CARLA BICUDO RAMOS

Ventriculomegalia cerebral fetal isolada: correlação do
diâmetro do átrio com o prognóstico pós-natal

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientação: Dr. Mário Henrique Burlacchini de
Carvalho

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ramos, Carla Bicudo

Ventriculomegalia cerebral fetal isolada : correlação do diâmetro do átrio com o prognóstico pós-natal / Carla Bicudo Ramos. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Mário Henrique Burlacchini de Carvalho.

Descritores: 1. VENTRÍCULOS CEREBRAIS/anormalidades 2. DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL 3. DESENVOLVIMENTO INFANTIL 4. MORTALIDADE INFANTIL

USP/FM/SBD-057/06

Dedicatória

Aos meus pais, **Waldyr Ramos e Veralice C. Bicudo**
Ramos, pela dedicação em todos os momentos.
Aos meus irmãos, **Ana Paula e Rogério**, e ao meu
esposo **Ulisses**, pelo valioso incentivo.

Agradecimento especial

**À Dra. Maria de Lourdes Brizot e Dr. Mário Henrique
Burlacchini de Carvalho**, pelo incentivo e dedicação,
amizade e cuidado pelo ensino.

Agradecimentos

Ao **Professor Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar a presente dissertação de Mestrado.

À **Professora Dra. Umbertina Conti Reed**, Professora Titular da Disciplina de Neurologia Infantil do HCFMUSP, pela sua colaboração na realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, pela confiança em meu trabalho e pelas sugestões durante a qualificação.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, pelo exemplo de pessoa e profissional, pelo apoio, pela confiança em meu trabalho e pelas valiosas sugestões durante a qualificação.

Ao **Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar e Dra. Maria Okumura**, pelo profissionalismo e dedicação, cujos comentários, durante a qualificação, muito contribuíram para este trabalho.

À **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, por ter me aceito na pós-graduação, pela confiança em meu trabalho e pelo exemplo de grande profissional.

Às **Dras. Clarissa, Danielle e Luciana**, pela imensa colaboração na avaliação clínica dos pacientes recém-nascidos.

Ao **Dr Adolfo Wenjao Liao**, pela amizade, atenção e ensino durante todo o período.

À **Dra. Lilian Lopes**, pela orientação e realização da avaliação cardíaca fetal.

Aos amigos, **Dra. Estela Naomi, Dra. Tatiana Bernath, Dra. Tânia Regina Schupp, Dra. Fátima Aparecida Targino Saldanha, Dra. Verbenia Nunes Costa, Dr. Julio M Toyama, Dra. Aline G. Ricci**, pela amizade e incentivo.

A todos os **amigos pós-graduandos**, pela convivência prazerosa, pelo coleguismo, pela contribuição para a realização deste trabalho.

Aos **médicos assistentes** da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da USP, pela simpatia e colaboração.

Aos **funcionários** da Clínica Obstétrica de Medicina da USP, pela ajuda nas mais diferentes situações.

Sumário

Lista de siglas e abreviaturas	
Lista de Figuras	
Lista de Gráficos	
Lista de Quadros	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
2 PROPOSIÇÃO	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Ventriculomegalia cerebral	9
3.1.1 Histórico	9
3.1.2 Incidência	10
3.1.3 Circulação do fluido cefalorraquidiano	11
3.1.4 Etiologia	12
3.2 Ventriculomegalia e cromossomopatias	15
3.3 Diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal	17
3.4 Ultra-sonografia fetal e evolução neurológica pós-natal	20
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
4.1 Casuística	25
4.2 Seleção de pacientes	25
4.2.1 Critérios de inclusão	25
4.2.2 Critérios de exclusão	26
4.3 Termo de consentimento	26
4.4 Variáveis analisadas e conceitos	27
4.4.1 Variáveis maternas	27
4.4.1.1 Característica da população	27
4.4.2 Variáveis fetais	27
4.4.3 Variáveis do parto	28
4.4.4 Variáveis do recém-nascido	28
4.4.5 Variáveis pós-natal	29

4.5 Diagnóstico ultra-sonográfico fetal e acompanhamento	29
4.5.1 Avaliação morfológica fetal	29
4.5.2 Exame morfológico cardíaco especializado	30
4.5.3 Diagnóstico da ventriculomegalia fetal	30
4.5.4 Acompanhamento pré-natal	32
4.6 Avaliação neurológica	32
4.6.1 Avaliação clínica neurológica	32
4.7 Categorização dos grupos	33
4.8 Operacionalização da coleta de dados	34
4.8.1 Coleta e armazenamento de dados	34
4.9 Análise estatística	34
4.9.1 Análise descritiva	34
5 RESULTADOS	35
5.1 Resultados maternos	36
5.2 Resultados fetais	37
5.2.1 Diagnóstico inicial e evolução pré-natal	37
5.2.2 Medida do diâmetro biparietal e circunferência cefálica	39
5.2.3 Procedimento invasivo	40
5.3 Resultados do parto	40
5.4 Resultados do recém-nascido	41
5.5 Desenvolvimento neurológico pós-natal	42
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÕES	59
8 ANEXOS	61
9 REFERÊNCIAS	67

Listas

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DP	desvio padrão
DVP	derivação ventrículo peritoneal
FCR	fluido cefalorraquidiano
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
SNC	sistema nervoso central
VL	ventrículo (s) lateral (is)
VP	corno posterior do ventrículo lateral

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1- Corte ultra sonográfico transversal do pólo cefálico, evidenciando ventriculomegalia leve	31
Figura 2 - Corte ultra-sonográfico transversal do pólo cefálico, evidenciando ventriculomegalia grave ..	31
Figura 3 - Descrição da população estudada, conforme diagnóstico pré-natal em sua classificação e o desenvolvimento neurológico - HCFMUSP - São Paulo - 2003 a 2005	47

LISTA DE GRÁFICO

	página
Gráfico 1- Avaliação da circunferência cefálica pela ultrasonografia pré-natal, conforme a classificação da ventriculomegalia leve e grave	39

LISTA DE QUADROS

	página
Quadro 1- Revisão dos estudos publicados descrevendo a incidência de alteração de cariótipo fetal, em casos de ventriculomegalia cerebral leve isolada ou associada com outras malformações	16
Quadro 2 Revisão de uma série de publicações de diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia fetal leve isolada com avaliação neurológica pós-natal	23

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1- Distribuição dos casos de ventriculomegalia conforme sua classificação de gravidade no momento do diagnóstico ultra-sonográfico e sua evolução intra-útero - HCFMUSP - São Paulo 2003 a 2005	38
Tabela 2 Resultado da gestação dos casos de ventriculomegalia isolada - HCFMUSP - São Paulo 2003 a 2005	40
Tabela 3 - Média, desvio padrão, mediana do índice de Apgar no primeiro e quinto minuto, nos grupos de ventriculomegalia leve e grave – HCFMUSP - São Paulo- 2003 a 2005	41
Tabela 4 Descrição da medida do perímetro cefálico ao nascimento em relação aos percentis 10 e 95, nas crianças com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia leve e grave - HCFMUSP - São Paulo – 2003 a 2005	42
Tabela 5 Descrição dos três casos com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia leve, que tiveram alterações neurológicas no pós-natal - HCFMUSP São Paulo - 2003 a 2005	43
Tabela 6 Descrição dos treze casos com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia grave e as suas alterações neurológicas observadas na infância - HCFMUSP - São Paulo - 2003 a 2005	45
Tabela 7 Distribuição dos casos de acordo com desenvolvimento neurológico, nas crianças com diagnóstico ultra-sonográfico da ventriculomegalia leve e grave – HCFMUSP - São Paulo – 2003 a 2005	46

Resumo

Ramos CB. *Ventriculomegalia cerebral fetal isolada: correlação do diâmetro do átrio com o prognóstico pós-natal* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 75 p.

O objetivo deste estudo foi relacionar a gravidade da ventriculomegalia cerebral fetal isolada com o desenvolvimento neurológico pós-natal. Trinta e seis fetos com diagnóstico ultra-sonográfico de ventriculomegalia cerebral isolada foram acompanhados de forma prospectiva. Após o nascimento, foram avaliados quanto ao seu desenvolvimento neurológico na primeira infância. Os casos foram divididos em dois grupos de acordo com a medida do átrio ventricular: Ventriculomegalia leve (10 a 15 mm) e grave (maior que 15 mm) levando-se em consideração para análise estatística o último exame ultra-sonográfico antes do nascimento. A avaliação do desenvolvimento neurológico foi feita segundo o teste de Denver ao nascimento e entre 6 a 26 meses de vida. Foram formados dois grupos de ventriculomegalia, 18(50%) casos leve e 18(50%) grave. Pode-se observar que dos fetos com ventriculomegalia leve, 6/18(33%) regrediram, 11/18(61%) mantiveram-se estáveis e o 1/18(6%) caso teve progressão para ventriculomegalia grave. Dos casos de ventriculomegalia grave tiveram progressão em 9/18(50%). A avaliação do desenvolvimento neurológico foi normal em 77% dos casos com ventriculomegalia leve comparado com 31% para os graves. Houve diferença no desenvolvimento neurológico das crianças com ventriculomegalia leve e grave quando avaliadas no pós-natal ($p = 0,024$). A mortalidade perinatal também foi significativamente maior nos casos de ventriculomegalia grave (6/19) do que na ventriculomegalia leve (0/16). Desta forma, foi observado pior evolução neonatal nos casos de ventriculomegalia grave, quando comparados aos casos de ventriculomegalia leve.

Descritores: 1.VENTRÍCULOS CEREBRAIS/anormalidades
2.DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL 3.DESENVOLVIMENTO INFANTIL
4.MORTALIDADE INFANTIL

Summary

Ramos CB. *Isolated fetal cerebral ventriculomegaly: the diameter correlation of the atrium with postnatal prognosis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006. 75 p.

The objective of this study was to correlate the severity of the isolated fetal cerebral ventriculomegaly with the postnatal neurological development. Thirty-six fetuses with ultrasonographic cerebral ventriculomegaly diagnostic were attended. After delivery, they were evaluated about their neurological development at the first childhood. The cases were divided in two groups according to the ventricular atrium measurements: mild (10 to 15 mm) and severe (over 15 mm) ventriculomegaly. The last ultrasonography exam before birth was taken as a statistical analysis. The neurological development evaluation was made with Denver test at birth and during six to 26 life months. There were 18 (50%) mild and 18 (50%) severe cases. It was observed that among the fetuses with mild ventriculomegaly, six of 18 (33%) regressed, 11 of 18 (61%) were stable and one of 18 developed to severe ventriculomegaly. Among the severe cases just nine of 18 worsened. The neurological development evaluation was normal in 77% of mild ventriculomegaly cases compared to 31% severe ventriculomegaly cases. There was difference in the neurological development in children with mild or severe ventriculomegaly when they were evaluated at postnatal ($p=0.024$). The postnatal mortality also was significantly higher at the severe ventriculomegaly cases (6/19) than at the mild cases (0/16). We conclude that a real worst neonatal evaluation was observed at the severe ventriculomegaly cases when they were compared to the mild one.

