

Introdução

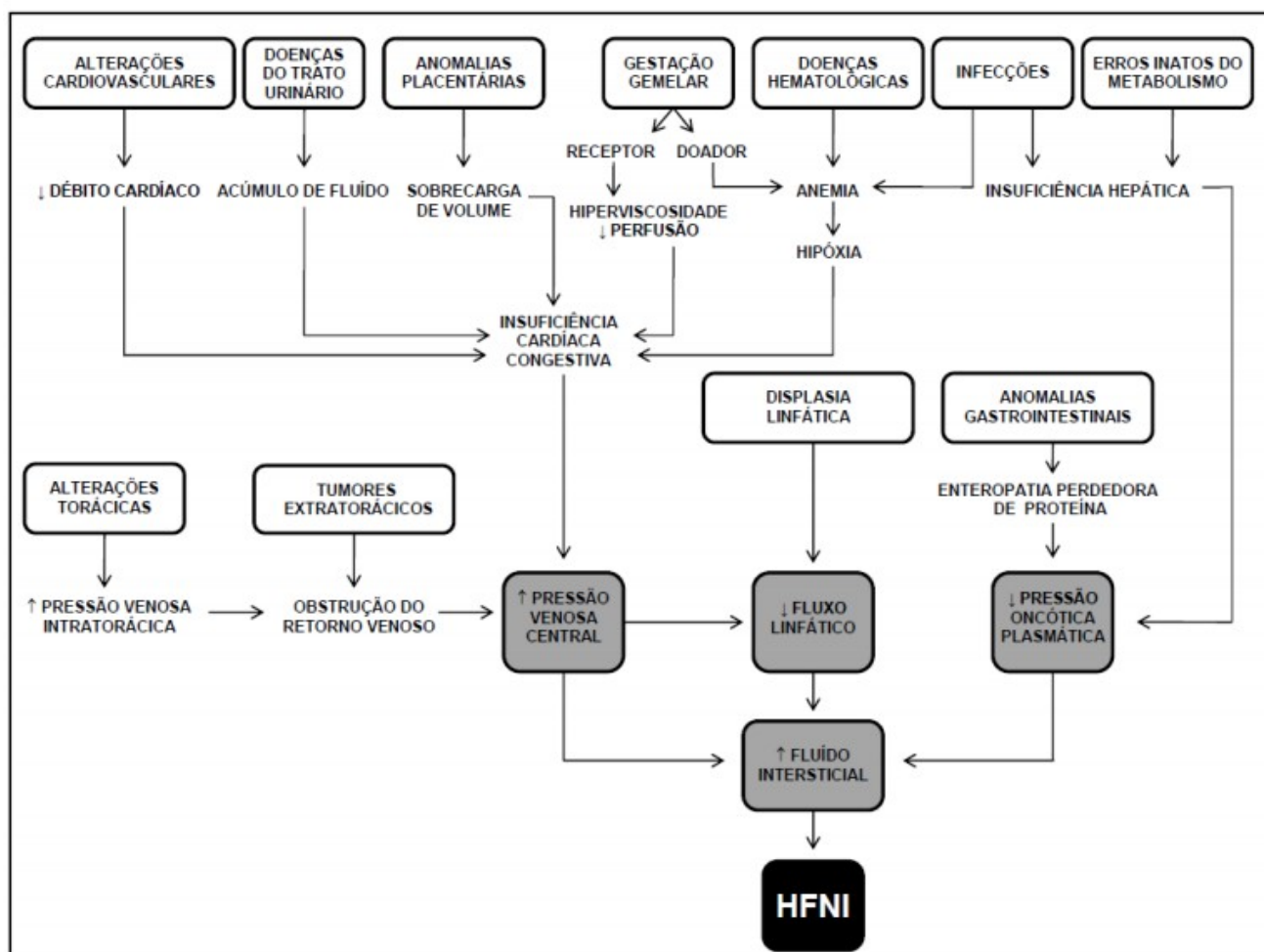
Hidrôpsia fetal é definida como acumulação patológica de líquido extracelular nos tecidos moles e cavidades serosas do feto, classificando-se em imune e não imune, consoante a presença ou ausência de anticorpos contra antígenos eritrocitários.

O diagnóstico de hidrôpsia é efetuado quando existe acumulação anormal de líquido seroso em pelo menos dois compartimentos: edema subcutâneo (> 5 mm), ascite, derrame pleural ou pericárdico.

Desde a introdução, em 1960, da profilaxia com gamaglobulina anti-D, mais de 90% de casos observados, têm origem não imunológica.

A patogénese da hidrôpsia fetal não imune (HFNI) não está totalmente compreendida. Existe um desequilíbrio entre os mecanismos que regulam as trocas do líquido entre os espaços intersticial e o

Figura 1 Fisiopatologia da hidrôpsia fetal não imune



 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrópsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 2 / 26
--	--	--

vascular, resultando em aumento do líquido intersticial. Os três mecanismos primários associados a HFNI são aumento da pressão venosa central, diminuição da pressão oncótica no plasma e redução do fluxo linfático. O feto é especialmente suscetível à acumulação de líquido no espaço extravascular por possuir permeabilidade capilar aumentada, interstício altamente complacente e um sistema de retorno linfático altamente sensível a variações de pressão venosa central.

Os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento da HFNI estão esquematizados na figura 1.

Etiologia

A incidência de HFNI é de 1:1700 a 3000 gestações, estando atualmente descritas mais de 100 patologias, algumas das quais raras, que por diferentes mecanismos fisiopatológicos levam a hidrúpsia fetal.

A etiologia cardíaca é a mais comum na maioria das séries, sendo responsável por cerca de 20% dos casos de hidrúpsia não imune, sendo disritmias e as cardiopatias do coração direito as cardiopatias congénitas mais frequentemente associadas a hidrúpsia. In útero, a restrição do canal arterial e do foramen ovale podem estar associadas a hidrúpsia e em fetos com cardiopatia estrutural podem desempenhar um papel significativo na progressão para hidrúpsia. As cardiopatias congénitas podem estar associadas a aneuploidia, assim, o diagnóstico diferencial deve ser considerado.

As anomalias cromossómicas correspondem a cerca de 15%, sendo a principal causa nas apresentações precoces (antes das 20 semanas de gestação).

Em cerca de 20% dos casos de HFNI não é possível chegar a um diagnóstico etiológico e, apesar dos avanços tecnológicos e nos cuidados perinatais, esta percentagem mantém-se estável nas últimas décadas. No entanto, a incidência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM) como causa de HFNI que era de 1% dos casos nas séries mais antigas, nos últimos estudos aumentou significativamente para cerca de 15%, considerando que uma percentagem significativa dos casos de etiologia desconhecida são efetivamente DHM.

