

**ESTUDO DA ACUIDADE DIAGNÓSTICA DA
ECOGRAFIA NAS DISPLASIAS ÓSSEAS
FETAIS**

Paulo César Fonseca Furtado

Faculdade de Medicina da UFMG

2008

Paulo César Fonseca Furtado

**ESTUDO DA ACUIDADE DIAGNÓSTICA DA
ECOGRAFIA NAS DISPLASIAS ÓSSEAS
FETAIS**

Tese de doutorado apresentado ao Curso de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira
Cabral**

**Belo Horizonte
Minas Gerais – Brasil
2008**

Furtado, Paulo César Fonseca.
F992e Estudo da acuidade diagnóstica da ecografia nas
displasias
ósseas fetais [manuscrito]. /Paulo César Fonseca
Furtado.- - Belo
Horizonte: 2008.
95f.: il.

Orientador: Antonio Carlos Vieira Cabral.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doenças do Desenvolvimento Ósseo/diaqnóstico.

RESUMO

Estudo prospectivo e observacional que buscou determinar a acuidade do diagnóstico ecográfico nas displasias ósseas fetais. A avaliação pré-natal foi realizada com o exame de ultra-sonografia morfológica seriada objetivando o diagnóstico específico do tipo de displasia óssea fetal. Foram estudados cinquenta e cinco casos entre os anos de 1990 e 2008 com diagnóstico de displasia óssea fetal na avaliação pré-natal, utilizando-se um protocolo de avaliação do Centro de Medicina Fetal da UFMG.

O diagnóstico pós-natal, considerado padrão ouro foi obtido por meio do exame pediátrico, genético e/ou necroscópico fetal.

Foram obtidos os coeficientes de concordância diagnóstica (KAPPA) para os tipos mais comuns e para a letalidade da displasia óssea fetal.

Concluimos que a acuidade diagnóstica da ecografia fetal para a detecção do tipo específico de displasia óssea fetal mostrou-se variável de acordo com o tipo específico da doença. Obteve-se uma forte concordância diagnóstica entre a ecografia pré-natal e a avaliação pós-natal nas displasias ósseas letais.

SUMMARY

This prospective and observational study sought to determine the acuity of echographic diagnosis in fetal bone dysplasias. The prenatal evaluation was carried out by echographic examination of serial morphological ultrasonography aimed at the achievement of the specific diagnosis of the type of the fetal bone dysplasia. The sample consisted of fifty five cases of fetal bone dysplasia diagnosed in the prenatal evaluation by the CEMEFE-UFMG protocol of evaluation during the years of 1990 and 2008. The postnatal gold standard diagnosis were obtained by means of pediatric examination, genetic investigation and/or fetal necropsy. The coefficients of diagnostic agreement (KAPPA) for the most common types of bone dysplasias and for the diagnosis of lethality of the fetal bone dysplasias were also obtained. We concluded that the diagnostic acuity of the fetal echography for the detection of the specific type of fetal bone dysplasia was variable depending on the type of dysplasia, although we observed a strong diagnostic agreement between the fetal echographic diagnosis and the one obtained in the postnatal evaluation for the lethal fetal bone dysplasias.

AGRADECIMENTOS

- À Dra. Ana Paula Brum pelos ensinamentos e pelo apoio sem o qual minha caminhada seria muito mais difícil;
- À Dra. Eura Martins Lage pelo comprometimento com a realização das avaliações estatísticas e pelo apoio nas horas mais difíceis;
- Ao Dr. Henrique Vitor Leite cuja colaboração, nos momentos decisivos, viabilizou a realização deste trabalho;
- À Dra. Alamanda Kfoury Pereira, eleita umas das médicas mais admiradas do Brasil. Motivo de orgulho para todos nós. Exemplo de que a competência pode ser compatível com a simplicidade.
- À Márcia Teixeira de Oliveira, pela compreensão da importância e do significado deste momento;
- Ao meu Pai e à minha Mãe, cujos sonhos me influenciam e direcionam;
- À Doutora Ana Lana, responsável pelos exames anátomo-patológicos que foram fundamentais para a obtenção dos resultados;
- Aos compadres João Gustavo e Clarissa Reis fiéis companheiros das intermináveis correções do presente trabalho;
- Aos Irmãos, em especial ao André Luis Fonseca Furtado, exemplo de simplicidade, honestidade, força e persistência inspiradora;
- Ao Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, meu referencial.

FINANCIAMENTO DA PESQUISA

Sua viabilização contou com a participação da CAPES além de recursos do PROF/CAPES, geridos pelo programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais.

“(...) os homens astutos condenam os estudos, os homens simples os admiram, e os homens sábios se utilizam deles”.

FRANCIS BACON, 1561-1626

SUMÁRIO

	PÁGINA
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE GRÁFICOS	
LISTA DE QUADROS	
LISTA DE TABELAS	
1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 GENERALIDADES	23
2.2.1 DISPLASIA TANATOFÓRICA	24
2.2.2 ACONDROGÊNESE	26
2.2.3 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	26
2.2.4 DISPLASIA CAMPOMÉLICA	28
2.2.5 ACONDROPLASIA	30
2.2.6 DISPLASIA TORÁXICA ASFIXIANTE	30
2.2.7 DISPLASIA DIASTRÓFICA	30
2.2.8 DISPLASIA CONDROECTODÉRMICA	32
2.3 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DAS DISPLASIAS ÓSSEAS FETAIS	32
2.3.1 DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO BIDIMENSIONAL NAS DISPLASIA ÓSSEAS	34
2.3.2 DIAGNÓSTICO DAS DISPLASIAS ÓSSEAS POR ECOGRAFIA EM TERCEIRA DIMENSÃO (3-D)	36
2.3.3 DIAGNÓSTICO DAS DISPLASIAS ÓSSEAS POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)	37
2.4 DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL DAS DISPLASIAS ÓSSEAS	37
2.4.1 EXAME FÍSICO NAS DISPLASIAS ÓSSEAS	37
2.4.2 EXAME RADIOLÓGICO NAS DISPLASIAS ÓSSEAS	40
2.4.3 DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO NAS DISPLASIAS ÓSSEAS	41

2.4.4.1 AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO DAS DISPLASIAS ÓSSEAS	42
2.4.4.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA NO DIAGNÓSTICO DAS DISPLASIAS ÓSSEAS	43
2.4.5 DIAGNÓSTICO GENÉTICO NAS DISPLASIAS ÓSSEAS	43
2.5 ACONSELHAMENTO GENÉTICO NAS DISPLASIAS ÓSSEAS	47
2.6 CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO PRÉ E PÓS-NATAL NAS DISPLASIAS ÓSSEAS.	48
3 OBJETIVOS	50
4 PACIENTES E MÉTODOS	52
4.1- PACIENTES	53
4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	54
4.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	54
4.1.3: DISTRIBUIÇÃO DAS GESTANTES CONFORME A FAIXA ETÁRIA	55
4.1.4: DISTRIBUIÇÃO DAS GESTAÇÕES CONFORME PARIDADE	56
4.1.5: DISTRIBUIÇÃO DAS GESTAÇÕES CONFORME A IDADE GESTACIONAL	57
4.2 OBTENÇÃO DOS DADOS REFERENTES AOS DIAGNÓSTICOS DO PRÉ-NATAL	58
4.3 OBTENÇÃO DOS DADOS REFERENTES AOS DIAGNÓSTICOS DO PÓS-NATAL	58
4.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	59
4.4.1 CÁLCULO AMOSTRAL	59
4.4.2 ANÁLISE DO GRAU DE CONCORDÂNCIA	60
4.5 ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO	60
5 RESULTADOS	62
5.1.: DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS ECOGRÁFICOS NO PRÉ-NATAL DOS FETOS COM SUSPEITA DE DISPLASIA ÓSSEA:	62

5.2: DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS NO PÓS-NATAL.	63
5.4 OBTENÇÃO DO ÍNDICE KAPPA DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA NAS DISPLASIAS ÓSSEAS	65
5.4.2. CÁLCULO DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS NO DIAGNÓSTICO DAS DISPLASIAS TANATOFÓRICAS:	66
5.4.3 CÁLCULO DO ÍNDICE KAPPA DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NAS DISPLASIA TANATOFÓRICA:	67
5.5 CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II:	68
5.5.1 CÁLCULO DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS NO DIAGNÓSTICO NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II:	69
5.5.2 CÁLCULO DO ÍNDICE KAPPA DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II:	69
5.6 CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO TIPO I:	70
5.6.1 CÁLCULO DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS NO DIAGNÓSTICO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO TIPO I:	71
5.6.2 CÁLCULO DO ÍNDICE KAPPA NO DIAGNÓSTICO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO TIPO I	71
5.7 CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NA ACONDROPLASIA:	72
5.7.2 CÁLCULO DO ÍNDICE KAPPA NO DIAGNÓSTICO DA ACONDROPLASIA:	73
5.8 CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO PRÉ E PÓS-NATAL DE DISPLASIAS ÓSSEAS LETAIS:	74
5.8.2 CÁLCULO DO ÍNDICE KAPPA PARA A CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA NAS DISPLASIAS ÓSSEAS LETAIS	75

5.9 CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NAS DISPLASIAS INDETERMINADAS OU NÃO ESPECIFICADAS:	76
5.9.1 CÁLCULO DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS NO DIAGNÓSTICO DAS DISPLASIAS INDETERMINADAS:	77
5.9.2 CÁLCULO DO ÍNDICE KAPPA NO DIAGNÓSTICO DAS DISPLASIAS INDETERMINADAS	77
6 COMENTÁRIOS	78
7 CONCLUSÃO	84
8 BIBLIOGRAFIA	86
9 ANEXOS	91

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
Cm	Centímetro
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
DAPML	Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal
DO	Displasias Ósseas
DE	Displasia musculoesquelética
DP	Desvio Padrão
FIG	Figura
HC	Hospital das Clínicas
PROF	Programa de Fomento à Pesquisa
Kg	Kilogramas
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
S	Síndrome
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrasonografia
3-D	Terceira Dimensão