Descriptors: 1.CEREBRAL VENTRICLES/abnormalities
2.PRENATAL DIAGNOSIS 3.CHILD DEVELOPMENT 4.INFANT MORTALY

1 Introdução

A ventriculomegalia define-se pelo excesso de líquido cefalorraquidiano nos ventrículos laterais. É uma das anomalias fetais mais freqüentemente diagnosticadas pelo ultra-sonografista durante o seguimento pré-natal.

A incidência observada é de 0,3 a 1,5 por 1.000 nascidos vivos (McIntosh et al., 1954; Achiron et al., 1993). Quando é unilateral a incidência é de 0,07% (Kinzler et al., 2001). Sua detecção, no período pré-natal, permite o aconselhamento familiar e o planejamento do parto, uma vez que a ventriculomegalia pode afetar significativamente o prognóstico fetal (Chervenak et al., 1984).

O diagnóstico da ventriculomegalia é facilmente efetuado por meio da ultra-sonografia, medindo-se o diâmetro atrial. Essa medida simples permite a identificação de formas leves da dilatação ventricular e é usada como método de diagnóstico para a ventriculomegalia (Filly, Goldstein, 1994).

Estudos de Cardoso et al. (1988b) e Farrell et al. (1994) que descreveram curvas de normalidade para o tamanho do ventrículo lateral cerebral observam que o diâmetro do átrio permanece constante do segundo trimestre ao termo. Ambos sugerem que a medida do diâmetro atrial maior que 10 mm é considerada anormal. Essa dilatação anormal dos ventrículos laterais

pode ser classificada em ventriculomegalia leve quando a medida do átrio ventricular está entre 10 e 15 mm (Goldestein et al., 1990) e ventriculomegalia grave ou hidrocefalia quando o átrio ventricular apresenta diâmetro maior que 15 mm (Romero et al., 1988).

Com a identificação de ventriculomegalia fetal, deve-se incentivar a procura cuidadosa de outras malformações do sistema nervoso central (SNC) ou extracranianas, cujas presenças associam-se a pior prognóstico. Entre as principais causas de outras malformações intracranianas associadas à ventriculomegalia fetal estão a malformação de Chiari II, malformação de Dandy-Walker e agenesia de corpo caloso (Goldentein et al., 1990). Das anormalidades do sistema nervoso central, a causa mais comum de ventriculomegalia é o defeito do fechamento do tubo neural com 51%, seguida de hidrocefalia sem espinha bífida, 26% (Scheltema et al., 2003).

D'Addario (2004) relata que, embora o diagnóstico de ventriculomegalia seja fácil, a identificação pré-natal da causa é uma tarefa mais difícil. Assim, a avaliação complementar em busca de outras malformações intra e extra cranianas, cromossomopatias e pesquisa de infecção materno-fetal constitui passo necessário para a investigação no período pré-natal.

A ventriculomegalia cerebral isolada é definida pela presença da dilatação dos ventrículos laterais sem outras malformações associadas e com cariótipo normal. Esse achado representa uma das entidades de difícil aconselhamento dos pais, pois pode significar uma variante fisiológica da normalidade (Signorelli et al., 2004) ou ser um grupo heterogêneo de

processos patológicos que incluem o aumento da pressão intraventricular, perda neuronal primária e anormalidades de desenvolvimento de cérebro (D'Addario, 2004).

Recentes estudos descrevem a relação do diagnóstico da ventriculomegalia e sua evolução no período intra-uterino, com o prognóstico neurológico pós-natal (Bloom et al., 1997; Pilu et al., 1999; Gaglioti et al., 2005).

Goldstein et al. (1990) relatam alta mortalidade perinatal no grupo de ventriculomegalia grave associado a outras malformações comparado com os casos leves isolados. Nos acompanhamentos observam que a taxa de pacientes com alteração do desenvolvimento neurológico com ventriculomegalia leve chega a 14%.

Filly et al. (1991) ressaltam que o seguimento ultra-sonográfico dos casos com diagnóstico de ventriculomegalia fetal possibilita identificar os que evoluem para a forma grave, os quais estão associados a um pior prognóstico fetal. O acompanhamento ultra-sonográfico também se demonstrou importante, uma vez que permite constatar que fetos com a normalização da medida do átrio não apresentam déficit neurológico, na maioria das vezes (Goldstein et al., 1990; Pilu et al., 1999).

Dessa forma, os estudos de revisão demonstram que, em geral, fetos com ventriculomegalia leve apresentam chances maiores de evolução neurológica normal, enquanto aqueles com ventriculomegalia grave são de maior risco de comprometimento neurológico (Wax et al., 2003).

No entanto, os estudos apresentam pequenas casuísticas de casos isolados e com cariótipo fetal normal, devido à opção de interrupção da gestação que é dada ao casal na maioria dos países desenvolvidos com serviços de medicina fetal (Pilu et al., 1999). O fator que influencia na decisão da interrupção da gestação é o comprometimento do SNC. Com isso, a incidência da interrupção precoce da gestação com diagnóstico pré-natal de malformações do sistema nervoso central chega a 46%-65% (Forrester, Merz, 2000; Scheltema et al., 2003).

Diante da pequena quantidade de estudos relativos ao tema e em virtude de em nosso país a interrupção da gestação não ser permitida por lei para os casos de ventriculomegalia, mesmo quando grave, acreditamos ser de importância fundamental conhecer a evolução natural da patologia e a evolução neurológica das crianças nascidas com diagnóstico de ventriculomegalia.

Tais informações seriam valiosas para um adequado esclarecimento dos pais quanto ao prognóstico da gestação em curso, contribuindo, talvez, para que algumas gestações não fossem desnecessariamente interrompidas.

2 Proposição

O presente estudo que acompanhou as gestações com diagnóstico de ventriculomegalia cerebral fetal isolada no pré-natal tem por objetivos:

I- Objetivo principal:

Relacionar a gravidade da ventriculomegalia cerebral fetal isolada com o desenvolvimento neurológico pós-natal

II- Objetivos Secundários:

- a. Descrever a evolução pré-natal do diâmetro atrial
- b. Descrever o resultado do cariótipo fetal
- c. Descrever a mortalidade peri-natal

3 Revisão da literatura

3.1 VENTRICULOMEGALIA CEREBRAL

3.1.1 Histórico

As alterações no sistema nervoso central (SNC) exercem um papel importante, por serem as mais freqüentes e que influenciam significativamente na via de parto e no prognóstico fetal (Goldestein et al., 1990; Pretorius et al., 1986).

Após a década de 70, a melhora da imagem e da resolução ultrasonográfica possibilitou amplos benefícios à obstetrícia, dentre os quais está a identificação de malformações no período pré-natal.

Das malformações do SNC, a anencefalia foi a primeira a ser diagnosticada pela ultra-sonografia antes da viabilidade (Campbell et al., 1972). Após esse relato, inúmeras investigações foram realizadas para a escolha de um melhor método de detecção de outras anomalias fetais.

Aguero e Zighelboim (1976), investigando as anormalidades fetais como as do sistema esquelético, SNC ou tecido mole, referem que essas patologias poderiam ser diagnosticadas por meio de outros métodos radiológicos. Com isso, sugerem que a radiografia fosse utilizada como

método de escolha, mas outras técnicas deveriam também ser investigadas para melhor esclarecimento.

Freeman et al. (1977) descrevem um dos primeiros diagnósticos ultrasonográficos de hidrocefalia fetal antes da viabilidade. Esse diagnóstico foi realizado observando a discrepância entre o tamanho da cabeça fetal e o tamanho uterino. Após esse evento, houve incentivo para melhor avaliação da anatomia estrutural do feto e principalmente do SNC, permitindo outros diagnósticos.

Após esses relatos, iniciam-se os estudos para se avaliar o diâmetro normal dos ventrículos laterais. Herwig e Fred, 1979, observam 178 fetos normais, medindo a relação do diâmetro do ventrículo lateral com o diâmetro biparietal e classificando, segundo a idade gestacional correspondente (11 semanas até o termo). Concluem que o corno anterior do ventrículo lateral em relação ao diâmetro bi parietal diminui de 0,48 com 13 semanas para 0,25 no termo. Assim, apresentam as medidas normais dos ventrículos, conforme a idade gestacional, sendo essas medidas consideradas importantes na observação da evolução do sistema ventricular intra-útero.

3.1.2 Incidência

A incidência da ventriculomegalia congênita é descrita entre 0,3 a 1,5 para 1.000 nascidos (Myriantopoulos et al., 1977; Ferry et al., 1976). Essas variações podem estar relacionadas a diferenças étnicas, genéticas e geográficas, além de diferenças metodológicas da população estudada,

inclusão ou não de natimortos e inclusão ou não de hidrocefalias secundárias ao defeito aberto do tubo neural.

No HC-FMUSP, na casuística de malformações fetais diagnosticadas no pré-natal, o SNC foi responsável por 41% do total, sendo as hidrocefalias responsáveis por 53% (Pedreira et al., 1997).

Em Campinas, Cavalcanti et al., 2003, referem incidência de hidrocefalia em 3,16 para 1.000 nascimentos. Essa incidência mostra uma tendência a aumento significativo por ser um centro de referência.

3.1.3 Circulação do fluido cefalorraquidiano

A circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR) inicia-se com fluxo originário nos plexos coróides (produção) localizados no sistema ventricular, fluindo dos ventrículos laterais em direção ao terceiro ventrículo e, depois, ao quarto ventrículo. Nesse nível, o LCR passa pelo forame de Luschka e Magendie, para o espaço sub aracnóide, banhando as estruturas cerebrais. O fluido passa através das cisternas subaracnóides para as granulações de Pacchioni onde é absorvido e distribuído ao longo do seio sagital.

Nos anos sessenta, Welch e Friedman (1960) opinaram que as granulações de Pacchioni poderiam agir como válvulas na absorção do LCR. Recentemente, Greitz et al. (1997) observam que as absorções principais do LCR acontecem pelos vasos capilares de sangue e não as granulações de Pacchioni. Embora a compreensão de dinâmica do FCR ainda esteja

incompleta, a distinção parece importante para efetuar opções de tratamento dos hidrocéfalos.

3.1.4 Etiologia

A ventriculomegalia é um achado não comum. No entanto, constitui um importante indicador de outras patologias associadas ao sistema nervoso central e também dos outros órgãos e sistemas. Por essas razões, uma avaliação dos ventrículos cerebrais e sua mensuração tornam-se parte importante da rotina ultra-sonográfica pré-natal (Campbell, 1977; Chevernak et al., 1985).

Várias são as possibilidades etiológicas da ventriculomegalia, bem como sua associação com anormalidades cromossômicas, anomalias congênitas, infecções e síndromes gênicas que são fatores importantes a serem investigados.

D'Addario (2004) revisa os possíveis mecanismos que causam ventriculomegalia fetal, os quais foram divididos em grupos:

- * obstrução do líquido cefalorraquidiano
- * hipersecreção do líquido cefalorraquidiano
- * filtração defeituosa de líquido cefalorraquidiano
- * alteração do desenvolvimento da arquitetura intracranial.

