



## ARTIGO ORIGINAL

## *Incidência de hidrocefalia congênita e o papel do diagnóstico pré-natal*

*Incidence of congenital hydrocephalus and the role of the prenatal diagnosis*

Denise P. Cavalcanti<sup>1</sup>, Maria A. Salomão<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** analisar criticamente o aumento da incidência de hidrocefalia na Maternidade do CAISM – UNICAMP, identificando o(s) fator(es) que podem explicar esse aumento.

**Casuística e métodos:** estudou-se os portadores de hidrocefalia nascidos no CAISM, no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998, exceto as hidrocefalias secundárias a defeito de fechamento de tubo neural. Os dados foram coletados a partir dos arquivos do Programa de Genética Perinatal-CAISM, incluindo as fichas ECLAMC e as do Ambulatório de Genética Perinatal, além de prontuários médicos hospitalares dos recém-nascidos e/ou de suas mães. As hidrocefalias foram classificadas em quatro grupos clinicamente distintos. As incidências das hidrocefalias e suas tendências foram estudadas a partir do teste de tendência de Cochran-Armitage.

**Resultados:** foram registrados 111 recém-nascidos portadores de hidrocefalia (3,16/1.000 nascimentos). A incidência anual das hidrocefalias mostra uma tendência em aumento significativa ( $p=0,001$ ), que se acentuou após 1992. Dos 4 subgrupos de hidrocefalias (isoladas, associadas a infecção, associadas a síndromes dismórficas e associadas a defeitos múltiplos), apenas entre as isoladas foi observada tendência em aumento significativa ( $p=0,001$ ). A maioria, 85% (94/111), das hidrocefalias registradas no período tinha diagnóstico pré-natal, e dessas, em 66% identificou-se um encaminhamento para o CAISM devido a tal diagnóstico.

**Conclusões:** o presente estudo sugere fortemente que a tendência em aumento das hidrocefalias no CAISM está associada ao diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal e conseqüente encaminhamento preferencial desses casos para o CAISM, dada a sua condição de hospital de referência na região. Dentre os grupos clínicos de hidrocefalia, a tendência em aumento se verifica especialmente no grupo, etiologicamente heterogêneo, das hidrocefalias isoladas.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):135-40: hidrocefalia congênita, diagnóstico pré-natal, incidência, ultra-sonografia.*

### Abstract

**Objective:** to investigate the increasing incidence of hydrocephaly at the Hospital CAISM-UNICAMP and to identify its probable causes.

**Methods:** all children with hydrocephaly delivered at CAISM from September 1987 to December 1998 were studied. Those children presenting hydrocephaly due to neural tube defects were excluded. Data were collected from medical records of the Perinatal Genetics Sector (CAISM). Hydrocephaly incidence and statistical trend were analyzed using the Cochran-Armitage test.

**Results:** during the study, 111 infants with hydrocephaly (3.16/1,000 births) were identified. The annual incidence shows a significant increasing trend of hydrocephaly cases ( $p=0.001$ ). This phenomenon has been more evident since 1992. After classifying hydrocephaly in four subgroups (i.e., isolated hydrocephaly, hydrocephaly associated with congenital infection, syndromic hydrocephaly, and hydrocephaly associated with multiple defects), only isolated hydrocephaly cases show a significant increasing trend ( $p=0.001$ ). Ultrasonographic prenatal diagnosis was performed in most hydrocephaly cases (85%, 94/111). In this group, 66% of the cases were transferred to CAISM because of the diagnosis of hydrocephaly.