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Ecografia mostrando: fronte proeminente na imagem transversal do crânio de um feto com diagnóstico pré-natal de Displasia Tanatofórica. **24**
- Figura 2- Imagem sagital de Ultrasonografia mostrando uma ponte nasal deprimida (seta única). Tórax deprimido, em forma de “pêra” (seta única), abdômen encurtado, fronte proeminente (setas duplas). **25**
- Figura 3- Radiografia mostrando ossos longos curvados (setas brancas), caixa torácica estreita, e platispondilia (seta preta).
Fonte: **25**
- Figura 4- O ecogenicidade anormal do membro inferior com tecido adiposo aumentado e com curvatura anormal **25**
- Figura 5- Ecografia fetal mostrando tórax estreito (seta branca) na Displasia Tanatofórica. **26**
- Figura 6- Ossificação diminuída do crânio, na Osteogênese Imperfeita, facilitando a visualização das estruturas cerebrais internas. **27**
- Figura 7- Osteogênese Imperfeita: Fraturas e deformidades ósseas. **28**

Figura 8- Radiografia obtida no exame necroscópico mostrando ossos longos curvados (setas brancas), e tórax estreito, e platispondilia	28
Figura 9- Imagem ultrasonográfica fetal mostrando encurtamento de ossos longos na Displasia diastrófica.	31
Figura 10- Imagem ecográfica mostrando: pé torto bilateral na displasia diastrófica.	31
Figura 11- Ecografia-3D mostrando deficiência isolada de membro superior.	36
Figura 12 - Aspecto histológico de retardo e desorganização da zona de crescimento epifisário na Displasia Tanatofórica.	41

LISTA DE TABELAS

		Página
TABELA 1	Classificação das gestações acometidas por Displasias Ósseas conforme a paridade	56
TABELA 2	Escala de determinação do grau de concordância	60
TABELA 3	Diagnóstico antenatal considerando o protocolo ecográfico do CEMEFE-UFMG.	62
TABELA 4	Distribuição dos diagnósticos específicos das Displasias Ósseas obtidos na avaliação pós-natal	63
TABELA 5	Tabela de concordância diagnóstica entre a avaliação pré e pós-natal nas Displasias Tanatofóricas	65
TABELA 6	Tabela de concordância diagnóstica entre o pré e pós-natal na osteogênese imperfeita tipo II	68
TABELA 7	Tabela de concordância diagnóstica entre o pré e pós-natal na osteogênese imperfeita tipo I	70
TABELA 8	Tabela de concordância diagnóstica entre o pré e pós-natal na acondroplasia	72
TABELA 9	Concordância diagnóstica de letalidade pré e pós-natal nas Displasias Ósseas	74
TABELA 10	Tabela de concordância diagnóstica entre o pré e pós-natal nas displasias indeterminadas	76

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
GRÁFICO 1 Caracterização das gestantes quanto à faixa etária.	55
GRÁFICO 2 Distribuição das pacientes segundo a idade gestacional na ocasião do parto.	57
GRÁFICO 3 Distribuição dos casos de Displasias Ósseas estudadas (n =55) conforme diagnóstico pós-natal	64

LISTA DE QUADROS

		Página
Quadro 1	Protocolo ecográfico de diagnóstico pré-natal das Displasias Ósseas do CEMEFE-UFMG .	35
Quadro 2	Descrição do padrão de herança genética das displasias Ósseas mais comuns da espécie humana.	46

1 INTRODUÇÃO

As Displasias Ósseas (DO), Osteocondrodisplasias ou Doenças do Desenvolvimento Ósseo têm grande importância em Saúde Pública, seja pela sua potencial letalidade seja pela dificuldade diagnóstica pré-natal precisa. Assim, embora as Displasias Ósseas sejam raras individualmente, em grupo elas são relativamente comuns e tem um impacto significativo sobre morbidade e mortalidade em todas as idades.

A incidência total das DO é de aproximadamente um caso em 4000 a 5000 nascimentos. A incidência verdadeira pode ser duas vezes mais elevada pois muitas DO não manifestam até que a baixa estatura, ou outras complicações sejam percebidas durante a infância. As DO letais são estimadas em 0,95 casos em 10.000 nascimentos. As quatro DO mais comuns são: Displasia Tanatofórica, Acondroplasia, Osteogênese Imperfeita e a Acondrogênese. A Displasia Tanatofórica e a Acondrogênese respondem por 62% de todas as displasias ósseas letais (Hurst, Firth et al. 2005).

Acompanhando o Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG tive a oportunidade de acompanhar alguns casos de Displasias Ósseas referendados para aquele centro terciário, provenientes de muitas regiões do Brasil. Chamou-me a atenção quanto ao grande número de displasias letais intra-útero e no pós-natal imediato, bem como as seqüelas que acompanham os pacientes, vítimas de displasias não letais por toda a vida.

Entrei em contato com um levantamento preliminar dos casos de Displasias Ósseas atendidos entre os anos de 1995 e 2003 que já apontava para um número expressivo de casos em relação à literatura mundial. Por outro lado, expressivo também eram os casos letais dessas doenças. Assim sendo, surgiu a idéia de testar a acuidade diagnóstica da ecografia pré-natal nos casos letais e não letais, fazendo uma comparação com o padrão ouro que é o diagnóstico pós-natal (clínico, genético, bioquímico ou histo-patológico).

Acreditamos que, com trabalhos deste tipo, poderemos ter uma visão mais crítica sobre as possibilidades e as limitações da ecografia na determinação do diagnóstico pré-natal nas Displasias Ósseas Fetais sem o qual a abordagem terapêutica, a definição prognóstica e o aconselhamento genético torna-se limitados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GENERALIDADES

Durante o desenvolvimento constitucional dos ossos podem ocorrer erros que desencadeiam malformações ósseas isoladas ou em diversas combinações. Dessa forma podemos conceituar Displasias Ósseas como sendo desordens do desenvolvimento do tecido osteocondral. Assim, elas podem ser classificadas em primárias (quando resultam de genes mutados que se expressam no tecido osteocondral) e secundárias quando são causadas por defeitos extra-ósseos com efeitos secundários no tecido esquelético, como pode ocorrer em diversas doenças metabólicas como as mucopolissacaridoses (Cabral 2005).

Displasias Ósseas constituem um grupo de doenças de difícil diagnóstico antes do nascimento e possuem altas taxas de mortalidade e morbidade. Além disso, a possibilidade de hereditariedade faz com que elas devam ser sistematicamente pesquisadas em todas as gestantes. (Kulkarni, Samuel et al. 1995).

2.2 PRINCIPAIS TIPOS DE DISPLASIAS ÓSSEAS NA ESPÉCIE HUMANA

2.2.1 Displasia Tanatofórica

Displasia tanatofórica, é a mais comum das Displasias Ósseas letais, ocorrendo devido a uma mutação no gene FGFR3 no cromossomo 4. O paciente tem baixa estatura desproporcionada com encurtamento rizomélico das extremidades (Puri, Thakur et al. 2007). O tórax pode ser estreito em forma de sino. Macrocrania com bossa frontal e ponte nasal achatada. Podem ainda associar-se a cardiopatias congênicas e malformações do sistema nervoso central. Os pulmões podem ser hipoplásicos. Dentre os achados radiográficos temos: platispondilia, espaços intervertebrais aumentados, costelas curtas, hipoplasia dos ossos íliacos, encurtamento dos ossos longos (FIG. 1 a 5). Sua herança é autossômica e dominante (Dighe, Fligner et al. 2008).



FIGURA 1- US mostrando: frente proeminente na imagem transversal do crânio de um feto com diagnóstico pré-natal de Displasia Tanatofórica. Fonte: CEMEFÉ-UFMG



FIGURA 2- Imagem sagital de US mostrando uma ponte nasal deprimida (seta única). Tórax deprimido, em forma de “pêra” (seta única), abdômen encurtado, frente proeminente (setas duplas). Fonte: (Lachman 1994)

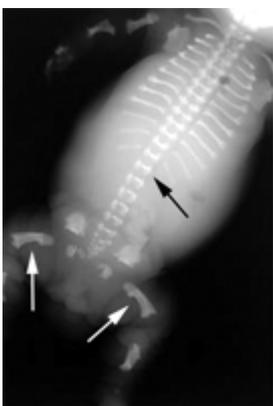


FIGURA 3- Radiografia mostrando ossos longos curvados (setas brancas), caixa torácica estreita, e platispondilia (seta preta). Fonte: DAPML



FIGURA 4- O ecogenidade anormal do membro inferior com tecido adiposo aumentado e com curvatura anormal (Dominguez, Talmachoff et al. 1995).



FIGURA 5- Imagem Ecográfica fetal mostrando: tórax estreito (seta branca) na Displasia Tanatofórica. Fonte: (Lachman 1994)

2.2.2 Acondrogênese

São descritos três tipos de acondrogênese: o tipo IA ou de Houston-Harris, o tipo IB ou de Fraccaro e o tipo II ou de Langer- Saldino, o mais comum. As radiografias mostram ossos longos encurtados, com alargamento metafisário, ausência de ossificação ou ossificação reduzida da coluna vertebral, sacro e púbis. Tórax em forma de barril com costelas curtas. Herança é autossômica dominante (Goncalves, Espinoza et al. 2004).

2.2.3 Osteogênese Imperfeita

Clinicamente são desordens do tecido conjuntivo que afetam os ossos e partes moles. Podem cursar com: com fragilidade óssea, baixa estatura, deformidade de ossos longos, escoliose, ligamentos frouxos, esclera azul, dentinogênese imperfeita e surdez (fig. 6 a 8). Devem-se a mutações nos genes do colágeno tipo I-col. A1 e col. A2 (COL1A1 e COL1A2). Nas radiografias encontramos osteoporose, fraturas múltiplas e baixa

ossificação do crânio. A osteogênese imperfeita tipo I: é autossômica dominante , a esclera é azul e há fragilidade óssea. A osteogênese imperfeita tipo II: Tem herança autossômicas dominantes ao nascimento são observadas várias fraturas, crânio amolecido e grande em relação ao tronco. As costelas são horizontalizadas e algumas vezes com múltiplas fraturas. A osteogênese tipo III: heterogênea, sendo a maioria dos casos autossômica dominante há deformação progressiva dos membros durante a vida. As escleras são normais. Não há surdez. A osteogênese imperfeita tipo IV: semelhante ao tipo I, com escleras normais e sem surdez (McKusick, Amberger et al. 1996).