Nos primeiros três casos, a dilatação do ventrículo lateral é uma consequência da pressão aumentada do líquido cefalorraquidiano (hidrocefalia hipertensiva). No último caso, a ventriculomegalia é consequente ao

desenvolvimento alterado da arquitetura cefálica sem aumento da pressão intracraniana: um exemplo típico dessa condição é a agenesia do corpo caloso em que a expansão posterior do ventrículo lateral deriva da ausência parcial ou total da estrutura. Mas, a maioria dos casos de hidrocefalia fetal pertence ao primeiro grupo, que tem como principal causa a estenose de aqueduto.

De acordo com o nível de obstrução, a hidrocefalia obstrutiva fetal pode ser dividida em:

- * não-comunicante ou hidrocefalia intraventricular, quando a obstrução fica situada dentro das cavidades ventricular (ex: estenose de aqueduto, malformação de Dandy-Walker e massas)
- * comunicante ou hidrocefalia extraventricular, quando a obstrução está no espaço araquinóide (ex: Malformação de Chiari, encefalocele, fibrose em casos de hemorragia, obliteração do espaço glioneuronal como na síndrome Walker-Warburg) (Milhorat, 1987).

A estenose de aqueduto é a causa mais comum de ventriculomegalia fetal, correspondendo a aproximadamente 33–43% de todos os casos. Pode ser causada por infecções (Toxoplasmose, Citomegalovírus), sangramento ou outras patologias que causam gliosis e obliteram o aqueduto.

Entre outras causas de ventriculomegalia fetal por estenose de aqueduto, podemos citar as alterações gênicas que podem afetar 5% de todos os casos, como a herança ligada ao X (risco de recorrência de 50% para os do sexo masculino). Mutações nesse gene são responsáveis por síndromes clinicamente diferentes; hidrocefalia ligada ao X, síndrome de MASA

(retardamento mental, afasia, andar arrastado, adução polegar) e algumas formas de agenesia do corpo caloso ligado ao X (Fransen et al., 1996).

A agenesia do corpo caloso parcial ou completa estão quase sempre associada à dilatação dos ventrículos laterais com gravidade variada, mas sem pressão intraventricular aumentada. A ventriculomegalia é a consequência de um desenvolvimento alterado da arquitetura intracranial (Gupta, Lilford, 1995). Na sua etiologia, os fatores genéticos são predominantes. Foram descritos mais de 90 síndromes genéticas que podem apresentar a agenesia parcial ou total do corpo caloso de corpo (Young, 1998) com apresentações clínicas de graus variáveis.

Grupa e Lilford (1995) e Vergani et al. (1994), acreditam que as alterações no desenvolvimento neurológico são de pequena prevalência na agenesia de corpo caloso. No acompanhamento de crianças com diagnóstico pré-natal de agenesia de corpo caloso isolado (sem outra malformação associada por meio da ultra-sonografia e cariótipo normal), observam o desenvolvimento normal em 87% .

As malformações associadas à hidrocefalia, tanto do SNC, quanto de outros aparelhos, ocorrem em 70% a 85% dos casos (Chevernak et al., 1984; Hudgins et al., 1988). Dentre elas, a mais freqüentemente encontrada é a espinha bífida, que ocorre em aproximadamente 29% dos casos de hidrocefalia (Chevernak et al., 1985; Scheltema et al., 2003).

O risco de seqüelas neurológicas na ventriculomegalia cerebral quando isolada, é menor na maioria dos casos. Porém, foi sugerido que essa minoria

distinta de casos pode ser um marcador de manifestação precoce de lesão cerebral de causas heterogêneas, enquanto um desenvolvimento cerebral primário anormal (ex: lisencefalia) e lesões destrutivas (ex. leucomalácia periventricular) derivados de hipóxia ou infecções (Pilu et al., 2000).

3.2 VENTRICULOMEGALIA E CROMOSSOMOPATIAS

Dentre os fatores indicadores do prognóstico dos fetos com ventriculomegalia cerebral, além da associação com outras anormalidades estruturais, a presença de cromossomopatias é fundamental.

Das alterações cromossômicas, a trissomia do 21 foi a mais encontrada segundo uma revisão realizada por Pilu et al., 1999, com 9/234 (4%) fetos com alterações cromossômicas. Algumas mulheres apresentam concomitantemente à ventriculomegalia leve, idade avançada (acima de 35 anos) ou outro marcador menor para trissomia. Mas estudos mostram que, na síndrome de Down, a dilatação ventricular é infrequente.

Nicolaides et al. (1990) observam 267 casos de ventriculomegalia isolada ou associada a outras malformações. Dos fetos com ventriculomegalia isolada, 3% apresentam alterações cromossômicas e, quando associadas a outras malformações, a incidência sobe para 36%. As trissomias mais associadas foram do 21 e 13.

Outros autores constataam dados semelhantes, sendo que, na ventriculomegalia isolada, a principal trissomia encontrada foi a do cromossomo 21. Tomlinson et al. (1997), em uma revisão de 46 casos de ventriculomegalia isolada, também observam a associação com aneuploidia. Dos fetos que realizaram o cariótipo, 3 (12%) tiveram alterações (47 XXY e dois com trissomia do 21).

Em uma revisão de seis estudos com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia leve isolada, pode-se observar alteração de cariótipo em 4,7% e para as associadas com outras malformações, 14,9% (**Quadro-1**).

Quadro 1 - Revisão dos estudos publicados descrevendo a incidência de alteração de cariótipo fetal, em casos de ventriculomegalia cerebral leve isolada ou associada com outras malformações

Autor	Átrio	Ventriculomegalia			
		Isolada		Associada a outras MF	
		Cariótipo anormal	%	Cariótipo anormal	%
Goldestein et al 1990	10-15mm	0/8	0	8/55	14,5
Nicolaides et al 1990	10-15mm	2/58	3	13/37	36
Bromley et al 1991	10-12mm	-	-	5/43	11,3
Tomlinson et al 1997	10-15mm	3/46	6,5	-	-
Vergani et al 1998	10-15mm	2/48	4,2	9/82	10,9
Pilu et al 1999	10-15mm	2/31	6,4	2/31	6,4
Total		9/191	4,7	37/248	14,9

3.3 DIAGNÓSTICO ULTRA-SONOGRÁFICO PRÉ-NATAL

Inicialmente, os critérios para a avaliação dos ventrículos cerebrais eram baseados na medida da distância entre o eco médio e a parede lateral de ambos os cornos anterior e posterior do cérebro, em comparação com a medida do maior diâmetro do hemisfério (Herwig et al., 1979). A relação do ventrículo lateral com o diâmetro biparietal regride com o evoluir da gestação de 0,48 com 13 semanas para 0,25 no termo. As medidas dos átrios tornaram-se importantes para a avaliação de possíveis anormalidades da dilatação ventricular intra-útero (Johnson et al., 1980).

Como os ventrículos, até o fim da primeira metade da gestação, ocupam fisiologicamente a maior parte do espaço no crânio, o diagnóstico da ventriculomegalia antes da 24^a semana deve ser encarado com extrema cautela. Assim, a relação entre a distância média do ventrículo lateral e o hemisfério cerebral é de 90% até a 15^a semana, caindo para 33% até a 25^a semana (Pretorius et al., 1986).

Essa relação ventrículo/hemisfério foi usada por muitos anos, pois a imagem disponível para avaliação freqüentemente continha somente o esboço do crânio, o cavum do septo pelúcido e as paredes laterais dos cornos anteriores e posteriores (Johnson et al., 1980). Com o aprimoramento da imagem ultra-sonográfica, torna-se possível visibilizar a parede interna dos ventrículos laterais e, então, avaliar o próprio ventrículo diretamente (Goldstein et al., 1988).

Os ventrículos laterais cerebrais apresentam uma arquitetura tridimensional complexa que sofre mudanças ao longo da gestação. Não é surpreendente que a avaliação ultra-sonográfica dessas estruturas se modifiquem ao longo da gestação. Cardoza et al. (1988a,b); Filly et al. (1994) demonstram que, após o segundo trimestre, o diâmetro atrial permanece inalterado durante toda a gestação.

Cardoza et al. (1988b), acompanhando retrospectivamente 100 fetos normais de 14 a 38 semanas gestacionais, observam os ventrículos laterais (VL) em um plano axial ao nível no tálamo. Os autores referem que a medida normal do átrio do VL permaneceu constante de $7,6 \pm 0,6$ mm (variação de 6,0–9,0 mm) e concluem que a medida maior que 10 mm representa o valor para definir a ventriculomegalia. Na avaliação da técnica intra-observador, observou uma precisão de 92% com um intervalo de confiança 0,5 mm e 100% para as medidas com intervalo de confiança até 1,0 mm em duas ocasiões separadas (Alagappan et al., 1994), demonstrando sua eficácia e alta reprodutibilidade.

Alternativamente, Cardoza et al. (1988a) sugerem a medida do corno posterior do ventrículo lateral entre o término do plexo coróide e parede do ventrículo lateral, encontrando-se dentro da normalidade até 3 mm. Mahony et al. (1988) referem que essa distância entre plexo coróide e a parede do ventrículo lateral entre 3-8 mm representam uma dilatação leve.

Em estudo prospectivo, Farrell et al. (1994) descrevem a avaliação ultra-sonográfica do ventrículo lateral de 662 fetos, ao longo da gestação (12 semanas ao termo). Observam a média do VL, o limite superior em 2,5 e 4

desvio-padrão (DP). A média da largura do VL foi de $5,4 \pm 1,2$ mm durante toda a gestação. Esses investigadores observam que a medida do diâmetro atrial até 25 semanas em mais 2,5 DP foi de 7,2 mm e 8,7 mm para mais 4 DP. Quando a idade gestacional era maior que 25 semanas, a média encontrada foi de 8,8 mm em mais 2,5 DP e 10,7 mm para mais 4 DP. Então, esse grupo apóia como o limite superior do VL em 10 mm, durante as gestações maiores de 25 semanas como proposto por Cardoza et al. (1988b).

Notou-se também que os ventrículos laterais apresentam algum grau de assimetria no cérebro fetal, sendo que os fetos masculinos apresentam as medidas ligeiramente maiores que os fetos femininos. Patel et al. (1995) avaliam 219 fetos saudáveis com idade gestacional média de 24 semanas. A medida do VL foi de $6,1 \pm 1,3$ mm, sendo que os 97 fetos masculinos com diâmetro do VL de $6,4 \pm 1,3$ mm e 122 fetos femininos tiveram o diâmetro do VL de $5,8 \pm 1,3$ mm ($p < 0,005$). Com isso, os autores recomendam também manter o limite superior dos VL em 10 mm, embora haja diferença entre os sexos.

Finalmente, Kramer et al. (1997) confirmam as diferenças entre os sexos, observando o diâmetro de VL de $7,1 \pm 1,3$ mm para os fetos masculinos, comparados com $7,0 \pm 1,3$ mm para os fetos femininos. Portanto, a maioria dos estudos define como ventriculomegalia o diâmetro do VL maior ou igual a 10 mm, como sugerido por Cardoza et al. (1988b). Essa medida é facilmente obtida e pode ser altamente reprodutível.

3.4 VENTRICULOMEGALIA FETAL E EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA PÓS-NATAL

Estudos com a finalidade de correlacionar o diagnóstico pré-natal e sua evolução intra-útero com o pós-natal e descrever a avaliação do desenvolvimento neurológico surgiram na década de 80. Grandes dificuldades foram encontradas pelas inúmeras interrupções gestacionais.

