993 as maiores incidências foram de 8,9/10.000 na América do Sul e 8,1/10.000 no Japão e a menor, na Inglaterra e Gales 0,98/10.000 (ICBDMS,1993).

O ICBDMS, no período de 1974 a 1988, analisou também a tendência da incidência das hidrocefalias nos diversos países e continentes, tendo-se observado tendência em aumento na Espanha, em dois programas japoneses, no Canadá, nos Estados Unidos, na América do Sul e no centroeste da França (ICBDMS,1991). Tendência em declínio foi observada em dois outros programas franceses (Paris e Estrasburgo), Atlanta, México e forte tendência em declínio na Inglaterra-Gales e Hungria (ICBDMS, 1991).

As incidências brasileiras, registradas pelo ECLAMC, são hospitalares e incluem nativos e natimortos com 500g ou mais ao nascimento. As incidências de hidrocefalia de alguns dos principais hospitais paulistas de 1982 a 1998 foram de : 10,1/10.000 nascimentos no Hospital do Servidor, 6,2/10.000 nascimentos no Hospital e Maternidade Vila Nova Cachoeirinha, 7,6/10.000 nascimentos no Hospital Albert Einstein, 119,1/10.000 nascimentos no Hospital São Paulo e 9,0/10.000 nascimentos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Nesse mesmo período as incidências de hidrocefalia do Hospital dos Servidores do Rio de Janeiro e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais foram de 36,4 e 50,3/10.000 nascimentos, respectivamente (ECLAMC, 2000)

SCHRANDER-STUMPEL & FRYNS (1998), em estudo de revisão, encontraram incidência de hidrocefalia de 0,4-0,8/1.000 nascimentos (nativos e natimortos). O quadro 1 mostra as incidências encontradas em diferentes estudos.

Quadro 1. Incidência de hidrocefalia observada em vários países de acordo com o tipo de população averiguada e o período de diagnóstico.

REFERÊNCIA/ ANO	LOCAL	POPULAÇÃO	PERÍODO DE DIAGNÓSTICO	INCIDÊNCIA
TRIMBLE & BAIARD, 1978	Colúmbia Britânica	NV e NM	Natal e pós-natal	1,04/1.000
XIAO et al., 1990	China	NV e NM,	28 semanas ou mais até 1ª sem de vida	0,9/1.000
WISWELL et al., 1990	EUA	NV e NM	20 semanas ou mais	0,5/1.000
JULIAN-REYNER et al., 1994	França	NV e NM	20 semanas ou mais, inclui interrupção	0,3/1.000
BLACKBURN & FINEMAN, 1994	Utah	NV e NM	20 semanas até 6 meses	0,7/1.000
RAJAB et al., 1998	Oman	NV e NM	Nascimentos e casos cirúrgicos hospitalares	0,4/1.000

NV=nativo, NM=natimorto

EUA=Estados Unidos da América

A etiologia da hidrocefalia é muito heterogênea, podendo ser de origem genética, ambiental ou mista (genética e ambiental). Na maioria dos casos, para os quais se afasta uma causa ambiental com relativa segurança, uma etiologia genética específica não pode ser documentada e não há história de outros casos na família dos afetados (BURTON, 1979). A herança autossômica recessiva tem sido proposta em vários casos de recorrência familiar (ZLOTOGORA, SAGI, COHEN, 1994; OMIN, 2000). A herança recessiva ligada

ao X é conhecida na estenose do aqueduto de Sylvius, (OMIN, 2000), ocorre em 2% das hidrocefalias congênitas e é exclusiva do sexo masculino (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996).

Do ponto de vista clínico-dismorfológico a hidrocefalia congênita pode ser dividida em isolada ou associada a outros defeitos congênitos. As isoladas, em geral, podem ser decorrentes de malformações do SNC ou associadas a infecções congênitas. Dentre as hidrocefalias associadas a outros DC encontram-se quadros sindrômicos com os mais diversos tipos de etiologia e quadros polimalformativos sem diagnóstico clínico-etiológico definido. Ainda se podem considerar as hidrocefalias secundárias aos DFTN, como mencionado anteriormente. Ocasionalmente as hidrocefalias congênitas podem ser causadas por teratógenos, alterações vasculares, malformações da base de crânio e, mais raramente, por tumores do SNC. A anomalia vascular mais freqüente, associada à hidrocefalia, é o aneurisma da veia de Galeno. Quanto aos tumores congênitos, os que mais freqüentemente causam hidrocefalia são: tumor dermóide, epidermóide, craniofaringioma, lipoma, meduloblastoma, astrocitoma, papiloma de plexo corióide, neuroblastoma e pinealoblastoma (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996). A isotretinoína (Accutane) é um teratógeno que tem a hidrocefalia como uma das principais anomalias do SNC (JONES, 1998) e tem como indicações terapêuticas a acne, desordens da queratinização, alguns tipos de câncer de pele e a psoríase pustular (GUZZO, LAZARUS, WERTH, 1996).

As infecções congênitas que podem ser causa de hidrocefalia são: toxoplasmose, citomegalovirose, sífilis, infecção pelo estafilococo, vírus da varíola, da caxumba, da varicela, da poliomelite, da hepatite infecciosa, da gripe, da encefalite e adenovírus (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996). A hidrocefalia é freqüente na toxoplasmose congênita, ocorre por ependimite do aqueduto de Sylvius, na maioria das vezes já está presente ao nascimento e pode ser a única manifestação dessa infecção (REMINGTON, MCLEOD, DESMONTS, 1995). Na rubéola congênita a hidrocefalia é rara e pode ser uma complicação de meningoencefalite (COOPER, PREBLUD, ALFORD, 1995). A hidrocefalia na citomegalovirose congênita é ocasional e ocorre por periependimite e calcificações periventriculares (STAGNO, 1995). Na infecção congênita por sífilis o envolvimento do SNC é infreqüente e, quando ocorre, a fibrose resultante do

processo inflamatório pode causar hidrocefalia, que geralmente se manifesta no final do 1º ano de vida (INGALL, SÁNCHEZ, MUSHER, 1995).

Os quadros sindrômicos podem ser de origem cromossômica, mendeliana ou teratogênica ou desconhecida. O London Dysmorphology Database (WINTER & BARAITSER, 1998) descreve 305 síndromes com hidrocefalia. O POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) (1998) descreve 406 síndromes nas quais a hidrocefalia pode fazer parte. No OMIN (2000), encontram-se 138 síndromes das quais 49 são de herança autossômica dominante (21 confirmadas e 13 com mutações em 2 ou mais genes), 55 de herança autossômica recessiva (26 confirmadas e 5 com mutações em 2 ou mais genes), 17 de herança ligada ao X (7 confirmadas e 5 com mutações em 2 ou mais genes) e 17 autossômicas afetando múltiplos “loci” (8 confirmadas e 1 com mutações em 2 ou mais genes). HUNTER (1993), descreve 46 quadros sindrômicos que cursam com hidrocefalia por estenose do aqueduto de Sylvius, que é a causa mais freqüente dessa anomalia: 8 são de herança autossômica dominante, 16, autossômicas recessivas, 2 por aberração cromossômica, 2 de herança ligada ao X, 2 de ocorrência esporádica, 1 por brida amniótica, 1 por antecedente de uso de droga na gestação (aminopterina), 1 herança autossômica dominante ou dominante ligada ao X, 1 por alteração vascular provável (gemelaridade) e 12 de etiologia desconhecida.

Segundo JONES (1998), as síndromes que mais freqüentemente cursam com hidrocefalia são: espectro da hidrocefalia ligada ao X, síndrome hidroletal, osteopetrose autossômica recessiva-letal, síndrome da triploidia e síndrome de Walter- Warburg.

A síndrome da hidrocefalia ligada ao X apresenta hidrocefalia por estenose do aqueduto de Sylvius, geralmente de início pré-natal e grave, polegares fletidos sobre a palma da mão, deficiência mental e espasticidade. É de herança recessiva ligada ao X, ocorrendo apenas no sexo masculino.

A síndrome hidroletal tem como características principais a hidrocefalia, a micrognatia e a polidactilia. A hidrocefalia é grave, de início pré-natal e freqüentemente se associa a ausência do corpo caloso e do septo pelúcido. Outras alterações freqüentes são: polidrâmnio, retardo de crescimento intra-útero, micrognatia, fenda labial e palatina, base

nasal alargada, microftalmia, pescoço alargado, orelhas malformadas e de implantação baixa, polidactilia pós-axial das mãos e pré-axial dos pés, pés tortos, cardiopatia (canal atrioventricular), alteração na lobulação pulmonar, malformações de traquéia e brônquios, útero duplicado, hipospádia e malformações de vagina. É de herança autossômica recessiva, a maioria é de natimortos e os nascidos vivos sobrevivem apenas por alguns minutos ou horas (JONES, 1998).

A osteocondrodisplasia com osteopetrose ou osteopetrose autossômica recessiva letal é caracterizada por ossos frágeis, embora espessos e densos, pancitopenia secundária e compressão dos nervos cranianos. Além de complicações como fraturas, anemia e infecções, são freqüentes as alterações oculares, dentárias, hepatoesplenomegalia e retardo mental. É uma doença rara, grave, com 30% de sobrevida até os 6 anos de idade e de herança autossômica recessiva (JONES, 1998)

A síndrome da triploidia é responsável por 20% dos abortos causados por anomalia cromossômica. As anomalias encontradas, em 50% dos casos ou mais, são: placenta grande com tendência a alterações hidatiformes, retardo de crescimento intra-útero, fontanela anterior ampla, alterações oculares, ponte nasal baixa, orelhas malformadas, micrognatia, sindactilia de terceiros e quartos quirodáctilos, prega simiesca, pé eqüinovaro, defeitos dos septos atrial e ventricular, hipospádia, micropênis, criptorquidia, hidrocefalia, holoprosencefalia e anomalias renais. A maioria dos casos é de natimorto ou óbito neonatal precoce. O conjunto extra de cromossomos é geralmente de origem paterna (JONES, 1998).

A síndrome de Walker-Warburg ou síndrome HARD +/-E (*hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia, encephalocele*) ou lisencefalia tipo II é de herança autossômica recessiva. A lisencefalia e a malformação cerebelar ocorrem em 100% dos casos, a ventriculomegalia, em 95% e a hidrocefalia em 53% dos casos. São freqüentes alterações oculares como catarata, opacificação de córnea, glaucoma e malformações de retina. A distrofia muscular congênita ocorre em 100% dos casos e anomalias genitais do sexo masculino, em 65%. É uma afecção grave e a maioria dos casos não sobrevive além do primeiro ano de vida (JONES, 1998)

O grupo das anomalias congênitas múltiplas (ACM), ou polimalformados, é bastante heterogêneo, com um grande número de combinações possíveis e a maioria dos casos é rara (KHOURY *et al.*, 1994). Esse grupo tem especial interesse e importância na identificação de novas síndromes e teratógenos (CASTILLA, ORIOLI, LOPEZ-CAMELO, 1985), além da morbidade que é maior, quando comparado com as AC isoladas. JONES (1998) aponta uma incidência geral de 0,7% malformações múltiplas do total de nascimentos na população.

Desde 1980 o ICBDMDS tem coletado e analisado dados de crianças com malformações múltiplas, que têm sido úteis especialmente na identificação e caracterização de novas síndromes (ICBDMS, 1991). As diferenças de definição e classificação dificultam a comparação dos diversos estudos. KHOURY *et al.* (1994), em um estudo de revisão sobre a metodologia dos estudos internacionais, definem ACM como 2 ou mais AC não relacionadas e que não podem ser classificadas como síndrome, seqüência ou por adição parental (1 defeito de origem materna e 1 defeito de origem paterna), e essa definição é a considerada pelo ICBDMDS desde 1992. Esses mesmos autores apontam também as diferenças de definição e classificação que dificultam a comparação dos diversos estudos: número de defeitos associados na definição, se 2 ou 3; inclusão ou não de defeitos menores; quais defeitos são considerados relacionados, extensão da investigação diagnóstica dos casos, além de diferenças individuais de avaliação dos profissionais da área.

CASTILLA *et al.* (1985) analisaram 299.231 nascimentos de 1982 e 1983 (dados do ECLAMC), encontraram 2,3% de AC, das quais 24% eram malformações múltiplas. Excluindo-se a síndrome de Down, que é a mais comum e bem conhecida, 17,8% dos casos tinham 2 ou mais anomalias. Desses, 40% eram sindrômicos (17,1/10.000), 30% com 2 anomalias (12,6/10.000) e 30% com 3 ou mais anomalias (12,1/10.000) . Portanto, de todas as AC, 10,7% eram ACM.

Em estudo já citado, que analisa dados de diversos países do mundo, em 11 milhões de nascimentos de 1983 a 1991, KHOURY *et al.* (1994) encontraram uma incidência geral de 2,9/10.000 de casos com 3 ou mais DC não relacionados. A variação, nos diversos países, foi de 0,6 (Finlândia) a 6,9/10.000 (França-Estrasburgo) . Na América do Sul a incidência foi de 2,9/10.000.

Alguns estudos já mencionados encontraram altas taxas de outras anomalias associadas à hidrocefalia: WISWELL *et al.* (1990) encontraram 37%, BLACKBURN & FINEMAN (1994), 10,1% e RAJAB *et al.* (1998), 57%. ROUME *et al.* (1990), em estudo de 94 autópsias de fetos com hidrocefalia, encontraram 58% de anomalias extra SNC associadas.

Devido ao alto índice de associação de outras anomalias à hidrocefalia e ao grande número de quadros sindrômicos que podem cursar com hidrocefalia, NORMAN *et al.* (1995) recomendam pesquisa de outras anomalias e exame cariótipo sempre que a hidrocefalia congênita for detectada, tanto pré quanto pós-natal e FILLY (1991), além desses, recomenda análise de alfa-fetoproteína e sorologias para infecções congênicas.

O tratamento das hidrocefalias ainda é insatisfatório, a remoção da obstrução só é possível nos casos de tumores; no restante, a realização de “shunts” para desvio do LCR é o disponível. Esse último procedimento ainda é freqüentemente acompanhado de complicações mecânicas e infecciosas. Outros métodos clínicos têm sido propostos, mas com resultados ainda controversos e não utilizados de rotina: inibidores da anidrase carbônica e agentes osmóticos (MATUSHITA &ALMEIDA 1996).

A precocidade do tratamento é importante na função intelectual futura e não existe correlação entre espessura do manto cortical e prognóstico (MATUSHITA &ALMEIDA 1996). Quando o “shunt” é realizado antes do comprometimento cerebral, o desenvolvimento neurológico e mental pode ser normal (ICBDMS,1991). O prognóstico desfavorável da hidrocefalia está relacionado com a freqüente associação com outras anomalias e com aberrações cromossômicas (SQUIER, 1997), acentuado aumento do perímetro cefálico ao nascimento e infecção, como complicação do tratamento (MATUSHITA &ALMEIDA 1996).

Na maternidade do CAISM, especificamente no Programa de Genética Perinatal, tem se observado o aumento de algumas malformações maiores, como é o caso da hidrocefalia, desde o início da década de 90. Nesse mesmo período nota-se também uma melhoria do diagnóstico pré-natal dos defeitos congênicos. Como o CAISM é um serviço de nível terciário e, portanto, de referência para a região de Campinas, acredita-se

que o diagnóstico pré-natal das hidrocefalias deva ser um dos fatores implicados nessa constatação de aumento.

Além do interesse epidemiológico despertado pelo aumento da incidência, a diversidade de quadros clínicos que cursam com hidrocefalia despertou também interesse pelo estudo mais aprofundado dos casos, na tentativa de propor uma sistematização na investigação diagnóstica, melhorando a identificação etiológica, e possivelmente descrever quadros sindrômicos e padrões malformativos ainda não descritos.