FIGURA 6- Ossificação diminuída do crânio, na Osteogênese Imperfeita, facilitando a visualização das estruturas cerebrais internas. Fonte: CEMEFE-UFMG



FIGURA 7- Osteogênese imperfeita: Fraturas e deformidades ósseas. Forma irregular dos arcos costais (seta). (Lachman 1994)

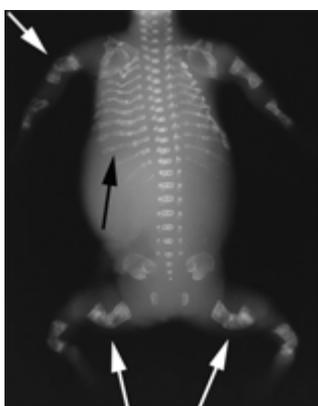


FIGURA 8- Radiografia obtida no exame necroscópico mostrando ossos longos curvados (setas brancas), e tórax estreito, e platispondilia (Lachman 1994)

2.2.4 Displasia Campomélica

Caracteriza-se por membros curtos com encurtamento anterior de fêmur e tíbia, escápulas hipoplásicas, alterações do sistema esquelético, macrocrania, dolicocefalia, face achatada com micrognatia e fenda palatina, cifose-escoliose e “talipes equinovarus”. Podem ocorrer malformações do sistema nervoso central, cardiopatias congênitas e anomalias do trato urinário. Os afetados em geral, nascem perto do termo com baixo peso. O polidrâmio é observado em um terço dos casos. O óbito precoce se

deve à hipotonia grave, insuficiência respiratória devida à traqueomalácia com tórax hipoplásico ou pneumonia de aspiração (em geral no primeiro mês). Uma característica marcante desta displasia é o sexo reverso, pacientes com cariótipo 46, XY desenvolve anomalias genitais ou mesmo fenótipo feminino. Tem herança autossômica dominante (Cordone. M, 1989).

2.2.5 Acondroplasia

Acondroplasia é o nanismo com membros curtos mais comum. Clinicamente caracteriza-se por encurtamento rizomélico das extremidades, tronco relativamente normal a estreito. Ocorre macrocrania com bossa frontal, hipoplasia de face média e ponte nasal. É comum a ocorrência de mãos em tridente. A inteligência é normal e a sobrevida satisfatória. Tem herança autossômica dominante com 80% dos pacientes resultantes de nova mutações (Azouz, Teebi et al. 1998).

2.2.6 Displasia Torácica Asfixiante

Caracteriza-se pelo tórax muito estreito e alongado, com encurtamento, geralmente pós-natal, dos membros. Podem ocorrer: polidactilia, malformações cardíacas, unhas e dentes anormais. Tem herança autossômica recessiva (Puri, Thakur et al. 2007).

2.2.7 Displasia Diastrófica

Uma das características importantes dessa DO é a sua associação com pé torto.(fig 10) Outros dados importantes para o diagnóstico diferencial são: fenda palatina, a presença de lesão cística na orelha que costuma aparecer entre o primeiro dia e as 12 semanas de vida. As radiografias apresentam encurtamento de ossos longos (fig 9), com metáfises alargadas e atraso no

aparecimento das epífises. Metacarpos, metatarsos e falanges de forma e comprimento irregular. Pelve anormal com múltiplas subluxações.

A herança é autossômica recessiva. gene mapeado no cromossomo 5 (Walter, Tansek et al. 2007).

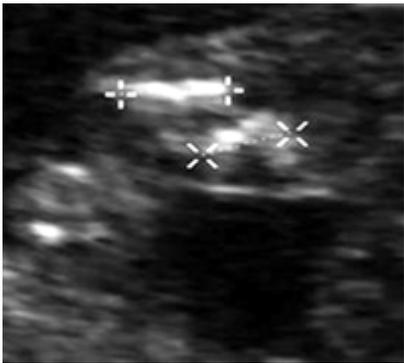


FIGURA 9- Imagem ecográfica fetal mostrando encurtamento de ossos longos na Displasia diastrófica (Dominguez, Talmachoff et al. 1995).

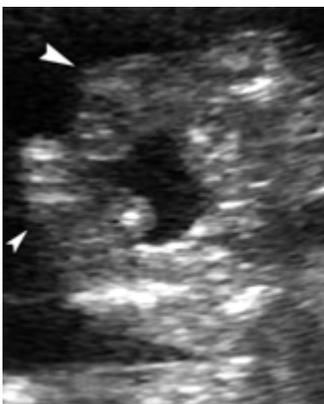


FIGURA 10- Imagem de US mostrando: pé torto bilateral na displasia diastrófica. Fonte: CEMEFÉ-UFMG.

2.2.8 Displasia Condroectodérmica

Trata-se de um quadro em que se associam displasia esquelética e displasia ectodérmica. Os componentes da displasia ectodérmica são: cabelos finos e esparsos, unhas hipoplásicas, hipodontia, dentes em erupção tardia e hipoplasia de esmalte dentário. Trata-se de uma estatura desproporcionada, com encurtamento de membros e tórax estreito. Apresenta herança autossômica recessiva. (Kurian, Shanmugam et al. 2007).

2.3 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DAS DISPLASIAS ÓSSEAS FETAIS

O diagnóstico preciso das malformações musculoesqueléticas tem importantes implicações para o manejo da gestação. Para tentar determinar o diagnóstico devemos colher uma história clínica, realizar exames morfológicos, bem como exames complementares. Dentre os exames complementares que podemos usar estão: o estudo cromossômico, radiografias simples de ossos, estudo molecular e necropsia. Em muitas vezes o diagnóstico definitivo das Displasias Ósseas letais só, é possível pela necropsia (Lee SH, 2002).

O diagnóstico pré-natal das Displasias Ósseas também pode ser realizado. para isso podemos utilizar a ultra-sonografia a ressonância magnética, exames bioquímicos, genéticos e histopatológicos. A ultra-sonografia pré-natal pode ser realizada como método de triagem, já que,

com este método, a maioria das malformações ósseas pode ser identificada(Taylor, Jones et al. 2006).

2.3.1 Diagnóstico ecográfico bidimensional nas Displasia Ósseas

No Centro de medicina fetal da Universidade Federal de Minas Gerais, Cabral(2005) utiliza os seguintes vários marcadores ecográficos para o diagnóstico pré-natal das Displasias Ósseas, atribuindo um diagnóstico específico para cada alteração encontrada (quadro 1):

1. **Parâmetros ecográficos:**

Membros: forma, fraturas, mineralização, movimentos, encurtamento rizomélico, mesomélico ou simétrico, encurvamento do fêmur, úmero, desvio do eixo femoral, diminuição da ecogenicidade, flexão ou extensão fixa, Deformidades Ósseas: lordose lombar, escoliose, achatamento vertebral, hipoecogenicidade, tórax em forma de barril, longo e estreito, tórax em forma de pêra, fraturas de costelas, macrocrania, braquicefalia, microcefalia e fronte proeminente.

2. **Diagnósticos Específicos mais comuns de Displasias Ósseas:**

Acondroplasia, displasia condrectodérmica, nanismo diastrófico, acondrogênese, displasia tanatofórica, displasia campomélica, osteogênese imperfeita, hipofosfatase, acondrogênese, artrogripose, s.pterígio múltiplo, displasia diastrófica, displasia tanatofórica, displasias punctata (quadro 1).

Quadro 1

Protocolo ecográfico de diagnóstico pré-natal das Displasias Ósseas do CEMEFE-UFMG:

Parâmetro	Achado ecográfico	Diagnóstico
I. Membros	encurtamento rizomélico	acondroplasia
1. Tamanho	encurtamento mesomélico encurtamento simétrico	condroectodérmica nanismo diastrófico acondrogênese
2. Forma	encurvamento do fêmur úmero	enanismo tanatofórico displasia campomélica osteogênese imperfeita
3. Fraturas	desvio do eixo femoral	osteogênese imperfeita
4. Mineralização	diminuição da ecogenicidade	hipofosfatasia acondrogênese osteogênese imperfeita
5. Movimentos	flexão ou extensão fixa deformidades ósseas	artrogripose s. pterígio múltiplo
II. Coluna	lordose lombar escoliose achatamento vertebral hipoecogenicidade	acondroplasia displasia diastrófica displasia tanatofórica acondrogênese
III. Tórax	curto em forma de barril longo e estreito	acondrogênese condroectodérmica torácica asfixiante
	estreito em forma de pêra	tanatofórica
	fraturas de costelas	osteogênese imperfeita
IV. Crânio	macrocrania braquicefalia microcefalia fronte proeminente	acondroplasia acondrogênese displasia punctata tanatofórica

Fonte: Cabral (2005)

2.3.2 Diagnóstico das Displasias Ósseas por Ecografia em Terceira Dimensão (3-D)

A Ultra-sonografia 3-D parece melhorar a acurácia diagnóstica apenas nos casos de Displasias Ósseas fetais que apresentam deformidades pélvicas, faciais e escapulares e, principalmente, deficiências isoladas de membros (Krakow, Williams et al. 2003).

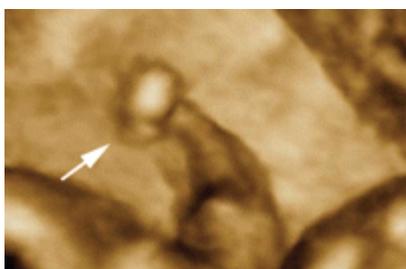


FIGURA 11- US-3D mostrando deficiência isolada de membro superior (Krakow, Williams et al. 2003).