Inicialmente, Nyberg et al. (1987) avaliam as principais malformações do sistema nervoso central associados à hidrocefalia. Dos 61 fetos com hidrocefalia, foram observadas outras malformações intra ou extracraniana em 51 (84%) dos casos e somente 10 (16%) eram isoladas. Observam que a mortalidade foi de 100% para as malformações múltiplas (excluídas as interrupções) e de 37% quando apresentavam uma ou nenhuma malformação associada.

Vintzileos et al. (1987) acompanham 20 fetos com ventriculomegalia grave, seis (30%) casos isolados e quatorze (70%) associados a outras anomalias. Durante o acompanhamento pré-natal, quatro (20%) optaram pelo aborto eletivo, sete (35%) evoluíram com óbito neonatal. Da totalidade dos casos (20) acompanhados somente 9 (45%) sobreviveram. Desses, quatro (20%) apresentaram desenvolvimento neurológico normal, três (15%) com alteração leve, um (5%), alteração moderada e um (5%) grave durante avaliação entre 3 a 18 meses.

Goldstein et al. (1990) revisam 55 registros de fetos com diagnóstico de ventriculomegalia fetal, sendo treze (23,6%) deles isolados e o restante,

quarenta e dois (76,4%) com outras malformações associadas. A mortalidade foi de 83% entre fetos com outras malformações associadas e 38% (incluindo aqueles com abortamento eletivo $n=4$) para os fetos com ventriculomegalia isolada ($p < 0,005$). Das 15 crianças acompanhadas, 53% eram isoladas. Dessas, seis tinham o desenvolvimento normal, uma com alteração grave e uma criança com o acompanhamento descontinuado.

Bromley et al. (1991) acompanham, durante o diagnóstico ultrassonográfico, 44 fetos com ventriculomegalia leve (com diâmetro do átrio ventricular de 10-12 mm). O abortamento eletivo ocorreu em 8 fetos. Desses, 27 fetos apresentavam ventriculomegalia isolada, 21(78%) casos apresentaram desenvolvimento normal, 5 (19%) alterado e 1(3%) caso evoluiu para óbito (**Quadro-2**).

Vergani et al. (1998) avaliam, retrospectivamente, 82 casos de ventriculomegalia leve (diâmetro do átrio ventricular entre 10-15 mm). Do total, 48 (59%) eram isoladas e 34 (41%) associadas a outras malformações. A aneuploidia foi encontrada em 2 (4%) casos de ventriculomegalia isolada, sendo ambos a trissomia do 21 (**Quadro-1**). Na evolução das ventriculomegalias isoladas, os diâmetros dos átrios permaneceram estáveis em 28 (58%), regrediram em 16 (33%) e tiveram piora em 4 (8%) fetos. Todos os casos de ventriculomegalia isolada, com exceção daqueles com alteração do cariótipo, apresentam avaliação neurológica pós-natal normal.

Pilu et al. (1999) em um estudo retrospectivo de 31 fetos com diagnóstico de ventriculomegalia leve isolada, observam dois casos com alterações cromossômicas (trissomia dos 21 e 13) . No acompanhamento, um

feto apresentou alargamento da fossa posterior sendo firmado o diagnóstico pós-natal de malformação de Dandy-Walker variante. Outro desenvolveu hidrocefalia hipertensiva, sendo tratado com derivação ventriculoperitoneal. Os demais casos ($n=27$) apresentaram desenvolvimento normal.

Em uma revisão de nove trabalhos, com total de 234 casos de ventriculomegalia leve isolada, Pulu et al. (1999) relatam uma taxa de desenvolvimento neurológico alterado de 22,8%. As alterações cromossômicas, principalmente para a trissomia do 21 em 4% e as seqüelas neurológicas foram principalmente cognitivas e ou motoras para as ventriculomegalias estavam presentes em 11% .

Signorelli et al. (2004) seguem 60 fetos com diagnóstico de ventriculomegalia leve isolada com o corno occipital do ventrículo lateral de 10-12 mm. Dos fetos que apresentavam diagnóstico da dilatação ventricular, 18 (30%) casos tiveram regressão (e normalizaram em nove destes) e 42 (70%) estabilizaram. Todas as crianças analisadas ou obtidas informações do desenvolvimento neurológico foram completamente normal (**Quadro-2**). Dessa forma, os autores concluem que a medida do átrio ventricular em 10–12 mm tem baixo risco de alteração neurológica. Propõem assim que uma largura atrial entre 10–12 mm, na ausência de anomalias, pudesse ser considerada como uma variante do normal.

Recentemente, Gaglioti et al. (2005) avaliam 176 fetos afetados por graus diferentes de ventriculomegalia e sua evolução em um período de 10 anos. A população foi dividida em três grupos de acordo com largura ventricular: A (ventriculomegalia leve, 10 a 12 mm); B (moderado, 12,1 a 14,9

mm) e C (grave, ≥ 15 mm). O resultado do desenvolvimento neurológico foi normal em 93% de Grupo A, 75% de Grupo B e 62,5% de Grupo C (**Quadro-2**).

Quadro 2 - Revisão de uma série de publicações de diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia fetal leve isolada com avaliação neurológica pós-natal

Autores, ano	Casos	Átrio	Ventriculomegalia Isolada	Desenvolvimento alterado	
				N	%
Goldstein et al 1990	55	10-15mm	13(23,6%)	1	7,6%
Bromley et al 1991	44	10-12mm	27(61,3%)	5	19%
Bloom et al 1997	22	10-12mm	22(100%)	8	36,3%
Vergani et al 1998	82	10-15mm	48(59%)	4	8,3%
Pilu et al 1999	31	10-12mm	31(100%)	2	6,45%
Signorelli et al 2004	60	10-12mm	60(100%)	0	0%
Gaglioti et al 2005	176	10-15mm	54(30,7%)	5	10%

4 Casuística e Métodos

4.1 CASUÍSTICA

Estudo prospectivo, envolvendo fetos com diagnóstico ultra-sonográfico de ventriculomegalia cerebral isolada (sem outras malformações intra ou extracranianas). Foi realizado no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e, no período pós-natal, pelo setor de Neurologia Infantil do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2005.

4.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

4.2.1 Critério de inclusão

- Gestantes com diagnóstico ultra-sonográfico de ventriculomegalia isolada entre 20 a 34 semanas (sem outras malformações intra ou extracranianas) e acompanhadas, durante sua evolução pré-natal, no setor de Medicina Fetal do HC-FMUSP.
- Gestação única
- Feto vivo

4.2.2 Critérios de exclusão

- Crianças que não tiveram avaliação neurológica pós-natal efetuada na Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Aneuploidias (fetal ou pós-natal)
- Hidranencefalias
- Presença de etiologia infecciosa para a ventriculomegalia

4.3 TERMO DE CONSENTIMENTO

O projeto de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo Conselho do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisas (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os exames foram realizados após a orientação e anuência da paciente por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo-1**).

4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS E CONCEITOS

4.4.1 Variáveis maternas

4.4.1.1 Características da população:

- a. Idade: anos completos
- b. Cor: brancas ou não brancas
- c. História obstétrica
- d. Uso de medicamentos na gestação
- e. História prévia ou familiar de ventriculomegalia
- f. Sorologia materna para toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus

4.4.2 Variáveis fetais

Foram avaliadas as medidas do átrio ventricular no primeiro e último exame de ultra-sonografia. No entanto, para a comparação com o resultado neurológico pós-natal, apenas o último exame ultra-sonográfico fetal, realizado antes do nascimento, foi considerado. Para a realização dos exames ultra-sonográficos foram utilizados os aparelhos da marca Toshiba dos modelos Corevision e Ecocee, Japan. Foram utilizados transdutores transabdominais de 3.5 e 5 MHz.

Variáveis ultra-sonográficas fetais avaliadas:

- a. Idade gestacional: calculado em semanas completas
- b. Medida do átrio ventricular: expressa em milímetros
- c. Medida do diâmetro biparietal e da circunferência cefálica: expressa em milímetros
- d. Procedimento invasivo: oferecida a opção da realização cariótipo fetal, hemograma fetal e pesquisa de infecção para toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose fetal, por meio da coleta de sangue fetal (cordocentese).

4.4.3 Variáveis do parto

Em relação ao parto, foram analisados:

- a. Tipo de parto: normal, fórcepe ou cesárea
- b. Idade gestacional no nascimento

4.4.4 Variáveis do recém-nascido

- a. Peso ao nascer: expresso em gramas
- b. Sexo: Masculino e feminino
- c. Valores dos índices de Apgar: no primeiro e quinto minuto (Apgar, 1953)
- d. Perímetro cefálico: expresso em centímetros ao nascimento

4.4.5 Variáveis pós-natais

Foram analisadas as seguintes variáveis, durante a avaliação neurológica:

- a. Idade da criança: expressa em meses
- b. Desenvolvimento neurológico: normal, alteração leve ou grave (paralisia cerebral)
- c. Propedêutica complementar: exame de neuroimagem foi realizado para a confirmação do diagnóstico pré-natal, entre eles, ultra-sonografia transfontanelar, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, quando clinicamente indicadas.

4.5 DIAGNÓSTICO ULTRA-SONOGRÁFICO FETAL E ACOMPANHAMENTO

4.5.1 Avaliação morfológica fetal

Foram realizadas avaliações ultra-sonográficas completas da anatomia fetal, incluindo avaliação detalhada das estruturas cerebrais como cerebelo, cisterna magna, cavum do septo pelúcido, tálamos, ventrículo lateral e o parênquima cerebral.

O cálculo da idade gestacional foi baseado na data da última menstruação e no exame ultra-sonográfico do primeiro trimestre quando possível. Se a diferença entre a idade gestacional pela data da última menstruação e o exame do primeiro trimestre fosse maior que sete dias,

adotava-se a idade gestacional a ultra-sonográfica. Para as gestantes que não sabiam referir a data da última menstruação ou não tinham o exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre, a idade gestacional foi calculada pelo comprimento do fêmur.

4.5.2 Exame morfológico cardíaco especializado

O exame ecocardiográfico fetal foi realizado em todas as gestantes, logo após o diagnóstico no Setor de Ecocardiografia Fetal da Clínica Obstétrica - FMUSP.

4.5.3 Diagnóstico de ventriculomegalia fetal

Foram considerados como ventriculomegalia cerebral os ventrículos que apresentaram medidas do átrio ventricular com diâmetros iguais ou maiores a 10 milímetros, como sugerido por Cardoza et al. (1988b). Essa medida foi obtida em um corte transversal do pólo cefálico ao nível do tálamo. O “caliper” de medida foi posicionado na porção interna das paredes medial e lateral do ventrículo lateral perpendicular ao eixo longo, no término da porção posterior do plexo coróide (**figura-1 e 2**). Um corte sagital também foi realizado para a visibilização do corpo caloso e a artéria pericalosa. Caso necessário, foi realizada a ultra-sonografia transvaginal para melhor esclarecimento da imagem, como sugerido por Timor Tritsch e Monteagudo (1996).

A ventriculomegalia teve sua gravidade classificada em dois grupos:

- a) **leve** – quando a dilatação do ventrículo lateral esteve entre 10 e 15mm.
- b) **grave** – quando a dilatação do ventrículo lateral foi superior a 15mm.