**Conclusion:** the present study strongly suggests that the increasing trend of hydrocephaly at CAISM might be related to the ultrasonography prenatal diagnosis. The subsequent referral of these cases to CAISM is due to the fact that this center is located in a Reference Hospital. Finally, among the hydrocephaly clinic groups, the increasing trend is specially observed in the etiological heterogeneous group of isolated hydrocephaly.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):135-40: congenital hydrocephaly, prenatal diagnosis, incidence, ultrasonography.*

### Introdução

O exame de ultra-sonografia (USG) tem permitido diagnósticos cada vez mais precoces dos defeitos congênitos (DC) durante a vida intra-uterina, e tem sido utilizado como o principal método diagnóstico para rastreamento

1. Doutora em Genética Médica. Professora Assistente do Departamento de Genética Médica – UNICAMP.

2. Mestra em Pediatria.

dos DC na população<sup>1</sup>. Como conseqüência, a maior utilização da USG pelos obstetras, tanto na rotina quanto em gestações de alto risco, tem aumentado a detecção de anomalias fetais, dentre elas a hidrocefalia, cujo diagnóstico tem sido cada vez mais precoce.

A hidrocefalia, no passado identificada por um perímetro cefálico ao nascimento acima de 2 desvios padrão da média, atualmente vem sendo definida como uma entidade clínica caracterizada por um distúrbio da circulação líquórica, que causa o acúmulo intraventricular do líquido cefalorraquidiano, resultando em dilatação ventricular progressiva<sup>2</sup>. A hidrocefalia geralmente acontece como conseqüência de uma obstrução à circulação líquórica, que pode ocorrer em vários locais, no forame de Monro, no aqueduto de Sylvius, no forame de Magendie, no forame de Luschka, ou no espaço subaracnoideo. Sua etiologia pode estar ligada a fatores de origem genética ou ambiental, ou ainda tratar-se de uma herança multifatorial. A herança autossômica recessiva tem sido proposta em vários casos de recorrência familiar<sup>3</sup>. A herança recessiva ligada ao X é conhecida associada à estenose do aqueduto de Sylvius<sup>4</sup>, e ocorre em cerca 2% das hidrocefalias congênitas<sup>5</sup>.

A hidrocefalia é dita congênita quando diagnosticada ao nascimento, ou logo após, ou, como vem acontecendo mais recentemente, durante o pré-natal.

A hidrocefalia tem sido uma das anomalias de mais fácil detecção durante o pré-natal, seu diagnóstico pode ser feito a partir do segundo trimestre de gestação, através de avaliações do tamanho ventricular, do tamanho do átrio ventricular e da sua relação com o plexo coróide<sup>6</sup>.

Do ponto de vista clínico-dismorfológico, a hidrocefalia pode ser dividida em isolada ou associada a outros defeitos congênitos (DC). As isoladas, em geral, podem ser decorrentes, ou estar associadas a malformações do SNC, ou a infecções congênitas, especialmente a toxoplasmose. Dentre as hidrocefalias associadas a outros defeitos congênitos, encontram-se os casos clínicos com malformações múltiplas e sem definição clínico-etiológica (polimalformados verdadeiros) e aqueles associados a síndromes dismórficas. Mais de 400 quadros sindrômicos, com os mais diversos tipos de etiologia, tem a hidrocefalia na sua constelação de achados clínicos<sup>7,8</sup>. Outro grupo que ainda se pode considerar é o das hidrocefalias secundárias aos defeitos de fechamento de tubo neural (DFTN), que geralmente é analisado separadamente, por pertencer a uma categoria de defeitos relativamente bem definidos.

A incidência das hidrocefalias varia de 0,3 a 1,0/1.000 nascimentos<sup>1,9,10-14</sup>. Essas variações podem estar relacionadas a diferenças étnicas e geográficas, além de diferenças metodológicas, como casuística de base hospitalar ou populacional, inclusão ou não de natimortos e inclusão ou não de hidrocefalias secundária ao DFTN.

De acordo com os dados apresentados nos últimos documentos finais do programa Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC),

do qual o do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), na UNICAMP, é integrante desde setembro/1987, vem sendo observado, nos últimos anos, um aumento de alguns defeitos congênitos maiores, dentre eles a hidrocefalia. Esse aumento tem ocorrido principalmente em hospitais universitários, como é o caso do CAISM, que é uma maternidade universitária, de nível terciário e, portanto, referência na região<sup>15,16</sup>.