3. OBJETIVOS

Diante do aumento da incidência das hidrocefalias, observada na prática clínica, nos últimos anos, e de um número considerável de casos sem diagnóstico clínico-etiológico, mesmo após uma investigação dismorfológica ambulatorial, decidiu-se realizar este projeto de pesquisa com os seguintes objetivos:

1) Analisar as incidências das hidrocefalias de conceptos nascidos no CAISM no seu total e por subgrupos pré-definidos, na tentativa de identificar o(s) fator(es) implicado(s) nesse aumento;

2) Classificar clinicamente as hidrocefalias e identificar as principais causas das mesmas no CAISM, após investigação clínico-laboratorial detalhada dos casos nascidos a partir de janeiro/97 até dezembro/98 e complementação da investigação, quando possível, dos casos nascidos no período de setembro/87 a dezembro/95;

3) Entre os polimalformados, ou seja, portadores de hidrocefalia associada a outros defeitos sem diagnóstico clínico-etiológico estabelecido, identificar os principais DC associados, tentando definir quadros sindrômicos novos.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

A casuística do presente estudo foi realizada com dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), referentes à Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e também com dados do Ambulatório de Genética Perinatal (AGP). A Maternidade do CAISM participa do ECLAMC ininterruptamente desde setembro de 1987 e nele está codificada como Maternidade A33. O AGP faz parte do setor de Genética Perinatal, no CAISM, e funciona com registro próprio desde janeiro de 1993. O ECLAMC é um programa de investigação clínica e epidemiológica, que notifica os defeitos congênitos hospitalares em maternidades latino-americanas desde junho de 1967. Registram-se no programa todos os nascimentos, vivos de qualquer peso e mortos com 500g ou mais. Os nascimentos fora do hospital e internados logo após o nascimento não são considerados. O programa ECLAMC opera em duas modalidades: coorte e caso-controle. A modalidade coorte estuda frequência, registra a descrição das malformações e algumas variáveis demográficas, que são registradas para todos os nascimentos (Quadro 2). A modalidade caso-controle inclui os dados da coorte mais cerca de 50 fatores de risco e estuda tais fatores (Quadro 3). Os controles são pareados por sexo para os nativos e correspondem aos nascimentos ocorridos imediatamente após o recém-nascido malformado. Os natimortos não tem controle. As variáveis contidas no Quadro 2 (peso de nascimento, sexo, gemelaridade, natimortalidade, idade materna, paridade, número de malformações e número de necropsias) são computadas para o número total de recém-nascidos da Maternidade e notificadas mensalmente à coordenação do ECLAMC por meio de uma ficha própria, informe mensal, juntamente com as fichas de malformados e controles. (ECLAMC, 1995).

A Maternidade do CAISM ingressou nesse programa, inicialmente, com a modalidade coorte e a partir de 1992, essa foi substituída pela modalidade caso-controle. A finalidade do grupo-controle no programa ECLAMC é definir as características da população que está sendo estudada (CASTILLA & ORIOLI, 1983).

Para o presente trabalho, o período estudado foi de setembro de 1987 a dezembro de 1998. Levantaram-se as fichas do ECLAMC de todas as hidrocefalias do período, incluindo os controles a partir de janeiro 1992 (ANEXO 1) e as fichas clínicas do

AGP dos casos aí registrados. Outros dados clínicos de interesse para o presente trabalho foram coletados a partir dos prontuários das mães e dos nativos, quando esses eram internados no Berçário.

Esse estudo teve início em janeiro de 1997, portanto, da casuística de setembro de 1987 a dezembro de 1996 foram coletados os dados disponíveis nas fichas clínicas acima descritas, seguindo-se um protocolo complementar (ANEXO 2) e, quando possível, feita a reavaliação dos casos e a complementação da investigação diagnóstica. A partir de janeiro de 1997, além da coleta de dados das fichas, seguimos uma rotina de investigação diagnóstica, que incluiu documentação fotográfica do propósito e familiares e, quando necessário, cariótipo, sorologias (STORC), radiografia simples de crânio, caixa torácica e coluna, exame de USG abdominal e transfontanela de todos os casos e necropsia, no caso de óbito. Essa rotina de investigação era iniciada logo após o nascimento, ainda durante a internação do recém-nascido no Berçário e seguida no AGP. (ANEXOS 1 e 2).

O projeto do presente trabalho teve aprovação da comissão de pesquisa e de ética do CAISM-UNICAMP.

Todas as hidrocefalias nascidas no CAISM, no período mencionado, foram incluídas no estudo, fossem elas isoladas ou associadas a outros defeitos ou distúrbios. A classificação clínica utilizada foi a seguinte: hidrocefalia isolada, hidrocefalia associada a infecção congênita, hidrocefalia associada a outros defeitos e hidrocefalia secundária a defeito de fechamento de tubo neural. As hidrocefalias associadas a outros defeitos foram subclassificadas em casos sindrômicos e polimalformados, quando o diagnóstico clínico-etiológico não era definido. As hidrocefalias secundárias a DFTN, por ser secundária a um defeito específico, foram excluídas do estudo.

Após a coleta completa de dados, os mesmos foram codificados e digitados em um programa de banco de dados, utilizando-se o “software” EpiInfo 6, versão 6.04b (DEAN *et al.*, 1994). Esse banco de dados foi usado para análise estatística.

Para a caracterização da população de nascimentos do CAISM usaram-se as variáveis do informe mensal de todo o período estudado e as variáveis contidas na ficha ECLAMC a partir de 1992 (ANEXO 1).

Para o estudo das hidrocefalias utilizaram-se as variáveis contidas nas fichas ECLAMC (ANEXO 1) e no protocolo complementar (ANEXO 2).

Os dados contidos nas fichas ECLAMC e informe mensal são coletados pelos neonatologistas do CAISM e algumas vezes pelo setor de genética perinatal (ANEXO 7).

Das variáveis contínuas, peso, perímetro cefálico, idade gestacional ao nascimento, idade materna e idade paterna, analisaram-se a média, o desvio-padrão e a mediana.

Das variáveis dicotômicas, gemelaridade, eventos na gestação (doença aguda, doença crônica, vacina, fatores físicos, uso de medicamentos e metrorragia), hidrocefalia na família, outras anomalias congênitas na família, consangüinidade parental e procedência, utilizaram-se os valores percentuais.

Para a análise de outras variáveis, como escolaridade e ocupação, houve necessidade de reagrupar os resultados, já que as possibilidades de resposta eram muitas para classificar um grupo de 111 casos. A escolaridade materna e paterna foi reagrupada em baixa escolaridade (não lê, primário incompleto e primário completo) e alta escolaridade (demais classes de escolaridade). A ocupação materna foi reagrupada em apenas 2 grupos: não trabalha (do lar e desocupado) e trabalha (demais classes de ocupação). A ocupação paterna também foi reagrupada em 2 grupos: subempregado (do lar, desocupado e operário não qualificado) e empregado (demais classes de ocupação). (ANEXO 1).

As variáveis medidas com 3 categorias foram as seguintes:

- Percentil do perímetro cefálico: menor que 10, normal, maior que 10.
- Tipo de parto: normal, fórceps ou cesáreo.

- Paridade: reagrupadas em primigesta, múltipara (2,3 ou 4 gestações) e grande múltipara (5 ou mais gestações).
- Número de consultas no pré-natal : reagrupadas em sem pré-natal (0 a 3 consultas); pré-natal inadequado (4 a 6 consultas) e pré-natal adequado (7 ou mais consultas).
- Antepassados: foram reagrupadas em negro ou negro com qualquer outra miscigenação; nativo ou nativo com europeu latino e outras categorias.

As variáveis do informe mensal, que registram dados de toda a população de nascimentos e que foram utilizadas nas análises, foram: peso de nascimento, sexo, gemelaridade, natimortalidade, idade materna, paridade e número de malformados.

Além de todas as variáveis descritas, outros dados clínicos, como descrição do exame dismorfológico e exames complementares, foram registrados para todos os casos.

Para comparar a freqüência de diagnóstico pré-natal ultra-sonográfico através do tempo, analisaram-se também as fichas clínicas de recém-nascidos com 2 outros diagnósticos: síndrome de Down e fendas lábiopalatinas. Os dados foram coletados das fichas ECLAMC e de prontuários hospitalares de todos os recém-nascidos com esses diagnósticos, no período estudado.

A análise estatística foi feita pela Comissão de Pesquisa da Estatística da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP. Os gráficos de incidência foram analisados pelo teste de tendência de Cochran-Armitage. Os métodos utilizados para comparação entre os 77 pares de casos-controle foram: teste não-paramétrico de Wilcoxon para as variáveis contínuas, teste de Mc Nemar para as variáveis categóricas e teste de Qui-quadrado de Stuart-Maxwell para as variáveis medidas com 3 categorias. Para medidas de posição e dispersão do perímetro cefálico nas hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio e por outros motivos e em 2 períodos (1987 a 1991 e 1992 a 1998) usou-se o teste de Mann-Witney (não-paramétrico). Para a distribuição do percentil do perímetro cefálico nas hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio e por outros motivos e nos 2 períodos referidos acima usaram-se o teste exato de Fisher e o teste Qui-quadrado, respectivamente.

5. RESULTADOS

No período estudado (setembro de 1987 a dezembro de 1998), observou-se um total de 35.112 nascimentos, dos quais 2.015 apresentaram um ou mais defeitos congênitos (DC) e, desses, 111 com hidrocefalia; portanto, a incidência de DC no CAISM foi de 5,74% e a de hidrocefalia 3,16/1000. Enquanto a natimortalidade da população foi de 2,5%, a natimortalidade no grupo das hidrocefalias foi de 14,4%.

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA:

A caracterização da população de nascidos no CAISM foi avaliada a partir de 35.112 nascimentos (natimortos com peso > 500g e nativos com qualquer peso), ocorridos no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998. Entre esse total de nascimentos, observou-se média de peso de 2.978g, com desvio-padrão de 712g. A média da idade materna foi de 25,8 anos, com desvio-padrão de 6,7anos. (Tabela 3). A distribuição de sexo foi de 51,2% masculino, 48,4% feminino, 0,1% intersexo e 0,3% sem informação. A razão de sexo foi de 1,06:1.

A incidência de gemelaridade na população foi de 3,3%. Houve um predomínio de múltiparas (49,6%). (Tabela 4).

5.2. RESULTADOS DAS ANÁLISES DAS VARIÁVEIS DO GRUPO DAS HIDROCEFALIAS (111 CASOS)

A média de peso do grupo de hidrocefalia foi de 2.606g e o desvio-padrão, 925g. A média da idade materna foi de 24 anos e o desvio-padrão, 6,1 anos. (Tabela 3). A média de idade paterna foi de 28,1 anos, com desvio-padrão de 7,5 anos. (Tabela 5).

A distribuição de sexo foi de 46,8% masculino, 52,3% feminino e 0,9% intersexo (1 caso). A razão de sexo foi de 0,9:1.

A incidência de gemelaridade foi de 1,8%. Houve um predomínio de primigestas entre as hidrocefalias (46,8%). (Tabela 4).

A média de idade de diagnóstico foi de 28, 6 semanas, com desvio-padrão de 5,4 semanas. A média de perímetro cefálico do grupo foi de 36,2cm e idade gestacional ao nascimento de 36,6 semanas. (Tabela 5). Houve um predomínio de perímetro cefálico acima do percentil 90: 92 casos (55,4%). (Tabela 6).

Em relação ao tipo de parto, observamos um predomínio de parto cesáreo (58,7%), seguido de parto normal (38%) e a fórceps (3,3%). (Tabela 7). A incidência de pré-natal adequado foi de 59,2%, pré-natal inadequado, 27,6% e 13,2% não fizeram pré-natal.

Dos 111 casos de hidrocefalia, 6 casos (6,7%) tinham história de outros casos de hidrocefalia na família, 9 casos (10,1%), outras anomalias na família e 2 (2,2%) eram filhos de pais consanguíneos. (Tabela 10).

O início do pré-natal foi em outro serviço, na grande maioria dos casos (92-91,1%). Em apenas 9 casos (8,9%) o início do pré-natal foi na UNICAMP. Os motivos de encaminhamento foram: 68 casos por hidrocefalia fetal (66%), 3 por outra anomalia do SNC (2,9%), 1 por outra anomalia extra-SNC (1%), 20 por patologia materna (19,4%) e 11 chegaram ao CAISM para o parto (10,7%); em 8 casos não tivemos essa informação. (Tabela 11). Em 94 casos (85,5%), o diagnóstico de hidrocefalia foi durante o pré-natal, em 6 (5,5%) foi imediatamente após o parto e em 10 (9,1%), pós-natal.

Em relação aos exames complementares, realizados durante o acompanhamento desses casos, 92,7%(102) realizaram USG pré-natal, 70,8%(75), USG transfontanela, 54,8%(57), exame de cariótipo por cordocentese ou pós natal, 32,7%(34) realizaram TC de crânio, 1%(1) RNM, 8,8%, radiografia simples de crânio e 63,2%, necropsia (36 de 57 óbitos). As sorologias foram analisadas separadamente: para toxoplasmose, realizada em 78,4%(87) e positiva em 17 casos (19,5%), para rubéola, realizada em 71,2%(79) casos e positiva em 1 caso (1,3%), para citomegalovirose, realizada em 73,9%(82) e positiva em 2 casos (2,4%), para sífilis, realizada em 84,7%(94) e positiva em 2 casos (2,1%), para hepatite B, realizada em 14,4%(16) e negativa em 100% dos casos e para síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) realizada em 11,7%(13) e negativa em 100% dos casos.

O perímetro cefálico foi analisado também separadamente, no grupo dos encaminhados por hidrocefalia e nos outros encaminhamentos, e em 2 períodos: 1987 a 1991 e 1992 a 1998. (Tabelas 12 e 13). Os motivos de encaminhamento, o tempo de diagnóstico e a presença de ultra-sonografia pré-natal foram analisados nos 2 períodos, de 1987 a 1991 e de 1992 a 1998, e foram considerados estatisticamente semelhantes.

Dos 111 casos de hidrocefalia observou-se a seguinte distribuição por subgrupos clínicos:

- 38 casos de hidrocefalia isolada,
- 23 casos de hidrocefalia associada a infecção congênita,
- 16 casos de hidrocefalia sindrômica,
- 34 casos de polimalformados (hidrocefalia associada a um ou mais DC)

Além desses, 54 casos de hidrocefalia secundária ao DFTN foram observados no período em estudo, mas não constam nas análises.

5.3. VARIÁVEIS ANALISADAS NO GRUPO DE 77 PARES DE CASOS-CONTROLE PAREADOS POR SEXO, COM DIFERENÇAS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTES

Como a hidrocefalia é um sinal clínico e não um diagnóstico, podendo ter várias etiologias, o grupo estudado é bastante heterogêneo e não semelhante entre si; mesmo assim, as variáveis disponíveis para o grupo de controle pareado foram comparadas com o grupo das hidrocefalias. As tabelas 5, 6, 7, 8, 9 e 10 mostram os resultados das seguintes variáveis, que foram coletadas a partir dos 77 pares de casos-controle pareados: perímetro cefálico, percentil do perímetro cefálico, idade gestacional ao nascimento, tipo de parto, idade paterna, número de consultas no pré-natal, eventos na gestação (doença aguda e crônica, vacina, uso de medicamentos, fatores físicos e metrorragia), casos de hidrocefalia na família, casos de outras anomalias na família e consangüinidade parental. Quanto à

escolaridade materna os resultados foram respectivamente 83,1% e 76,6%% de baixa escolaridade para casos e controles. A escolaridade paterna foi de 77,1% e 78,1% para casos e controles de baixa escolaridade. Para a ocupação 68,4% dos casos e 63,6% dos controles as mães não trabalhavam e quanto aos pais 56,2% dos casos e 55,4% dos controles eram subempregados. Quanto aos antepassados, tem descendência negra 31,5% dos casos e 34,2% dos controles; tem descendência de nativos ou nativa com europeu latino 42,5% dos casos e 38,4% dos controles e outras descendências 26% dos casos e 27,4% dos controles.

Para a maioria das variáveis os grupos de caso e controle foram considerados estatisticamente semelhantes, exceto para perímetro cefálico, idade gestacional ao nascimento, percentil do perímetro cefálico, tipo de parto, relato de outros casos de hidrocefalia na família e procedência, que as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas. A média de perímetro cefálico foi de 36,3cm no grupo das hidrocefalias e de 33,8cm no grupo-controle ($p=0,011$). Em relação ao perímetro cefálico, houve um predomínio do percentil maior que 90 no grupo das hidrocefalias e percentil normal ($90 < p > 10$) no grupo-controle ($p=0,0001$). (Tabela 6). A média de idade gestacional ao nascimento foi de 37,4 semanas para o grupo das hidrocefalias e 39,0 semanas para o controle ($p=0,003$). Houve um predomínio de parto cesáreo, de 67,5%, no grupo das hidrocefalias, enquanto no grupo controle foi de 39,5% ($p=0,0031$). (Tabela 7). Em relação à presença de outros casos de hidrocefalia na família, o grupo de casos teve 6,7% de recorrência e no grupo-controle nenhuma recorrência foi observada ($p=0,0625$). Quarenta e seis casos (63%) e 67 controles (90,6%) eram procedentes de Campinas e região, enquanto que 27 (37%) casos e 7 (9,4%) controles eram procedentes de outras regiões do estado de São Paulo ou outros estados.