As principais causas de hidrúpsia fetal não imune agrupadas por categorias diagnósticas são apresentadas na tabela 1.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 3 / 26
---	--	--

Tabela 1 Etiologia da hidrúpsia fetal não imune

Cardiovascular Malformações cardíacas Coração direito hipoplásico (atrésia pulmonar com septo intacto) Estenose pulmonar crítica Agenesia da válvula pulmonar Coração esquerdo hipoplásico Estenose aórtica crítica com regurgitação mitral Coartação da aorta Anomalia de Ebstein Transposição das grandes artérias com restrição do foramen oval Truncus arteriosus com estenose ou regurgitação da válvula truncal Defeitos do septo auriculoventricular; comunicações interventriculares ou interauriculares (podem estar associados a regurgitação valvular auriculoventricular) Encerramento prematuro do canal arterial ou do foramen oval Arritmias Taquiarritmia: Taquicardia supraventricular; Taquicardia auriculoventricular reentrante (eg, Síndrome Wolf-Parkinson-White); Flutter auricular Bradiarritmia: Bloqueio auriculo-ventricular associado a doença auto-imune materna ou a alterações estruturais do sistema de condução (isomerismo esquerdo e transposição congenitamente corrigida) Miocardiopatias Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva Miocardiopatia dilatada Fibroelastose endocárdica Miocardite Vírica: Parvovirus B19, Coxsackie B, adenovírus, citomegalovirus Imunológica Tumores cardíacos Rabdomiomas	19-26%
Cromossómica Trissomia 13, Trissomia 18, Trissomia 21, Monossomia do X Quadros de mosaicismo Microdelecções/ Microduplicações	9-22%
Linfáticas e Massas torácicas/extratorácicas Patologia pulmonar primária Malformação adenomatóide cística pulmonar Sequestro pulmonar Cisto broncogénico Outras lesões ocupando espaço Hérnia diafragmática congénita Tumores intratorácicos: teratoma mediastínico	9-17%

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _/_/_/____ Validade até: _/_/_/____
---	---	--

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrôpsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 4 / 26
--	--	--

Quilotórax Higroma cístico Displasia linfática congénita	
Hematológica Alfa-talassemia Hemorragia feto-materna Deficiência de glicose-6-fosfato Leucemia Deficiência de cinase do piruvato Anemia diseritropoiética congénita	5-10%
Síndromes Genéticas Síndrome de Noonan Síndrome de pterigum múltiplo Síndrome de artrogripose congénita múltipla Displasias esqueléticas	5-8%
Infecciosa Citomegalovírus, Parvovírus B19, <i>Treponema pallidum</i>, Herpes simplex, Rubéola, <i>Toxoplasma gondi</i>, Coxsackie, Leptospira, <i>Trypanossoma cruzi</i>, Varicela, Adenovirus	4-10%
Placentária Trombose da veia umbilical Angiomixoma do cordão umbilical Nó verdadeiro do cordão Trombose de veias coriônicas Gemelar Síndrome de transfusão feto-fetal TRAPS (<i>Twin Reversed Arterial Perfusion</i>)	5-8%
Doenças hereditárias do metabolismo Doenças de sobrecarga lisossomal: Mucopolissacaridoses tipo I, tipo II (I-cell), tipo IVB, tipo VI, tipo VII Gangliosidose GM1 Niemann-Pick tipo A Sialidose tipo I Galactosialidose Sulfatidose múltipla Armazenamento do ácido siálico Gaucher Tipo II Niemann-Pick tipo C Wolman Farber Défices da glicosilação: CDG I1 (PMM2), Ik, Ig, Ih	1-15%

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _/_/_ Validade até: _/_/_
---	---	---

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 5 / 26
--	--	--

Defeitos da síntese do colesterol: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Condrodisplasia rizomélica tipo I Condrodisplasia punctata ligada ao X Acidúria mevalónica Doenças dos peroxissomas: Síndrome de Zellweger Doenças do armazenamento do glicogénio: Glicogenose tipo IV Citopatias mitocondriais Síndrome de Barth Síndrome de Pearson Doenças da β-oxidação dos ácidos gordos LCHAD Défice primário em carnitina Outras Défice em transaldolase Hemocromatose neonatal Défice em fumarase	
Anomalias do trato urinário Síndrome de obstrução uretral (Estenose ou Atrésia uretral) Válvulas da uretra posterior Síndrome Edwards (<i>prune belly</i>) Síndrome nefrótico com hipoproteinemia	1-5%
Gastrointestinal Peritonite meconial Fístula traqueo-esofágica Obstruções gastrointestinais	1%
Idiopático	11-38%

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _/_/_ Validade até: _/_/_
---	---	---

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código Pág. 6 / 26
--	--	--

Abordagem Pré-Natal

Diagnóstico de hidrópsia

O diagnóstico de hidrópsia fetal é efetuado por ecografia, quando existe acumulação anormal de líquido seroso em pelo menos dois compartimentos fetais: edema subcutâneo (> 5 mm), ascite, derrame pleural ou pericárdico. Está frequentemente associada a hidrâmnio e placentomegalia (no 2º trimestre ≥ 40 mm, no 3º trimestre ≥ 60 mm).

Classifica-se como HFNI na ausência de anticorpos maternos contra os eritrócitos.

Investigação etiológica (CLASSE I, Nível de evidência: C)

O estudo deverá ser efetuado num centro de diagnóstico pré-natal com capacidade para orientar quer a investigação etiológica quer a terapêutica.

o História Clínica

- o Antecedentes maternos (patologia, medicações)
- o Antecedentes familiares (alterações cromossómicas e metabólicas)
- o Consanguinidade
- o Etnia (talassemias)
- o Viagens / Contacto com pessoas doentes (infecções)

o Ecografia obstétrica

- o Morfologia fetal
 - Anomalias estruturais
 - Sinais sugestivos de infeção: microcefalia, ventriculomegalia, calcificações intracranianas ou hepáticas
 - Sinais sugestivos de doença metabólica: restrição de crescimento, miocardiopatia hipertrófica, hipomotilidade fetal, alterações esqueléticas, hepatoesplenomegalia
- o Estudo Doppler fetal
 - Velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média (anemia moderada a grave se $> 1,5$ MoM)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / _
		Validade até: _ / _ / _

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrópsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 7 / 26
--	--	--

- o Volume de líquido amniótico
- o Espessura da placenta

- o **Ecocardiograma fetal:** Alterações funcionais ou estruturais

- o **Estudo analítico materno** (conforme situação clínica)
 - o Hemograma
 - o Tipagem ABO *Rhesus*, pesquisa de aglutininas irregulares
 - o Serologias (citomegalovirus, parvovirus B19, toxoplasmose, sífilis, varicela)
 - o Se anemia fetal:
 - Teste de *Kleihauer-Betke*
 - Eletroforese de hemoglobina
 - Pesquisa de deficiência de G6PD, glicose fosfatase isomerase e piruvato-cinase

- o **Amniocentese (ou biópsia das vilosidades coriônicas)**
 - o Estudo genético:
 - *qf*-PCR (teste rápido molecular) ou FISH – cromossomas 13,18,21 e X
 - Cariótipo e/ou a-CGH
 - o PCR para DNA vírico / parasitário
 - o Extração de DNA para pesquisa de doenças monogénicas (incluindo doenças hereditárias do metabolismo)
 - o Reserva de sobrenadante para estudo bioquímico de doenças hereditárias do metabolismo.