Com o objetivo de identificar possíveis fatores relacionados ao aumento na incidência das hidrocefalias, em especial os relacionados ao diagnóstico pré-natal, tomou-se, para estudo, a população de recém-nascidos da Maternidade do CAISM, durante um período de 11 anos.

### Material e métodos

Os dados foram coletados a partir dos arquivos do Programa de Genética Perinatal no CAISM, revisando as fichas do ECLAMC, referentes à Maternidade do CAISM, e do Ambulatório de Genética Perinatal (AGP). Além desses, os prontuários hospitalares dos recém-nascidos e/ou das mães também foram revisados. O período estudado compreendeu setembro/1987 a dezembro/1998.

O ECLAMC é um programa de investigação clínica e epidemiológica, de base hospitalar, que notifica recém-nascidos portadores de defeitos congênitos, bem como controles pareados por sexo, todos oriundos de maternidades sul-americanas, desde junho de 1967. Estão registrados no programa todos os nascimentos, vivos, de qualquer peso, e mortos com 500g ou mais.

O grupo das hidrocefalias foi classificado clinicamente em 4 subgrupos: hidrocefalia isolada, hidrocefalia associada a infecções congênitas, hidrocefalia associada a síndromes dismórficas e hidrocefalia associada a outros defeitos congênitos, sem diagnóstico clínico-etiológico definido (polimalformados verdadeiros).

Analisaram-se as incidências das hidrocefalias e suas tendências no período, utilizando-se o teste de tendência de Cochran-Armitage. Analisou-se também o perímetro cefálico ao nascimento, com intuito de averiguar eventuais diferenças relacionadas ao diagnóstico pré-natal. Essa variável foi estudada separadamente: (1) no grupo dos recém-nascidos com hidrocefalia encaminhados com diagnóstico prévio dessa anomalia e naqueles recém-nascidos cujos encaminhamentos tiveram outros motivos que não a hidrocefalia, e (2) nos períodos de 1987 a 1991 e de 1992 a 1998. O corte do período se dá no momento em que o diagnóstico pré-natal por ultra-sonografia se intensifica e o Serviço de Medicina Fetal começa a ser esboçado no CAISM. Para a comparação das médias de posição e dispersão do perímetro cefálico foi usado o teste de Mann-Witney, e para a distribuição do percentil do perímetro cefálico, o teste exato de Fisher.

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

**Resultados**

No período estudado (setembro/1987 a dezembro/1998), observou-se um total de 35.112 nascimentos, dos quais, 2.015 apresentaram um ou mais defeitos congênitos (DC), e desses, 111 apresentaram hidrocefalia; portanto, a incidência de DC no CAISM foi de 5,74%, e a de hidrocefalia foi de 3,16/1.000 nascimentos.

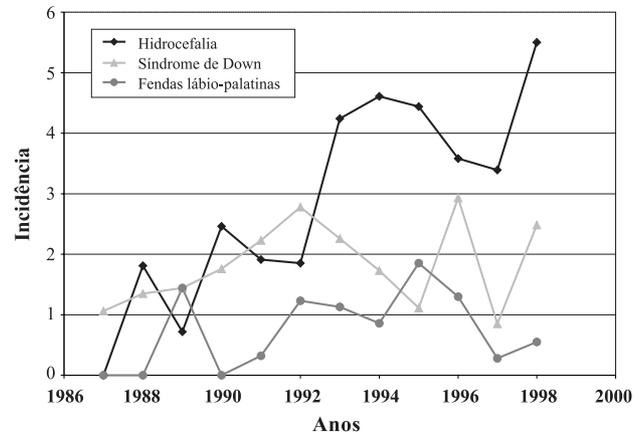
Os 111 casos de hidrocefalia foram assim classificados: 38 casos de hidrocefalia isolada, 23 casos de hidrocefalia associada à infecção congênita, 16 casos associados a síndromes dismórficas e 34 casos de polimalformados. Além desses, 54 casos de hidrocefalia secundária à DFTN foram observados no período estudado, porém não incluídos na presente amostra.