2.3.3 Diagnóstico das Displasias Ósseas por Ressonância Nuclear Magnética (RNM)

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) pode revelar anomalias simultâneas do cérebro associadas às Displasias Ósseas. As imagens reconstruídas tridimensionais podem ser usadas para avaliar anomalias e deformidades craniofaciais essenciais para a cirurgia reconstrutiva. (Dighe, Fligner et al. 2008)

A RNM da coluna fetal ou do recém-nascido é importante avaliar a instabilidade atlanto-axial descrita na displasia esquelética metatrófica, na

displasia de Kniest, em determinadas mucopolisacaridoses e na displasia epifisária múltipla. A RNM pode revelar estenose do forame magnum ou redução do canal medular cervical superior, que pode produzir sintomas da compressão com hipotonia severa (Taylor, Jones et al. 2006). A RNM de varredura pode, também, revelar compressões ósseas e outras mielopatias que podem resultar em escoliose progressiva.

2.4 DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL DAS DISPLASIAS ÓSSEAS

2.4.1 Exame físico nas Displasias Ósseas

Rimoin (2007) descreveu os principais parâmetros antropométricos nas Displasias Ósseas que devem ser comparados com a idade do paciente, considerando fatores raciais, étnicos, sócio-econômicos, e perinatais.

a) exame dos membros:

O diagnóstico das Displasias Ósseas que cursam com encurtamento de membro é baseado no segmento mais afetado do osso longo:

- O encurtamento rizomélico (segmentos proximais curtos) como úmero e fêmur está presente nos pacientes com acondroplasia, hipocondrodisplasia, condrodisplasia punctata, displasia metafisária do tipo Jansen, displasia espondiloepifisária congênita, displasia tanatofórica, displasia diastrófica, e no fêmur curto congênito.

- O encurtamento mesomérico (segmentos médios curtos) como rádio tibia e fíbula, inclui displasias do tipo Langer e de Nievergelt, a síndrome de Robinow, e a síndrome mesomérica de Reinhardt.
- O encurtamento acromérico (encurtamento dos ossos do metacarpo e falanges) está presente nos pacientes com acrodisostose.
- O encurtamento acromesomérico (por exemplo, antebraço e mãos) está presente nos pacientes com displasia acromesomérica.
- Micromelia (encurtamento total do membro) está presente na acondrogênese, na fibrocondrogênese, na displasia de Kniest, e na síndrome de Roberts.
- O encurtamento do tronco está presente na síndrome de Morquio, na síndrome de Kniest, na doença de Dyggve-Melchior-Clausen, na displasia metatrófica e na displasia espondiloepifisária.

b) exame do crânio:

- O aumento desproporcional do crânio pode ser encontrado na acondrogênese e na displasia tanatofórica.
- Crânio “em forma de trevo”: encontrado na displasia tanatofórica, síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, e na síndrome de Pfeiffer.
 - Caput membranáceo: encontrado na hipofosfatase e na osteogênese imperfeita.
 - Craniosinostose: encontrado na síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, e hipofosfatase.

c) exame das articulações:

- deslocamentos articulares múltiplos: encontrado na síndrome de Larsen e na síndrome otopalatodigital .
- Fraturas de ossos longos: encontrado na osteogênese imperfeita na hipofosfatase, na osteopetrose e na acondrogênese do tipo I.

d) exame do tórax:

- tórax longo ou estreito: encontrado na displasia torácica asfixiante e na displasia condroectodérmica
- tórax em forma de pêra: encontrado na displasia tanatofórica e na acondroplasia.

e) exame do coração:

- Defeito de septo interatrial ou átrio único: encontrado na displasia condroectodérmica.
- Persistência do Ducto arterioso: encontrado nas Displasia Esquelética letais.
- Transposição de grandes vasos: encontrado na Síndrome de Majewski

2.4.2 Exame radiológico nas Displasias Ósseas

Achados radiológicos das extremidades, quando se originam de diferentes mutações, podem identificar ou sobrepor fenótipos. Assim, na vigência de alterações múltiplas e de difícil interpretação radiológica, o estudo cromossômico é um dos exames a serem cogitados (Tuysuz 2004).

Segundo Dighe (2008): para cada tipo de Displasia Óssea temos um perfil radiológico preponderante:

- a) Acondroplasia: Forame magno pequeno e hidrocefalia, platispondilia, hipoplasia do quadranteilíaco, encurtamento de ossos longos.
- b) Displasia diastrófica: Encurtamento de ossos longos com metáfise alargada; atraso no aparecimento das epífises; metacarpos, metatarso e falanges de forma e comprimento irregular; primeiro metacarpo ovóide com implantação proximal do polegar; deslocamento da cabeça do rádio; múltiplas subluxações;
- c) Acondrogênese: Ossos encurtados; alargamento metafisário; ausência de ossificação da coluna vertebral, sacro e púbis;
- d) Displasia tanatófica: Platispondilia; espaços intervertebrais aumentados; costelas curtas; hipoplasia dos ossos ilíacos; encurtamento dos ossos longos; fêmur em gancho de telefone; clavícula em “guidom de bicicleta”
- e) Osteogênese imperfeita: Osteoporose.

2.4.3 Diagnóstico Anatomopatológico nas Displasias Ósseas

O estudo anatomopatológico juntamente com a análise genética são, atualmente, considerados como padrão ouro para o diagnóstico das displasias Ósseas (Posey, Yang et al. 2008).

O exame histológico do tecido condro-ósseo (figura 12) pode ser útil para determinar uma Displasia Esquelética.

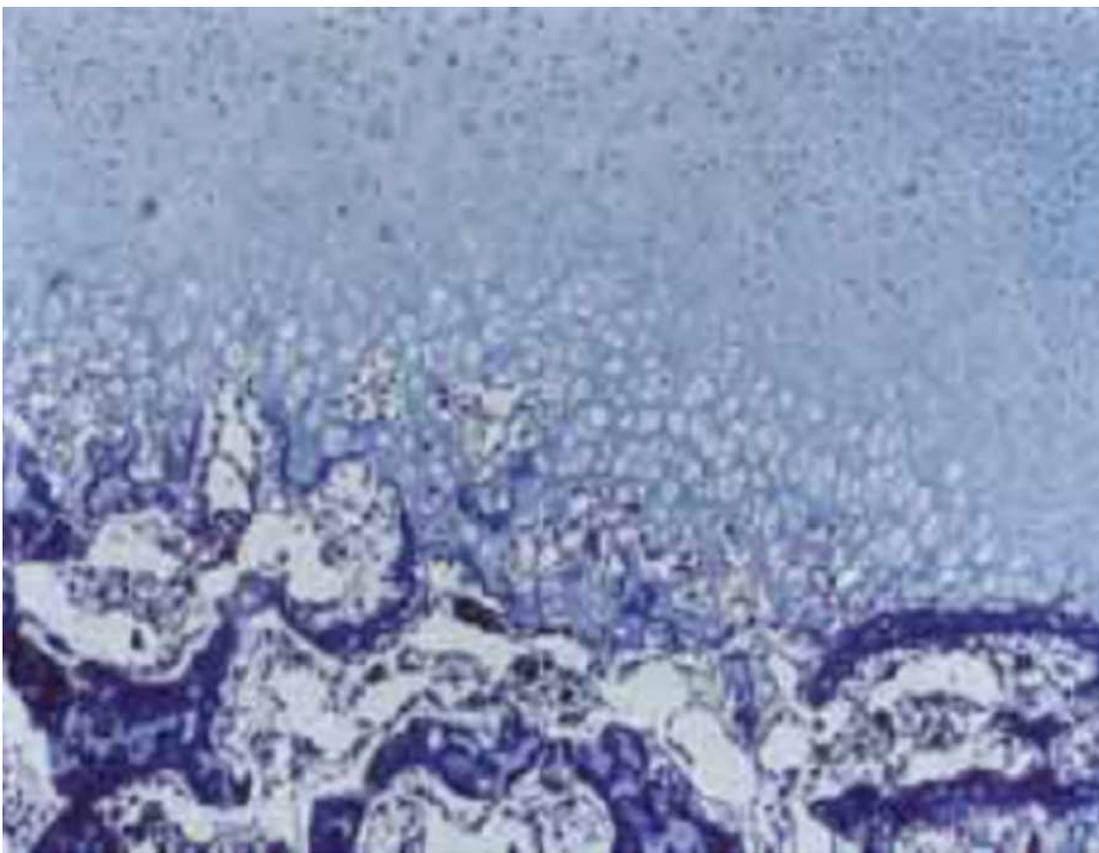


FIGURA 12 - Aspecto histológico de retardo e desorganização da zona de crescimento epifisário na Displasia Tanatofórica.

Estudos histológicos das placas do crescimento podem revelar inclusões citoplasmáticas em condrócitos com hipoatividade revelam acondrogênese do tipo I ou displasia de Kniest. Os grandes condrócitos com citoplasma claro e matriz cartilaginosa deficiente revelam acondrogenese tipo II. A cartilagem com degeneração mixóide(cartilagem do queijo suíço) pode indicar a displasia de Kniest.(Cohen, 2006)

2.4.4 Diagnóstico por avaliação imunológica e bioquímica nas Displasias Ósseas

Geralmente, exames laboratoriais são mais úteis nos pacientes com crescimento proporcional em relação aos pacientes com crescimento desproporcional. A avaliação da função imune, a dosagem de fosfatase alcalina, dosagem de fosforiletanolamina e de mucopolisacárides urinários bem como a dosagem de enzimas lisosômicas podem ser indicados (Francomano, McIntosh et al. 1996).