- o **Cordocentese**
 - o Indicada se suspeita de anemia /doenças hematológicas

- o **Punção de derrame predominante** (derrame pleural ou ascite)
 - o Citologia com contagem de linfócitos (hemograma)
 - o Bioquímica (glicose, albumina, proteínas totais, DHL)
 - o Interpretação:
 - Transudado:<3 ng/ml proteínas, DHL <200, baixa celularidade
 - Quilotórax: contagem celular > 1000/ml com > 80% linfócitos.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _/_/_ Validade até: _/_/_
--	---	--

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código Pág. 8 / 26
--	--	--

Vigilância e atuação

A vigilância e atuação dependem da idade gestacional, etiologia, da gravidade e da possibilidade de tratamento *in utero*.

A **interrupção médica da gravidez** poderá ser considerada, de acordo com o enquadramento legal, quando a doença é grave ou letal ou há deterioração do estado fetal, ou nos casos com complicações maternas graves.

Nos casos de patologias não letais e tratáveis é de ponderar a realização de **corticoterapia para maturação pulmonar** na presença de parto pré-termo ou antes de intervenções que acarretem aumento de risco de parto pré-termo (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

Alguns casos, dependendo da etiologia, poderão ter indicação para **tratamento in útero** (CLASSE I, *Nível de evidência: C*):

- Taquiarritmias cardíacas - ministração de antiarrítmicos por via transplacentária
- Anemia (infecção por parvovírus B19, hemorragia feto-materna) - transfusão *in utero*
- Malformação adenomatóide cística de tipo macrocística - drenagem ou colocação de *shunt* toraco-amniótico
- Derrame pleural ou ascite predominante - drenagem evacuadora
- Gravidez monocoriônica complicada de síndrome de transfusão feto-fetal ou de TRAP (twin-reversed arterial perfusion sequence) - laqueação das anastomoses placentárias.

Têm indicação para **monitorização fetal** (cardiotocografia e ecografia para perfil biofísico e estudo Doppler semanal) os casos de patologia não letal, que tenham atingido a viabilidade e nos quais a atuação seja alterada em função dos resultados da vigilância.

Nas situações em que a etiologia e o prognóstico são desconhecidos, deverá ser mantida monitorização fetal e **vigilância materna** com a adoção de medidas de conforto para a grávida.

A **terminação da gravidez** depende da idade gestacional, etiologia, da gravidade e da possibilidade de tratamento.

É provável que a prematuridade agrave o prognóstico, pelo que a **idade gestacional** de terminação da gravidez depende das indicações obstétricas habituais (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / _
		Validade até: _ / _ / _

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 9 / 26
--	--	---

O parto deverá ocorrer num Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

A **via de parto** depende das indicações obstétricas habituais, sendo preferível a via vaginal. É no entanto mais frequente o estado fetal não tranquilizador intraparto, distocia de ombros e lesões do canal de parto. No caso de derrame pleural poderá estar indicada a **toracocentese evacuadora** fetal poucas horas antes do parto pelo risco de comprometimento pulmonar e de distocia.

Deverá ser efetuado **estudo anatomopatológico da placenta**.

Abordagem na Sala de Partos

Ao receber um recém-nascido (RN) na sala de partos com o diagnóstico de HFNI, dever ser seguido o fluxograma da reanimação neonatal, mas com algumas particularidades em função da idade gestacional, da etiologia e patologia associada.

É importante discutir o doente com a equipa de obstetrícia para saber o diagnóstico pré-natal assim como as terapêuticas efetuadas *in útero*, para preparar o equipamento adicional e adaptar o fluxograma.

Os problemas expectáveis no RN com HFNI, que podem condicionar as manobras de reanimação são:

- Dificuldade na ventilação por derrame pleural e/ou ascite, edema pulmonar, hipoplasia pulmonar
- Anemia
- Anomalias circulatórias: hipovolémia/hipervolémia, insuficiência miocárdica, vasoconstrição pulmonar.

Local do parto

Como referido previamente, o parto deve ocorrer num Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado (CLASSE I, *Nível de evidência: C*). Nos casos com diagnóstico pré-natal de cardiopatia congénita o parto deve ocorrer num Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado com urgência de Cardiologia Pediátrica. Devem estar presentes dois Neonatologistas com treino em reanimação avançada e, se necessário, outros especialistas, de acordo com a etiologia da HFNI: Cardiologia Pediátrica, Otorrinolaringologia, Anestesia, Cirurgia Pediátrica.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrópsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 10 / 26
--	--	---

Equipamento e material

Preparação prévia com verificação do material e equipamento de reanimação neonatal avançada e cateterismo umbilical.

Preparação de material para colheita de sangue do cordão umbilical - ao nascimento, deve ser colhido sangue do cordão umbilical em todos os RN para investigação etiológica (anexo 1).

Preparação de equipamento adicional consoante a patologia pré-natal:

- o Derrame pleural, pericárdico e ascite - material para drenagem de fluídos.
- o Patologia cardíaca (bloqueio completo, taquidisritmia) - desfibrilhador automático com pás neonatais.
- o Anemia - 40ml de concentrado de eritrócitos O RH negativo irradiados.
- o Malformação da via aérea - material para entubação difícil (videolaringoscópio e máscara laríngea); kit de traqueostomia para se poder proceder à técnica EXIT (*Ex útero intrapartum treatment*), se necessário.

Procedimento EXIT (*Ex útero intrapartum treatment*)

É uma técnica especial de permeabilização da via aérea, quando existe um diagnóstico pré-natal de obstrução da via aérea por malformação congénita (estenose/agenésia da traqueia) ou compressão (teratoma cervical, higroma quístico), ou malformação pulmonar que podem associar-se a hidrúpsia fetal e derrame pleural. A entubação nestes casos pode ser difícil, podendo ser necessário a utilização de videolaringoscópio ou mesmo de traqueostomia.

No procedimento EXIT é efetuada cesariana eletiva e procede-se à permeabilização da via aérea por entubação endotraqueal ou traqueostomia, ainda com a circulação fetal, isto é com oxigenação através da placenta antes da laqueação do cordão umbilical com manutenção das trocas uteroplacentárias. A laqueação do cordão umbilical só é efetuada após permeabilização adequada da via aérea.

É fundamental uma equipa multidisciplinar que integre especialistas de Otorrinolaringologia, Anestesia e Cirurgia Pediátrica com treino nesta técnica.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _/_/_
		Validade até: _/_/_

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrópsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 11 / 26
--	--	---

Particularidades da reanimação

o Permeabilização da via aérea

- Colocar o RN em decúbito dorsal, com a mesa em posição horizontal, mantendo a cabeça em posição neutra (ângulo de 90° entre a mandíbula e o ombro).
- Se houver evidência de obstrução da via aérea superior (secreções, sangue, vernix, mecónio), aspirar, de modo não intermitente, primeiro a boca e depois o nariz, com pressão máxima de 100 mmHg.
- Se necessário, proceder à entubação endotraqueal
 - o A entubação pode ser difícil sendo necessário utilizar videolaringoscópio ou máscara laríngea ou, em casos selecionados, traqueostomia com recurso ao procedimento EXIT, sempre por especialistas treinados nesta técnica (vide supra).

o Ventilação

- o Para efetuar ventilação com pressão positiva, utilizar um dispositivo de pressão controlada com peça em T. Os parâmetros iniciais devem ser ajustados de acordo com as recomendações de reanimação neonatal.
- o A concentração de oxigénio a administrar (FiO₂ 0.21 a 1) deve ser a necessária para obter uma SpO₂ adequada do RN.
- o Na presença de derrame pleural ou ascite que comprometam a ventilação e oxigenação e após a permeabilização da via aérea e ventilação com pressão positiva bem efetuadas é necessário proceder à sua drenagem pelas seguintes técnicas:

Toracentese - drenagem de emergência com agulha /cateter venoso

1 - Material:

- Torneira de 3 vias
- Seringa 20ml/40ml
- Cateter venoso do tipo Abocath 16, 18, 20 gauge ou agulha butterfly 21 ou 22 gauge
- Campo com buraco e compressas esterilizadas

2 – Procedimento:

- Desinfecção da pele no local da punção

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrôpsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 12 / 26
--	--	---

- Usar cateter periférico (abocath®) ou a agulha (butterfly) acoplado através de uma torneira de 3 vias a seringa de 40mL
- Puncionar fazendo um ângulo de 90º com o tórax, no 2º espaço intercostal na linha médio clavicular ou entre o 4º e 6ª espaço intercostal na linha médio axilar junto ao bordo superior da costela inferior
- Progredir sem aspirar até entrar no espaço pleural (diminuição da resistência).
- Abrir a torneira de 3 vias e aspirar, a seringa deve encher-se de líquido.
- Retirar a agulha e cobrir com penso transparente
- Registrar a cor, aspeto e volume de líquido pleural extraído e enviar para exames laboratoriais.

Paracentese - drenagem de emergência com agulha /cateter venoso para redução da pressão intra-abdominal removendo o líquido ascítico, para melhorar a ventilação

1 - Material:

- Torneira de 3 vias
- Seringa 20ml/40ml
- Cateter venoso do tipo Abocath 18, 20 gauge ou agulha butterfly 21 ou 22 gauge
- Campo com buraco e compressas esterilizadas

2 – Procedimento:

- Assegurar o esvaziamento vesical;
- Posicionar o RN em supinação e verificar o nível líquido por percussão
- Desinfetar o local com solução antisséptica;
- Inserir a agulha com a seringa no local pré determinado na fossa ilíaca esquerda fazendo um ângulo de 45º e avançar suavemente até aspirar líquido lentamente
- Retirar a agulha e pressionar o local da punção;
- Registrar a cor, aspeto e volume de líquido ascítico extraído e enviar para exames laboratoriais.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em ____/____/____
		Validade até: ____/____/____

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrúpsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 13 / 26
--	--	---

o **Expansão de Volume/ Correção da anemia**

- Se não houver resposta após a 1ª dose de adrenalina, administrar expansor de volume.

Soluções recomendadas: SF e Sangue 0 Rh negativo.

Via de administração: EV (CVU)

Dose recomendada: 10 ml/kg

Ritmo de administração: 3 a 5 min

- Se a causa da HFNI for anemia pode ser necessário transfusão de concentrado de eritrócitos ainda na sala de partos para otimizar a reanimação.

Administrar 10ml/kg e ajustar posteriormente de acordo com o valor da hemoglobina.

Procedimento:

- Fazer cateterismo da veia umbilical (preencher o cateter venoso com soro e adaptar torneira de 3 vias)
- Inserir cerca de 5cm (posição baixa)
- Verificar se refluiu, fixar com o nastro e adesivo à pele e iniciar a perfusão de concentrado de eritrócitos
- Antes da transfusão, retirar 5 a 10 ml de sangue para exames laboratoriais (anexo 1).

Abordagem Pós-Natal

Investigação etiológica

A investigação etiológica neonatal deve ser entendida como um contínuo da investigação pré-natal, sendo o primeiro passo a articulação com o Centro de Diagnóstico Pré-Natal que orientou a grávida, para documentação dos estudos já efetuados e seus resultados. É frequentemente necessária uma abordagem multidisciplinar com colaboração de especialidades como Cardiologia Pediátrica, Genética Médica, Hematologia Clínica e Doenças Hereditárias do Metabolismo.

Recomenda-se a avaliação por Genética Médica em todos os casos de HFNI de etiologia não esclarecida

(CLASSE I, Nível de evidência:B)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / _
		Validade até: _ / _ / _

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrópsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 14 / 26
--	--	---

Ao nascimento, deve ser colhido sangue do cordão umbilical (anexo 1) para minimizar a quantidade de sangue a colher ao recém-nascido para investigação etiológica.

Se for necessário efetuar transfusão, é essencial efetuar recolha de amostras de sangue (anexo 1) previamente à transfusão para estudos diagnósticos posteriores, uma vez que a transfusão pode invalidar a realização de vários estudos bioquímicos.

o **História Clínica**

- o Antecedentes maternos (patologia, medicações, viagens/contactos com pessoas doentes)
- o Antecedentes familiares (alterações cromossómicas e metabólicas); consanguinidade; etnia
- o Evolução da gravidez: ecografias obstétricas, ecocardiograma fetal, estudos analíticos maternos, técnicas invasivas (amostras colhidas e estudos efetuados), terapêutica instituída

o **Exame físico**

- o Pesquisa de anomalias congénitas
- o Sinais de hematopoiese extramedular
- o Efetuar registo fotográfico (com consentimento escrito dos pais)
- o Os achados do exame objetivo podem ser úteis no diagnóstico diferencial das DHM (anexo 2)

o **Avaliação cardíaca**

o **Electrocardiograma com tira de ritmo** (CLASSE I, *Nível de evidência: C*)

O electrocardiograma (ECG) com tira de ritmo é útil para diagnóstico da arritmia. Quando for necessária cardioversão química, deve ser efetuado registo de ECG contínuo durante a administração de adenosina.

A taquicardia auriculoventricular reentrante, manifesta-se como taquicardia intermitente ou persistente entre 190 e 300 batimentos por minuto (bpm). Inicia-se subitamente com uma contração auricular prematura e termina com bloqueio aurículo-ventricular (BAV). A maioria dos doentes não têm cardiopatia estrutural, mas a anomalia de Ebstein pode estar associada a vias acessórias. No ECG durante a taquicardia, uma onda P retrograda é visível imediatamente após o QRS. A morfologia do QRS é tipicamente regular e de complexo estreito (exceto se ocorrer bloqueio de ramo relacionado com a frequência cardíaca). Uma onda delta é visível se houver condução anterógrada durante o ritmo sinusal (Síndrome Wolff Parkinson-White).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / _
		Validade até: _ / _ / _

O *flutter* auricular é diagnosticado por ondas de *flutter* em forma de serra, melhor visualizadas nas derivações D II, III e aVF. As frequências auriculares variam entre 300 e 500 bpm, frequentemente associado a um bloqueio de 2:1 da condução AV e a frequências ventriculares entre 150 e 300 bpm.