Os valores das incidências anuais e totais de hidrocefalia e dos subgrupos estão descritos na Tabela 1, e a representação gráfica da incidência geral das hidrocefalias pode ser observada na Figura 1. A tendência em aumento, observada no grupo das hidrocefalias, principalmente a partir de 1992, foi significativa (p=0,001). Quando esse grupo foi subdividido nos tipos clínicos acima citados, apenas o subgrupo das hidrocefalias isoladas apresentou tendência em aumento significativa (p=0,001).

Em relação às variáveis estudadas nos 111 casos de hidrocefalia, encontrou-se média de peso ao nascimento de 2.606g (DP=925), média de idade materna de 24 anos (DP=6,1), média de idade paterna de 28,1 anos (DP=7,5), razão de sexo de 0,9:1, incidência de 1,8% de gemelaridade e 2,2% de consangüinidade parental. Houve um predomínio de primigestas (46,8%) e de parto cesáreo (58,7%). A idade gestacional na qual ocorreu o diagnóstico foi em

**Tabela 1** - Incidências anuais e totais, por 1.000 nascimentos, das hidrocefalias e dos subgrupos (hidrocefalia isolada, associada à infecção congênita, associada a síndromes dismórficas e polimalformados) – período de setembro de 1987 a dezembro de 1998, na maternidade do CAISM

Ano	Inc. HC	Isolada	Infecção congênita	Sindrômica	Polimalformados
1987	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1988	1,81	0,45	0,90	0,00	0,45
1989	0,72	0,36	0,00	0,00	0,36
1990	2,46	0,00	0,70	0,00	1,76
1991	1,91	0,64	1,27	0,00	0,00
1992	1,85	0,93	0,31	0,31	0,31
1993	4,24	1,13	0,28	1,13	1,70
1994	4,61	1,44	0,58	1,15	1,44
1995	4,44	0,74	1,48	0,74	1,48
1996	3,58	1,30	0,65	0,65	0,98
1997	3,39	1,70	0,57	0,28	0,85
1998	5,50	2,75	0,83	0,55	1,38
Total	3,16	1,09	0,66	0,46	0,97



**Figura 1** - Incidência anual de hidrocefalia, síndrome de Down e fenda lábio-palatina, de setembro de 1987 a dezembro de 1998

média 28,6 semanas (DP=5,4). A média do perímetro cefálico ao nascimento foi 36,2cm, sendo 55,4% dos casos acima do percentil 90. A média de idade gestacional ao nascimento foi de 36,6 semanas.

Dos 111 recém-nascidos portadores de hidrocefalia, 91,1% (92/111) iniciaram o pré-natal em outro serviço, tendo sido encaminhados ao CAISM devido ao diagnóstico prévio de hidrocefalia (68 casos), ou por outras causas (quatro casos por outras anomalias fetais e 20 casos por patologia materna). Em 11 casos, não se sabe onde foi realizado o pré-natal, as gestantes chegaram ao CAISM para o parto. Foram analisadas as tendências da incidência do subgrupo das hidrocefalias encaminhadas por diagnóstico pré-natal prévio de hidrocefalia, bem como do subgrupo daquelas encaminhadas por outros motivos, entre as quais se incluem os 11 casos encaminhados apenas para o parto. Ambas apresentaram tendência em aumento significativa (p=0,001 e p=0,043, respectivamente).

Em 94 casos (85,5%) o diagnóstico de hidrocefalia ocorreu 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, 102 (92,7%) gestantes realizaram USG pré-natal, 75 (70,8%) recém-nascidos foram submetidos a USG transfontanela, e 34 (32,7%) à TC de crânio. O exame do cariótipo, por cordocentese, ou pós-natal, foi realizado em 57 (54,8%) casos.