2.3.4.1 Avaliação Imunológica no diagnóstico das Displasias Ósseas

A susceptibilidade da relacionada à disfunção célula T deve ser considerada na displasia, metametafisária do tipo McKusick. A Neutropenia é uma característica da síndrome de Shwachman (displasia metametafisária e insuficiência pancreática). A deficiência de adenosina aminase pode estar relacionada a deficiência imunológica combinada grave (McKusick, Amberger et al. 1996)

2.3.4.2 Avaliação Bioquímica no diagnóstico das Displasias Ósseas

A fosfatase alcalina sérica diminuída e os níveis urinários aumentados de fosforiletanolamina podem indicar o hipofosfatasia congênita grave. A deficiência de uma enzima lisosômica específica pode significar a doença lisosômica de armazenamento. Um padrão anormal de excreção urinária de glicosaminoglicanos pode indicar a displasia de Kniest, pseudoacondroplasia ou displasia tanatofórica. (Vajo, Francomano et al. 2000).

2.4.5 Diagnóstico genético nas Displasias Ósseas

Este grupo heterogêneo de raras, mas importantes desordens genéticas são caracterizadas por um crescimento e desenvolvimento anormal dos ossos e das cartilagens, afetando o crânio, coluna vertebral e extremidades (Tretter, Saunders et al. 1998).

Descobertas recentes sobre as bases genéticas das Displasias Ósseas, afirmam que mutações em genes produtores de colágeno são responsáveis por osteogênese imperfeita e muitas outras displasias. Bem como translocações de genes implicadas nas condrodisplasias. Além disso, as Displasias Ósseas podem ter padrões de herança monogênica: autossômica dominante, autossômica recessiva e recessiva ligada ao cromossomo x (Azouz 1998).

Parte das Displasias Ósseas é causada por mutações em vários tipos de genes colágenos. Defeitos no colágeno tipo II são atribuídos às mutações locais no gene *COL2A1*. As mudanças patogênicas nos pacientes são observadas na lâmina de crescimento, núcleo pulposo e humor vítreo, onde o colágeno tipo II anormal é distribuído (CZARNY et al., 2001). As mutações no gene responsável pela formação do colágeno estão relacionadas com a Osteogênese Imperfeita e de outras Displasias Ósseas (Azouz, Teebi et al. 1998).

Em uma revisão sistemática publicada na revista *Nosology* (2006) foram classificadas as desordens musculoesqueléticas genéticas: 372 tipos de alterações diferentes foram listadas em 37 grupos definidos por critérios moleculares, bioquímicos, e/ou radiográficos. O Centro Internacional de Pesquisa das Displasias Ósseas é uma referência mundial onde são recebidos casos de cerca de 3000 médicos de 50 países diferentes, envolvidos na identificação dos defeitos moleculares de 40 desordens que envolvem cerca de 25 genes. As instruções para obter o registro e usar os

serviços diagnósticos disponíveis podem ser encontradas em:
www.csmc.edu/skeletaldysplasia .

Quadro 2

Descrição do padrão de herança genética das displasias musculoesqueléticas mais comuns da espécie humana.

Tipo	Padrão de Herança	Letalidade
Acondrogênese	Autossômica dominante	Letal
Acondroplasia	Autossômica dominante	Não Letal
Displasia camptomélica	Autossômica dominante	Letal
Displasia tanatofórica	Autossômica dominante	Letal
Osteogênese imperfeita tipos II, II.	Autossômica dominante	Tipo I: não Letal Tipo II: Letal, na maioria das vezes.
Displasia condroectodérmica	Autossômica recessiva	Não Letal
Displasia diastrófica	Autossômica recessiva	Não Letal
Displasia torácica asfixiante	Autossômica recessiva	Letal

Fonte: CABRAL, 2005

2.5 ACONSELHAMENTO GENÉTICO NAS DISPLASIAS ÓSSEAS

Cole (2003) reforça a necessidade da confirmação diagnóstica do tipo de Displasia Óssea, por um médico experiente no assunto, para que se faça o aconselhamento genético correto.

Em uma mutação autosômica dominante, o risco que um pai afetado ter uma criança afetada é de 50%. Para pais não afetados, o risco é insignificante, exceto quando ocorre mosaïcismo (Van Hul 2003).

Quando ambos os pais têm a mesma condição dominante autosômica, tal como a acondroplasia, a prole tem 25% de possibilidade de desenvolver estatura normal. Há a possibilidade de 50% de evoluir com acondrodisplasia típica, e possibilidade de 25% de desenvolver acondrodisplasia homozigótica, que é letal. (Cole 2003)

Em uma mutação autosômica recessiva, os pais são portadores, com um risco de 25% que cada criança ter a desordem. Nas mutações recessivas ligadas ao cromossomo X, nas quais a mãe é portadora, uma criança do sexo masculino tem um risco estimado de 50% de ser afetada e uma criança do sexo feminino tem 50% de chance de ser portadora (Van Hul 2003).

2.6 CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO PRÉ E PÓS-NATAL NAS DISPLASIAS ÓSSEAS.

Parilla (2003) tentou avaliar a exatidão do diagnóstico pré-natal das displasias ósseas acompanhando 31 fetos desde o pré-natal. O diagnóstico final foi obtido em 80% dos casos. Os marcadores de letalidade estavam presentes em 16 fetos e foram: gordura aumentada nos membros (13 casos), relação entre comprimento femoral e circunferência abdominal menor que 0,16 (12 casos), hipoplasia torácica (10 casos). A habilidade de prever a mortalidade foi de 100%. Nesta série, somente 20 de 31 casos (67.7%) tiveram o diagnóstico específico concordante.

Em um estudo com 47 fetos o diagnóstico pré-natal de displasias Ósseas usando os mesmos marcadores de letalidade foi encontrada uma correlação correta em 96% dos casos. O diagnóstico pré-natal exato das Displasias Ósseas só foi possível em 60% dos casos (Doray, Favre et al. 2000).

Em um estudo no qual foram acompanhados 35 casos de Displasia Óssea suspeitada no exame de pré-natal, em sete (20%) dos 35 casos, um diagnóstico específico não pode ser concluído no pré-natal. Em 32 casos (91%), o exame ecográfico pré-natal previu, corretamente, o prognóstico de letalidade. Entretanto, em somente 11 (31,43%) dos 35 casos o diagnóstico pré-natal específico foi correto (Gaffney, Manning et al. 1998) .

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1-Determinar a acuidade diagnóstica da ecografia pré-natal nas Displasias Ósseas, considerando um protocolo de diferenciação.

3.2-Determinar a acuidade do exame ecográfico pré-natal em determinar a letalidade das Displasias Ósseas diagnosticadas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1- PACIENTES

Estudo prospectivo e observacional no qual foram acompanhadas gestações provenientes do pré-natal do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG cujos conceptos apresentavam diagnóstico ultra-sonográfico de displasia óssea, entre os anos de 1990 e 2008. Neste período acompanhou-se 60 gestações com fetos comprometidos. Cinco gestações foram excluídas do estudo devido ao extravio dos registros referentes ao diagnóstico pré-natal (conforme critério de exclusão). Assim sendo, o estudo foi efetivamente realizado em 55 gestantes. Todas as gestações foram submetidas a exame ecográfico morfológico padronizado, seguindo protocolo de avaliação pré-natal das Displasias Ósseas (Quadro 1).

Após o nascimento, os conceptos provenientes destas gestações foram avaliados pelo serviço de neonatologia, genética: Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênitas(ECLAMC) e pelo serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG para obtenção do diagnóstico pós-natal.

4.1.1- Critérios de Inclusão

- a) Avaliação da gestação, pelo serviço de medicina fetal da Universidade Federal de Minas Gerais, durante o atendimento de pré-natal.
- b) Realização do exame ecográfico com aplicação do protocolo (quadro 1)
- c) Avaliação do Recém Nascido ou do natimorto pelo serviço de neonatologia e/ou pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG.

4.1.2- Critérios de Exclusão

4.1.3- Critérios de Exclusão

- a) Condições materno-fetais que impossibilitaram a realização do estudo ecográfico fetal durante o pré-natal.
- b) Falta ou inconsistência dos Registros referentes aos resultados das ecografias realizadas no pré-natal

A coleta de dados foi realizada utilizando-se de um protocolo (Quadro 1) elaborado com o objetivo de diagnosticar os casos mais prevalentes de Displasias Ósseas fetais. As alterações morfológicas encontradas nos

exames ecográficos, durante o pré-natal realizadas no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, foram utilizadas como marcadores para o diagnóstico antenatal das DO conforme a rotina descrita (Quadro 1). Como critério de letalidade perinatal, definiu-se relação entre comprimento do fêmur e circunferência abdominal menor que 0,16, comprimento do fêmur ou do úmero abaixo de 8 desvios-padrão da média para a idade gestacional, circunferência torácica abaixo do percentil 5% e relação entre circunferência torácica e abdominal menor que 0,79.

4.1.3: Distribuição das gestantes conforme a faixa etária

A faixa etária das gestantes atendidas teve média de 26 anos com desvio padrão de 6,15 anos e foi resumida no Gráfico 1.