5.4. INCIDÊNCIAS DAS HIDROCEFALIAS: GERAL, POR SUBGRUPOS EM RELAÇÃO AO ENCAMINHAMENTO E POR SUBGRUPOS CLÍNICOS

Analisaram-se as incidências anuais e totais de DC, hidrocefalia e de 2 subgrupos de hidrocefalia, quanto ao encaminhamento ao CAISM: com diagnóstico prévio de hidrocefalia e por outras causas (tabela 1). Observa-se uma tendência de aumento na incidência de hidrocefalia, de hidrocefalia encaminhada com diagnóstico prévio e de hidrocefalia encaminhada por outras causas (outras anomalias fetais, patologia materna e para o parto), principalmente após 1992. Esses dados foram demonstrados graficamente (Figuras 1 e 3). A análise de tendência de aumento foi estatisticamente significativa para o grupo geral de hidrocefalia ($p=0,001$), para o subgrupo de hidrocefalia encaminhada com diagnóstico prévio ($p=0,001$) e para o subgrupo de hidrocefalia encaminhada por outros motivos que não hidrocefalia ($p=0,043$).

A tabela 2 mostra os dados das incidências totais e anuais dos subgrupos clínicos de hidrocefalia e a figura 2, a representação gráfica desses dados. Observou-se tendência de aumento significativa apenas no subgrupo de hidrocefalia isolada ($p=0,001$), sendo a curva de tendência desse subgrupo semelhante ao grupo geral de hidrocefalia.

5.5. SUBGRUPOS CLÍNICOS

Entre os 38 casos de hidrocefalia isolada, na sua maioria (20 casos) não foi possível identificar a ou as alterações patológicas que determinaram a dilatação ventricular. Em 18 casos foram identificadas outras alterações do SNC: 4 casos de malformação de Dandy- Walker, 4 de casos agenesia de corpo caloso, 2 casos de estenose do aqueduto de Sylvius, 2 casos de cisto porencefálico, 1 caso de estenose de forame de Monro, 1 caso de cisto aracnóide, 1 caso provável de alteração vascular, 1 caso de malformação de Dandy-Walker e agenesia de corpo caloso, 1 caso de agenesia de corpo caloso e cistos porencefálicos e 1 caso de alteração vascular e agenesia de corpo caloso.

No subgrupo das hidrocefalias associadas a infecção congênita (23 casos), detectaram-se 18 casos de toxoplasmose, 2 casos de citomegalovírus, 2 casos de sífilis e 1 caso de rubéola. Apenas 1 caso não foi confirmado por sorologia, o diagnóstico foi feito por alterações anatomopatológicas compatíveis com toxoplasmose, no feto (natimorto) e na placenta.

No subgrupo dos síndrômicos, inicialmente havia 9 casos; após reestudados todos os casos de polimalformados e quando possível a reavaliação dos propósitos, mais 7 casos passaram para o grupo dos síndrômicos, totalizando 16. Os 7 casos que mudaram de grupo receberam os seguintes diagnósticos: embriopatia causada pelo misoprostol (2 casos), embriopatia diabética, síndrome de Aase, síndrome de Leichtman, VACTERL (vertebral defects, anal atresia, cardiac malformations, thracheoesophageal fistula, renal dysplasia and limb anomalies) com hidrocefalia e síndrome de Dandy- Walker com polidactilia pós-axial dos 4 membros, esse último publicado no *American Journal of Medical Genetics* (CAVALCANTI & SALOMÃO, 1999). A tabela 14 mostra a relação dos 16 diagnósticos desse subgrupo.

Os trinta e quatro casos polimalformados foram também reestudados e, quando possível, reavaliado o propósito, mas não foi encontrado diagnóstico clínico-etiológico para os mesmos. Os órgãos e sistemas mais acometidos, nesse subgrupo, foram os membros, SNC/crânio, boca, coração, vértebras e costelas. As anomalias mais frequentes foram fenda palatina mediana, malformação de Dandy- Walker, estenose do aqueduto de Sylvius, rigidez articular e criptorquidia bilateral. Os números de DC por órgãos ou sistemas e anomalias mais encontradas nesses casos estão nas tabelas 15 e 16.

5.6. INCIDÊNCIA E DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE SÍNDROME DE DOWN E FENDAS LABIOPALATINAS

Como a hidrocefalia é considerada de fácil diagnóstico no período pré-natal e acredita-se que o principal motivo do aumento da sua incidência é devido ao encaminhamento com diagnóstico prévio, para a comparação da evolução das incidências com as frequências de diagnóstico pré-natal foram levantados também dois outros defeitos congênitos em que o diagnóstico pré-natal é possível, mas menos frequente em nosso meio.

Esses defeitos são síndrome de Down e fendas labiopalatina isoladas. No período estudado foram registrados 67 casos de síndrome de Down e 28 casos de fendas labiopalatinas. A tabela 17 mostra o predomínio de diagnóstico pré-natal nas HC (84,2%), maior que na síndrome de Down (7,5%) e fendas labiopalatinas (14,3%). Na tabela 18 observa-se também que as incidências da síndrome de Down e fendas labiopalatinas não aumentaram no período estudado, como observado nas hidrocefalias.

6. DISCUSSÃO

A Maternidade do CAISM tem uma alta incidência de DC. Enquanto as incidências populacionais de DC giram em torno de 3% (KALTER & WARKANY, 1983) e as registradas pelo ECLAMC (2000), no período de 1982 a 1998, são de 2,7%, a incidência encontrada no CAISM foi de 5,74%. Essa alta incidência pode ser explicada, ao menos em parte, por ser uma Maternidade de referência da região, portanto com condições de receber pacientes de alta complexidade, que necessitam de métodos diagnósticos e terapêuticos muitas vezes sofisticados e não disponíveis nos serviços de origem.

A população estudada é uma amostra que não representa a população geral, por ser um serviço terciário, com altas taxas de morbidade materno-fetal, como, por exemplo altas taxas de DC e de natimortalidade. Essa população foi caracterizada pelas variáveis peso, idade materna, razão de sexo, gemelaridade e natimortalidade para os 35.112 nascimentos e as demais variáveis foram analisadas para os 77 controles pareados por sexo, a partir de 1992. A média de peso ao nascimento, no CAISM, é menor que 3.000g (2.978g), peso classificado como insuficiente (NÓBREGA, LOPES, BRASIL, 1990), mesmo sendo a média de idade gestacional ao nascimento de 39 semanas (termo). A natimortalidade de 2,5% é alta quando comparada com a natimortalidade nacional de 10,21/1.000 nascimentos (Sistema Estadual de Análise de Dados/ Secretaria Estadual de Saúde-SEADE/SES, 1998). As características da população de gestantes foram: média de idade materna de 25,8 anos, com predomínio de múltiparas (49,6%), que na maioria das vezes (60,4%) iniciaram o pré-natal em outro serviço e foram encaminhadas ao CAISM por patologia materna e/ou fetal. O pré-natal foi adequado em 59,2% das gestantes (7 ou mais consultas). Quanto ao tipo de parto, houve uma alta taxa de parto operatório (54%) em relação ao valor nacional, de 40,3% (Sistema de Informação Hospitalar/ Sistema Único de Saúde- SIH/SUS, 1997). Esses níveis mais altos podem ser explicados pelo alto nível de complexidade do atendimento materno-fetal do CAISM, sendo o parto cesáreo de indicação médica, como, por exemplo, na hidrocefalia fetal. O nível socioeconômico da população é baixo: 76,6% das mães e 78,1% dos pais têm baixa escolaridade, 63,6% das mães não trabalham e 55,4% dos pais são subempregados. Em relação aos antepassados, 34,2% tem descendência negra, 38,4%, nativa e/ou européia latina e 27,4%, outras descendências.

A incidência das hidrocefalias, no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998, foi de 3,16/1.000 nascimentos, mais alta que todas as incidências populacionais e hospitalares encontradas e maior que a incidência geral do ECLAMC, embora esse último tenha registrado incidências maiores que a do CAISM, de 1982 a 1998, no hospital do servidor do Rio de Janeiro (36,4/10.000), no hospital das clínicas da universidade federal de Minas Gerais (50,3/10.000) e no hospital São Paulo (119,1/10.000) (ECLAMC, 2000). As incidências encontradas na literatura variam de 0,3 a 1,0/1.000 nascimentos (TRIMBLE & BAIRD, 1978; XIAO *et al.*, 1990; WISWELL *et al.*, 1990, JULIAN-REYNIER *et al.*, 1994; BLACKBURN & FINEMAN, 1994; RAJAB *et al.*, 1998; SCHRANDER-STUMPEL & FRYNS, 1998). O ECLAMC tem notificado um aumento na incidência geral das hidrocefalias desde o seu início (1967): 2,6/10.000, de 1967 a 1979 (CASTILLA & ORIOLI, 1983); 4,6/10.000, de 1980 a 1981 (CASTILLA & ORIOLI, 1983) e de 7,4/10.000 de 1982 a 1998 (ECLAMC, 2000). Esse aumento tem ocorrido principalmente em hospitais universitários brasileiros, entre eles o CAISM, o Hospital São Paulo e o Hospital da Universidade Federal de Minas Gerais (ECLAMC, 2000).

O Programa de Genética Perinatal e o Programa ECLAMC vinham observando, na prática clínica e na vigilância epidemiológica, um aumento dos casos de algumas malformações maiores, entre elas a hidrocefalia, desde o início da década de 90. No período estudado foram registrados, no CAISM, 111 casos de hidrocefalia. Subdividindo-se esses casos em 2 períodos (1987 a 1991 e 1992 a 1998) observa-se que houve um aumento real na incidência desse DC, no CAISM, de 1,6/1.000 para 4,0/1.000 nascimentos. Analisando-se graficamente a incidência anual das hidrocefalias (figura 1), observa-se uma tendência de aumento estatisticamente significativa, que se acentua a partir de 1992. Como já visto que se trata de um serviço terciário que recebe grande número de gestantes que iniciaram o pré-natal em outro serviço e foram encaminhadas, ainda durante a gestação, por alguma indicação patológica materna ou fetal, foram analisados o local de início do pré-natal e o motivo do encaminhamento. Dos 111 casos, 92 casos (91,1%) iniciaram o pré-natal em outro serviço e foram encaminhados ao CAISM por alguma indicação materna ou fetal para prosseguir o acompanhamento pré-natal. Esses casos, encaminhados ao CAISM, foram subdivididos em: hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio (68 casos) e hidrocefalias encaminhadas por outros motivos que não hidrocefalia fetal (35

casos): 4 por outras anomalias fetais, 20 por patologia materna e 11 para o parto. A figura 3 mostra que houve um aumento das incidências nesses 2 subgrupos, no mesmo período, ambos estatisticamente significativos (hidrocefalia encaminhada com diagnóstico prévio $p=0,001$ e hidrocefalia encaminhada por outros motivos $p=0,043$). A tendência de aumento, no grupo das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, é favorável à interpretação da influência direta do diagnóstico pré-natal, por USG, na incidência geral das hidrocefalias no CAISM. Quanto ao aumento da incidência no subgrupo das hidrocefalias encaminhadas por outros motivos, ou seja, patologia materna ou fetal que não hidrocefalia, sugere um aumento real na incidência das hidrocefalias e reforça a Maternidade do CAISM como referência para gestações de risco. A implantação do Serviço de Medicina Fetal em 1993 parece ter contribuído para o aumento dos casos encaminhados tanto por hidrocefalia como por outras causas, já que a recepção de gestantes de risco e de anomalias fetais foi ampliada. Em recente trabalho desenvolvido como projeto de iniciação científica, observou-se, entre um grupo de 20 DC isolados, analisado em 2 períodos (setembro/1987 a dezembro/1992 e janeiro/1993 a dezembro/1998), um aumento muito significativo na incidência de anencefalia, cardiopatia, hidronefrose e doença cística renal, no segundo período. Todos esses são DC de fácil diagnóstico pré-natal por ultra-sonografia e o aumento na incidência coincide com a implantação do Serviço de Medicina Fetal em 1993, no CAISM.

De acordo com a literatura, o diagnóstico pré-natal vem modificando as incidências dos DC. Essas alterações têm sido relatadas especialmente em países em que existe um grande acesso aos métodos diagnósticos e que a interrupção da gestação é uma opção “terapêutica”. Vários estudos têm considerado, portanto, o papel do diagnóstico pré-natal e a influência das interrupções eletivas na análise das incidências dos DC. O NORTHERN REGIONAL SURVEY STEERING GROUP, em estudo sobre a mortalidade perinatal no norte da Inglaterra, constatou que aproximadamente metade do seu declínio, observada de 1982 a 1990, foi devida a interrupção de gestações, após diagnóstico pré-natal, de anomalias letais, hidrocefalia isolada e defeito de fechamento de tubo neural. CRAGAN *et al.* (1997) estudaram a incidência de DFTN em 6 centros americanos, de 1985 a 1994, considerando nativos, natimortos e as interrupções eletivas após diagnóstico pré-natal de DFTN. Esses autores concluíram que a redução da incidência desses defeitos ao

nascimento, observada nesses centros, nas últimas décadas, sofreu a influência do diagnóstico pré-natal e a subsequente interrupção eletiva. A variação de 9 a 42% de interrupção de gestações com DFTN, nesses centros, foi atribuída a diferenças ao acesso ao diagnóstico pré-natal. FORRESTER, MERZ, YOON (1998), em estudo de incidência de 10 DC, entre 1987 e 1996, incluindo nativos, natimortos e interrupções eletivas após diagnóstico pré-natal, encontraram tendência de aumento do diagnóstico pré-natal de espinha bífida, fendas labiais, onfalocele e gastrosquise e um grande impacto da interrupção eletiva na incidência de DFTN e cromossomopatias, visto que 83% das anencefalias e 84% das síndromes de Down, com diagnóstico pré-natal, tiveram suas gestações interrompidas. LIN *et al.* (1999), em estudo para analisar o impacto do diagnóstico pré-natal na incidência de DC cardiovasculares em um serviço terciário, incluíram interrupção eletiva após diagnóstico pré-natal, nativos e natimortos com mais de 20 semanas. Foram excluídos todos os casos encaminhados ao serviço por causa da cardiopatia fetal para evitar viés de encaminhamento. Observaram-se, no período estudado, aumento no uso da ultra-sonografia pré-natal e amniocentese, aumento do diagnóstico pré-natal, aumento da incidência geral das cardiopatias e aumento da frequência de interrupção eletiva. FORRESTER & MERZ (1999) encontraram diferenças na incidência de síndrome de Down, ao nascimento, em vários hospitais do Havaí, de 1987 a 1996, que podem ser atribuídas à interrupção eletiva de gestações afetadas. A interrupção, analisada por esse mesmo estudo, foi influenciada pela idade materna, raça e acesso ao diagnóstico pré-natal. Enquanto a literatura tem mostrado que o aumento do diagnóstico pré-natal leva a um impacto negativo nas incidências dos DC ao nascimento, o presente trabalho mostrou que o aumento do diagnóstico pré-natal gerou um impacto positivo na incidência de hidrocefalia ao nascimento. Os fatores que podem estar implicados nessa diferença são: 1) a ilegalidade da interrupção da gestação no Brasil, exceção feita à interrupção de gestações autorizadas judicialmente após o diagnóstico de DC letais, que tem ocorrido em alguns poucos locais; 2) diagnóstico pré-natal tardio em nosso meio (mais que 20 semanas de idade gestacional), dificultando assim a interrupção mesmo que ela fosse legalizada e 3) derivação dos casos com diagnóstico pré-natal, para serviços terciários, como é o caso do CAISM.

Ao analisar a incidência das hidrocefalias por subgrupos (isoladas, associadas a infecção congênita, sindrômica e associada a outros defeitos estruturais), observa-se que houve certo aumento, a partir de 1992 em todos os subgrupos (figura 2), mas apenas para o subgrupo das hidrocefalias isoladas houve uma tendência de aumento estatisticamente significativa ($p=0,001$). Sendo esse subgrupo também heterogêneo do ponto de vista etiológico, acredita-se que vários também são os fatores que podem estar influenciando essa tendência.

De acordo com a literatura, a hidrocefalia é uma anomalia estrutural de fácil detecção intra-útero, quando comparada a outras anomalias, e acurácia de até 90% tem sido relatada (POBER *et al.* 1986; NYBERG *et al.*, 1987). Nesse estudo, dos 111 casos de hidrocefalia, 94 (85,5%) tiveram diagnóstico pré-natal e a média de idade de diagnóstico foi de 28,6 semanas. Dos 94 casos, 68 (72,3%) tiveram diagnóstico pré-natal inicial nos serviços de origem. A hidrocefalia tem sido bastante diagnosticada durante o pré-natal em nosso meio, inclusive nos serviços de origem, mas esse diagnóstico ainda é tardio (mais de 20 semanas).