A média do perímetro cefálico (37,7cm) foi significativamente maior no grupo das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio (p=0,007). Também houve um predomínio de perímetro cefálico acima do percentil 90 (38 casos) nesse subgrupo, quando comparado ao subgrupo das hidrocefalias encaminhadas por outras causas (34,3cm) (Tabela 2). Quando se comparou o perímetro cefálico dos

**Tabela 2** - Médias, desvios padrão e medianas do perímetro cefálico (PC) nas hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, nas hidrocefalias encaminhadas por outros motivos e 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

A diferença no PC dos encaminhados por hidrocefalia e outros encaminhamentos é significativa ( $p=0,0071$ ).

hidrocéfalos em dois períodos distintos (1987 a 1991 e 1992 a 1998), não se observou diferença significativa ( $p=0,751$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Percentis do perímetro cefálico (PC) nas hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, nas hidrocefalias encaminhadas por outros motivos e nos períodos de 1987 a 1991 e 1992 a 1998

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

O predomínio de PC > percentil 90 nos encaminhamentos por hidrocefalia é significativo ( $p=0,034$ ).

## Discussão

O CAISM, sendo um centro de referência, com um serviço de medicina fetal atuante desde 1993, apresenta uma alta incidência de DC (5,7%), quando comparada à incidência populacional de 3%<sup>17</sup>, e com a incidência geral do ECLAMC (2,7%)<sup>16</sup>. Em relação às hidrocefalias, a incidência mundial conhecida é de 0,3 a 1,0/1.000 nascimentos<sup>1,9-14</sup>. No ECLAMC, durante o período entre 1982 a 1998, a incidência registrada de hidrocefalia foi de 0,74/1.000<sup>16</sup>. No presente estudo, detectou-se uma incidência de hidrocefalia quase cinco vezes maior - 3,16/1.000. Entre esses recém-nascidos, foram observados predomínio de parto cesáreo (58,7%) e de prematuros (média de idade gestacional ao nascimento de 36,6 semanas), com média de peso insuficiente ao nascimento (2.606g). Esses dados são compatíveis com um grupo de defeitos congênitos graves, como é o caso da hidrocefalia.

A facilidade de detecção das hidrocefalias pela ultrasonografia pré-natal é bem conhecida na literatura. Pober, Greene e Holmes, em estudo de 59 fetos com anomalias do SNC, associadas ou não a outras anomalias, encontraram uma acurácia de 90% para as hidrocefalias, 33% para outras anomalias do SNC, e 24 % para anomalias extra-SNC<sup>18</sup>. Nyberg et al. (1987) encontraram acurácia de 90% em detectar hidrocefalia associada ou não a outras anomalias do SNC<sup>19</sup>.

A tendência em aumento das hidrocefalias no CAISM, no período estudado, principalmente a partir de 1992 foi notada tanto no subgrupo de casos já encaminhados com diagnóstico prévio de hidrocefalia fetal (68 casos - 66%), quanto nos casos encaminhados por outros motivos (35 casos - 34%). A tendência em aumento no primeiro subgrupo é favorável à interpretação da influência direta e real do diagnóstico pré-natal na incidência geral das hidrocefalias no CAISM. Corroborar essa afirmação o fato de ser a hidrocefalia uma anomalia estrutural de muito fácil detecção intra-útero<sup>18,19</sup> e, portanto, capaz de influenciar diretamente na incidência ao nascimento desse defeito, quando a avaliação dessa é feita tendo como população de base a de nascimentos hospitalares, como no presente estudo.

Tomando-se como comparação dois outros diagnósticos, a síndrome de Down e as fendas lábio-palatinas, ambos passíveis de serem detectados durante o pré-natal, porém menos freqüentemente diagnosticados nessa fase, ao menos em nosso meio, não se observa aumento na incidência desses defeitos na casuística dos nascimentos do CAISM no mesmo período estudado. A freqüência de diagnóstico pré-natal, entre os casos de hidrocefalias, foi de 85,5%, enquanto que, entre os casos de S. de Down e de fendas lábio-palatinas, essas freqüências foram respectivamente de 7,5% e 14,3%, (Figura 1). Apesar do exame de USG atualmente ser, potencialmente, disponível para todas as gestantes que fazem pré-natal na rede pública de saúde, nem sempre ele é realizado e, na maioria das vezes, só é feito após o 1º trimestre de gestação, quando não é mais possível a avaliação da translucência nucal, principal medida para rastreamento da síndrome de Down<sup>20</sup>. As fendas lábio-palatinas, por outro lado, embora passíveis de ser detectadas a partir do início do segundo trimestre gestacional, dificilmente é diagnosticada, porque o exame morfológico fetal não faz parte da rotina em nosso meio.