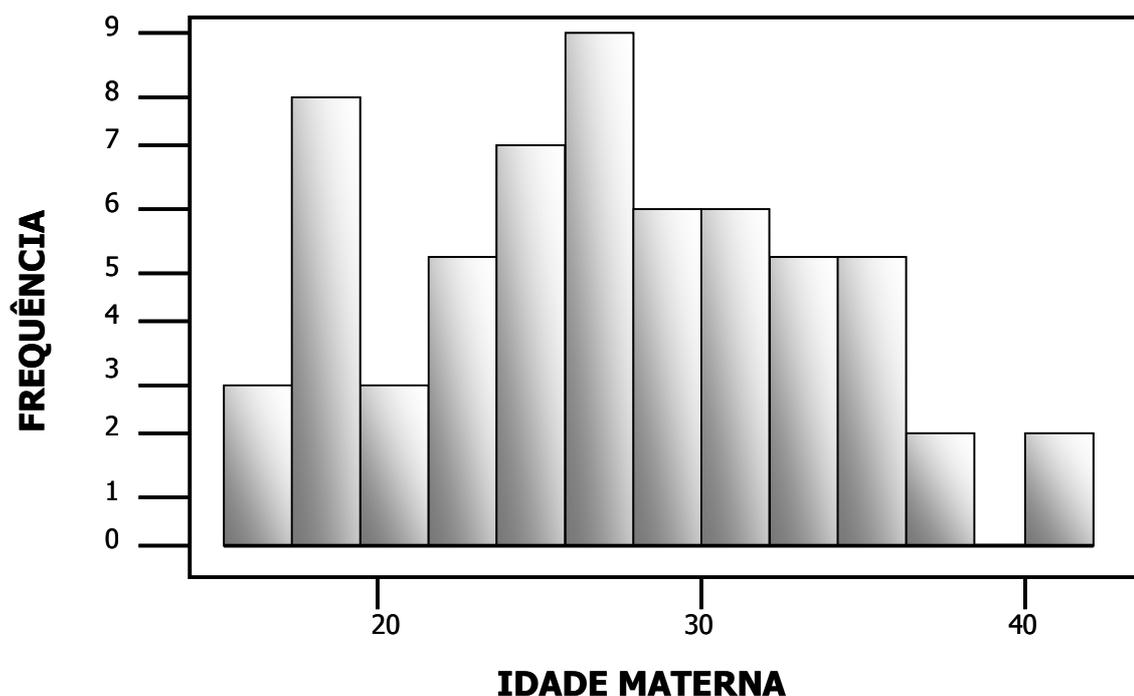


Gráfico 1 - Distribuição das gestantes conforme faixa etária (em anos) na ocasião do diagnóstico ecográfico de Displasia Óssea Fetal.

4.1.4: Distribuição das gestações conforme paridade

A paridade das gestantes atendidas teve média de 2,2 partos, com desvio padrão de 0,23 e foi resumida na Tabela 1.

TABELA 1

Classificação das gestações acometidas por Displasias Ósseas conforme a paridade

Paridade	Número de gestações	Porcentagem (%)
1 – 3	47	85,4
> 3	8	14,6

4.1.5: Distribuição das gestações conforme a idade gestacional

A idade gestacional na ocasião do parto teve média de 32,3 semanas com desvio padrão de 4,26 semanas e está distribuída segundo o gráfico 2:

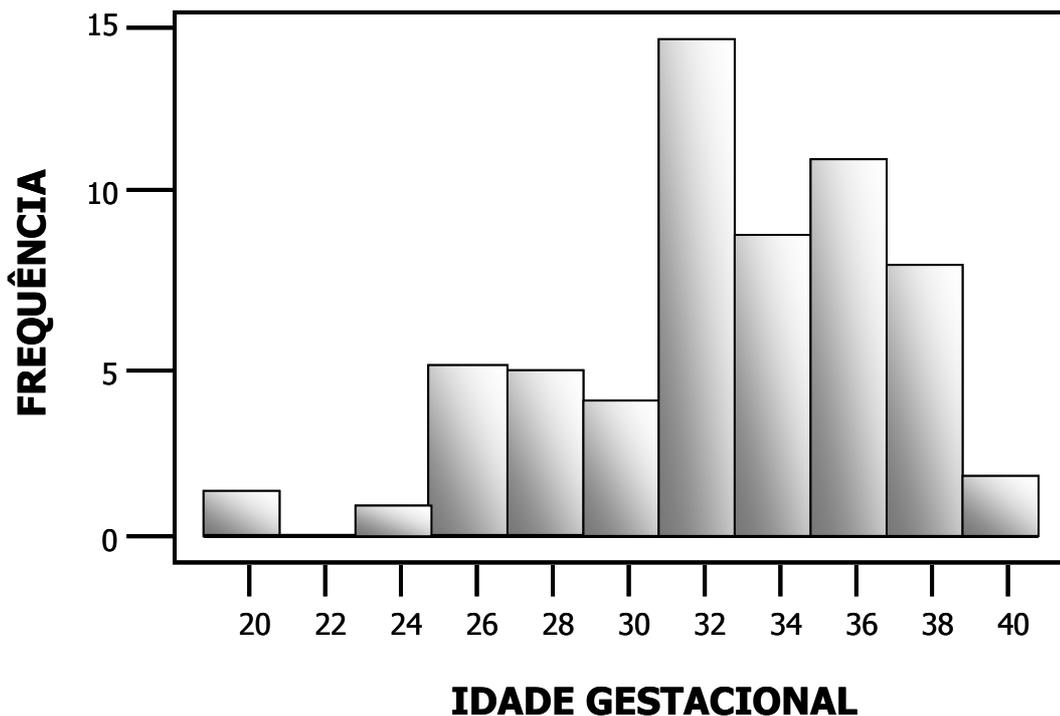


Gráfico 2: Distribuição das pacientes segundo a idade gestacional na ocasião do parto:

4.2 OBTENÇÃO DOS DADOS REFERENTES AOS DIAGNÓSTICOS DO PRÉ-NATAL

As gestações encaminhadas ao CEMEFE com diagnóstico ecográfico de Displasia Óssea fetal foram catalogadas e acompanhadas com ecografias realizadas no Centro de Medicina Fetal da UFMG. A cada uma destas gestações foi atribuído um diagnóstico pré-natal seguindo o protocolo do serviço que engloba os principais diagnósticos das Displasias Ósseas. Os dados obtidos foram registrados em arquivo do CEMEFE-UFMG para posterior utilização.

4.3 OBTENÇÃO DOS DADOS REFERENTES AOS DIAGNÓSTICOS DO PÓS-NATAL

Foram avaliados no pós-natal os mesmos casos acompanhados no CEMEFE-UFMG. No caso de nati ou neomortos os diagnósticos definitivos foram arquivados no Serviço de Necropsia do DAPML do Hospital das Clínicas da UFMG.

4.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Realizou-se um estudo observacional e prospectivo para avaliar a acuidade diagnóstica da ecografia pré-natal nas displasias ósseas calculado-se o índice Kappa . O programa estatístico utilizado foi o MINITAB, versão 11.12/1996. Para os testes de hipótese foi considerado o nível de significância aceitável como sendo $p < 0,05$.

4.4.1 Cálculo Amostral

Prevalência esperada = $3.1/10000 = 0.031/100$

1- Prevalência esperada = $1 - 0.031 = 0.969$

$Z = 1.96$ (para nível de confiança de 95%)

$\epsilon^2_{r=}$ estimativa de erro= 5% = 0.05

$N =$ população estudada= 290 partos x12 (meses) x 17 (anos)= 59160

$$n = 1.96^2 \frac{P_{esp}(1 - P_{esp})}{\epsilon_r^2} = 1.96^2 \frac{0.031(0.969)}{0.05^2} =$$

$$n = 3.80 \frac{0.031(0.969)}{0.0025} = 46$$

Se $N = 59160$ (população finita $n > 0.1N$)

$$\frac{1}{n} = \frac{1}{n_i} + \frac{1}{N} = \frac{1}{46} + \frac{1}{59160} = 46 \text{ casos}$$

Portanto, tendo em vista a população estudada e a prevalência da doença, a amostra deveria ter, no mínimo, 46 gestações complicadas por DO.

4.4.2 Análise do Grau de Concordância

Landis e Koch (1977) sugeriram a seguinte escala para determinação do grau

de concordância (Tabela 2):

TABELA 2
Escala de determinação do grau de concordância segundo Landis e Koch(1977)

kapa entre	concordância
0.00 e 0.20	pobre
0.21 e 0.40	razoável
0.41 e 0.60	moderada
0.61 e 0.80	substancial
0.80 e 1.00	boa

4.5 ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

O estudo foi aprovado pelo COEP-UFMG com o registro de número: 199/08, Nos anexos, a cópia do parecer final do referido órgão e o termo de consentimento livre e esclarecido.

Nos casos que evoluíram com necropsias (natimortos e neomortos) obteve-se uma autorização específica dos pais para a realização do procedimento

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1.: DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS ECOGRÁFICOS NO PRÉ-NATAL DOS FETOS COM SUSPEITA DE DISPLASIA ÓSSEA:

Após a aplicação do protocolo ecográfico de avaliação das Displasias Ósseas do CEMEFE-UFMG (Quadro 1) os diagnósticos pré-natais específicos foram estratificados segundo a tabela 3.

TABELA 3

Diagnóstico antenatal considerando o protocolo ecográfico do CEMEFE-UFMG.

Diagnóstico	Casos (N)	Porcetagem (%)
Acondrogênese	2	3,64
Acondroplasia	2	3,64
Displasia tanatofórica	19	36,36
Osteogênese imperfeita tipo II	8	14,54
Osteogênese imperfeita tipo 1	2	3,64
DME não especificadas	14	25,45
Outras DME	7	12,73
Total	55	100

5.2: DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS NO PÓS-NATAL.