O BAV congénito define-se como a ausência de propagação normal dos impulsos auriculares para os ventrículos. No ECG, a frequência auricular é normal, enquanto que a ventricular é muito mais lenta (40-80 bpm). Fatores de risco associados com mortalidade perinatal incluem hidrúpsia, fibroelastose, miocardite e bradicardia com frequência ventricular < 50-55 bpm.

o **Ecocardiograma** (CLASSE I, *Nível de evidência: C*)

Deve ser realizado em todos os doentes para avaliação da função cardíaca, deteção de cardiopatia estrutural, derrame pericárdico, sinais de tamponamento e para guiar uma eventual pericardiocentese.

o **Exames radiológicos**

o **Radiografia toracoabdominal** (CLASSE I, *Nível de evidência: C*)

Avaliação de derrames, patologia pulmonar, massas torácicas.

o **Radiografia de esqueleto/ crânio e ossos longos** (CLASSE I, *Nível de evidência: C*)

Pesquisa de anomalia esqueléticas (ex, disostose múltipla das doenças lisossomais)

o **Ecografia torácica, abdominal, renal e cerebral** (CLASSE I, *Nível de evidência: C*)

Avaliação de derrame pleural e ascite; malformações do trato urinário; malformações arteriovenosas

o **Outros**

TAC e RMN podem ser úteis em casos selecionados.

o **Exames laboratoriais** (CLASSE I, *Nível de evidência: C*)

Os exames a efetuar no recém-nascido dependem do estudo já efetuado no período pré-natal, não sendo necessário repetir estudos já no período pré-natal. Sempre que possível, para diminuir o volume

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / _
		Validade até: _ / _ / _

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 16 / 26
--	--	---

de sangue colhido ao recém-nascido, deve-se utilizar sangue colhido do cordão umbilical. Na tabela 2 apresenta-se o resumo dos estudos laboratoriais que incluem a abordagem diagnóstica da HFNI.

Tabela 2. Exames laboratoriais no recém-nascido com HFNI (*selecionar caso a caso conforme suspeita clínica)

Estudos iniciais no recém-nascido Hemograma Gasimetria Ionograma, cálcio, fósforo Proteínas totais, albumina Enzimas hepáticas e DHL Ureia e creatinina Bilirrubina total e direta Grupo sanguíneo e pesquisa de aglutininas irregulares Exames culturais (sangue, líquido pleural, líquido ascítico) Exame sumário de urina (urina tipo II)/ Tira-teste urinário
Estudo do líquido pleural e/ou ascítico Contagem de células Proteínas, albumina Exame bacteriológico PCR para vírus (se suspeita infecção vírica)
Avaliação da anemia* Hemograma com esfregaço de sangue periférico Reticulócitos Teste de Kleihauer Elektroforese de hemoglobinas Doseamentos enzimáticos do glóbulo rubro (Glicose 6-P, cínase do piruvato)
Avaliação da infecção* Serologias do grupo TORCH Parvovírus B19 Outras serologias/PCR/culturas segundo suspeita clínica
Estudo de doenças hereditárias do metabolismo* (sob orientação de especialista em DHM) Esfregaço de sangue Amostra de 5 ml sangue total em tubo heparina lítio (mínimo 2-3 ml) – ver anexo 3 Amostra de sangue seco em cartão de Guthrie – ver anexo 3 Amostra 5-10 ml urina em tubo estéril (amostra ocasional; na impossibilidade de envio imediato congelar a -20°C) – ver anexo 3 Urina de 24 horas – ver anexo 3 Biópsia de pele (fibroblastos) – permite excluir as mesmas patologias que o sangue total mas é preferível em caso de transfusão e permite obter uma linha celular para utilização a longo prazo
Estudos genéticos* (sob orientação de Genética Médica) Cultura de células e/ou extração de ADN (amostra de sangue em tubo EDTA (2-3 ml)): Para detecção de cromossomopatias: Cariótipo e/ou <i>array CGH</i> Para estudo de doenças monogénicas (síndromes genéticas ou DHM) Considerar Painel NGS para HFNI ou estudo molecular dirigido de acordo com a suspeita clínica

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _/_/_
		Validade até: _/_/_

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 17 / 26
--	--	--

Tratamento

1. Ventilação mecânica

Os doentes com HFNI frequentemente requerem ventilação mecânica, podendo a otimização da ventilação ser dificultada pela existência de hipoplasia pulmonar, edema pulmonar, derrames pleurais e/ou ascite. Estudos comparando a ventilação convencional com a ventilação de alta frequência não mostram diferenças no prognóstico e sobrevida.

Na presença de derrames pleurais recomenda-se a colocação de drenos pleurais para drenagem contínua (CLASSE I, *Nível de evidência: C*). Na presença de ascite volumosa com compromisso ventilatório deve ser efetuada paracentese evacuadora (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

Nos recém-nascidos prematuros pode coexistir doença das membranas hialinas pelo que a administração de surfactante deve ser considerada.

2. Fluídos e electrolitos

Os recém-nascidos com HFNI representam um desafio em termos de equilíbrio hidro-electrolítico. É importante monitorização frequente do ionograma e albumina séricos e registo de balanço hídrico e débito urinário (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

O peso ao nascimento está sobrevalorizado em contexto de hidrúpsia pelo que se recomenda o ajuste do peso para os cálculos de fármacos, em função da gravidade do quadro (considerar o percentil 50 de peso para a idade gestacional na estimativa do peso efetivo).

As medidas terapêuticas recomendadas incluem (CLASSE II, *Nível de evidência: C*):

- Restrição hídrica (2/3 das necessidades basais)
- Reposição cuidadosa das perdas pela drenagem pleural e/ou ascítica

Se necessidade de drenagem por paracentese e/ou se perdas significativas na drenagem pleural contínua (condicionando risco de depleção de volume): reposição com 0.5-1ml de soro fisiológico ou albumina 5% por cada mililitro de líquido drenado.

- Correção da hipoalbuminemia

Se hipoalbuminemia grave: 0,5-1 g/Kg de albumina a 20%

- Diuréticos (furosemida)

A furosemida deve ser utilizada com precaução mas pode ser eficaz na presença de edema pulmonar e/ou insuficiência cardíaca. A combinação de furosemida com albumina pode auxiliar na mobilização dos fluídos dos tecidos e otimização dos fluídos intravasculares.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / ____ Validade até: _ / _ / ____
--	---	--

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrôpsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 18 / 26
--	--	--

3. Suporte hemodinâmico e terapêutica cardiovascular

Todos os doentes devem ter uma avaliação cardíaca completa.

A HFNI complica-se frequentemente com hipotensão e má perfusão pelo que é frequentemente necessário o uso de agentes inotrópicos e vasopressores, sendo os mais utilizados a dopamina e dobutamina (CLASSE I, *Nível de evidência: C*). Na hipotensão refratária deve ser considerado o uso de hidrocortisona, uma vez que a HFNI pode cursar com insuficiência adrenocortical secundária ao *stress* fetal e neonatal.

Diuréticos podem ser necessários, nomeadamente furosemida, mas devem ser usados com precaução (ver fluidos e electrólitos).

O derrame pericárdico só deve ser drenado em caso de tamponamento. É preferível que a pericardiocentese seja guiada por ecocardiografia (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

As cardiopatias congénitas são uma causa frequente de HFNI. Na presença de cardiopatia recomenda-se referenciação para uma Unidade de Apoio Perinatal Diferenciado com apoio de Cardiologia Pediátrica. Podem ser necessárias abordagens terapêuticas específicas:

- Nas **cardiopatias ducto-dependentes**: pode ser necessária prostaglandina E1 e intervenção percutânea ou cirurgia cardíaca.
- Nas **taquiarritmias**: a cardioversão química ou eléctrica deve ocorrer assim que possível¹⁵. Na escolha da terapêutica de manutenção, é importante conhecer os fármacos administrados antes do nascimento para evitar interações medicamentosas ou toxicidade.