A tendência em aumento no subgrupo das hidrocefalias encaminhadas por outros motivos sugere mais um aumento real na incidência de hidrocefalia. Porém, dentre esses casos, observou-se 4 casos encaminhados por outros defeitos fetais e 20 casos encaminhados por patologias maternas, ambas situações nas quais a atenção a essas gestantes é aumentada, provocando maior derivação de tais pacientes para hospitais terciários, no caso o CAISM, e contribuindo para essa tendência.

Quando se analisa a incidência das hidrocefalias por subgrupos (isoladas, associadas a infecção congênita, associadas a síndromes dismórficas e associadas a outros defei-

tos estruturais), apenas o subgrupo das hidrocefalias isoladas apresentou tendência em aumento significativa (Tabela 1). Pareceria, num primeiro momento, que um aumento real de hidrocefalia estaria ocorrendo, porém convém lembrar que, sendo as hidrocefalias isoladas um grupo muito heterogêneo do ponto de vista etiológico, seria mais difícil aceitar a hipótese de que vários fatores etiológicos, ao mesmo tempo, estivessem agindo, direcionando um aumento na incidência dessa anomalia. De qualquer modo, essa análise permitiu afastar um aumento nas incidências de grupos relativamente bem definidos, como o das infecções congênicas e o das síndromes dismórficas.

Conforme era esperado, na presente amostra, houve um predomínio de macrocefalia (55,4% dos casos com percentil de perímetro cefálico maior que 90). A média do perímetro cefálico ao nascimento e o predomínio de perímetro cefálico maior que o percentil 90 foram maiores no grupo das hidrocefalias encaminhadas com diagnóstico prévio, sugerindo que as hidrocefalias maiores, portanto mais graves, são mais precocemente detectadas e provavelmente de diagnóstico pré-natal mais fácil. A semelhança dos perímetros cefálicos entre os dois períodos analisados (1987 a 1991 e 1992 a 1998) afasta uma hipótese inicial dos autores de que o aumento na incidência de hidrocefalia, no segundo período, estaria diretamente associado à detecção de aumento ventricular por USG pré-natal, sem aumento no perímetro cefálico. No entanto, é interessante notar que dos 111 casos, 29 apresentavam perímetro cefálico normal e, em 7 casos o perímetro estava abaixo do percentil 10 (Tabela 3). Portanto, 36 casos não teriam sido detectados na ausência de USG pré-natal, já que tais casos não apresentavam alterações morfológicas ao nascimento. É plausível sugerir, portanto, que ao invés de um aumento real na incidência das hidrocefalias durante o período estudado, havia, na verdade, um subdiagnóstico de hidrocefalias ao nascimento antes do incremento do uso do ultra-som no período pré-natal. Em outras palavras, o que hoje parece ser um aumento na incidência da hidrocefalia ao nascimento, na realidade, está refletindo um subdiagnóstico dessa anomalia no passado.

Além do papel do exame de USG pré-natal e das características hospitalares do CAISM, hospital universitário e de referência regional, no período estudado, ocorreram alguns eventos que certamente contribuíram para alguns resultados encontrados. O programa de Genética Perinatal, dentro do CAISM, iniciado em 1993, permitiu que os DC fossem melhor investigados, aumentando, por exemplo, os diagnósticos sindrômicos, que sem essa investigação seriam chamados apenas de polimalformados. O Serviço de Medicina Fetal do CAISM, iniciado também em 1993, contribuiu e continua contribuindo para um maior encaminhamento de gestantes de alto risco por causas fetais. Esses eventos propiciaram uma maior atenção aos defeitos congênicos e melhores condições de diagnóstico e tratamento de pacientes mais graves, como é o caso da hidrocefalia.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Prof. Eduardo Enrique Castilla (Coordenador do ECLAMC) pela avaliação crítica e sugestões durante todas as etapas desse estudo, ao Sr. Helymar Machado (estatístico da FCM-UNICAMP) pela análise estatística dos dados, e à Dra. Mônica A. Pessoto (médica do Serviço de Neonatologia do CAISM) pela colaboração na coleta de dados das fichas ECLAMC na Maternidade do CAISM.