Os diagnósticos específicos das Displasias Ósseas obtidos no exame pós-natal estão representados na tabela 4 e no gráfico 3

TABELA 4

Distribuição dos diagnósticos específicos das Displasias Ósseas obtidos na avaliação pós-natal

Diagnóstico	Casos (N)	Porcentagem (%)
Acondrogênese	2	3,64
Acondroplasia	3	5,45
Displasia tanatofórica	15	27,27
Osteogênese imperfeita tipo II	21	38,18
Osteogênese imperfeita tipo 1	4	7,27
Displasia óssea não especificada	1	1,82
Displasia óssea não confirmada	1	1,82
Outras DME	8	14,55
Total	55	100

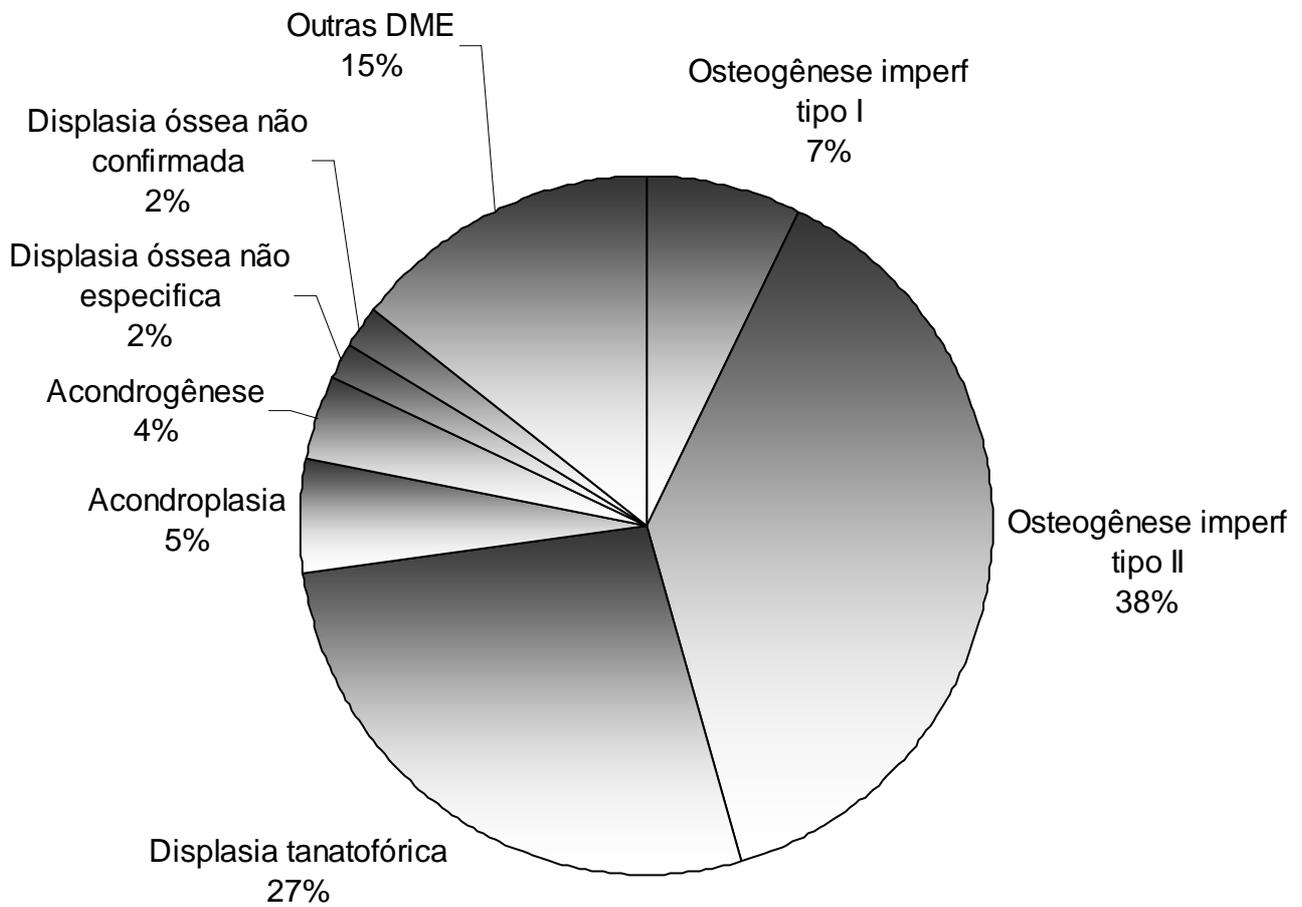


GRÁFICO 3- Distribuição dos casos de Displasias Ósseas estudadas (n =55) conforme diagnóstico pós-natal

5.4 OBTENÇÃO DO ÍNDICE KAPPA DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA NAS DISPLASIAS ÓSSEAS

Comparando o diagnóstico pré e pós-natal das quatro Displasias Ósseas mais frequentes chegamos aos seguintes resultados:

5.4.1 Concordância diagnóstica pré e pós-natal na Displasia Tanatofórica:

Para determinar a força de concordância diagnóstica na displasia tanatofórica, os dados referentes às avaliações pré e pós-natais foram distribuídos conforme a tabela 5.

Tabela 5
Tabela de concordância diagnóstica entre a avaliação pré e pós-natal nas Displasias Tanatofóricas

Pré-natal Pós-natal	Displasia sim (N)	Displasia não (N)	Total
Displasia sim	13	2	15
Displasia não	6	34	40
Total	19	36	55

Nota: N: número de Gestações

5.4.2. Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos no diagnóstico das Displasias Tanatofóricas:

a) Cálculo da Sensibilidade:

S: 13/15: 0,867 ou 86,7%

b) Cálculo da Especificidade:

E: 34/40: 0,85 ou 85%

c) Valor preditivo positivo:

VPP: 13/19: 0,684 ou 68,4%

d) Valor preditivo negativo:

VPN: 34/36: 0,944 ou 94,4%

5.4.3 Cálculo do índice KAPPA de Concordância Diagnóstica pré e pós-natal na Displasia Tanatofórica:

Obtenção do índice KAPPA de o acordo com o número de concordâncias diagnósticas pré e pós natais: observadas: 47 concordâncias (85,45% das observações) .

Número de concordâncias esperados ao acaso: 31,4 concordâncias (57,02% das observações)

Kappa = 0.666 intervalo da confiança de 95%: (0,445 a 0,878)

$p < 0,001$

A concordância diagnóstica considerada: substancial.

5.5 CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II:

Para determinar a concordância diagnóstica na osteogênese imperfeita do tipo II, foi construída a tabela 2X2 abaixo:

Tabela 6

Tabela de concordância diagnóstica entre a avaliação pré e pós-natal na osteogênese imperfeita tipo II:

Pré-natal Pós-natal	Displasia sim (N)	Displasia não (N)	Total
Displasia sim	7	14	21
Displasia não	1	33	34
Total	8	47	55

Nota: N : número de casos

5.5.1 Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos no diagnóstico na osteogênese imperfeita tipo II:

e) Cálculo da sensibilidade:

f)

S: $7/21$: 0,333 ou 33,3%

g) Cálculo da especificidade:

E: $33/34$: 0,97 ou 97%

h) Valor preditivo positivo:

VPP: $7/8$: 0,875 ou 87,5%

i) Valor preditivo negativo:

VPN: $33/47$: 0,70 ou 70%

5.5.2 Cálculo do índice KAPPA de concordância diagnóstica pré e pós-natal na osteogênese imperfeita tipo II:

Quantificação do índice KAPPA de o acordo com o número de concordâncias diagnósticas pré e pós natais de osteogênese imperfeita do tipo II: 40 concordâncias (72,73% das observações).

Número de concordâncias esperados ao acaso: 32,1 concordâncias (58,38% das observações)

Kappa = 0.345 intervalo da confiança de 95%: (0,062 a 0,628)

p: 0,001

A concordância diagnóstica considerada: Razoável.

5.6 CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO TIPO I:

Tabela 7
Tabela de concordância diagnóstica entre o pré e pós-natal na osteogênese imperfeita tipo I:

Pré-natal \ Pós-natal	Displasia sim	Displasia não	Total
Displasia sim	2	2	4
Displasia não	0	51	51
Total	2	53	55

5.6.1 Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos no diagnóstico da osteogênese imperfeita do tipo I:

j) Cálculo da sensibilidade:

S: $2/4$: 0,5 ou 50%

k) Cálculo da especificidade:

E: $51/51$: 1 ou 100%

l) Valor preditivo positivo:

VPP: $2/2$: 1 ou 100%

m) Valor preditivo negativo:

VPN: $51/53$: 0,96 ou 96%

5.6.2 Cálculo do índice KAPPA no diagnóstico da Osteogênese

Imperfeita do tipo I

Quantificação do índice KAPPA de o acordo com o número de concordâncias diagnósticas pré e pós natais de osteogênese imperfeita do tipo I. Foram observadas 53 concordâncias diagnósticas na Osteogênese Imperfeita.

Número de concordâncias esperados ao acaso: 49,3 concordâncias (89,62% das observações)

Kappa = 0.650 intervalo da confiança de 95%: (0,173 a 1,126)

< 0,001

A concordância diagnóstica considerada: Substancial.

5.7 CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NAS

ACONDROPLASIAS:

Tabela 8
Tabela de concordância diagnóstica pré e pós-natal nas
acondroplasias:

Pré-natal Pós-natal	Displasia sim	Displasia não	Total
Displasia sim	1	2	3
Displasia não	1	51	52
Total	2	53	55

5.7.1 Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos no diagnóstico da acondroplasia:

n) Cálculo da sensibilidade:

S: $1/3$: 0,33 ou 33%

o) Cálculo da especificidade:

E: $51/52$: 0,98 ou 98%

p) Valor preditivo positivo:

VPP: $1/2$: 0,5 ou 50%

q) Valor preditivo negativo:

VPN: $51/53$: 0,96 ou 96%

5.7.2 Cálculo do índice KAPPA no diagnóstico da acondroplasia:

Quantificação do índice KAPPA de o acordo com o número de concordâncias diagnósticas pré e pós natais de acondroplasia: foram encontradas 52 concordâncias (94,56% das observações) .

Número de concordâncias esperados ao acaso: 50,2 concordâncias (91,31% das observações)

Kappa = 0.373 intervalo da confiança de 95%: (-0,318 a 1,063)

p: 0,002

A concordância diagnóstica foi considerada: Razoável.

5.8 CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO PRÉ E PÓS-NATAL DE DISPLASIAS ÓSSEAS LETAIS:

Com base nos critérios de letalidade fetal à ultra-sonografia descritos no tópico Pacientes e Métodos, foi contruída uma tabela 2X2 e calculado o índice KAPPA de concordância diagnóstica para a letalidade pré e pós-natal:

5.8.1 Tabela 2x2 para cálculo do Índice KAPPA:

Foram encontradas alterações ecográficas fetais compatíveis com Displasias Ósseas letais em 48 casos, e que em alguns casos não se confirmou a natimortalidade ou a letalidade pós-natal imediata.

A tabela 8 descreve o diagnóstico de letalidade pré e pós-natal nas displasias ósseas diagnosticadas.