Taquicardia auriculoventricular reentrante: Recém-nascidos que tiveram taquicardia aurículo-ventricular reentrante *in útero* que reverteu a ritmo sinusal podem não exigir tratamento antiarrítmico, mas recomenda-se monitorização apertada durante 2-3 dias. Taquicardia auriculoventricular reentrante incessante exige cardioversão por estimulação vagal (gelo à face), ou cardioversão química (bólus endovenoso rápido de adenosina 0,1 a 0,2 mg/Kg, seguida imediatamente de bólus de soro fisiológico). Pode ser necessária medicação anti-arritmica adicional. A cardioversão eléctrica raramente é necessária. O tratamento de manutenção com propranolol é usado frequentemente para prevenir a recorrência. O propranolol deve ser usado com precaução nos doentes com insuficiência cardíaca e não deve ser utilizado se insuficiência cardíaca descompensada. É necessário seguimento em consulta de Cardiologia Pediátrica - Arritmologia Pediátrica.

Flutter auricular: o flutter auricular pode ser revertido com adenosina (1ª linha) ou amiodarona (2ª linha), mas a taxa de sucesso é variável. Se for usada a amiodarona é necessária a monitorização da função tiroideia e hepática. Em alguns centros a reversão do *flutter* auricular a ritmo sinusal é obtida por *overdrive*

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / ____
		Validade até: _ / _ / ____

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrúpsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 19 / 26
--	--	---

pacings auricular transesofágico. Recém-nascidos com *flutter* auricular podem precisar de cardioversão elétrica sincronizada, quando o *overdrive pacing* transesofágico não está disponível e em caso de instabilidade hemodinâmica. A recorrência neonatal é pouco frequente e tratamento a longo prazo raramente é necessário mas pode recorrer mais tarde, após o período neonatal. É necessário seguimento em consulta de Cardiologia Pediátrica - Arritmologia Pediátrica.

- No **BAV** pode ser necessária a implantação de *pacemaker*.

As indicações para *pacemaker* permanente neste contexto são: 1) BAV congénito de 3º grau com ritmo de escape com QRS largo, ectopia ventricular complexa ou disfunção ventricular (CLASSE I, *Nível de evidência: C*); BAV congénito de 3º grau com bloqueio AV em recém-nascido com frequência ventricular inferior a 55 bpm ou com cardiopatia congénita e frequência ventricular inferior 70 bpm (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

4. Correção da anemia

A anemia de diferentes etiologias pode estar na origem da HFNI e a presença de anemia grave pode condicionar a resposta às restantes medidas terapêuticas.

Na suspeita de anemia, deve ser obtido hematócrito do sangue do cordão umbilical e/ou sangue periférico. Pode ser necessária transfusão de glóbulos rubros ou exsanguineotransfusão parcial isovolémica (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

É essencial efetuar recolha de amostras de sangue previamente à transfusão para estudo diagnósticos posteriores (ver abordagem diagnóstica).

5. Controlo de infeção

A infeção vírica ou bacteriana pode ser causa de HFNI, podendo ser necessário dar continuidade à terapêutica antivírica ou antibacteriana nos casos de diagnóstico pré-natal.

A infeção adquirida é também um problema importante nos doentes com HFNI. A utilização de cateteres venosos centrais e drenos pleurais são frequentes e aumentam o risco de infeção. Para além disso, nos casos com drenagem pleural persistente, devido ao elevado conteúdo do líquido pleural em linfócitos e proteínas, pode ocorrer depleção de linfócitos e imunoglobulinas aumentando o risco de infeção que pode chegar aos 44% de acordo com algumas séries.

Deve ser iniciada antibioterapia de largo espectro após o nascimento, precedida de colheita de hemocultura e culturas do líquido pleural e ascítico (se necessária drenagem). A duração da antibioterapia é baseada nos exames culturais.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / _
		Validade até: _ / _ / _

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico “Hidrópsia Fetal Não Imune”	Código ----- Pág. 20 / 26
--	--	--

Nos doentes com derrame pleural persistente, recomenda-se monitorização do leucograma e do doseamento de imunoglobulinas (CLASSE I, *Nível de evidência: C*).

6. Tratamentos específicos

Nas situações em que se consegue chegar a um diagnóstico etiológico, deve ser instituídas as medidas terapêuticas disponíveis em simultâneo com as medidas gerais de estabilização previamente descritas.

Prognóstico

Apesar dos avanços nos cuidados perinatais, a mortalidade da HFNI permanece elevada e os nados vivos com HFNI têm uma mortalidade de aproximadamente 50% na maioria das séries.

A etiologia da HFNI é determinante do prognóstico, sendo a taquicardia supraventricular a causa que se associa a um melhor prognóstico.

O diagnóstico antes das 24 semanas de idade gestacional agrava o prognóstico, com apenas 4 a 6% dos recém-nascidos a sobreviver. A presença de derrames pleurais de grande volume em qualquer altura durante a gestação é também um fator de mau prognóstico.

Nos sobreviventes de HFNI, as alterações do desenvolvimento psicomotor são as principais sequelas observadas. Por esse motivo todos os doentes devem ser submetidos a avaliação do neurodesenvolvimento.

O risco de recorrência depende da etiologia da HFNI, pelo que devem ser feitos todos os esforços no sentido de chegar a um diagnóstico etiológico, mesmo nos casos de morte fetal ou neonatal. Por esse motivo, devem ser efetuadas colheitas *perimortem* nas mortes neonatais em contexto de HFNI de etiologia não esclarecida para estudo de DHM (Norma Direção Geral de Saúde nº012/2017 – Anexo 1 Protocolo *perimortem*) e deve ser proposta **autópsia** nas mortes fetais ou neonatais em contexto de HFNI (CLASSE I, *Nível de evidência: B*). Recomenda-se ainda referenciação para aconselhamento genético.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em _ / _ / ____
		Validade até: _ / _ / ____

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrópsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 21 / 26
--	--	---

4. Palavras- chave

Hidrópsia fetal não imune; recém-nascido

5. Intervenientes

Sandra Costa, Serviço de Neonatologia do Centro Hospitalar São João

Graça Oliveira, Serviço de Neonatologia do Hospital Santa Maria

Ecaterina Scortenschi, Serviço de Neonatologia do Hospital de Faro

Maria do Céu Mota, Serviço de Neonatologia do Centro Materno Infantil do Norte

Carla Ramalho, Serviço de Obstetrícia do Centro Hospitalar São João

Ana Luísa Neves, Serviço de Cardiologia Pediátrica do Centro Hospitalar São João

Renata Oliveira, Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar São João

Esmeralda Martins, Serviço de Pediatria do Centro Materno Infantil do Norte

6. Organização :

Grupo de Consensos em Neonatologia – Sociedade Portuguesa de Neonatologia da SPP

7. Classificação de níveis de evidência:

Classificação de níveis de evidência adotada pela Sociedade Portuguesa de Neonatologia