Figura 1- Corte ultra-sonográfico transversal do pólo cefálico, evidenciando ventriculomegalia leve

Figura 2- Corte ultra-sonográfico transversal do pólo cefálico, evidenciando ventriculomegalia grave.

4.5.4 Acompanhamento pré-natal

No acompanhamento das gestantes cujos fetos apresentaram o diagnóstico de ventriculomegalia isolada foram realizados:

- a. Investigação de infecção materna (sorologias para toxoplasmose, rubéola e citomegalovirus)
- b. Consulta pré-natal mensal até 34 semanas, e semanais até o nascimento
- c. Exames ultra-sonográficos mensais até a 34^a semana de gestação, e quinzenais, até o nascimento, para observar a evolução das dimensões da ventriculomegalia
- d. Ecocardiografia fetal

4.6 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

4.6.1 Avaliação clínica neurológica

As crianças foram submetidas à avaliação do desenvolvimento neuromotor e perímetro cefálico pela equipe de Neurologia Infantil do HC-FMUSP.

Na avaliação desse desenvolvimento, foi utilizado o exame neurológico adequado à faixa etária correspondente, complementado pelo teste de Denver (idade de zero a seis anos). O teste baseia-se na observação direta do que a criança pode fazer e no relato dos pais (ou pessoa que lida habitualmente com a criança). O desenvolvimento leva em conta a temporalidade do aparecimento

e a presença de sinais neurológicos esperados na evolução natural da criança, sendo, portanto, exames evolutivos. O teste foi aplicado ao nascimento, a cada seis meses (12 a 36 meses), sempre pela mesma equipe de neurologistas.

4.7 CATEGORIZAÇÃO DOS GRUPOS

Segundo os resultados dos exames neurológicos, as crianças foram separadas em três grupos para análise:

1. **Desenvolvimento neurológico normal:** aquelas em que os achados neurológicos estão adequados para a idade em meses;
2. **Desenvolvimento neurológico com alterações leves:** na ausência de achados neurológicos esperados para idade gestacional durante o desenvolvimento da criança;
3. **Desenvolvimento neurológico com alterações graves:** aquelas que apresentaram desordens motoras caracterizadas por alterações no tônus, usualmente espacidade, movimentos involuntários, ataxia ou a combinação destes - Paralisia cerebral (Kenneth et al, 1998).

4.8 OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS

4.8.1 Coleta e armazenamento de dados

Os laudos dos exames ultra-sonográficos e cariótipo fetal foram entregues para a paciente e uma cópia foi arquivada em seu prontuário.

Os dados foram armazenados em planilha eletrônica Excel (Microsoft).

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.9.1 Análise descritiva

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada contendo média, desvio padrão, medianas, valores mínimos e máximos. As análises qualitativas foram apresentadas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Os grupos de fetos com ventriculomegalia foram inicialmente analisados descritivamente segundo o grau de gravidade da doença. Os grupos então classificados em grau leve ou grave, foram avaliados quanto ao desenvolvimento neuro-psicomotor (normal ou anormal) e as diferenças entre os grupos foram calculadas utilizando-se o teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney para comparação de variável de distribuição não paramétrica. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas, entre os dois grupos, quando os valores de p eram menores ou iguais a 0,05.

5 Resultados

Durante o período do estudo, foram examinados 198 fetos com ventriculomegalia cerebral. Destes, foram excluídos 154 casos por outras malformações associadas intra ou extracranianas, 2 casos por sorologia positiva para toxoplasmose e 6 casos de ventriculomegalia isolada por perda de acompanhamento pós-natal. Obtiveram todos os fatores para a inclusão no estudo 36 fetos com diagnóstico de ventriculomegalia isolada e acompanhados durante sua primeira infância.

5.1 RESULTADOS MATERNOS

a- Idade materna

A média da idade materna foi de 25 anos com desvio padrão de 7,7 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade materna e os grupos de ventriculomegalia leve e grave ($p=0,630$).

b- Cor da pele

Com relação à cor, 29 (29/36 - 80,6%) gestantes eram brancas e 7 (7/36- 19,4%) não brancas. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à cor da pele e os grupos de ventriculomegalia leve e grave ($p=1,0$).

c- História obstétrica

Vinte e duas gestantes eram primigestas, representando 61,1% do total.

d- Fatores associados

Duas gestantes que iniciaram o seguimento no decorrer da investigação, tiveram (2/38- 5,3%) sorologia positiva para toxoplasmose, sendo excluídas. Nenhuma das mães referia doença ou uso de medicamentos, durante a gestação, relacionados à possibilidade de efeitos teratogênicos para o feto.

Uma (1/36- 3%) gestante referia filho anterior com diagnóstico de hidrocefalia grave, que evoluiu com óbito aos 12 meses de vida.

5.2 RESULTADOS FETAIS

A idade gestacional média do diagnóstico da ventriculomegalia fetal isolada foi de 28 semanas com desvio padrão de 4,1 semanas (mínima de 17 e máxima de 34 semanas). Com relação à idade gestacional no diagnóstico, os grupos classificados em ventriculomegalia leve ou grave não diferem estatisticamente.

5.2.1 Diagnóstico inicial e evolução pré-natal

Dos 36 fetos incluídos no estudo, foram classificados como ventriculomegalia leve, 18 (50%) e grave, 18 (50%).

Dos fetos com ventriculomegalia leve, podemos observar que 6/18 (33,3%) regrediram tornando-se normal, 11/18 (61,1%) mantiveram-se estável e o 1/18 (5,6%) caso teve progressão para ventriculomegalia grave. Dos casos de ventriculomegalia grave, 9/18 (50%) tiveram um aumento progressivo do átrio com macrocrania e o restante manteve-se com valores semelhantes ao diagnóstico inicial. A **tabela-1** mostra a evolução dos casos conforme sua classificação de gravidade da ventriculomegalia no momento do diagnóstico e sua evolução durante o seguimento pré-natal.

As médias dos valores do átrio, nos casos de ventriculomegalia leve, foram de 13 mm com desvio padrão de 1,63 mm. As medidas dos átrios classificados como grave tiveram média de 26,1 mm com desvio padrão de 8,25 mm. Observamos que os grupos diferem estatisticamente em relação ao diâmetro do ventrículo posterior ($p < 0,001$).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de ventriculomegalia conforme sua classificação de gravidade no momento do diagnóstico ultrasonográfico e sua evolução intra-útero-HCFMUSP- São Paulo 2003 a 2005

Ventriculomegalia	N	Resolução	Estável	Piora
Leve	18	6(33,3%)	11(61,1%)	1(5,6%)
Grave	18	-	9(50%)	9(50%)

5.2.2 Medida do diâmetro biparietal e circunferência cefálica

Em relação aos parâmetros biométricos do último exame ultrassonográfico, o diâmetro biparietal e a circunferência cefálica, na grande maioria 26 (72%), estavam dentro da normalidade, 9 (25%) acima do 95º percentil e 1 (3%) abaixo do 10º percentil (**Gráfico-1**). Com isso, podemos observar que os grupos diferem estatisticamente em relação à gravidade da ventriculomegalia ($p < 0,001$).

Gráfico 1- Avaliação da circunferência cefálica pela ultra-sonografia pré-natal, conforme a classificação da ventriculomegalia em leve e grave

5.2.3. Procedimento invasivo

A cariotipagem fetal foi proposta a todas as gestantes em acompanhamento. Optaram por suas realizações 14 (39%) gestantes. Treze casos foram normais e em um caso houve o diagnóstico de translocação 46XX, 9pH o qual não se associa a comprometimento fenotípico.

5.3 RESULTADOS DO PARTO

A idade gestacional média no parto foi de 36 semanas com desvio padrão de 3,1. Não houve diferença em relação à idade gestacional no nascimento com os grupos de ventriculomegalia leve e grave ($p=0,970$) e alterações neurológicas normal e alterada ($p=0,097$).

Das 36 gestações acompanhadas, 11 (30%) evoluíram para parto vaginal, 24 (67%) cesárea e 1 (3%) abortamento (**Tabela-2**). As indicações principais para a cesária foram, principalmente, iteratividade e desproporção céfalo-pélvica.

Tabela 2- Resultado da gestação dos casos de ventriculomegalia fetal isolada-HCFMUSP - São Paulo 2003 a 2005

Resultado obstétrico	n=36
Parto normal	11
Parto cesária	24
Abortamento espontâneo	1

5.4 RESULTADOS DO RECÉM-NASCIDO

O peso médio ao nascimento foi de 2975 gramas com desvio padrão de 568 gramas. Não houve diferença estatística significativa ($p=0,677$) entre os recém-nascidos que tiveram evoluções normais e alteradas.

O número de recém-nascidos do sexo masculino (19/36- 53%) foi maior que o feminino (17/36- 47%).

Com relação ao índice de Apgar, houve diferença estatística em relação aos grupos de gravidade da ventriculomegalia no primeiro e quinto minuto (**Tabela 3**).

Tabela 3- Média, desvio padrão, mediana do índice de Apgar no primeiro e quinto minuto, nos grupos de ventriculomegalia leve e grave-HCFMUSP - São Paulo- 2003 a 2005

Índice de Apgar	Ventriculomegalia			
	Leve		Grave	
	*1º	**5º	*1º	**5º
Média	8	9	6	8
Desvio padrão	1,5	1,9	1,9	1,4
Mediana	9	9,5	6	9
Número de casos	16	16	19	19

* $p= 0,047$ (teste de Mann-Whitney)

** $p=0,0057$ (teste de Mann-Whitney)

O perímetro cefálico no nascimento encontrou-se dentro da normalidade, em todos os casos com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia leve. Para os casos com ventriculomegalia grave, foi observado o perímetro cefálico acima no 95º percentil em 9/19 (47%) casos (**Tabela 4**), apresentando assim associação entre a classificação da ventriculomegalia e o perímetro cefálico ($p=0,001$).

Tabela 4- Descrição da medida do perímetro cefálico ao nascimento em relação ao percentis 10 e 95, nas crianças com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia leve e grave-HCFMUSP- São Paulo- 2003 a 2005

Ventriculomegalia	Perímetro cefálico		
	Normal	Acima 95º	Abaixo 10º
Leve	16	-	-
Grave	10	9	-
Total	26	9	-

$p=0,001$ (teste de Fisher)

5.5 DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO PÓS-NATAL

A avaliação neurológica evolutiva ocorreu em pelo menos duas ocasiões com intervalo de 3 a 6 meses cada, sendo realizada pela mesma equipe. A idade média da última avaliação foi de 13,91 meses, desvio padrão de 9,51.

Dos 16 pacientes acompanhados no pré-natal com diagnóstico de ventriculomegalia leve, podemos observar que, durante a avaliação neurológica, 13 (81,3%) crianças tiveram avaliação normal para a idade cronológica e somente 3 (18,7%) apresentaram alterações leves. A **tabela 5** mostra a evolução dos casos da ventriculomegalia leve, durante o acompanhamento ultra-sonográfico pré-natal, que apresentaram alterações neurológicas.