Como foi demonstrado, a tendência de aumento da hidrocefalia, no CAISM, tem influência direta do diagnóstico pré-natal. Para comparação do comportamento das incidências no período estudado foram levantados também outros 2 DC, cujos diagnósticos pré-natais, embora possíveis, não são freqüentes em nosso meio: são eles a síndrome de Down e as fendas labiopalatinas. A freqüência de diagnóstico pré-natal entre os casos de hidrocefalia foi de 85,5%, enquanto que entre os casos de síndrome de Down e de fendas labiopalatinas essas freqüências foram respectivamente de 7,5% e 14,3%, no mesmo período. A figura 4 mostra as curvas de incidência das hidrocefalias, síndrome de Down e fendas labiopalatinas. Observa-se que não houve uma tendência de aumento para esses 2 diagnósticos, como observado nas hidrocefalias. Esses dados sugerem, ao menos em relação à hidrocefalia, à síndrome de Down e às fendas labiopalatinas que os DC de mais fácil diagnóstico pré-natal têm maior aumento nas incidências ao nascimento que os DC não freqüentemente diagnosticados antes do nascimento.

A hidrocefalia, como identificada clinicamente, não é uma entidade única, senão a manifestação clínica do acúmulo de LCR no interior dos ventrículos por um bloqueio da circulação liquórica, que pode ter várias origens, entre elas anomalias do SNC na maioria das vezes. Mesmo sendo um grupo etiologicamente heterogêneo, o resultado de algumas variáveis demonstram a sua morbimortalidade. Entre o grupo de hidrocefalias na presente amostra, encontraram-se mais freqüentemente casos de baixo peso (média de peso de 2.606g), prematuridade (média de idade gestacional ao nascimento de 36,6 semanas), macrocefalia (média de PC de 36,2cm e 55,4% dos casos acima do percentil 90) e predomínio de parto cesáreo (58,7%). A natimortalidade de 14,4% é bem maior que a encontrada na população de nascimentos do CAISM, de 2,5%, que já é aumentada em relação à população geral. Em 6,7% dos casos havia história de outro caso de hidrocefalia na família e 10,1%, outras anomalias na família, provavelmente os casos em que existe alguma causa genética na sua etiologia. A razão de sexo no grupo foi de 0,9:1.

A presente amostra é clínica e etiologicamente muito heterogênea, como já referido anteriormente. Clinicamente a hidrocefalia pode ser: isolada, decorrente de uma anomalia do SNC; isolada, associada a infecção congênita; associada a outros DC, constituindo uma síndrome ou, ainda, associada a outros DC, mas sem definição clínico-etiológica, que são os polimalformados. A etiologia, como já referido, pode ser de origem genética, ambiental ou mista. Apesar da heterogeneidade, esse grupo foi comparado com a população de nascimentos do CAISM, sendo que algumas diferenças foram consideradas estatisticamente significativas. Todas as variáveis contidas nas fichas ECLAMC (ANEXO 1) foram comparadas entre os 77 casos e controles pareados. As variáveis com diferenças estatisticamente significativas foram: perímetro cefálico, idade gestacional ao nascimento, percentil do perímetro cefálico, tipo de parto, relato de outros casos de hidrocefalia na família e procedência (tabela 19). As crianças com hidrocefalia na grande maioria das vezes têm macrocrania (NORMAN *et al.* 1995; MATUSHITA & ALMEIDA, 1996; BUYSE, 1990); tendem a ser prematuros tanto pela gravidade do DC, como em alguns casos, por indicação médica de interrupção da gestação; o parto cesáreo é indicado muitas vezes pela dificuldade de parto normal em grandes perímetros cefálicos. Como existem nesse grupo casos de etiologia genética e com risco de recorrência, como, por exemplo, de herança autossômica recessiva, é esperado maior número de relatos de outros casos na família. Em

relação à procedência, dos 77 controles 67 (90,6%) são de Campinas e região e desses, 50 são da cidade de Campinas. Dos 77 casos 27 (37%) são de outras regiões do estado São Paulo ou outros estados e desses, 23 foram encaminhados ao CAISM com diagnóstico prévio de hidrocefalia. O predomínio de pacientes provenientes de Campinas nos controles e do diagnóstico prévio de hidrocefalia nos casos de outras regiões reforçam o papel do diagnóstico pré-natal na incidência das hidrocefalias.

Outra maneira de avaliar o diagnóstico pré-natal foi a análise do perímetro cefálico separadamente, no subgrupo das hidrocefalias encaminhadas ao CAISM com diagnóstico prévio e as encaminhadas por outros motivos. A média do perímetro cefálico ao nascimento e o predomínio de perímetro cefálico maior que o percentil 90 foram maiores no subgrupo das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, sugerindo que as hidrocefalias maiores, e portanto mais graves, são mais precocemente detectadas e provavelmente de diagnóstico pré-natal mais fácil.

A ultra-sonografia é o exame de escolha para identificação da hidrocefalia durante o pré-natal, mas a investigação clínica desses casos deve ser muito mais ampla, sendo necessário investigar anomalias associadas do SNC e/ou extra- SNC e cromossomopatias. NORMAN *et al.* (1995) recomendam a pesquisa de outras anomalias e o exame cariótipo sempre que a hidrocefalia congênita for detectada. Em relação aos exames complementares do presente estudo, 102 (92,7%) dos casos realizaram USG pré-natal, 75 (70,8%), USG transfontanela. As principais sorologias para infecção congênita foram realizadas na maioria dos casos: toxoplasmose- 78,4%, rubéola- 71,2%, citomegalovirose-73,9%, sífilis- 84,7%. Ainda foram realizados exame de cariótipo em 57 (54,8%) dos casos, TC de crânio em 34 (32,7%), RNM em 1 caso e necropsia em 36 casos dos 57 óbitos (16 natimortos e 41 óbitos pós-natais). Esses dados demonstram que o método de escolha para identificação da hidrocefalia, USG pré e pós natal, tem sido bastante usado em nosso meio, mas os métodos de investigação etiológica, como o exame de cariótipo e a TC de crânio, não foram muito utilizados, se considerarmos todo o período estudado. Só após 1993 esses casos têm sido mais amplamente investigados e, atualmente, em todos os casos de hidrocefalia, identificados durante o pré-natal no CAISM, são feitos cariótipo e sorologias para infecção congênita por cordocentese e o restante da investigação

diagnóstica, como radiografias, ultra-sonografia de crânio e abdome e TC de crânio após o nascimento.

Dos 111 casos de hidrocefalia, os exames complementares (ultra-sonografia, TC de crânio e necropsia) identificaram dilatação de ventrículos laterais em 28 casos, de ventrículos laterais e terceiro e/ou quarto ventrículos em 35 casos, terceiro e/ou quarto ventrículos em 2 casos e não especificado pelos exames, em 46 casos. As anomalias do SNC mais freqüentemente encontradas foram: agenesia de corpo caloso em 16 casos, malformação de Dandy-Walker em 14 casos, calcificações intracranianas em 14 casos, estenose do aqueduto de Sylvius em 11 casos e cistos porencefálicos em 9 casos.

Nesse estudo 38 casos (34,2%) foram hidrocefalias isoladas, valor intermediário aos encontrados na literatura: 16% de 61 casos, incluindo DFTN (NYBERG *et al.*, 1987), 40% de 32 casos (AMATO *et al.* 1990) e 70% de 868 casos (BLACKBURN & FINEMAN, 1994). Dos 38 casos analisados de hidrocefalia isolada, em 20 foi identificada apenas a dilatação ventricular; dos 18 restantes, as anomalias do SNC mais encontradas foram malformação de Dandy-Walker (4 casos) e agenesia do corpo caloso (4 casos). AMATO *et al.* (1990) também encontraram essas 2 anomalias do SNC como as mais freqüentes nos casos de hidrocefalias isoladas.

No subgrupo das hidrocefalias associadas a infecção observa-se um grande predomínio da toxoplasmose (18/23 casos). Os outros casos foram 2 de citomegalovirose, 2 de sífilis e 1 de rubéola, que são descritos na literatura como causas ocasionais de hidrocefalia (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996; COOPER *et al.* 1995; STAGNO, 1995; INGALL *et al.* 1995). As infecções congênitas devem ser investigadas nas hidrocefalias, em especial a toxoplasmose, que é a causa infecciosa de hidrocefalia congênita mais freqüente (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996; MARTINIVIC *et al.*, 1982). A hidrocefalia pode ser a única manifestação da toxoplasmose ao nascimento (REMINGTON *et al.* 1995).

A incidência de outros DC associados à hidrocefalia, nesse estudo, foi de 45,0%, comparável aos valores mais altos referidos na literatura: WISWELL *et al.* (1990)- 37%, ROUME *et al.* (1990) – 58%, BLACKBURN & FINEMAN (1994) – 10,1% e RAJAB *et al.* (1998) – 57%. Dos 50 casos de hidrocefalia associada a outras anomalias, 16

eram sindrômicos e 34 polimalformados verdadeiros, ou seja, sem diagnóstico clínico-etiológico definido. Inicialmente o subgrupo dos polimalformados era composto de 41 casos, que foram novamente estudados, analisando-se o histórico clínico pré e pós-natal, bem como exame dismorfológico, todos os exames complementares e, quando possível, reavaliação do propósito. Após esse estudo, para 7 casos houve um diagnóstico sindrômico provável e esses casos foram reclassificados e passados para o subgrupo dos sindrômicos. São eles: 2 casos de embriopatia causada pelo misoprostol, 1 caso de embriopatia diabética, 1 caso de síndrome de Leichtman, 1 caso de VACTERL (vertebral defects, anal atresia, cardiac malformations, thracheoesophageal fistula, renal dysplasia and limb anomalies) com hidrocefalia, 1 caso de síndrome de Aase e 1 caso de Dandy-Walker com polidactilia pós-axial dos 4 membros.

O misoprostol, comercializado como Cytotec, apesar de sua venda ser proibida, atualmente, tem sido utilizado abusivamente no Brasil, desde 1988, por provocar contrações uterinas e aborto num certo número de casos (GONZALEZ *et al.*, 1993). Esta droga não é efetiva como abortiva em todos os casos e quando a gestação prossegue ela pode causar anomalias fetais, que têm sido atribuídas a disrupções vasculares provavelmente induzidas por contrações uterinas (GONZALEZ *et al.*, 1998). Tais autores descreveram 42 crianças brasileiras, que foram expostas ao misoprostol nos 3 primeiros meses de gestação. As anomalias mais freqüentes foram: pés equinovarus e alteração de nervos cranianos (17 casos), pés equinovarus e outras alterações articulares – artrogripose (10 casos), anomalia transversa de membros – tipo brida amniótica (5 casos), sindactilia de 2 ou mais dedos (5 casos) e hidrocefalia (8 casos). As anomalias mais freqüentemente descritas são as de membros e de alteração de pares cranianos, que coincidem com os principais achados na síndrome de Möbius. PASTUSZAC *et al.* (1998) encontraram 49% de exposição ao misoprostol, nos 3 primeiros meses de gestação, em 96 casos de síndrome de Möbius. Nos 2 casos desse estudo (ANEXO 6, casos 1 e 2) além do relato do uso do misoprostol durante o primeiro trimestre como tentativa de interrupção da gestação, o quadro clínico de ambos caracterizado por hidrocefalia, dismorfismos faciais e alterações de membros, é compatível portanto, com o diagnóstico de embriopatia secundária ao misoprostol. Chama a atenção a gravidade desses 2 casos, que evoluíram para óbito precoce: caso 1, óbito neonatal imediato e caso 2, com 48 horas de vida. Dos 7 casos de

seqüência de Möbius descritos por GONZALEZ *et al.*(1993), 2 evoluíram para óbito, um com 48 horas de vida e outro aos 18 meses.

O diabetes insulino dependente materno aumenta o risco de defeitos congênitos, provavelmente pela teratogenicidade da hiperglicemia, hiper cetonemia e hiperlipidemia (OMIN, 2000). Além da macrosomia fetal e das alterações metabólicas no período neonatal, a embriopatia diabética cursa com grande variabilidade de anomalias congênitas. As anomalias descritas no caso 3 desse estudo (ANEXO 6) e o diagnóstico de diabetes insulino dependente materno de difícil controle são compatíveis com esse diagnóstico.

O caso 4 (ANEXO 6) é semelhante a outros 2 descritos na literatura. O primeiro, relatado por LEICHTMAN, WOOD, ROHN (1994) com anoftalmia bilateral, fenda labiopalatina, micrognatia, hidrocefalia, hipoplasia hipotalâmica e hipopituitarismo. O segundo caso, descrito por ANGLE & HERSH (1997), apresentava anoftalmia, cisto intracraniano, ausência de corpo caloso, polimicrogiria e fenda labiopalatina. LEICHTMAN *et al.* (1994) consideram a síndrome oculocerebrocutânea no diagnóstico do caso relatado, mas devido a gravidade do acometimento do SNC, à presença de anoftalmia e não de microftalmia e de fenda labiopalatina sugerem tratar-se de uma nova síndrome. Entretanto, ANGLE & HERSH (1997), analisando esses 2 casos com todas as anomalias já descritas na síndrome oculocerebrocutânea, encontraram 3 casos com fenda labiopalatina e 1 caso com anoftalmia e, consideraram para os mesmos uma forma mais grave da síndrome acima e não uma síndrome nova.

A associação de VACTERL, de etiologia desconhecida e de ocorrência esporádica, com hidrocefalia constitui um distúrbio distinto e o padrão de herança nesse caso tem sido relatado como de herança autossômica e ligada ao X (JONES, 1998). EVANS *et al.* (1989) em estudo de revisão de 8 casos descritos de VACTERL com hidrocefalia, encontraram consangüinidade parental em 3 famílias e em 5, recorrência em irmãos (1 de gêmeos monozigóticos, 3 pares de irmãos e 3 irmãos afetados de uma mesma família), sugerindo um padrão de herança autossômica recessiva. A herança ligada ao X foi proposta por FROSTER *et al.* (1996), que descreveram 2 irmãos afetados e por LOMAS, DAHLSTROM, FORD (1998), que relataram 4 afetados do sexo masculino em 5 gerações de uma mesma família. O caso 5 (ANEXO 6) é o primeiro relatado na família, não tem

consangüinidade parental e, além da hidrocefalia, tem anomalias que sugerem o diagnóstico de associação de VACTERL com hidrocefalia, semelhante aos já descritos.

A síndrome de Aase tem como principais achados clínicos polegares trifalângicos e anemia não acompanhada de leucopenia ou trombocitopenia e de herança autossômica recessiva (BUYSE, 1990). Esse diagnóstico foi considerado no caso 6 (ANEXO 6), embora não tenha sido descritas microtia e hidrocefalia nesse quadro.

A associação de malformação de Dandy-Walker com polidactilia pós-axial tem sido relatada como uma síndrome de herança provavelmente autossômica recessiva (OMIN, 2000). Em estudo de 28 casos de malformação de Dandy-Walker, HART *et al.* (1972) descreveram 3 casos associados com polidactilia. EGGER *et al.* (1982) descreveram 2 irmãos (1 menina e 1 menino) e PIERQUIM *et al.* (1989), 2 irmãos com malformação de Dandy-Walker e polidactilia pós-axial. O caso 7 do presente estudo (ANEXO 6) trata-se de filho de consangüíneos com malformação de Dandy-Walker e polidactilia pós-axial dos 4 membros (CAVALCANTI & SALOMÃO, 1999). Dada a consangüinidade parental desse caso, o mesmo foi publicado, sugerindo-se um reforço da herança autossômica recessiva como aventada por EGGER *et al.* (1982) e PIERQUIM *et al.* (1989).

Além desses casos, outras síndromes foram registradas no subgrupo dos síndrômicos: síndrome de Patau (2 casos), síndrome de Edwards, síndrome de Down, síndrome de alcoolismo fetal, síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Apert, síndrome de pterígio múltiplo e síndrome de Cornélia de Lange.

A síndrome de Patau ou trissomia do cromossomo 13 é caracterizada principalmente por alterações oculares, fendas labiopalatinas, holoprosencefalia, polidactilia, unhas estreitas e hiperconvexas e alterações cutâneas do couro cabeludo. A hidrocefalia ocorre em menos de 50% dos casos (JONES, 1998) (ANEXO 6, casos 8 e 9).

A síndrome de Edwards ou trissomia do cromossomo 18 é a segunda síndrome mais comum (3/1000 nascimentos), 50% dos casos morrem na primeira semana de vida e apenas 5 a 10% sobrevivem ao primeiro ano e com retardo mental grave. Mais de 130

anomalias já foram descritas nessa síndrome, acometendo os diversos órgãos e sistemas. A hidrocefalia ocorre em menos de 10% dos casos (JONES, 1998) (ANEXO 6, caso 10)

A síndrome de Down é o mais freqüente quadro sindrômico malformativo humano (1/660 nascimentos) e caracteriza-se principalmente por hipotonia, fâcies plana, fendas palpebrais oblíquas e retardo mental, além de inúmeras outras alterações que podem estar presentes (JONES, 1998). A hidrocefalia não é descrita como anomalia freqüente nessa síndrome. KÄLLÉN, MASTROIACOVO, ROBERT (1996) encontraram incidência de hidrocefalia de 0,5/1.000 em 5.581 casos de síndrome de Down. O caso 11 desse estudo (ANEXO 6) tem diagnóstico de síndrome de Down com presença de hidrocefalia.