8. Abreviaturas

HFNI - hidrópsia fetal não imune

DHM - doenças hereditárias do metabolismo

aCGH – *array comparative genomic hybridization*

RN – recém-nascido

EXIT - Ex útero intrapartum treatment

ECG - electrocardiograma

BAV – bloqueio aurículo-ventricular

TC – tomografia computadorizada

RMN – Ressonância magnética nuclear

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em ____/____/____ Validade até: ____/____/____
--	---	--

9. Bibliografia

- Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(2):127-39.
- Yurdakok M. Non-immune hydrops fetalis. *JPNIM* 2014;3(2):e030214.
- Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A* 2012;158A(3):597-605.
- Bellini C, Hennekam RC, Bonioli E. A diagnostic flow chart for non-immune hydrops fetalis. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(5):852-3.
- Désilets V, Audibert F, et al. Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:923-38.
- Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A* 2009;149A:844-851.
- Orphanet: Non-Immune Hydrops fetalis; ORPHA:363999 _ local da internet © Orphanet version 5.10.2 - Last updated: 2018-03-19
- Murphy JH. Nonimmune hydrops fetalis. *NeoReviews* 2004;5(1):e5-e14.
- Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, et al. Etiology of Non-Immune Hydrops Fetalis: An Update. *Am J Med Genet A* 2015; 1-7.
- Haan T, Oepkes D, Beersma M, Walther F. Aetiology, Diagnosis and Treatment of Hydrops Foetalis. *Current Pediatric Reviews*, 2005; 1(1): 63-72.
- Machin G. Hydrops Revisited: Literature Review of 1,414 Cases. *Am J Med Genet* 1989; 34:366 -390.
- Fritsch A, Müller A, Sanseverino MT, Kessler RG, Barrios PM, et al. Nonimmune hydrops fetalis: two decades of experience in a university hospital. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(7):310-5.
- Mascaretti R, Falcão M, Silva A, Adolfo F, Vaz C, Leone C. Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 2003;58(3):125-132.
- Teixeira A, Rocha G, Guedes MB, Guimarães H. Recém-nascido com hidrôpsia fetal não imune – Experiência de um centro de referência. *Acta Med Port.* 2008; 21(4):345-350.
- Yuan SM. Cardiac Etiologies of Hydrops Fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2017;221:67-72.
- Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 2007;120:84-89.
- Neves AL, Mathias L, Wilhm M, Leshko J, Linask KK, et al. Evaluation of prenatal risk factors for prediction of outcome in right heart lesions: CVP score in fetal right heart defects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1431-1437.
- Knillans TK. Cardiac abnormalities associated with hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995;19:483-492.
- Pajkrt E, Weisz B, Firth HV, Chitty LS. Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes. *Prenat Diagn* 2004;24:1104-1115.
- Jaeggi E, Ohman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin Perinatol* 2016;43:99-112.
- Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, et al. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr* 2017;187:182-188 e183.
- Yinon Y, Chitayat D, Blaser S, Seed M, Amsalem H, et al. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat Diagn* 2010;30:941-949.
- Chang YL, Chao AS, Chang SD, Wang CN. Mirror syndrome after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome due to transient donor hydrops that resolved before delivery. A case report. *J Reprod Med* 2014;59:90-92.
- McMahan MJ, Donovan EF. The delivery room resuscitation of the hydropic neonate. *Semin Perinatol* 1995;19:474-482.
- Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, et al, Fetal Working Group of the European Association of Pediatric C. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919-1926.
- Stephenson T, Zuccollo J, Mohajer M. Diagnosis and management of non-immune hydrops in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F151-154.
- Kothari DS, Skinner JR. Neonatal tachycardias: an update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F136-144.
- Tricia Lacy Gomella MDC, Fabien G. Eyal, Deborah J. Tuttle. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, 7e.
- Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011;124:1747-1754.
- Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:130-137.
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, et al, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, Heart Rhythm S. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013;127:e283-352.
- Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442-449.
- Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:238-242.
- Villain E, Coatsdoat-Chalumeau N, Marjion E, Boudjemline Y, Piette JC, et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1682-1687.
- Pinsky WW, Gillette PC, Garson A, Jr., McNamara DG. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics* 1982;69:728-733.
- Sudrié-Arnaud B, Marguet F, Patrier S, Martinovic J, Louillet F, et al. Metabolic causes of nonimmune hydrops fetalis: A next-generation sequencing panel as a first-line investigation. *Clin Chim Acta* 2018;481:1-8

37. Whybra C, Mengel E, Russo A, Bahlmann F, Kampmann C, et al. Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:86.
38. Gimovsky AC, Luzi P, Berghella V. Lysosomal storage disease as an etiology of nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3):281-90.
39. Schiff M, Roda C, Monin ML, et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J Med Genet* 2017;54(12):843-851.
40. Panigrahy N, Lingappa L, Ramadevi AR, Venkatakshmi A. Congenital Disorder of Glycosylation (CDG) Presenting as Non-immune Hydrops Fetalis. *Indian J Pediatr* 2016;83(4):359-60.
41. Chabás A, Gort L, Díaz-Font A, Montfort M, Santamaría R, et al. Perinatal lethal phenotype with generalized ichthyosis in a type 2 Gaucher disease patient with the [L444P;E326K]/P182L genotype: effect of the E326K change in neonatal and classic forms of the disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35(2):253-8.
42. Dursun A, Gucer S, Ebberink MS, Yigit S, Wanders RJ, et al. Zellweger syndrome with unusual findings: non-immune hydrops fetalis, dermal erythropoiesis and hypoplastic toe nails. *J Inher Metab Dis* 2009;32 Suppl 1:S345-8.
43. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 2009;123(4):1191-207.
44. Oliveira G, Albuquerque M, Pinto F, Guerreiro O. Hydropsis Fetalis de Causa Não Imunológica. *Rev Port Pediatr* 1991; 21: 87-91.
45. Wyllie J, Bruinenberg J, Roeher CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015;95:249-263.
46. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132(suppl 2): S543-S560 .
47. Fox G, Hoque N, Watts T. *Oxford Handbook of Neonatology*. Oxford University Press. 2010.
48. MacDonald MG, Ramasethu J. *Atlas of Procedures in Neonatology*. 5th ed. Lippincott Williams Wilkins. 2013.
49. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Formation à la Réanimation Avancée Pédiatrique - FRAP. Panacéa, Conseil & Formation Santé, 2011.
50. Oliveira G, Albuquerque M, Cardoso BM, Gaspar E, Costa R, et al. Reanimação do Recém-nascido de Termo na Sala de Parto. Consensos Nacionais da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria – Fórum da Secção de Neonatologia 2013.
51. Oliveira G, Albuquerque M, Cardoso BM, Gaspar E, Costa R, et al. Particularidades da Reanimação do Recém-nascido (RN) com idade gestacional (IG) <32 semanas. Consensos Nacionais da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria – Fórum da Secção de Neonatologia 2013.
52. Albuquerque M, Oliveira G, Cardoso BM. *Manuela de reanimação neonatal 5ª Edição*. Edição de autor 2016. ISBN:978-989-20-6928-9
53. Oliveira G, Albuquerque M, Cardoso BM. *Manual de procedimentos neonatais 2º edição*. Edição de autor 2016. ISBN:978-989-20-6858-9.
54. García-Díaz L, Agustín JC, Ontanilla A, Marengo ML, Pavón A, et al. EXIT procedure in twin pregnancy: a series of three cases from a single center. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, 14:252.
55. Turgal M, Ozyuncu O, Boyraz G, Yazicioglu A, Beksac MS. Non-immune hydrops fetalis as a diagnostic and survival problems: what do we tell the parents? *J Perinat. Med* 2015; 43(3): 353–358.
56. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, Papageorgiou A, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn* 2011; 31: 186–195.
57. Nassr A, Ness A, Hosseinzadeh P, Salmanian B, Espinoza J, et al. Outcome and Treatment of Antenatally Diagnosed Nonimmune Hydrops Fetalis. *Fetal Diagn Ther* 2018;43(2):123-128.
58. Direcção Geral de Saúde. Norma nº 012/2017 – Abordagem diagnóstica e critérios de referenciação de doenças hereditárias do metabolismo em idade pediátrica e no adulto. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0122017-de-12072017.aspx>