Tabela 5 - Descrição dos três casos com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia leve, que tiveram alteração neurológica no pós-natal- HCFMUSP- São Paulo- 2003 a 2005

Caso	IG do último exame	Último exame-VP	Idade da avaliação	Alteração neurológica
5	38 sem	15 mm	21 m	Déficit motor discreto à esquerda
8	37 sem	14 mm	12 m	Discreta hipotonia muscular senta com apoio.
10	37 sem	14 mm	26 m	Atividade motora normal, com déficit de linguagem.

IG= idade gestacional, VP= Ventrículo posterior, sem= semanas, m= meses completos.

A propedêutica complementar foi realizada em todas as crianças com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia. Das ventriculomegalias leves, confirmaram o diagnóstico 10/16 casos e 6 dentro da normalidade.

Dos casos com o diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia grave (n=19), o desenvolvimento neurológico alterado foi observado em treze pacientes, sendo quatro (21%) com alterações leves, três (16%) com alterações

graves e seis(31,5%) com alterações graves e evoluíram com óbito, em seu primeiro ano de vida (**Tabela-6**).

Podemos observar que seis (31,5%) pacientes apresentaram desenvolvimento neurológico normal até o momento, com ventriculomegalia grave. Desses, dois casos realizaram derivação ventrículo-peritoneal com 11 e 14 meses e o restante optou pelo acompanhamento clínico.

Dos pacientes com alterações leves, nenhum teve necessidade de intervenção cirúrgica até o momento. Das alterações graves (n=9), cinco pacientes evoluíram para derivação ventrículo peritoneal.

Tabela 6- Descrição dos treze casos com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia grave e as alterações neurológicas observadas na infância- HCFMUSP- São Paulo- 2003-2005

Caso	IG do último exame	VP do último exame	Idade da avaliação	Alteração Neurológica (Gravidade)	Alteração neurológica
1	37 sem	20 mm	12 m	Leve	Hipotonia muscular leve
2	37 sem	20 mm	12 m	Leve	Hipotonia muscular leve
3	39 sem	32 mm	26 m	Leve	Hipotonia muscular, deambulação com apoio
4	37 sem	30 mm	6 m	Leve	Hipotonia muscular
5	32 sem	26 mm	24m	Grave	DVP com 8 meses. Hipotonia muscular grave
6	38 sem	29 mm	14m	Grave	DVP com 4 dias de vida. Hipotonia muscular grave, adução do polegar
7	26 sem	30 mm	6m	Grave	Hipotonia muscular grave
8	36 sem	43 mm	2m	Grave/Óbito	Óbito com 5 meses
9	35 sem	40 mm	1m	Grave/Óbito	Óbito com 6 meses. DVP com 2 meses
10	35 sem	53 mm	1 d	Grave/Óbito	Óbito com 24 horas de vida
11	36 sem	49 mm	3m	Grave/Óbito	Óbito com 3 meses
12	37 sem	48 mm	12 m	Grave/Óbito	Óbito com 12 meses. DVP com 3 meses
13	37 sem	45 mm	6 m	Grave/Óbito	Óbito com 2 meses. DVP com 7 dias de vida

VP= Ventrículo posterior, DVP= derivação ventriculoperitoneal, m= meses completos, sem= semanas, d= dia

Comparando a classificação da ventriculomegalia em leve e grave, durante a ultra-sonografia fetal, com a avaliação neurológica pós-natal, observou-se que houve uma diferença estatística significativa ($p=0,024$) entre

o grupo de pacientes em evolução neurológica normal, alterações leve ou grave, em relação com a classificação da ventriculomegalia identificada à ultra-sonografia pré-natal. (**Tabela-7**)

Tabela 7 - Distribuição dos casos de acordo com desenvolvimento neurológico, nas crianças com diagnóstico ultra-sonográfico de ventriculomegalia leve e grave–HCFMUSP- São Paulo– 2003 a 2005

Ventriculomegalia	Desenvolvimento neurológico				Total nº(%)
	Normal nº(%)	Leve nº(%)	Grave nº(%)	Óbito nº(%)	
Leve	13(77%)	3(17%)	—	—	16
Grave	6(31%)	4(21%)	3(16%)	6(32%)	19
Total	19	7	3	6	35

p=0,024 (teste exato de Fisher)

A **figura 3** mostra do diagnóstico pré-natal ao acompanhamento e a evolução perinatal dos casos de ventriculomegalia isolado.

Figura 3- Descrição da população estudada conforme diagnóstico pré-natal em sua classificação e o desenvolvimento neurológico- HCFMUSP - São Paulo-2003-2005

Em anexo, seguem duas tabelas de toda a população estudada do início do diagnóstico até a última avaliação neurológica realizada.

6 Discussão

A ventriculomegalia isolada é uma malformação congênita do sistema nervoso central detectável por meio da ultra-sonografia obstétrica. Por ser uma alteração que interfere no prognóstico fetal e na conduta obstétrica, o diagnóstico cada vez mais precoce possibilita, em alguns países, a interrupção das gestações, não permitindo o reconhecimento real das seqüelas neurológicas.

Em nosso meio, a impossibilidade da interrupção da gestação, em casos de malformações compatíveis com a vida, motivou a realização deste estudo. Assim, os fetos com o diagnóstico de ventriculomegalia isolada foram acompanhados e procurou-se demonstrar a correlação do diâmetro do átrio e sua evolução, no decorrer da gestação, com os resultados pós-natais.

Os danos neurológicos causados pela ventriculomegalia dependem principalmente da etiologia primária e, conseqüentemente, da lesão provocada no tecido nervoso envolvido. Ao mesmo tempo em que encontramos pacientes gravemente comprometidos, também observamos crianças até o momento normais, mas ainda assim, necessitando ser acompanhadas. Diante dessa diversidade de achados clínicos, não podemos taxar todas as ventriculomegalias da mesma forma. O aconselhamento familiar necessita dos dados sem a

interferência dos abortamentos eletivos. A idéia é procurar informações e detalhes no acompanhamento pré-natal que possam contribuir para uma melhor definição do prognóstico neurológico pós-natal ainda durante a vida fetal.

O desenvolvimento deste estudo, com o objetivo de se abordar esses questionamentos e, juntamente com os achados da literatura, elucidar o prognóstico fetal, procurar descrever, assim, a história natural da ventriculomegalia.

Não observamos associação entre a idade e a paridade materna com a gravidade da ventriculomegalia. Segundo D'Addario (2004), a etiologia primária da ventriculomegalia pode ser o principal fator a degradar o prognóstico fetal.

A maioria dos autores consideram que mães de fetos com ventriculomegalia isolada não apresentam riscos detectáveis (Habib, 1981, Charlene et al., 1983; Mercier et al., 2001). No presente estudo, as gestantes não referiam quaisquer condições relacionadas a um aumento de risco para a ocorrência da ventriculomegalia.

Durante a investigação materno-fetal da etiologia na ventriculomegalia isolada, dois casos foram excluídos por sorologia positiva para toxoplasmose. Como a positividade de infecções interfere no acompanhamento pré-natal e neonatal, optou-se por excluir esses casos na avaliação. Beke et al., 1999, referem uma alta incidência de infecções congênitas em uma série de 30 neonatos com

ventriculomegalia. Desses, identificaram quatorze casos com infecção por citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola e infecções inespecíficas e com comprometimento neurológico importante, sendo assim de fundamental importância a investigação de infecções no período pré-natal.

Alguns autores sugerem a complementação do diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia por meio da ressonância magnética, para melhor elucidação da etiologia, principalmente a agenesia de corpo caloso. Valsky et al. (2004) acompanhando 36 fetos com diagnóstico ultra-sonográfico de ventriculomegalia isolada, complementado com a ressonância magnética, observam que, em três (8,3%) fetos, a ressonância magnética mostrou resultados adicionais, sendo entre as gestantes uma severamente obesa. Girard et al. (2003) recomendam a ressonância magnética no período pré-natal para maior esclarecimento diagnóstico de malformações do SNC, como a ventriculomegalia.

O diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal da ventriculomegalia é relativamente fácil, pois, na avaliação do crânio, pode-se observar o diâmetro ventricular. Porém, o reconhecimento da etiologia da dilatação ventricular pode representar um problema desafiador até mesmo para ultra-sonografistas experientes.

Como o diâmetro do átrio ventricular é variável durante a gestação e regride do primeiro trimestre ao termo, dificilmente se diagnostica a ventriculomegalia antes das 20 semanas gestacionais. Em nosso estudo, a idade gestacional média do diagnóstico foi de 28

semanas, sendo concordante com o de outros autores (Vintzileos et al., 1987; Chervenak et al., 1985). Não houve diferença estatística em relação à idade gestacional do diagnóstico e gravidade da ventriculomegalia.

O diagnóstico ultra-sonográfico da ventriculomegalia isolada foi de 36 fetos, entre leve e grave. Desses, 35 foram acompanhados até o termo e um apresentou abortamento espontâneo. Podemos observar que a evolução da ventriculomegalia no seguimento pré-natal está vinculada ao resultado pós-natal, pois o prognóstico fetal é melhor quando ela regride ou torna-se estável dependendo de sua gravidade (Ganglioti et al., 2005).

Dentre os 18 fetos com ventriculomegalia leve, 33% tiveram resolução espontânea, 61% mantiveram-se estáveis e 6% pioraram. Esses dados são semelhantes aos observados por Breeze et al. (2005), acompanhando 21 fetos com ventriculomegalia leve isolada. Desses 52% apresentaram resolução espontânea no pré-natal, 42% mantiveram a dilatação atrial e 4% tiveram progressão do diâmetro do átrio. A normalização do diâmetro do átrio ventricular tem sido freqüentemente documentada e a manutenção da estabilidade é um elemento favorável para o prognóstico fetal. Dos 18 fetos com ventriculomegalia grave, 50% mantiveram-se estáveis e 50%, piora do diâmetro do átrio.

Na avaliação dos parâmetros biométricos, foi observado que o diâmetro biparietal e a circunferência cefálica diferem estatisticamente em relação à gravidade da ventriculomegalia. As

ventriculomegalias leves apresentaram o diâmetro biparietal dentro da normalidade. No entanto, alguns casos com átrio maior que 15 mm (grave) apresentam o diâmetro biparietal dentro da normalidade, causando falso positivo. Isso também é constatado na avaliação da circunferência cefálica ao nascimento. Esse fato nos chama atenção para a importância da rotina ultra-sonográfica, durante o pré-natal, pois o diagnóstico dessas patologias poderia não ser visto no exame clínico, no berçário e, assim, o diagnóstico da alteração cerebral ser feito apenas tardiamente, quando presentes as alterações neurológicas.

Todos os 35 fetos de nosso estudo tiveram confirmados o diagnóstico pré-natal, após o nascimento, por avaliação ultra-sonográfica transfontanelar e/ou tomografia computadorizada.

No presente estudo, todas as pacientes que optaram pela realização do cariótipo (n=14), eram cromossomicamente normais e, no pós-natal, aquelas que não realizaram o cariótipo eram fenotipicamente normais. Isso pode ser explicado pelo número de casos acompanhados e também pelo fato que as pacientes não apresentarem outras associações de risco como idade materna avançada.

Vergani et al. (1998) e Pilu et al. (1999) observam a associação de cromossomopatias e a ventriculomegalia leve isolada em 4% dos casos, sendo a principal trissomia do 21. Os casos alterados podem ser associados com a idade materna avançada (38-40 anos) e os demais, com outros marcadores positivos para trissomia (rastreamento

bioquímico positivo ou outros marcadores ultra-sonográficos).