O caso 12 do presente estudo tem história de alcoolismo materno durante a gestação e anomalias compatíveis com o diagnóstico de síndrome do alcoolismo fetal (ANEXO 6), que é caracterizada, além do uso de álcool durante a gestação, por deficiência de crescimento pré e pós-natal, microcefalia, fissuras palpebrais pequenas, alterações da função motora, alterações articulares, falanges distais pequenas, entre outras. A hidrocefalia é ocasional nessa síndrome (JONES, 1998).

A síndrome de Meckel-Gruber tem como anomalias principais encefalocele, polidactilia geralmente pós-axial e displasia cística dos rins. A hidrocefalia é uma das anomalias do SNC que podem se associar ao quadro. A etiologia é autossômica recessiva e raramente esses casos sobrevivem alguns dias ou semanas (JONES, 1998). O caso 13 (ANEXO 6) é compatível com esse diagnóstico.

A síndrome de Apert ou digenesia óssea multissinostósica ou sinostose múltipla é caracterizada principalmente por anomalias craniofaciais e de membros, como craniossinostose, atresia coanal, sinostose radioumeral. A hidrocefalia é ocasional (JONES, 1998). Esse foi o quadro sindrômico diagnosticado no caso 14 (ANEXO 6).

A síndrome do pterígio múltiplo letal caracteriza-se por pregas (pterígio) com flexão em contratura do queixo ao esterno, cervical, axilar, antecubital, crural e poplíteia, dismorfismos faciais, ossos delgados, hipoplasia de vértebras, retardo de crescimento intra-

uterino, higroma cístico, hidropsia fetal e letalidade (BUYSE, 1990). O caso 15 (ANEXO 6) é compatível com esse diagnóstico.

Entre os 50 casos com anomalias associadas à hidrocefalia, 34 (30,6% do total de casos) são polimalformados, sem diagnóstico clínico-etiológico definido. Nesse subgrupo os órgãos/sistemas mais freqüentemente acometidos foram: membros (24/34), SNC/crânio (23/34), boca (15/34) coração (12/34) e costelas/vértebras (10/34). As anomalias mais comuns foram fenda palatina mediana (7/34), malformação de Dandy-Walker (5/34), estenose do aqueduto de Sylvius (5/34), rigidez articular (5/34), criptorquidia (5/34), cardiopatia complexa (5/34). As anomalias de membros mais freqüentes, além da rigidez articular, foram: encurtamento de membros (4 casos), agenesia de fálange (3 casos) e camptodactília (3 casos). NYBERG *et al.* (1987) encontraram como DC mais freqüentes, em associação com hidrocefalia, fendas faciais e anomalias oculares. WISWELL *et al.* (1990) referem fistula traqueoesofágica, anomalias geniturinárias e cardíacas como as mais freqüentemente associadas à hidrocefalia. Os dados do presente estudo, assim como os já relatados na literatura, demonstram a grande diversidade de anomalias desse subgrupo, que reforçam a necessidade de uma ampla investigação diagnóstica desses casos com exame dismorfológico detalhado e exames complementares, incluindo sorologias para infecção congênita, ultra-sonografia transfontanela e abdominal, radiografia simples de coluna e caixa torácica, CT de crânio, cariótipo e necropsia quando há evolução para o óbito.

7. CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem as seguintes conclusões:

1) A incidência geral de hidrocefalia no CAISM mostra uma tendência de aumento significativa, fortemente relacionada ao diagnóstico pré-natal e, conseqüentemente, ao encaminhamento de gestantes com esse diagnóstico (hidrocefalia fetal) para essa Maternidade;

2) Parece haver, também, um aumento real na incidência de hidrocefalia no CAISM, visto que uma tendência de aumento significativa também foi observada entre o grupo de hidrocefalias encaminhadas por outras causas;

3) Embora todos os subgrupos clínicos tenham apresentado um aumento de incidências no período estudado, apenas o subgrupo das hidrocefalias isoladas mostrou uma tendência de aumento significativa;

4) Clinicamente, 34,2% das hidrocefalias foram isoladas, 20,7% associadas a infecção congênita, 14,4% sindrômicas e 30,6% associadas a múltiplos DC. Entre as hidrocefalias isoladas, 47,4% estavam associadas a defeitos anatômicos implicados na gênese da hidrocefalia. Entre as infecções detectaram-se toxoplasmose (18 casos), citomegalovirose (2 casos), sífilis (2 casos) e rubéola (1 caso). Quanto aos casos sindrômicos identificaram-se origem cromossômica em 4 casos, monogênica em 6 casos, teratogênica em 4 casos e não definida em 2 casos.

5) No grupo de polimalformados predominaram os defeitos que envolvem membros, SNC, cavidade oral, coração e caixa torácica, sendo as malformações mais freqüentemente associadas as fendas palatinas, a malformação de Dandy-Walker, a estenose do aqueduto de Sylvius, rigidez articular, criptorquidia bilateral e cardiopatia complexa.

6) A reavaliação do grupo dos polimalformados proporcionou a definição sindrômica em 6 casos, entre eles um que associa malformação de Dandy-Walker e polidactilia pós-axial e cuja consangüinidade parental reforça o padrão de herança autossômico recessivo (CAVALCANTI e SALOMÃO, 1999).

8. SUMMARY

Since the early 1990's there has been an increase in the number of children born with hydrocephalus at CAISM – UNICAMP. This observation has motivated the current study which aims to investigate this higher incidence, looking for the possible causes, as well as to analyse those cases of hydrocephalus associated with other congenital defects (CD). It has been registered the hydrocephalus' cases which were born at CAISM from September, 1987 to December, 1998. Data were collected from the Program of Perinatal Genetics (ECLAMC and Perinatal Genetics Ambulatory) as well as from medical registers, according to a protocol containing information about family history, prenatal data, physical examination and laboratory exams of all the cases of hydrocephalus. Other data were collected as shown: information about the whole population of newborn children contained in the data of ECLAMC as well as information about 77 control cases paired up by sex, registered since 1992. From the 35.112 newborns, 111 cases of hydrocephalus were registered. These cases were clinically divided in: isolated hydrocephalus – 38 cases, hydrocephalus associated with congenital infection – 23 cases, hydrocephalus associated with syndromes - 16 cases and hydrocephalus associated with other CD with no clinical-etiological diagnosis or children with malformations – 34 cases. The incidence of CD during the period was 5,74% and the incidence of hydrocephalus was 3,16/1000 newborns. Considering the total amount of 111 cases, 92 cases (91,1%) started the prenatal follow up in other hospitals and were sent to CAISM by maternal or fetal indication or by the occasion of delivery. From those cases sent to CAISM during the prenatal follow up and by the occasion of delivery, 68 had previous diagnosis of hydrocephalus and 35 cases were sent for other reasons (other fetal malformations, maternal diseases or to give birth). The incidence, within this period, showed an statistically significant increase in the general group of hydrocephalus ($p=0,001$), in the group sent to CAISM with previous diagnosis of hydrocephalus ($p=0,001$), in the group sent to CAISM for other reasons ($p=0,043$) and in the group of isolated hydrocephalus ($p=0,001$). The differences found between the hydrocephalus' group and the general population were: lower (birth) weight, higher cephalic perimeter, lower gestation age, higher incidence of cesarean section and higher incidence of other hydrocephalus' cases in the family. The subgroup of syndromes consisted of 9 cases at first. After this current investigation and study, 7 cases were reclassified as syndromes and changed from the multimalformed subgroup to the syndromic subgroup. Data show that the increased incidence of hydrocephalus is

strongly in the period studied, related to an increase in the prenatal diagnosis (by ultrasound method) and the consequent concentration of these cases in a specialized center (CAISM) of the region. In 45% of the cases, hydrocephalus was associated with other CD and this frequent association shows the importance of making a complete investigation every time a case of hydrocephalus is detected.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMATO, B.M.; HÜPPI, P.; DURIG, P.; KAISER, G.; SCHNEIDER, H. – Fetal ventriculomegaly due to isolated brain malformations. *Neuropediatrics*, **21**:130-132, 1990.
- ANGLE, B. & HERSH, J.H. – Anophthalmia, intracerebral cysts and cleft lip/palate: expansion of the phenotype in oculocerebrocutaneous syndrome? *Am. J. Med. Genet.*, **68**:39-42, 1997.
- BLACKBURN, B.L. & FINEMAN, R.M. – Epidemiology of congenital hydrocephalus in Utah, 1940-1979: report of a iatrogenically related “epidemic”. *Am. J. Med. Genet.*, **52**:123-129, 1994.
- BURTON, B.K. – Recurrence risks for congenital hydrocephalus. *Clin. Genet.*, **16**:47-53, 1979.
- BUYSE, M.L. - **Birth defects encyclopedia**. Center for Birth Defects Information Services, Inc, 1990. V.1 e 2. 1892p.
- CASTILLA, E.E. & ORIOLI, I.M. – El estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas: ECLAMC/MONITOR. *Interciencia*, **8**(5):271-278, 1983.
- CASTILLA, E.E.; ORIOLI, I.M.; LOPEZ-CAMELO, J.S. – On monitoring the multiply malformed infant. I: case-finding, case-recording, and data handling in a Latin America program. *Am. J. Med. Genet.*, **22**:717-725, 1985.
- CAVALCANTI, D.P. & SALOMÃO, M.A. – Dandy-walker malformation with postaxial polydactyly: further evidence for autosomal recessive inheritance. *Am. J. Med. Genet.*, **85**:183-184, 1999.
- COOPER, L.Z., PREBLUD, S.R.; ALFORD, C.A. – Rubella. In: REMINGTON, J.S. & KLEIN, J.O. – **Infectious diseases of the fetus & newborn infant**. New York. W. B. Saunders Company, 1995. p.268-311.

- CRAGAN, J.D.; ROBERTS, H.E.; EDMONDS, L.D.; KHOURY, M.J.; KIRBY, R.S.; SHAW, G.M.; VELIE, E.M.; MERZ, R.D.; FORRESTER, M.B.; WILLIAMSON, R.A.; KRISHNAMURTI, D.S.; STEVENSON, R.E.; DEAN, J.H. – Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis – United States, 1985-1994. *Teratology*, **56**(1-2):37-49, 1997.
- DEAN, A.G. ; DEAN, J.A. ; COULOMBIER, D. ; BURTON, A.H. ; DICKER, R.C. ; SULLIVAN, K. ; FAGAN, R.F. ; ARNER, T.G. **Epi Info, version 6: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers.** Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
- EGGER, J.; BELLMAN, M.H.; ROSS, E.M.; BARAITSER, M. – Joubert-Boltshauser syndrome with polydactyly in siblings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **45**:737-739, 1982.
- ESTUDO COLABORATIVO LATINO-AMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS. Manual operacional. Rio de Janeiro, 1995. 81p.
- ESTUDO COLABORATIVO LATINO-AMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS. Documento final – XXXI ECLAMC, Florianópolis, 2000. 69p.
- EVANS, J.A.; STRANC, L.C.; KAPLAN, P.; HUNTER, A.G.W. – VACTERL with hydrocephalus: further delineation of the syndrome(s). *Am. J. Med. Genet.*, **34**:177-182, 1989.
- FILLY, R.A. – The fetus with a CNS malformation: ultrasound evaluation. In: HARRISON, M.R.; GOLBUS, M.S.; FILLY, R.A. – **The unborn patient: prenatal diagnosis and treatment.** 2 ed. New York. W. B. Saunders Company, 1991. p.403-436.
- FORRESTER, M.B. & MERZ, R.D. – Prenatal diagnosis and elective termination of Down syndrome in a racially mixed population in Hawaii, 1987-1996. *Prenat. Diagn.*, **19**:136-141, 1999.

- FORRESTER, M.B. ; MERZ, R.D.; YOON, P.W. – Impact of prenatal diagnosis and elective termination on the prevalence of selected birth defects in Hawaii. **Am. J. Epidemiol.**, **148**(12):1206-1211, 1998.
- FROSTER, U.G.; WALLNER, S.J.; REUSCHE, E.; SCHWINGER, E.; REHDER, H. – VACTERL with hydrocephalus and branchial arch defects: prenatal, clinical and autopsy findings in two brothers. **Am. J. Med. Genet.**, **62**:169-172, 1996.
- GONZALEZ, C.H.; MARQUES-DIAS, M.J., KIM, C.A.; SUGAYAMA, S.M.M.; DA PAZ; J.A.; HUSON, S.M.; HOLMES, L.B. – Congenital abnormalities in brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. **Lancet**, **351**:1624-1627, 1998.
- GONZALEZ, C.H.; VARGAS, F.R.; PEREZ, A.B.A.; KIM, C.A.; BRUNONI, D.; MARQUES-DIAS, M.J.; LEONE, C.R.; NETO, J.C.; LLERENA JUNIOR, J.C.; ALMEIDA, J.C.C. – Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. **Am. J. Med. Genet.**, **47**:59-64, 1993.
- GUZZO, C.A.; LAZARUS, G.S.; WERTH, V.P. – Dermathological pharmacology. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. – **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. New York. Mc Graw-Hill, 1996. P.1593-1616.
- HARROD, M.J.E.; FRIEDMAN, J.M.; SANTOS-RAMOS, R.; RUTLEDGE, J.; WEINBERG, A. – Etiologic heterogeneity of hydrocephalus diagnosed by ultrasound. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **1**:38-40, 1984.
- HART, M.N.; MALAMUD, N.; ELLIS, W. – The Dandy-Walker syndrome. **Neurology**, **22**:771-780, 1972.
- HUNTER, A.G.W. – Brain. In: STEVENSON, R.E.; HALL, J.G.; GOODMAN, R.M. – **Human malformatios and related anomalies**. New York, Oxford University Press, 1993. p.1-107.

- INGALL, D.; SÁNCHEZ, P.J.; MUSER, D. - Syphilis. **In: REMINGTON, J.S. & KLEIN, J.O. – Infectious diseases of the fetus & newborn infant.** New York. W. B. Saunders Company, 1995. p.529-564.
- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS MONITORING SYSTEMS – **Congenital malformations worldwide. A report from the international clearinghouse for birth defects monitoring systems.** New York, 1991.
- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS MONITORING SYSTEMS – **Annual report.** Roma, 1993.
- JONES, K.L. – **Padrões reconhecíveis de malformações congênitas.** 5 ed. São Paulo. Manole, 1998. 846p.
- JULIAN-REYNER, C.; PHILIP, N.; SCHEINER, C.; AURRAN, Y.; CHABAL, F.; MARON, A., GOMBERT, A.; AYMÉ, S. – Impact of prenatal diagnosis by ultrasound on the prevalence of congenital anomalies at birth in southern France. **J. Epidemiol. Community Health, 48:290-296, 1994.**
- KÄLLÉN, B.; MASTROIACOVO, P.; ROBERT, E. – Major congenital malformations in Down syndrome. **Am. J. Med. Genet., 65:160-166, 1996.**
- KALTER, H. & WARKANY, J. – Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). **N. Engl. J. Med., 24:424-431, 1983.**
- KHOURY, M.J.; BOTTO, L.; MASTROIACOVO, P.; SKJAERVEN, R.; CASTILLA, E.; ERICKSON, D. – Monitoring for multiple congenital anomalies: an international perspective. **Epidemiol. Rev., 16(2):335-347, 1994.**
- LEICHTMAN, L.G.; WOOD, B.; ROHN, R. – Anophthalmia, cleft, lip/palate, facial anomalies, and CNS anomalies and hypothalamic disorder in a newborn: a midline developmental field defect. **Am. J. Med. Genet., 50:39-41, 1994.**

- LIN, A.E.; HERRING, A.H.; AMSTUTZ, K.S.; WESTGATE, M.; LACRO, R.V.; AL-JUFAN, M.; RYAN, L.; HOLMES, L.B. – Cardiovascular malformations: changes in prevalence and birth status, 1972-1990. **Am. J. Med. Genet.**, **84**:102-110, 1999.
- LOMAS, F.E.; DAHLSTROM, J.E.; FORD, J.H. - VACTERL with hydrocephalus: family with X-linked VACTERL-H. **Am. J. Med. Genet.**, **76**:74-78, 1998.
- MARTINOVIC, J.; SIBALIC, D.; DJORDJEVIC, M.; STEFANOVIC, B.; NAGULIC, M.- Frequency of toxoplasmosis in the appearance of congenital hydrocephalus. **J. Neurosurg.**, **56**:830-834, 1982.
- MATUSHITA, H. & ALMEIDA, G.G.M. – Hidrocefalia congênita. In: DIAMENT, A. & CYPEL, S., coord. - **Neurologia infantil**. 3.ed. Rio de Janeiro. 1996. p.704-726.
- MORI, K.; SHIMADA, J.; KURISAKA, M.; SATO, K.; WATANABE, K. – Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. **Brain & Development**, **17**:338-348, 1995.
- MYRIANTHOPOULOS, C.N. – Epidemiology of central nervous system malformations. In: VINKEN, P.J.; BRUYN, G.W.; KLAWANS, H.L. – **Handbook of clinical neurology**. New York. Elsevier Science Publishers Co., 1987. p.49-69.
- NÓBREGA, F.J.; LOPES, L.A.; BRASIL, A.L.D. – Antropometria do recém-nascido brasileiro. In: FILHO, N.A. & CORRÊA, M.D. – **Manual de perinatologia**. Rio de Janeiro. MEDSI, 1990. p.589-599.
- NORMAN, M.G.; MCGILLIVRAY, B.C.; KALOUSEK, D.K.; HILL, A.; KENNETH, J.P. - Congenital malformations of the brain. Pathological, embriological, clinical, radiological and genetic aspects. In: **Hidrocephaly**. New York. Oxford University Press, 1995. p.333-339.
- NYBERG, D.A.; MACK, L.A.; HIRSCH, J.; PAGON, R.O.; SHEPARD, T.H. – Fetal hydrocephalus: sonografic detection and clinical significance of associated anomalies. **Radiology**, **163**:187-191, 1987.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIN Number: 307000: 2000.:Word Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omin/>

PASTUSZAK, A.N.; SCHÜLER, L.; SPECK-MARTINS, C.E.; COELHO, K.F.A.; CORDELLO, S.M.; VARGAS, F.; BRUNONI, D.; SCHWARZ, I.V.D.; LARRANDABURU, M.; SAFATTLE, H.; MELONI, V.F.A.; KOREN, G. – Use of misiprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. **N. Engl. J. Med.**, **338**(26):1881-1885, 1998.