 Sociedade Portuguesa de Neonatologia	Consenso Clínico <i>“Hidrópsia Fetal Não Imune”</i>	Código ----- Pág. 24 / 26
---	--	---

Anexo 1 Estudo HFNI - Colheitas de sangue do cordão umbilical/ Colheitas pré-transfusionais

Produto	Quantidade	Finalidade
Sangue 2 tubos com heparina lítio	2-3 ml (cada tubo)	Hematologia/ Bioquímica Genética – Citogenética
Sangue 2 tubos EDTA	2-3 ml (cada tubo)	Genética – Estudos moleculares e extração DNA
Sangue 2 tubos estéreis	2-3 ml (cada tubo)	Bioquímica Genética (Na impossibilidade de envio imediato: centrifugar e congelar a -20°C)
Sangue 2 cartões de Guthrie	Preencher bem os 4 círculos	Estudos metabólicos

Nota: Nos pedidos de estudos moleculares numa colheita de sangue do cordão, enviar sempre amostra de sangue da mãe (3-5ml em tubo EDTA) para exclusão de contaminação materna.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 – Aparelho / Sistema, Geral 2 – Clínico, Técnico, Terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

Anexo 2 Achados clínicos nas etiologias de causa metabólica

Grupo de Patologias	Doenças	Achados clínicos diferenciadores
Doenças de Sobrecarga Lisossomal	Mucopolissacaridoses tipo I	Dismorfia facial (fácies grosseiro)
	Mucopolissacaridoses tipo IVB	Disostose multiplex
	Mucopolissacaridoses tipo IVA	Hepatoesplenomegalia
	Mucopolissacaridoses tipo VI	Cardiomiopatia hipertrofia
	Mucopolissacaridose tipo VII	
	Mucopolipidose tipo II (I-cell)	
	Gangliosidose GM1	
	Niemann-Pick tipo A	
	Sialidose tipo I	
	Galactosialidose	
	Sulfatidose múltipla	
	Armazenamento do ácido siálico (ISSD)	
	Gaucher tipo II	Artrogripose Hepatoesplenomegalia, Ictiose
	Niemann-Pick tipo C	Hepatoesplenomegalia Icterícia colestática
	Wolman	Calcificação das suprenais
	Farber	
Defeitos da Glicosilação	CDG Ia (PMM2), Ik, Ig, Ih	Hipoplasia do cerebelo e vérmis Alterações esqueléticas Cardiomiopatia hipertrófica Derrame pericárdico Hepatomegalia e nefromegalia
Defeitos da síntese do colesterol	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Microcefalia; Polidactila/Sindactília
	Condrodisplasia rizomélica tipo I	Alterações esqueléticas
	Condrodisplasia puntacta ligada ao X Acidúria mevalónica	
Doenças dos Peroxisomas	Síndrome de Zellweger	Hipotonia Facies particular Alterações esqueléticas Hipoplasia pulmonar Hepatomegalia
Doenças do armazenamento do glicogénio	Glicogenose tipo IV	Artrogripose Hepatoesplenomegalia Cardiomiopatia hipertrófica
Citopatias mitocondriais	Síndrome de Barth	Cardiomiopatia
	Síndrome de Pearson	Anemia
Doenças da β-oxidação dos ácidos gordos	LCHAD	
	Défice primário em carnitina	Cardiomiopatia hipertrófica
Outras	Défice em transaldolase	Hemossiderose RCIU
	Hemocromatose neonatal	
	Défice em fumarase	

Anexo 3 Doenças hereditárias do metabolismo - estudo no recém-nascido

Doença	Marcador Bioquímico/Enzimático/Genético	Amostra onde a análise é efetuada
Mucopolissacaridose I	Glicosaminoglicanos Enzima alfa-L-iduronidase	Urina de 24 horas 5ml sangue total ou Cartão de Guthrie
Mucopolissacaridose IV A	Glicosaminoglicanos Enzima galactose-6-sulfatase	Urina de 24 horas 5ml sangue total
Mucopolissacaridose VI	Glicosaminoglicanos Enzima arilsulfatase B	Urina de 24 horas 5ml sangue total ou Cartão de Guthrie
Mucopolissacaridoses VII	Glicosaminoglicanos Enzima beta-glucuronidase	Urina de 24 horas 5ml sangue total ou Cartão de Guthrie
Mucopolipidose II	Enzima beta-galactosidase, beta-hexosaminidases, beta-glucuronidase e alfa-manosidase	5ml sangue total ou fibroblastos
Gangliosidose GM1	Enzima beta-galactosidase	5ml sangue total ou Cartão de Guthrie
Niemann-Pick tipo A	Enzima esfingomielinase	5ml sangue total
Sialidose tipo I	Enzima alfa-neuraminidase Ácido siálico combinado	Fibroblastos Urina 24 horas
Galactosialidose	Enzima alfa-neuraminidase e beta-galactosidase Ácido siálico combinado	Cartão de Guthrie, Fibroblastos Urina 24 horas
Farber	Gene ASAH1	Cartão de Guthrie ou sangue total
Armazenamento do ácido siálico, ISSD	Sialúria (quantificação do ácido siálico livre)	Urina de 24 horas
Gaucher	Enzima Quitotriosidase Enzima glucocerebrosidase	5ml sangue total ou Cartão de Guthrie
Niemann-Pick tipo C	Liso-SM-509 e Oxisteróis Teste da Filipina	5ml sangue total Fibroblastos
Wolman	Enzima lipase àcida Gene LIPA	5ml sangue total ou Cartão de Guthrie
Sulfatidose múltipla	Enzima galactose-6-sulfatase Electroforese das arilsulfatases A e B	5ml sangue total
CDG Ia	Gene PMM2	5ml sangue total
Defeitos da síntese do colesterol	Cromatografia de esteróis	5ml sangue total
Doenças Peroxisomas	Ácidos gordos de cadeia muito longa	5ml sangue total
Glicogenose tipo IV	Gene GBE1	5ml sangue total
Citopatia Mitocondrial	Gene TAZ	Sangue total
Defeitos da β- oxidação dos ácidos gordos	Acilcarnitinas Cromatografia de ácidos orgânicos	Cartão de Guthrie 5 ml de urina

Nota – Em todas as patologias consideradas pode ser efetuado estudo molecular. O ADN pode obter-se a partir de amostra de sangue total, sangue seco em Cartão de Guthrie ou fibroblastos