Pelo aparecimento de trissomia, principalmente do 21, definiu-se a importância do cariótipo fetal para todas as mulheres com o diagnóstico pré-natal da ventriculomegalia cerebral isolada.

O hemograma fetal também se encontrou dentro da normalidade, sendo de grande importância na exclusão de trombocitopenia e infecções como causa da ventriculomegalia.

A idade gestacional por ocasião do parto e o peso ao nascimento foram semelhantes entre os grupos de pacientes que tiveram desenvolvimento neurológico normal e alterado.

A resolução do parto, em 67% (24/36) foi por cesariana e 30% (11/36) evoluíram para um parto vaginal. Wyldes e Watkinson (2004) relatam que quando a circunferência cefálica for 400 mm maior o parto vaginal é pouco provável, mas dentro da normalidade, um parto vaginal não sofre interferência, mesmo com o diâmetro do átrio aumentado, não agravando o comprometimento cerebral. Em nossos casos, observamos 25% com a medida de circunferência cefálica acima do 95º percentil, o que pode contribuir para a elevada taxa de cesárias. Também temos como conduta a indicação de parto via abdominal, apenas para os casos com a medida do diâmetro biparietal acima de 100 mm.

Os fetos do sexo masculino eram ligeiramente maior que os femininos. Patel et al., 1994, e Manhony et al., 1988, notaram também

a preponderância de fetos masculinos com ventriculomegalia, fetos esses que terão chance maior de alterações neurológicas quando bilateral. Isso não é observado na ventriculomegalia unilateral, pois aparece predominantemente em fetos femininos (Dufee et al., 2001).

No presente estudo, inicialmente, foi recrutado os casos de ventriculomegalia isolada e excluídos os casos de infecções, sendo então seguidos até o período próximo ao parto. Utilizamos os dados da última ultra-sonografia realizada antes do nascimento, em relação ao desenvolvimento neurológico pós-natal. O principal motivo para essa escolha foi a possibilidade de comparação real entre o período pré-natal e pós-natal.

Clinicamente, utilizamos a medida do diâmetro do átrio ventricular indicando a normalidade quando <10 mm, como sugerido por Cardoza et al. (1988). A ventriculomegalia leve é usualmente definida com o diâmetro do átrio entre 10-15 mm entre 15 a 40 semanas (Goldentein et al., 1990; Achiron et al., 1993; Vergani et al., 1998) e grave átrio >15 mm (Filly et al., 1991).

As idades gestacionais, por ocasião do diagnóstico e da última ultra-sonografia, antes do nascimento, não apresentaram diferenças entre os grupos conforme a gravidade da ventriculomegalia.

O exame neurológico realizado foi baseado no teste de Denver, nas crianças de seis a vinte e nove meses, agrupando-as conforme o resultado entre exame normal, alterações leve e grave. Todas as

crianças que tiveram a avaliação inicial dentro da normalidade mantiveram-se normais até o momento.

Após o exame neurológico das crianças com diagnóstico de ventriculomegalia leve, treze (13/16 - 81%) apresentaram desenvolvimento normal e três (3/16 - 19%) alterações neurológicas leves (principalmente comprometimento motor), sendo a idade da última avaliação entre seis e 29 meses. Os resultados se assemelham aos de Bromley et al. (1991), que, acompanhando 27 fetos com ventriculomegalia leve isolada, por meio de entrevistas com parentes próximos, encontraram alterações neurológicas em 19% das crianças. Outros estudos semelhantes mostram o desenvolvimento neurológico alterado em uma população menor, variando entre 6,3 a 10% (Goldestein et al., 1990; Vergani et al., 1998, Pilu et al., 1999; Gaglioti et al., 2005). Essas variações podem ser explicadas, pois, interrupções de gestações são excluídas da casuística, não podendo demonstrar talvez o real comprometimento dessas crianças.

As crianças com persistem a ventriculomegalia e com o desenvolvimento normal necessitam de um seguimento mais prolongado até atingir a idade escolar e adulta, uma vez que alterações podem ser detectadas apenas quando as habilidades individuais são requeridas. Boog (2004) refere que pessoas com esquizofrenia apresentam imagem neurológica de ventriculomegalia, mas nenhuma associação clara foi encontrada até o momento entre ventriculomegalia fetal e esquizofrenia.

Das crianças com diagnóstico pré-natal de ventriculomegalia grave, seis (6/19 - 31%) apresentaram desenvolvimento normal, quatro (4/19 - 21%) tiveram alterações neurológicas leves e nove (9/19 - 48%) tiveram alterações neurológicas graves – paralisia cerebral. Das pacientes com alterações graves, 32% evoluíram para óbito, antes do primeiro ano de vida, sendo a história natural da ventriculomegalia grave de pior prognóstico. Yashon et al. (1965) descrevem os casos de hidrocefalia durante a infância e concluem que 50% das crianças chegam ao terceiro ano de vida e somente 20-23% atingem a idade adulta. Dos sobreviventes, somente 38% apresentam um desenvolvimento normal (Laurence, Coates, 1962).

Alguns estudos, usando métodos diferentes para a avaliação do desenvolvimento neurológico das crianças com diagnóstico de ventriculomegalia moderado isolado em útero foram encontrados. Esses acompanhamentos concluem que a maioria das crianças apresentam o desenvolvimento normal, mas não podemos esquecer que inúmeras interrupções foram realizadas, podendo aparecer uma maior incidência na história natural do achado.

O grau da ventriculomegalia e sua evolução influenciam o resultado do desenvolvimento neurológico. Quando o diâmetro do átrio ventricular encontra-se entre 10 – 15 mm, o resultado é mais favorável com alterações neurológicas leves em 19%, as com diâmetro que excede 15 mm apresentam resultado pior, com 68% de alterações (incluindo os casos que evoluíram para óbito).

Durante o seguimento pré-natal dos fetos com ventriculomegalia, a resolução intra-útero ou dilatação de ventricular estável sugerem resultados do desenvolvimento neurológico mais favoráveis. No entanto, devemos estar atentos à dificuldade de assegurar a ausência de outras malformações ou condições associadas que possam interferir no desenvolvimento da criança mesmo quando utilizada toda a propedêutica fetal disponível no momento. Quando se observar a progressão da ventriculomegalia, as interconsultas com o neurologista pediatra ou neurocirurgião podem ajudar a preparar os pais para um pior prognóstico e a possibilidade de intervenções pós-natais.

A longo prazo, é necessário continuar as avaliações, pois as crianças consideradas normais ou com alterações leves podem evoluir com alterações transitórias ou disfunções que se manifestarão na idade escolar, como distúrbio de aprendizagem ou de comportamento, ou por transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Finalmente, é de grande importância que os pais sejam aconselhados por equipes multidisciplinares, envolvendo obstetra, geneticista, neurologista, pediatra, psicólogos e neurocirurgiões.

7 Conclusões

O presente estudo permite as seguintes conclusões:

1. O desenvolvimento neurológico foi pior no grupo de ventriculomegalia grave do que no leve. Foi observado que, para casos com ventriculomegalia leve 19% apresentaram alterações, contra 68% de alterações para os casos de ventriculomegalia grave.
2. Podemos observar que durante o seguimento pré-natal dos casos com ventriculomegalia leve 33% apresentaram normalização do diâmetro do átrio e 61% mantiveram-se estáveis. Os casos de ventriculomegalia grave 50% tiveram piora do diâmetro do átrio e os demais se mantiveram estáveis.
3. Não encontramos associação com ventriculomegalia e alteração cromossômica.
4. Não houve letalidade nos casos de ventriculomegalia leve e a taxa de letalidade foi de 31,5% no grupo de ventriculomegalia grave.

8 Anexos

ANEXO 1 -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE** .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO .....
BAIRRO: ..... CIDADE: ..... ESTADO: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD(.....).....
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL** .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO .....
BAIRRO: ..... CIDADE: ..... ESTADO: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD(.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**
VENTRICULOMEGALIA CEREBRAL FETAL ISOLADAS: ANÁLISE DOS FATORES
PROGNÓSTICO
- 2. PESQUISADOR:** Dr Mario Henrique B. Carvalho

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: CREMESP 62.218
CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente
UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Obstetrícia
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
sem risco	risco mínimo	☒	risco baixo	☐
risco médio	risco maior	☐		
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA:** 3 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO

1. Justificativa e objetivos da pesquisa. 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais. 3. Desconfortos e riscos esperados. 4. Benefícios que poderão ser obtidos. 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Como você já sabe seu filho apresenta uma alteração no cérebro que pode causar alterações no seu desenvolvimento. Gostaríamos de convidá-la a participar desta pesquisa onde vamos examinar as crianças que apresentaram, no exame ultra-som, este tipo de alteração no cérebro. Durante a gravidez, quando realizamos o exame de ultra-som podemos verificar se o acúmulo de líquido no cérebro do feto está aumentando ou não. Nesta pesquisa também acompanharemos seu bebê após o nascimento que será avaliado por um neurologista infantil a cada 3 meses até que ele complete 2 anos. Nesta avaliação estaremos observando se o desenvolvimento da criança está normal ou não, podendo também esclarecer suas dúvidas em cada consulta. Esperamos que com este estudo possamos esclarecer melhor o que acontece(u) com seu filho, e beneficiar outras mães no futuro.

Em qualquer momento, você pode ter acesso aos dados desta pesquisa e esclarecer quaisquer dúvidas que existirem. Você também pode retirar o seu consentimento de participação nesta pesquisa, sem que isto prejudique o seu atendimento neste hospital. Todos os seus dados serão guardados em segredo. Este estudo não envolve qualquer risco ou prejuízo à sua saúde ou de seu bebê.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. 2. Liberdade de retirar consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. 3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. 4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. 5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Para obter mais informações sobre o estudo ou em caso de dúvidas, entre em contacto com:

Pronto Socorro - Hospital das Clínicas FMUSP
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar s/n
São Paulo – SP CEP: 05403-000
Fone: 3069 6000
Dra Carla Bicudo Ramos Fone: 9614 2495

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, ... de ..... de 20.....

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador
Carla Bicudo Ramos
CRM 94 827
Matr. HC5008352

ANEXO 2 - DESCRIÇÃO DOS CASOS COM DIAGNÓSTICO DE VENTRICULOMEGALIA LEVE E SUA EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA. SÃO PAULO 2003-2005

IG do Diagnóstico	VP inicial	VP último exame	CC	Percentil	Idade da avaliação	Avaliação neurológica
29	15	14	328,3	nl	19m	nl
34	15	15	320,4	nl	14m	nl
33	16	15	349,7	nl	26m	nl
26	15	15	320,4	nl	21m	alt leve
33	21	15	340,9	nl	17m	nl
22	12	14	312,4	nl	12m	nl
28	13	15	303,2	nl	8m	alt leve
32	11	11	334,3	nl	7m	nl
26	11	14	327	nl	44m	alt leve
29	15	15	295,3	nl	24m	nl
17	12	11	227,8	pequeno	aborto	aborto
25	12	6,8	290,6	nl	8m	nl
26	12	10	326,4	nl	12m	nl
22	12,5	9,5	325,2	nl	29m	nl
25	13,5	9,4	333	nl	6m	nl
24	11	9,5	311	nl	6m	nl
21	11	8	320	nl	8m	nl

IG- Idade gestacional, VP- Ventrículo posterior, CC- Circunferência cefálica, nl-normal.