PICTURES OF STANDARD SYNDROMES AND UNDIAGNOSED MALFORMATIONS. The Murdoch Institute Royal Children's Hospital, Melbourne, Austrália, 1998.

PIERQUIN, G.; DEROOVER, J.; LEVI, S.; MASSON, T; HAYEZ-DELATTE, F.; VAN REGEMORTER, N. – Dandy-Walker malformation with postaxial polydactyly: a new syndrome? **Am. J. Med. Genet.**, **33**:483-484, 1989.

POBER, B.R.; GREENE, M.F.; HOLMES, L.B. – Complexities of intraventricular abnormalities. **J. Pediatr.**, **108**(4):545-551, 1986.

RAJAB, A.; VAISHNAV, A.; FREEMAN, N.V.; PATTON, M.A. – Neural tube defects and congenital hydrocephalus in the Sultanate of Oman. **J. Tropical Pediatr.**, **44**:300-303, 1998.

REMYNGTON, J.S.; McLEOD, R.; DESMONTS, G. – Toxoplasmosis. In: REMYNGTON, J.S. & KLEIN, J.O. – **Infectious diseases of the fetus & newborn infant**. New York. Saunders Company, 1995. p.140-267.

ROUME, J.; LARROCHE, J.C.; RAZAVI-ENCHA, F.; GONZALES, M.; MIGNE, G.; MULLIEZ, N. – Fetal hydrocephalus. Clinical significance of associated anomalies and genetic counseling: a pathological approach. **Genet. Counseling**, **1**(3-4):185-196, 1990.

- SCHRANDER-STUMPEL, C. & FRYNS, J.P. – Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur. J. Pediatr.*, **157**:355-362, 1998.
- SISTEMA DE INFORMAÇÃO HOSPITALAR / SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – www.saude.sp.gov.br, 1997.
- SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS / SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE – www.saude.sp.gov.br, 1997.
- SQUIER, M.V. – Pathological approach to the diagnosis of hydrocephalus. *F. Clin. Pathol.*, **50**:181-186, 1997.
- STAGNO, S. – Cytomegalovirus. In: REMINGTON, J.S. & KLEIN, J.O. – **Infectious diseases of the fetus & newborn infant**. New York. Saunders Company, 1995. p.312-353.
- TRIMBLE, B.K. & BAIRD, P.A. – Congenital anomalies of central nervous system incidence in British Columbia, 1952-72. *Teratology*, **17**:43-49, 1978.
- VÁRADI, V.; CSÉCSEI, K.; SZEIFERT, G.T.; TÓTH, Z.; PAPP, Z. – Prenatal diagnosis of X linked hydrocephalus without aqueductal stenosis. *J. Med. Genet.*, **24**:207-209, 1987.
- WINTER, R.M. & BARAITSER, M. – **London dysmorphology database**. Oxford University Press., 1998.
- WISWELL, T.E.; TUTTLE, D.J.; NORTHAM, R.S.; SIMONDS, G.R. – Major congenital neurologic malformations. A 17-year survey. *A.J.D.C.*, **144**:61-67, 1990.
- XIAO, K.Z.; ZHANG, Z.Y.; SU, Y.M.; LIU, F.Q.; YAN, Z.Z.; JIANG, Z.Q.; ZHOU, S.F.; HE, W.G.; WANG, B.Y.; JIANG, H.P.; YANG, H.G.; LI, M.M.; JU, Z.H.; HONG, S.Q.; YAO, J.S.; XING, G.K.; LI, H.; DEN, H.Y.; YU, W.Z.; CHEN, H.X.; LIU, L.W.; BAO, G.Z.; SHANG, H.Q.; ZHOU, M.M.; CIREN, Z.M.; ZHANG, Y.J.; TAN, X.L.; LI, Y.Z.; ZHOU, G.Z.; JIA, W.G. – Central nervous system congenital malformations, especially neural tube defects in 29 provinces, metropolitan cities and autonomous regions of China: chinese birth defects monitoring program. *Int. J. Epidemiol.*, **19**(4):978-982, 1990.

ZLOTOGORA, J.; SAGI, M.; COHEN, T. – Familial hydrocephalus of prenatal onset. **Am. J. Med. Genet.**, 49:202-204, 1994.

ANEXO 1

ANEXO 2

Protocolo - Coleta de Dados

Identificação

RF					
DN:	<input type="checkbox"/> NV	<input type="checkbox"/> NM	<input type="checkbox"/> Óbito	Data	/ /
Mãe:					HC:
RN:					HC:
Procedência:					
Endereço:					
Telefone: ()					

Pré-Natal

Início	Data / /			Semanas
Local	<input type="checkbox"/> P. Saúde	<input type="checkbox"/> Convênio	<input type="checkbox"/> Particular	<input type="checkbox"/> Outro
Nome:				

Seguimento em outro serviço (externo)	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Nome do serviço:		
data:	[de sem sem]	

Seguimento no APN-HC	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
data	[de sem - sem]	

Seguimento no CAISM	
data	[de sem - sem]
quem encaminhou?	
motivo do encaminhamento:	

Idade do Diagnóstico

Hidrocefalia diagnosticada:	<input type="checkbox"/> pré-natal	sem	<input type="checkbox"/> pós-natal	dias
Outros defeitos:	<input type="checkbox"/> pré-natal		<input type="checkbox"/> pós-natal	

Resultados de exames pré-natais

USG PN:	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	quantas?
Serviço Externo:			
USG (/ /)			

CAISM
 USG (/ /)

Cariótipo ()

Sorologias

Mãe	IgG	IgM	Outros
Lues			
Toxoplasmose			
Rubéola			
CMV			
Herpes			
Hepatite B			
HIV			
Feto			
Lues			
Toxoplasmose			
Rubéola			
CMV			
Herpes			
Hepatite B			
HIV			

Outros exames:

Resultados de exames pós-natais

USG transfontanela:

USG abdominal:

Rx crânio:

Rx coluna/costela:

Outros Rx:

TC de crânio:

Cariótipo ()

Outros Exames:

Autópsia:

Biópsia placenta:

Diagnóstico clínico

- HC isolada
- HC infecção congênita
- HC sindrômica
- Polima
- DFTN

Diagnóstico etiológico

- Gênica
- Cromossômica
- Multifatorial
- Infecçiosa
- Desconhecida

Diagnóstico final

ANEXO 3

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANTE

Quadro 2. Variáveis da modalidade coorte, disponíveis para toda a população de nascimentos do A33, de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

Modalidade coorte

Peso de nascimento
Idade materna
Paridade
Natimortalidade
Sexo
Gemelaridade
Número de necropsias
Número de defeitos congênitos

Quadro 3. Variáveis da modalidade caso-controle, disponíveis para os 77 pares de casos-controle, de janeiro de 1992 a dezembro de 1998.

Modalidade caso-controle

Tipo de parto
Apresentação fetal
Idade paterna
Malformações na família
Consangüinidade parental
Escolaridade materna e paterna
Ocupação materna e paterna
Antepassados
Eventos na gestação:

- Doença aguda
- Doença crônica
- Vacina
- Fatores físicos
- Uso de medicamento
- Metrorragia

Número de consultas no pré-natal *
USG pré-natal *
Tempo de diagnóstico (pré-natal/natal/pós-natal) *

* incluídos a partir de janeiro de 1993

ANEXO 4

TABELAS

Tabela 1. Incidência anual e total, por 1.000 nascimentos, dos defeitos congênitos (DC), das hidrocefalias (HC), das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio e das hidrocefalias encaminhadas por outras causas. Período de setembro de 1987 a dezembro de 1998, na maternidade do CAISM.

Ano	Incidência DC	Incidência HC	HC Enc.c/ diagn.	HC Enc. Outras causas
1987	32,87	0,00	0,00	0,00
1988	38,36	1,81	0,90	0,45
1989	26,67	0,72	0,36	0,00
1990	46,13	2,46	1,41	1,06
1991	56,99	1,91	0,46	1,27
1992	52,13	1,85	1,23	0,31
1993	59,97	4,24	1,98	1,41
1994	61,60	4,61	3,45	1,15
1995	66,20	4,44	2,59	1,48
1996	78,85	3,58	2,28	0,98
1997	66,12	3,39	2,26	1,13
1998	72,92	5,50	3,85	1,65
Total	57,39	3,16	1,95	1,00

Tabela 2. Incidência anual por 1.000 nascimentos dos subgrupos das hidrocefalias: isolada, associada a infecção congênita, sindrômica e associada a outros DC (POLIMA). Período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

Ano	Isolada	I. Congênita	Sindrômica	POLIMA
1987	0,00	0,00	0,00	0,00
1988	0,45	0,90	0,00	0,45
1989	0,36	0,00	0,00	0,36
1990	0,00	0,70	0,00	1,76
1991	0,64	1,27	0,00	0,00
1992	0,93	0,31	0,31	0,31
1993	1,13	0,28	1,13	1,70
1994	1,44	0,58	1,15	1,44
1995	0,74	1,48	0,74	1,48
1996	1,30	0,65	0,65	0,98
1997	1,70	0,57	0,28	0,85
1998	2,75	0,83	0,55	1,38
Total	1,09	0,66	0,46	0,97

Tabela 3. Médias e desvios-padrão de peso e idade materna dos 111 casos de hidrocefalia e da população de nascimentos do CAISM no período estudado.

	Hidrocefalia		População	
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Peso	2.606	925	2.978	712
Idade materna	24	6,1	26	6,7

Observação: peso em gramas e idade materna em anos.

Tabela 4. Paridade dos 111 casos de hidrocefalia e da população de nascimentos do CAISM no período estudado.

	Hidrocefalia		População	
	Número	%	Número	%
Primigesta	52	46,8	11.213	31,9
Múltipara	48	43,2	17.397	49,6
Grande múltipara	11	9,9	6.039	17,2
Sem informação	0	0,0	463	1,3
Total	111	100,0	35.112	100,00

Tabela 5. Médias e desvios-padrão da idade paterna, perímetro cefálico e idade gestacional ao nascimento dos 111 casos de hidrocefalia e 77 casos-controle pareados.

	Hidrocefalia (111)		Caso (77)		Controle (77)		p valor
	Número	%	Número	%	Número	%	
Idade paterna	28	7,9	28,5	7,9	30	8,1	0,4388
Per. Cefálico	36,3	6,2	36,2	6,0	33,8	1,9	0,011
IG ao nascimento	37,4	3,4	36,6	4,0	39,0	2,3	0,003

Observação: idade paterna em anos, perímetro cefálico em cm e idade gestacional em semanas.

Tabela 6. Percentil do perímetro cefálico no grupo do total de hidrocefalias (111 casos) e dos 77 casos-controle pareados.

	Hidrocefalia (111)		Caso (77)		Controle (77)	
	Número	%	Número	%	Número	%
< 10	8	8,7	7	11,1	1	1,5
Normal	33	35,9	22	34,9	59	86,8
> 90	51	55,4	34	53,9	8	11,8

Diferença significativa entre percentil > 90 nos casos e os normais nos controles (p=0,0001)

Tabela 7. Tipo de parto no grupo do total de hidrocefalias (111 casos) e dos 77 casos-controle pareados.

	Hidrocefalia (111)		Caso (77)		Controle (77)	
	Número	%	Número	%	Número	%
Normal	35	38	23	29,9	34	44,7
Fórceps	3	3,3	2	2,6	12	15,8
Cesáreo	54	58,7	52	67,5	30	39,5

Parto cesáreo maior no grupo de casos significativo ($p=0,0031$)

Tabela 8. Número de consultas no pré-natal dos 111 casos de hidrocefalia e dos 77 casos-controle pareados.

	Hidrocefalia (111)		Caso (77)		Controle (77)	
	Número	%	Número	%	Número	%
0-3	10	13,2	7	12,1	6	12,2
4-6	21	27,6	11	19,0	11	22,4
> 7	45	59,2	40	69,0	32	65,3

Tabela 9. Eventos durante a gestação do grupo dos 111 casos de hidrocefalia e dos 77 casos-controle pareados.

	Hidrocefalia (111)		Caso (77)		Controle (77)		p valor
	Número	%	Número	%	Número	%	
Gemelaridade	2	1,8	2	2,6	2	2,6	1,0000
Doença aguda	38	41,3	31	40,3	30	39,0	1,0000
Doença crônica	6	6,6	6	7,8	13	17,3	0,1435
Vacina	14	15,6	12	15,8	15	19,5	0,6900
Medicamento	61	66,3	51	66,2	47	61,0	0,5839
Fatores físicos	10	11,0	8	10,4	9	11,8	1,0000
Metrorragia	15	16,5	8	10,4	9	11,7	1,0000

Tabela 10. História familiar de hidrocefalia (HC), outros defeitos congênitos (DC) e consangüinidade parental dos 111 casos de hidrocefalia e dos 77 casos-controle pareado.

	Hidrocefalia (111)		Caso (77)		Controle (77)		p valor
	Número	%	Número	%	Número	%	
HC na família	6	6,7	5	6,7	0	0,0	0,0625
MF na família*	9	10,1	6	8,0	12	15,8	0,3018
Consangüinidade	2	2,2	2	2,6	0	0,0	0,5000

* exceto hidrocefalia

Tabela 11. Motivo de encaminhamento ao CAISM dos casos de hidrocefalia.

	Nº	%
Hidrocefalia	68	66,0
Outro DC do SNC	1	1,0
Outro DC extra SNC	3	2,9
Patologia materna	20	19,4
Para o parto	11	10,7
	103	100,0

DC= defeito congênito, SNC= sistema nervoso central

Tabela 12. Médias, desvios-padrão e medianas do perímetro cefálico das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, das hidrocefalias encaminhadas por outros motivos, nos períodos de 1987 a 1991 e 1992 a 1998.

	Enc. HC	Outros enc.	1987 a 1991	1992 a 1998
Média	37,7	34,3	34,8	36,5
Desvio-padrão	6,5	4,9	4,5	6,3
Mediana	37,0	34,0	35,5	35,0

Perímetro cefálico em centímetros.

A diferença no pc dos encaminhados por hidrocefalia e outros encaminhamentos é significativa ($p=0,0071$) e nos 2 períodos não significativa ($p=0,6896$)

Tabela 13. Percentis do perímetro cefálico das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, hidrocefalias encaminhadas por outras causas, nos períodos de 1987 a 1991 e 1992 a 1998.