## Referências bibliográficas

1. Julian-Reynier C, Philip N, Scheiner C, Aurran Y, Chabal F, Moron A, et al. Impact of prenatal diagnosis by ultrasound on prevalence of congenital anomalies at birth in southern France. *J Epidemiol and Community Health* 1994;48:290-6.
2. Mori K, Shimada J, Kurisaka M, Sato K, Watanabe K. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. *Brain Dev* 1995;17:338-48.
3. Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. Familial hydrocephalus of prenatal onset. *Am J Med Genet* 1994;49:202-4.
4. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIN (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIN Number: 307000: 2000 [site na Internet]. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omin/>. Acessado 20 de março de 2003.
5. Matushida H, Almeida GGM. Hidrocefalia congênita. In: Diamant A, Cypel S. *Neurologia Infantil*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1996. p. 704-26.
6. Harrod MJE, Friedman JM, Santos-Ramos R, Rutledge J, Weinberg A. Etiologic heterogeneity of hydrocephalus diagnosed by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1984;1:38-40.
7. Winter RM, Baraitser M. *London Dysmorphology Database*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
8. *Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations*. Possum. The Murdoch Institute Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia; 1998.
9. Schrandner-Stumpel C, Frys JP. Congenital Hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr* 1998;157:355-62.
10. Trimble BK, Baiard PA. Congenital anomalies of the central nervous system incidence in British Columbia, 1952-72. *Teratology* 1978;17:43-50.
11. Xiao KZ, Zhang ZY, Su YM, Liu FQ, Yan ZZ, Jiang ZQ, et al. Central nervous system congenital malformations, special neural tube defects in 29 provinces, metropolitan cities and autonomous regions of China: Chinese Birth Defects Monitoring Program. *Int J Epidemiol* 1990;19:978-82.
12. Wiswell TE, Tuttle DJ, Northam RS, Simonds GR. Major congenital neurologic malformations. *AJDC* 1990;144:61-7.
13. Blackburn BL, Fineman RM. Epidemiology of congenital hydrocephalus in Utah, 1940-1979: Report of an iatrogenically related "Epidemic". *Am J Med Genet* 1994;52:123-9.
14. Rajab A, Vaishnav A, Freeman NV, Patton MA. Neural tube defects and congenital hydrocephalus in the sultanate of Oman. *J Tropical Pediatr* 1998;44:300-3.
15. Castilla EE, Orioli LM. El estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congênicas: ECLAMC/Monitor. *Interciência* 1983;8:271-8.
16. XXXI Reunion Anual del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congenitas. Documento Final; 2000.
17. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. First of two parts. *N Engl J Med* 1983;24:424-31.

18. Pober BR, Greene MF, Holmes LB. Complexities of intraventricular abnormalities. *J Pediatr* 1986;108:545-51.
19. Nyberg DA, Mack LA, Hirsch J, Pagon RO, Shepard TH. Fetal hydrocephalus: sonographic detection and clinical significance of associated anomalies. *Radiology* 1987;163:187-91.
20. Chitty LS, Pandya PP. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Pren Diagn* 1997;17:1269-81.

Endereço para correspondência:

Dra. Denise P. Cavalcanti

Rua Alexander Fleming, nº 101 – Cidade Universitária

CEP 13083-970 – Caixa Postal 6081 – Campinas, SP

Fone/fax: (19) 289.2888

E-mail: denisepc@unicamp.br