ANEXO 3- DESCRIÇÃO DOS CASOS COM DIAGNÓSTICO DE VENTRICULOMEGALIA GRAVE SUA EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA. SÃO PAULO 2003-2005

IG do DX	VP inicial	VP último exame	CC	Percentil	Idade da avaliação	Avaliação neurológica
32	19	20	295,3	nl	12m	alt leve
32	18	20	338,3	nl	16m	nl
25	14	20	327	nl	12m	nl
27	27	20	329,9	nl	12m	alt leve
33	18	20	324,4	nl	14m	nl
32	24	23	122	nl	26m	nl
33	31	32	312,6	nl	26m	alt leve
32	30	30	275	nl	6m	Grave
32	30	42	399	95	13m	nl
29	29,1	30	110	95	14m	nl
30	20	26	328,3	nl	28m	Grave
22	19	29	260	95	16m	Grave
28	31	43	383	95	Óbito- 5m	Grave
28	40	40	375,4	95	Óbito- 6m	Grave
26	25	53	430	95	Óbito-24h	Grave
29	47	49	466	95	Óbito- 3m	Grave
23	18	48	403,7	95	Óbito- 12m	Grave
25	16	45	416	95	Óbito- 2m	Grave
26	28	42	320	nl	6m	Alt leve

IG- Idade gestacional, VP- Ventrículo posterior, CC- Circunferência cefálica, nl -normal.

9 Referências

Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashiach S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: Is there a correlation with fetal trisomy? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3:89–92.

Aguero O, Zighelboim I. Diagnostic radiology of fetal abnormalities. *International J Gynaecol Obstet.* 1976;14(4):314-9.

Alagappan R, Browning PD, Laorr A, Mcgahan JP. Distal lateral ventricular atrium: Reevaluation of normal range. *Radiology* 1994; 193:405–408.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesthesiol.* 1953;32:260-7.

Beke A, Csabay L, Rigo J Jr, Harmath A, Papp Z. Follow-up studies of newborn babies with congenital ventriculomegaly. *J Perinat Med* 1999;27: 495.

Breeze AC, Dey PK, Lees CC, Hackett GA, Smith GC, Murdoch EM. Obstetric and neonatal outcomes in apparently isolated mild fetal ventriculomegaly. *J Perinat Med.* 2005;33:236-240.

Bloom SL, Bloom DD, DellaNebbia C, Martin LB, Lucas MJ, Twickler DM. The developmental outcome of children with antenatal mild isolated ventriculomegaly. *Obstet Gynecol.* 1997;90:93–97

Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114(2):130-6.

Bromley B, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Mild fetal lateral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164:863-7.

Campbell S. Early prenatal diagnosis of neural tube defects by ultrasound. *Clin Obstet Gynecol.* 1977;20:351.

Campbell S, Johnstone FD, Holt EM. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet.* 1972;2:1226.

Cardoza JD, Filly RA, Podrasky AE. The dangling choroid plexus: a sonographic observation of value in excluding ventriculomegaly. *AJR Am J Roentgenol.* 1988a;151:767-70.

Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA: Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology.* 1988b;169:711-4.

Cavalcanti DP, Salomão MA. Incidence of congenital hydrocephalus and the role of the prenatal diagnosis. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:135-40.

Charlene FA, Berkowitz RI, Romero R. The diagnosis of fetal hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147:703.

Chervenak FA, Berkowitz RL, Tortora M, Hobbins JC. The management of fetal hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:933-42.

Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Hobbins JC, McClure M, Scott D, Berkowitz RL. Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet*. 1984; 2(8396):179-81.

D'Addario V. The role of ultrasonography in recognizing the cause of fetal cerebral ventriculomegaly. *J Perinat Med*. 2004;32(1):5-12.

Durfee SM, Kim FM, Benson CB. Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of asymmetric hydrocephalus. *J Ultrasound Med*. 2001; 20:263-8.

Farrell TA, Hertzberg BS, Kliever MA, Harris L, Paine SS. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology*. 1994;193:409-11.

Ferry P.C, Pernoll M.L. Rational management of perinatal hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;126:151-2.

Filly RA, Goldstein RB. The fetal ventricular atrium: fourth down and 10 mm to go. *Radiology*. 1994;193:315-7.

Filly RA, Goldstein RB, Callen PW. Fetal ventricle: importance in routine obstetric sonography. *Radiology*. 1991;181:1-7.

Forrester MB, Merz RD. Prenatal diagnosis and elective termination of neural tube defects in Hawaii, 1986-1997. *Fetal Diagn Ther*. 2000;15:146-51.

Fransen E, L Vits, G Van Camp, PJ Willems: The clinical spectrum of mutations in L1, a neuronal cell adhesion molecule. *Am J Med Genet*. 1996;64: 73.

Freeman RK, McQuown DS, Secrist LJ, Larson EJ. The diagnosis of fetal hydrocephalus before viability. *Obstet Gynecol.* 1977;49:109-22.

Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombrò M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):372-7.

Girard N, Ozanne A, Chamoitre K. IRM et ventriculomalie in útero. *J Radiol.* 2003;84:1933

Goldstein RB, La Pidus AS, Filly RA, Cardoza J. Mild lateral cerebral ventricular dilatation *in utero*: clinical significance and prognosis. *Radiology.* 1990;176:237-42.

Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic development of the normal developmental anatomy of fetal cerebral ventricles: I. The frontal horns. *Obstet Gynecol.* 1988;72:588-92.

Greitz D, Greitz T, Hindmarsh T. A new view on the CSF-circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatr.* 1997;86:125-32.

Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn.* 1995;15:301-8.

Habib Z. Genetics and genetic counseling in neonatal hydrocephalus. *Obstet Gynecol Surv.* 1981;36:529.

Herwig D and Fred W. Ultrasonic Measurement of Fetal Ventricular System. *Radiology.* 1979;131:781-7.

Hudgins RJ, Edwards MS, Goldestein R, Callen PW, Harrison MR, Filly RA, Golbus MS. Natural history of fetal ventriculomegaly. *Pediatrics*. 1988;82:692-7.

Johnson ML, Dunne MG, Mack LA, Rashbaum CL. Evaluation of fetal intracranial anatomy by static and realtime ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1980;8:311-8.

Kenneth FS, Barry S. *Pediatric neurology*. 3º ed. St Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, New York: Mosby; 1999. Cap.4, p.312: Cerebral Palsy.

Kinzler WL, Smulian JC, McLean DA, Guzman ER, Vintzileos AM. Outcome of prenatally diagnosed mild unilateral cerebral ventriculomegaly. *J Ultrasound Med*. 2001;20:257-62.

Kramer RL, Yaron Y, Johnson MP, Evans MI, Treadwell MC, Wolfe HM. Difference in measurements of the atria of the lateral ventricle: Does gender matter? *Fetal Diagn Ther*. 1997;12:304-5.

Laurence KM, Coates S. The natural history of hydrocephalus. Detailed analysis of 182 unoperated cases. *Arch Dis Child*. 1962;37:345-62

Mahony BS, Nyberg DA, Hirsch JH, Petty CN, Hendricks SK, Mack LA. Mild idiopathic lateral cerebral ventricular dilatation in utero: Sonographic evaluation. *Radiology*. 1988;169:715-21.

Mercier A, Eurin D, Mercier PY, Verspyck E, Marpeau L, Marret S. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: a retrospective analysis of 26 cases. *Prenat Diagn*. 2001;21(7):589-95.

McIntosh R, Merritt KK, Richards MR. The incidence of congenital anomalies. A study of 5,964 pregnancies. *Pediatrics*. 1954;14:505-10.

Milhorat TH: Hydrocephaly. In: Myrianthopoulos NC (ed): *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 285.

Myrianthopoulos NC. Epidemiology of central nervous system malformations. In: *Handbook of clinical neurology*. Vinken PJ, Bruyn GW (editors). Amsterdam: Elsevier; 1977. p.139-71.

Nyberg AD, Mack LA, Hirsch J, Pagon RO, Shepard TH. Fetal hydrocephalus: sonographic detection and clinical significance of associated anomalies. *Radiology*. 1987;163:187-91.

Nicolaides KH, Berry S, Snijders RJM, Thorpe-Beeston JG, Gosden C. Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 1990;5:5-14

Patel MD, Goldstein RB, Tung S, Filly RA. Fetal cerebral ventricular atrium: Difference in size according to sex. *Radiology*. 1995;194:713-5.

Pedreira DAL, Brizot ML, Bunduki V, Zugaib M. Malformações congênitas: introdução, In:Zugaib M, Pereira DAL, Brizot ML, Bunduki V (ed). *Medicina Fetal*. 2a ed, São Paulo: Ateneu; 1997. p.175.

Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:320-6.

Pilu G, Perolo A, Falco P, Visentin A, Gabrielli S, Bovicelli L. Ultrasound of the fetal central nervous system. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000;12(20):93-103.

Pretorius DH, Droese JA, Manco-Johnson ML. Fetal lateral ventricular ratio determination during the second trimester. *J Ultrasound Med*. 1986;15(3):121-4.

Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC (eds). The central nervous system. In *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. East Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1988. p. 1-79.

Scheltema AV, Nagel HTC, Brouwer OF, Vandenbussche FPHA. Outcome of children with prenatally diagnosed central nervous system malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:41-7.

Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, Molin E, Cerri V, Groli C, Bianchi UA. Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:14-8.

Tomlinson MW, Treadwell MC, Bottoms SF. Isolated mild ventriculomegaly: associated karyotypic abnormalities and *in utero* observations. *J Matern Fetal Med*. 1997;6:241-4.

Timor Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:42-50.

Yashon D, Jane JA, Sugar O. The course of severe untreated infantile hydrocephalus. Prognostic significance of cerebral mantle. *J Neurosurg*. 1965;23:509-516.

Young ID: Genetics of neurodevelopmental abnormalities. In: Levene MI, RJ Lilford, MJ Bennet, F Punt: *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. London: Churchill Livingstone; 1998. p.1.

Valsky DV, Ben-Sira L, Porat S, Yanai N, Lewin A, Nadjari M, Gomori JM, Yagel S. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of isolated mild ventriculomegaly. *J Ultrasound Med*. 2004;23(4):519-23.

Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani S, Bertalero C, Cavallone M. Prognostic indicators in the prenatal diagnosis of agenesis of the corpus callosum. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:753-8.

Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Cavallone M, Ceruti P, Paterlini G, Ghidini A. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:218-22.

Vintzileos AM, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. Perinatal management and outcome of fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol*. 1987;69(1):5-11.

Wax JR, Bookman Laurel, Cartin A, Pinette MG, Blachstone J. Mild fetal cerebral ventriculomegaly: Diagnosis, Clinical Associations and Outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58:407-14.

Welch K, Friedman V. The cerebrospinal fluid valves. *Brain*. 1960;83:454-69.

Wyldes M, Watkinson M. Isolated mild fetal ventriculomegaly. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:9-13.