	Enc. HC	Outros enc.	1987 a 1991	1992 a 1998
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
<10	3(5,4)	4(13,3)	1(6,3)	7(9,2)
Normal	38(67,9)	12(40,0)	8(50,0)	43(56,6)
>90	15(26,7)	14(46,7)	7(43,7)	26(34,2)

O predomínio de pc>percentil 90 nos enc. por hidrocefalia é significativo ($p=0,034$) e nos 2 períodos não significativa ($p=0,751$)

Tabela 14. Diagnósticos dos 16 casos do subgrupo dos síndrômicos.

Diagnósticos	Número de casos
Síndrome de Patau	2
Disrupção pelo Misoprostol	2
Síndrome de Edwards	1
Embriopatia diabética	1
Síndrome do alcoolismo fetal	1
Síndrome de Meckel-Gruber	1
Síndrome de Leichtman	1
Síndrome de Apert	1
Síndrome de Down	1
VACTERL com hidrocefalia	1
Síndrome de Aase	1
Síndrome do pterígio múltiplo	1
Síndrome de Cornélia de Lange	1
Síndrome de Dandy-Walker com polidactilia pós-axial dos 4 membros	1

Tabela 15. Frequência das anomalias maiores por órgãos ou sistemas no subgrupo dos polimalformados.

Anomalias	Frequência
Membros	24
SNC/crânio	23
Boca	15
Cardiopatía	12
Costovertebral	10
Genital	9
Gastrointestinal	9
Rins e vias urinárias	8
Vias aéreas e pulmão	6
Olhos	5
Nariz	3
Orelha	2
Outros	9

Tabela 16. Anomalias mais frequentes no subgrupo dos polimalformados.

Anomalias	Frequência
Fenda palatina mediana	7
Malformação de Dandy-Walker	5
Estenose do aqueduto de Sylvius	5
Rigidez articular	5
Criptorquidia bilateral	5
Cardiopatía complexa	5
Agénese de corpo caloso	4
Microstomia	4
Agénese renal e de vias urinárias	4
Encurtamento de membros	4
Paralisia facial	4
Microftalmia	3
Agénese de falange	3
Hipoplasia pulmonar	3
Fístula traqueoesofágica	3

Tabela 17. Frequência de diagnóstico pré-natal (DPN) nos casos de hidrocefalias (HC), síndrome de Down (SD) e fendas labiopalatinas (FLP) no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

	HC		SD		FLP	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
DPN	94	84,69	5	7,46	4	14,29
Sem DPN	16	14,41	58	86,57	22	78,57
Sem informação	1	0,90	4	5,97	2	7,14
Total	111	100,00	67	100,00	28	100,00

Tabela 18. Incidência anual e total por 1.000 nascimentos das hidrocefalias, síndrome de Down (SD) e fendas labiopalatinas (FLP), no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

Ano	Incidência HC	Incidência SD	Incidência de FLP
1987	0,00	1,06	0,00
1988	1,81	1,35	0,00
1989	0,72	1,44	1,44
1990	2,46	1,76	0,00
1991	1,91	2,23	0,32
1992	1,85	2,78	1,23
1993	4,24	2,26	1,13
1994	4,61	1,73	0,86
1995	4,44	1,11	1,85
1996	3,58	2,93	1,30
1997	3,39	0,85	0,28
1998	5,50	2,48	0,55
Total	3,16	1,91	0,80

Tabela 19. Variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os 77 pares de casos-controle, de janeiro de 1992 a dezembro de 1998: perímetro cefálico (PC), idade gestacional ao nascimento (IG), percentil do perímetro cefálico, presença de outros casos de hidrocefalia na família e tipo de parto.

	Caso	Controle	p valor
	Média e desvio-padrão	Média e desvio-padrão	
PC	36,3 (6,2)	33,9 (1,9)	0,011
IG	37,4 (3,4)	39,0 (2,3)	0,003
Percentil do PC	Número e %	Número e %	
< 10	8 (8,7%)	1 (1,5%)	0,0001
Normal	33 (35,9%)	59 (86,8%)	
> 90	51 (55,4%)	8 (11,8%)	
Tipo de parto			
Normal	23 (29,9%)	34 (44,7%)	0,0001
Fórceps	2 (2,6%)	12 (15,8%)	
Cesáreo	52 (67,5%)	30 (39,5%)	
Hidrocefalia na família	5 (6,7%)	0 (0)	0,0625
Procedência			
Campinas e região	46(63%)	67(90,6%)	0,0000758
Outras cidades/estados	27(37%)	7(9,4%)	

ANEXO 5

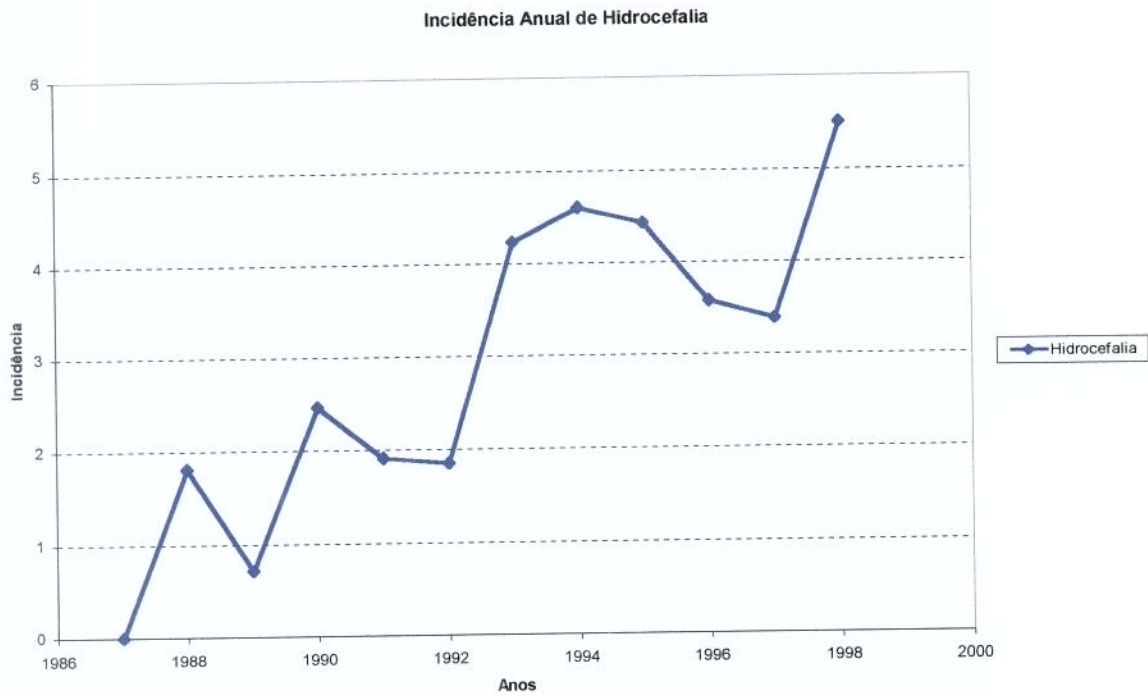


Figura1. Incidência anual das hidrocefalias de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

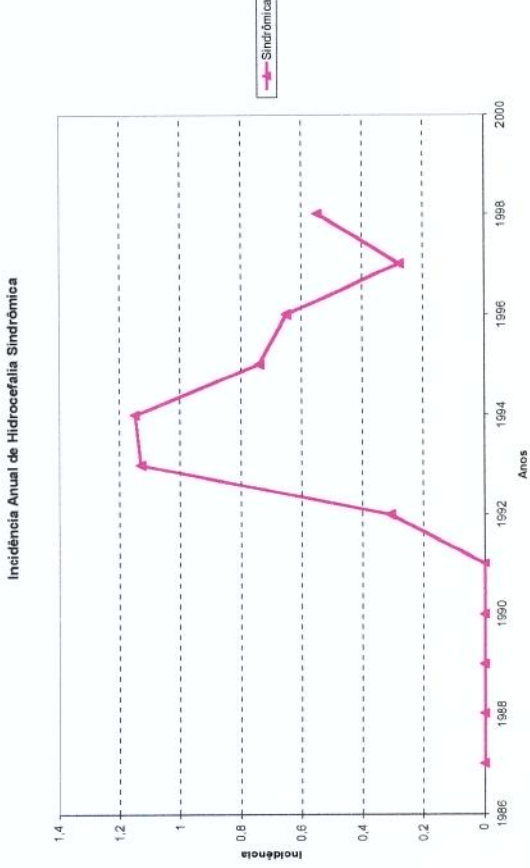
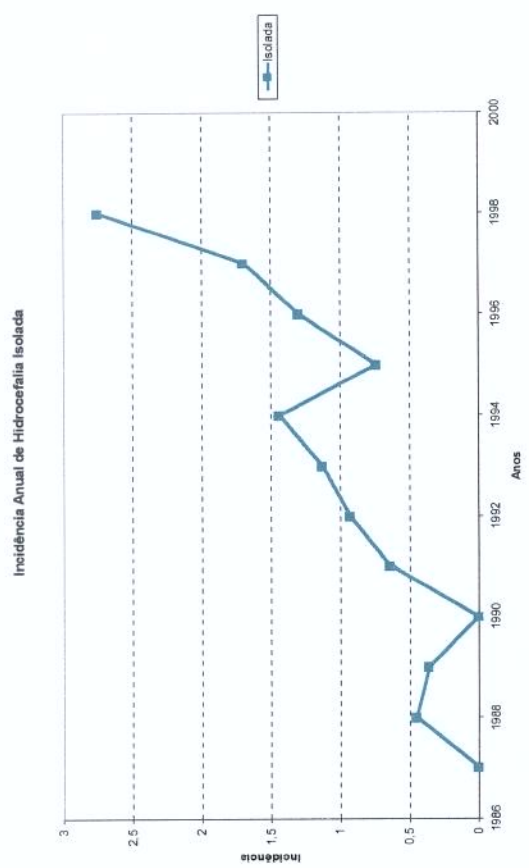
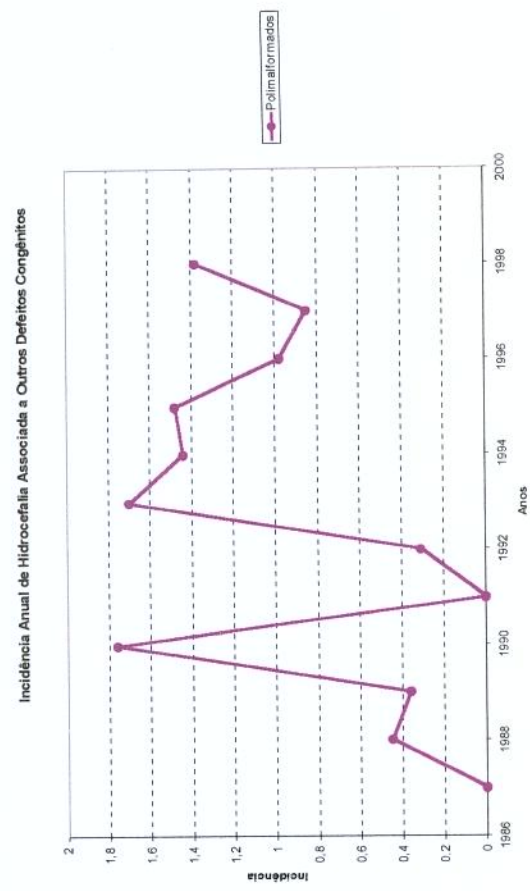
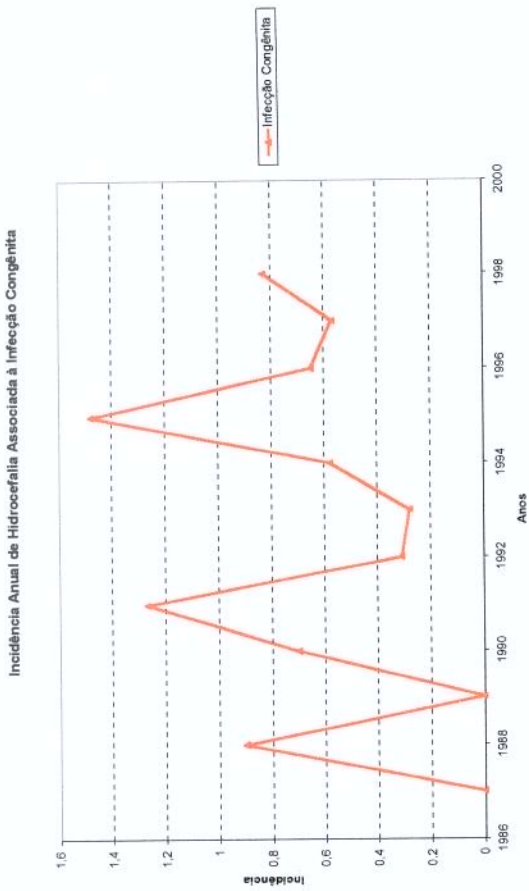


Figura 2. Incidência anual dos 4 subgrupos das hidrocefalias de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

Incidência Anual de Hidrocefalia Encaminhada com Diagnóstico Prévio



Incidência Anual de Hidrocefalia Encaminhada por Outras Causas

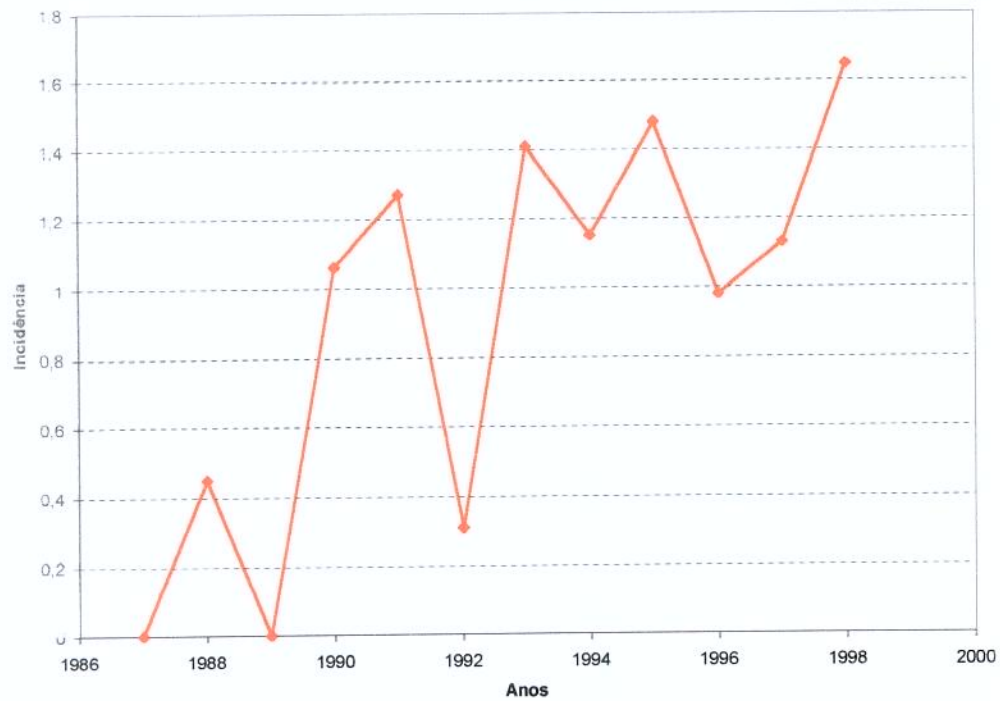


Figura 3. Incidência anual de hidrocefalia encaminhada com diagnóstico prévio e por outras causas, de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

Incidência Anual de Hidrocefalia, Síndrome de Down e Fendas Lábiopalatinas

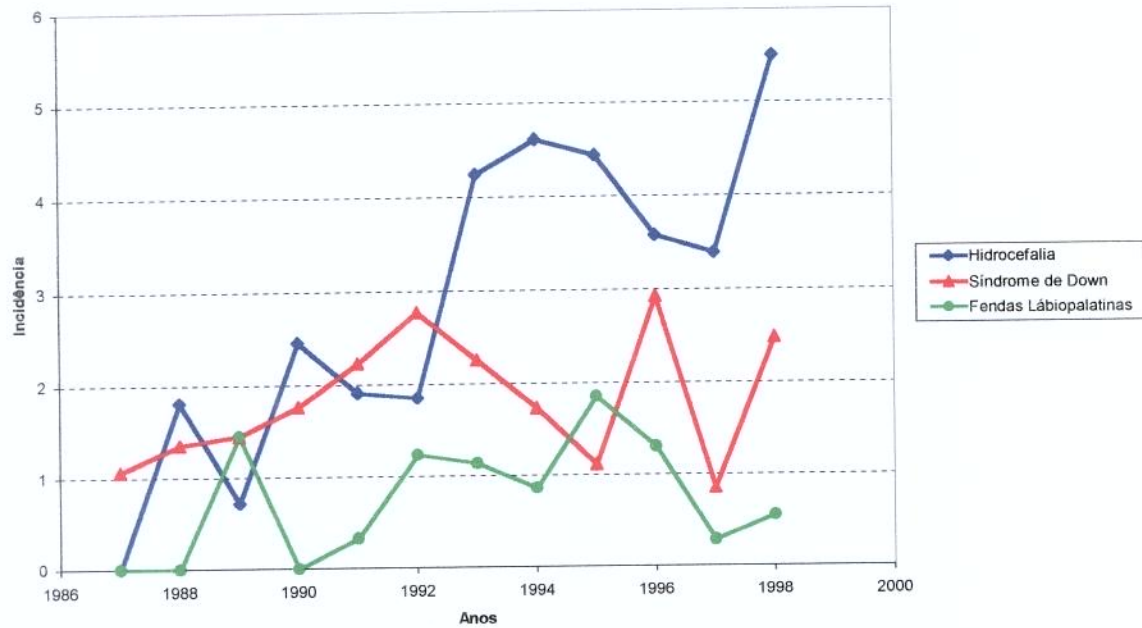


Figura 4: Incidência anual de hidrocefalia, síndrome de Down e fenda labiopalatina de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

ANEXO 6

Caso 1

DN=21/06/93; PN=1.280g; PC=31cm; IG=30 semanas; sexo= masculino

Óbito com 1 hora de vida

Mãe: 15anos, fez uso de misoprostol no 2º mês de gestação (2 comprimidos – 1 via oral e 1 via vaginal), USG com 25 semanas - hidrocefalia grave e polidrâmnio

Exame dismorfológico: macrocefalia, fissuras palpebrais estreitas e oblíquas para baixo, base nasal alta, microstomia, micrognatia, fenda palatina, hipoglossia, face triangular, orelhas dismórficas com implantação baixa e eixo rodado para trás, cifoescoliose, encurtamento de membros superiores; mãos: ausência de unha no polegar e dedos hipoplásicos bilateralmente e dedo extranumerário na mão direita.

Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose negativas.

Necropsia: ectopias gliais difusas na leptomeninge do tronco cerebral e regiões basais do encéfalo, malformação do aqueduto cerebral, hidrocefalia, anomalias difusas da arquitetura geral do tronco cerebral. Microscopia: heterotopia neuronal, compatível com paquigiria.

HD: Disrupção pelo misoprostol

Caso 2

DN= 23/01/95; PN= 3.700g; PC= 47 cm; IG= 38 semanas e 4; dias sexo=masculino

Óbito com 48 horas de vida

Mãe: 19 anos, fez uso de 7 comprimidos de misoprostol no 3º mês de gestação, em 3 tomadas: 4 de uma só vez, 1 no dia seguinte e 2 após 2 semanas, todos por via oral. Fez uso também de 10-20 cigarros/dia até o 4º mês.

USG com 24 semanas mostrou hidrocefalia importante, micrognatia e malformações de dedos das mãos.

Exame dismorfológico: macrocrania, disjunção de suturas, hipertelorismo, olhar em “sol poente”, micrognatia importante, dificuldade na abertura da boca, ausência de falanges dos 2º, 3º e 4º dedos bilateralmente.

Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose negativas.

Radiografia das mãos: presença de 5 metacarpianos e de apenas esboços de falanges dos 1º e 5º dedos, ausência de falanges nos demais dedos bilateralmente.

Necropsia: hidrocefalia intensa com atresia do aqueduto de Sylvius na porção média do tronco, sulco anormal no córtex, na transição parieto-occipital, esboço de duplicação do tronco braquicefálico.

HD: Disrupção pelo misoprostol.

Caso 3

DN= 29/04/93; PN= 3790g; PC= 39,5cm; IG= 37 semanas e 3 dias; sexo=feminino

Óbito com 11 dias de vida

Mãe: 25 anos, diabética insulínica de difícil controle, várias internações durante a gestação. USG com 36 semanas mostrou hidrocefalia importante e polidrâmnio.

Exame dismorfológico: macrocrania, microtia, hipertelorismo mamilar, pregas palmares alteradas, polegar pediculado à esquerda, sopro cardíaco.

Radiografia de tórax: hemivértebra supranumerária, 13 costelas à esquerda e escoliose.

Radiografia de mãos: ausência de 1º metacarpiano à esquerda.

USG transfontanela: dilatação ventricular importante com compressão de cerebelo.

Necropsia: cardiomegalia com hipertrofia de ventrículo direito, comunicação interventricular e interatrial, átrio esquerdo hipoplásico, válvula atrioventricular única, má rotação de aorta, hipoplasia moderada de aorta, estenose maciça de arco aórtico pré-ductal, ducto arterioso grande, átrio único, câmara ventricular única, hepatomegalia.

HD: Embriopatia diabética

Caso 4

DN= 04/09/94; PN= 4600g; PC= 51,5cm; IG= 39 semanas; sexo=feminino

Mãe: 31 anos, USG com 36 semanas mostrou hidrocefalia fetal importante, deformidade craniana, bradicardia fetal e polidrâmnio discreto.

Exame dismorfológico: macrocefalia, plagiocefalia, microanofthalmia bilateral, fenda labiopalatina à direita, orelhas de implantação baixa, pescoço curto com sobre de pele e hipotonia generalizada. Evoluiu com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor grave.

Radiografia de tórax: normal.

USG transfontanela: dilatação ventricular acentuada, desvio de linha média, parênquima muito reduzido.

CT crânio: assimetria de calota craniana, hidrocefalia supratentorial (ventrículos laterais), giros cerebrais diminuídos, ausência de corpo caloso, ausência de globo ocular e nervo óptico.

Cariótipo: 46, XY (masculino normal)

HD: Síndrome de Leichtman

Caso 5

DN= 15/10/96; PN= 4420g; PC= 53cm; IG= 36 semanas; sexo= masculino

Mãe: 22 anos, quadro gripal febril no 1º trimestre, fez uso de dipirona. USG com 24 semanas mostrou hidrocefalia fetal acentuada.

Exame dismorfológico: macro e dolicocefalia, raiz nasal alargada e deprimida, fendas palpebrais desviadas para cima, filtro nasal apagado, lábio superior fino, implantação baixa de orelhas, polidactilia pré-axial, prega plantar nos pés, imperfuração anal (anoplastia no período neonatal).

Cariótipo: 46, XY (masculino normal)

Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose e SIDA negativas.

USG transfontanela: dilatação ventricular acentuada.

USG abdominal normal.

Radiografia de coluna: hemivértebra em T9 e defeito de T8, 11 costelas à direita.

Radiografia de mão direita: duplicação de falanges proximal e distal do 1º dedo.

CT crânio: agenesia parcial de corpo caloso, córtex cerebral displásico, calcificações nos núcleos da base, estrutura vascular tortuosa na região temporal esquerda e frontal direita.

HD: VACTERL com hidrocefalia

Caso 6

DN= 20/11/93; PN= 2010g; PC= 31cm; IG= 36 semanas; sexo= masculino

Mãe: 26 anos, 5ª gestação (3ª: óbito pós-natal precoce e 4ª: gêmeos natimortos do sexo masculino). Tabagista.

Exame dismorfológico: hipotonia, occipital proeminente, sobrelhas rarefeitas e retificadas, nariz com hipoplasia alar, exposição da columela e ponte alta, boca em carpa, microrretrognatia, palato alto, hipertrofia de gengiva, microtia bilateral, abaulamento do hemitórax direito, clinodactilia de 5º dedo e polegar aduzido à esquerda e hipoplasia de unhas nos primeiros dedos dos pés.

Cariótipo: 46,XY (masculino normal)

USG transfontanela: dilatação ventricular não progressiva.

Evoluiu com anemia idiopática, segundo acompanhamento na hematologia, e baixo ganho pômdero-estatural.

HD: Síndrome de Aase.

Caso 7

DN= 26/05/98; PN= 2600g; PC= 38cm; IG= 38 semanas e 4 dias; sexo=masculino

Mãe: 33 anos, USG com 33/34 semanas mostrou agenesia de vérnis cerebelar com cisto de fossa posterior (Dandy-Walker), dilatação do terceiro ventrículo, polidactilia pós-axial em mãos e pés e polidrâmnio discreto.

Exame dismorfológico: macrocefalia, frontal e occipital proeminentes, raiz nasal alargada e deprimida, orelhas de implantação baixa, microrretrognatia leve, polidactilia pós-axial dos 4 membros.

Radiografia de mãos: 5 ° metacarpo alargado bilateralmente.

Radiografia de pés: dedo extranumerário articulado e implantado no 5° metatarso bilateralmente, 5° metatarso alargado bilateralmente.

USG abdominal: discreta dilatação pielocalicial, que não foi identificada nos exames subseqüentes.

USG transfontanela: fossa posterior ampla às custas de grande cisto, hipoplasia cerebelar com sistema supratentorial sem dilatação.

CT crânio: compatível com malformação de Dandy-Walker.

Fundoscopia: normal.

Ecocardiograma: normal.

Cariótipo: 46, XY (masculino normal)

Bateria de erro inato do metabolismo: normal.

Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose negativas

HD: Síndrome de Dandy-Walker com polidactilia pós-axial dos 4 membros

Caso 8

DN=10/09/94; PN= 2600; PC= 36,5; sexo= feminino

Mãe: 33 anos, não fez USG pré-natal.

Exame dismorfológico: macrocefalia, agenesia de pele de 4x 5 cm em couro cabeludo em região interparietal, microftalmia bilateral, hipotelorismo ocular, fenda labiopalatina bilateral, fôvea coccígea, polidactilia pós-axial de mãos.

USG transfontanela: hidrocefalia.

Cariótipo: 47, XX + 13 (trissomia do cromossomo 13).

HD: Síndrome de Patau

Caso 9

DN= 19/08/93; PN= 1500g; PC= 24; IG= 33 semanas; sexo= feminino

Óbito com 1 hora de vida.

Mãe: 38 anos, USG com 32/33 semanas mostrou ventriculomegalia fetal, microftalmia, microcrania, espessamento nucal, uronefrose bilateral, fenda labial e provável ciclopia.

Exame dismorfológico: microcrania, fendas palpebrais pequenas, microftalmia, orelhas dismórficas, raiz nasal plana, fenda labiopalatina bilateral, pescoço alado, massa abdominal em flanco direito e prega palmar única bilateral.

Cariótipo: 47, XX +13 (trissomia do cromossomo 13)

HD: Síndrome de Patau

Caso 10

DN= 10/12/97; PN= 1470g; sexo= feminino; óbito fetal

Mãe: 22 anos, USG com 24 semanas mostrou hidrocefalia acentuada e provável malformação cardíaca.

Exame dismorfológico: macrocefalia, orelhas de implantação baixa, olhos levemente protrusos, raiz nasal alargada, retromicrognatia, sobreposição do 2º dedo sobre os demais bilateralmente, limitação da abdução da articulação coxo-femoral.

Cariótipo por cordocentese: 0% de hemáceas fetais.

Necropsia: feto macerado, provável estenose ou atresia do aqueduto de Sylvius.

HD: Síndrome de Edwards.

Caso 11

DN= 23/05/95; PN= 2650g; PC= 33,5cm; IG= 37 semanas e 6 dias; sexo=feminino

Mãe: 27 anos, USG com 21 semanas mostrou hidrocefalia moderada, discreta dilatação de pelve renal à direita.

Exame dismorfológico: compatível com síndrome de Down.

USG transfontanela: discreta dilatação de cornos occipitais.

Cariótipo: 47, XX + 21 (trissomia do cromossomo 21)

HD: Síndrome de Down

Caso 12

DN= 08/05/92; PN= 2970g; PC= 35,5cm; IG= 40 semanas e 3 dias; sexo=masculino

Mãe: 17 anos, com história de uso abusivo de álcool durante a gestação, USG com 35 semanas mostrou hidrocefalia fetal moderada.

Exame dismorfológico: disjunção de suturas, orelhas de implantação baixa, hipertelorismo ocular, prega de flexão palmar única em mão direita e hipoplasia das unhas dos pés.

Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose negativas

USG transfontanela: dilatação acentuada de ventrículos laterais.

Cariótipo: 46, XY (masculino normal)

HD: Síndrome do alcoolismo fetal

Caso 13

DN= 14/06/94; PN= 2760g; PC= 31cm; IG= 33semanas; sexo=masculino

Óbito neonatal precoce

Mãe: 24 anos, USG com 28/29 semanas mostrou hidrocefalia fetal e rins multicísticos.

Exame dismorfológico: encefalocele occipital, pescoço curto, alado e com excesso de pele, hipertelorismo ocular, hipoglossia, fissura palatina mediana, limitação da extensão dos cotovelos, polidactilia pós-axial com sindactilia de mão bilateralmente (7 dedos), pés equinovaros, à direita com 6 dedos, artrogripose de joelho esquerdo, coxo-femoral bilateral, tórax em sino, massa abdominal multilobulada endurecida bilateral, hérnia inguinal direita e gônadas não palpáveis.

Necropsia: hidrocefalia discreta, encefalocele occipital, hepatomegalia, rins policísticos, hipoplasia pulmonar, dilatação intestinal pós ampola de vater, testículos intra-abdominais.

HD: Síndrome de Meckel – Gruber

Caso 14

DN= 07/12/94; PN= 4100g; PC= 37cm; IG= 40 semanas e 5 dias; sexo=masculino

Mãe: 31 anos, USG 34 semanas mostrou malformação craniana (trigonocefalia, sinostose), pés equinovaros.

Exame dismorfológico: turribraquicefalia, frontal abaulado, raiz nasal alargada e deprimida, olhos protrusos, fendas palpebrais inclinadas para baixo, sindactilia completa e total de todos os dedos das mãos e dos pés.

Radiografia de membros: leve encurtamento rizomélico de membros inferiores, mãos sem fusões ósseas e pés com duplicação de 1º dedo bilateralmente.

TC de crânio: hidrocefalia supratentorial- dilatação de ventrículos laterais e terceiro ventrículo.

Avaliação otorrinolaringológica: estenose de coana direita

Cariótipo: 46, XY (masculino normal)

Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose negativas

HD: Síndrome de Apert

Caso 15

DN= 30/03/98; PN= 890g; sexo=feminino; óbito fetal

Mãe: 25 anos, USG com 34 semanas mostrou dilatação ventricular assimétrica

Pais primos em 1º grau

Necropsia: feto moderadamente macerado, implantação baixa de orelhas e cabelo, palato ogival, pterígio poplíteo bilateral, pé torto congênito bilateral e hidrocefalia moderada.

Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose negativas

HD: Síndrome do pterígio múltiplo letal

Caso 16

DN= 07/09/96; PN= 1440g; PC= 27,5cm; IG= 36 semanas e 3 dias; sexo= feminino

Mãe: 29 anos, USG com 36 semanas mostrou hidrocefalia fetal, artéria umbilical única e retardo de crescimento intra-útero.

Exame dismorfológico: microcefalia, implantação baixa de cabelo na frente e na nuca, sobranceiras arqueadas, sinofre, raiz nasal alta, ponta nasal bulbosa, filtro nasal longo e apagado, cílios longos, lábio superior fino, microrretrognatia, orelhas dismórficas, rigidez de cotovelos, prega palmar única à direita, dedos afilados, sindactilia cutânea parcial de 2º e 3º dedos da mão esquerda.

Cariótipo: 46, XX (feminino normal)

HD: Síndrome de Cornélia de Lange.

ANEXO 7

Peso: em gramas, realizado pela enfermagem da neonatologia.

Perímetro cefálico: em centímetros, medido pelo residente de pediatria.

Idade gestacional ao nascimento: método de Capurro para idade gestacional maior que 28 semanas e método de Ballard para idade gestacional menor que 28 semanas, feito pelo residente de pediatria ou neonatologista.

Idade materna: relatada pela mãe.

Idade paterna: relatada pela mãe.

Gemelaridade: histórico obstétrico.

Eventos na gestação: relato da mãe e histórico obstétrico.

Hidrocefalia na família: relato da mãe.

Outras anomalias congênitas na família: relato da mãe.

Consangüinidade parental: relato da mãe.

Procedência: relato da mãe ou anotação de prontuário médico.

Escolaridade materna e paterna: relatadas pela mãe.

Ocupação materna e paterna: relatadas pela mãe.

Percentil do perímetro cefálico: classificação feita pelo pesquisador utilizando-se a curva de crescimento de perímetro cefálico de Lubchenco.

Tipo de parto: histórico obstétrico.

Paridade: relato da mãe.

Números de consultas: relato da mãe.

Antepassados: relato da mãe.

Descrição de exame dismorfológico: feita pelo neonatologista e/ou pelo geneticista.

Exames complementares: anotações de laudos ou registro de prontuário médico.