Tabela 8

Concordância diagnóstica de letalidade pré e pós-natal nas Displasias Ósseas diagnosticadas no CEMEFE-UFMG:

Pré-natal Pós-natal	Letal sim	Letal não	Total
Óbito sim	36	4	40
Óbito não	10	5	15
Total	46	9	55

5.8.2 Cálculo do Índice KAPPA para a concordância diagnóstica nas Displasias Ósseas Letais

Determinação do índice KAPPA de o acordo com o número de concordâncias diagnósticas pré e pós natais de letalidade observadas :

44 concordâncias (91.67% das observações)

Número de acordos esperados ao acaso: 36 acordos (75.09% das observações)

Kappa = 0.666, $P < 0,001$ intervalo da confiança de 95%: (0.352 a 0.979):

Concordância considerada “substancial”.

5.9 CORRELAÇÃO DIAGNÓSTICA PRÉ E PÓS-NATAL NAS DISPLASIAS INDETERMINADAS OU NÃO ESPECIFICADAS:

Tabela 10
Tabela de concordância diagnóstica entre o pré e pós-natal nas displasias indeterminadas

Pré-natal Pós-natal	Displasias Indeterminadas sim	Displasias Indeterminadas não	Total
Displasias Indeterminadas sim	1	1	2
Displasias Indeterminadas não	16	37	53
Total	17	38	55

Nota: N= número de casos

5.9.1 Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos no diagnóstico das displasias indeterminadas:

r) Cálculo da sensibilidade:

S: 1/2: 0,5 ou 50%

s) Cálculo da especificidade:

E: 37/53: 0,70 ou 70%

t) Valor preditivo positivo:

VPP: 1/17: 0,058: 5,8%

u) Valor preditivo negativo:

VPN: 37/38: 0,97 ou 97%

5.9.2 Cálculo do índice KAPPA no diagnóstico das Displasias

Indeterminadas:

Quantificação do índice KAPPA de o acordo com o número de concordâncias diagnósticas pré e pós natais de displasias indeterminadas: 38 concordâncias encontradas (69,09% das observações) .

Número de concordâncias esperados ao acaso: 37,2 concordâncias (67,7% das observações)

Kappa = 0.043 intervalo da confiança de 95%: (-0,335 a 0,421),

valor p de 0,421 ou seja, não foi observada concordância diagnóstica nos casos de Displasias Ósseas Indeterminadas.

6 COMENTÁRIOS

6 COMENTÁRIOS

Apesar dos avanços tecnológicos o diagnóstico das Displasias Ósseas permanece como um desafio para a ciência. Para enfrentar este desafio milhares de pesquisadores de diversas especialidades como : geneticistas clínicos, ortopedistas, obstetras, radiologistas, cirurgiões pediátricos, oftalmologistas, pediatras, otorinolaringologistas, neurologistas, terapeutas ocupacionais e psicólogos ocupam-se além de diagnosticar, tratar, aconselhar e, muitas vezes, confortar os pacientes portadores de Displasias Ósseas ou seus familiares.

O diagnóstico pré-natal das Displasias Ósseas pode levar a vários desdobramentos: o prognóstico do feto, a escolha adequada da via de parto, a definição do tipo de estrutura necessária para receber o recém-nascido e o preparo psicológico e técnico dos familiares para o acolhimento do concepto.

Para os pais portadores de Displasias Ósseas, ou que tiveram fetos acometidos torna-se ainda mais importante a definição do diagnóstico pré-natal de certeza para o planejamento do parto e dos cuidados pós-natais.

Pelos motivos supracitados, o estudo da acuidade diagnóstica nas gestações complicadas com Displasias Ósseas pode definir condutas de suporte Clínico e Obstétrico no pré, intra e no pós-parto.

Com o desenvolvimento da ecografia pré-natal e outros exames de imagem como a Ressonância Nuclear Magnética, alguns protocolos de diagnóstico pré-natal foram definidos e ainda estão sendo aperfeiçoados em vários centros terciários de atendimento às gestações complicadas com Displasias Ósseas fetais.

O presente estudo buscou determinar a acurácia diagnóstica pré-natal para as Displasias Ósseas usando-se o protocolo ecográfico do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG entre os anos de 1990 e 2008. Além da busca do diagnóstico específico das Displasias Ósseas, foram avaliados os marcadores de letalidade na avaliação ecográfica pré-natal.

Os resultados pós-natais foram confrontados, nas mesmas gestações, buscando-se o diagnóstico definitivo, e a letalidade da doença no pós-natal. Em relação aos protocolos ecográficos atuais, como os propostos por Dighe (2008), a abordagem usada desde 1990 pelo CEMEFE-UFMG e publicada por Cabral (2005) mostra-se menos complexa e atinge resultados semelhantes em relação à acurácia diagnóstica da ecografia nas Displasias Ósseas fetais acompanhadas neste serviço.

A distribuição das Displasias Ósseas mostrou-se homogênea no aspecto idade materna e paridade.

Observou-se uma maior incidência de prematuridade nas gestações de fetos displásicos (média de 32,3 semanas com desvio padrão de 4,26 semanas). Este fato se deve provavelmente às características da doença que, frequentemente, se associam com fatores de risco para prematuridade (polidrâmnio, macrossomia, etc.).

Para o cálculo amostral, levou-se em consideração a média de partos nos últimos 17 anos no HC-UFMG, bem como a prevalência esperada de ocorrência das Displasias Ósseas na população em questão.

A escolha do método estatístico para determinar a força de concordância diagnóstica foi pelo índice Kappa (Landis, 1977) usado, para comparar os diagnósticos pré e pós-natais considerados “padrão ouro”.

Em apenas um caso o diagnóstico pré-natal genérico de Displasia Óssea não foi confirmado no exame pós-natal, mostrando uma acurácia diagnóstica global de 98,18%.

A força da concordância para o diagnóstico de letalidade pré-natal com confirmação pós-natal calculada pelo índice KAPPA foi de 0.666, com intervalo da confiança de 95%: 0.352 a 0.979, considerada substancial (Landis, 1977). Estudos posteriores a Parilla (2003) como o de (Puri, Thakur et al. 2007) usaram marcadores de letalidade semelhantes e não obtiveram a mesma acuidade diagnóstica.

Para as Displasias Tanatofóricas observou-se concordância em 47 casos (85,45%) das observações. O número de concordâncias esperadas ao acaso foi de 31,4 (57,02%) das observações. O índice KAPPA calculado foi de 0,67 com intervalo de confiança entre (0,445 e 0,878). Essa concordância diagnóstica foi, igualmente considerada substancial. Estes achados reforçam a alta acuidade do exame ecográfico na detecção das Displasias Ósseas Letais.

Para a osteogênese imperfeita do tipo I observou-se uma concordância diagnóstica de 96,36% das observações. O índice KAPPA calculado foi de 0,65 e o intervalo de confiança de (0,173 a 1,126).

A ausência de correlação entre o diagnóstico pré e pós-natal nas displasias cujo diagnóstico específico não pode ser realizado reforça a necessidade da avaliação pós-natal. Neste estudo apenas um caso (1,82%) de displasia ainda não teve seu diagnóstico específico elucidado na avaliação pós-natal.

Não foi observado aumento da acuidade diagnóstica com a modernização dos aparelhos de ultrasonografia usados na avaliação das gestações estudadas.

É necessário e fundamental considerar a necessidade de determinação do diagnóstico de certeza dos tipos específicos de Displasias Ósseas em idades gestacionais cada vez mais precoces, dadas as implicações decorrentes deste diagnóstico.

Os diagnósticos ecográficos que levam em conta avaliações subjetivas como “desmineralização” óssea tendem a uma menor acuidade. Nestes casos a tomografia computadorizada e a RNM parecem obter resultados mais precisos.

Em virtude da complexidade dos casos e dos altos custos envolvidos na abordagem diagnóstica baseada na determinação do perfil genético dos pacientes acometidos por displasias ósseas, a solução para a melhoria da acuidade diagnóstica, de forma economicamente viável, deve abranger: protocolos específicos de avaliação ecográfica dos casos suspeitos com a determinação de um ou mais diagnósticos preliminares.

Tais constatações reforçam a importância da realização de mais estudos que busquem determinar a confiabilidade do diagnóstico pré-natal específico das Displasias Ósseas bem como dos marcadores ecográficos de letalidade encontrado na nas gestações de fetos displásicos.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Os resultados permitiram a formulação das seguintes conclusões:

1- Há diferenças importantes na acuidade diagnóstica pré e pós-natal na dependência do tipo de Displasia Óssea em questão. Esta concordância é mais significativa diante do diagnóstico pré-natal de Displasia Tanatofórica e na Osteogênese Imperfeita do tipo I. Nas outras displasias a acuidade diagnóstica é menor.

2- A determinação da letalidade das Displasia Ósseas no pré-natal tem grande correlação com o óbito, em decorrência da doença no pós-natal. Este fato justificaria a tomada de decisões obstétricas baseadas nesta informação.

8 BIBLIOGRAFIA

Azouz, E. M., A. S. Teebi, et al. (1998). "Bone dysplasias: an introduction." Can Assoc Radiol J **49**(2): 105-9.

Cabral, A. C. V. (2005). "**Medicina Fetal.**" 320.

Cole, W. G. (2003). "Skeletal dysplasias reveal genes of importance in skeletal development and structure." Connect Tissue Res **44 Suppl 1**: 246-9.

Dighe, M., C. Fligner, et al. (2008). "Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases." Radiographics **28**(4): 1061-77.

Dominguez, R., P. Talmachoff, et al. (1995). "Radiological evaluation of the craniocervical junction in bone dysplasias and other related syndromes." Clin Imaging **19**(2): 77-84.

Doray, B., R. Favre, et al. (2000). "Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases." Ann Genet **43**(3-4): 163-9.

Francomano, C. A., I. McIntosh, et al. (1996). "Bone dysplasias in man: molecular insights." Curr Opin Genet Dev **6**(3): 301-8.

Gaffney, G., N. Manning, et al. (1998). "Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias--a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases." Prenat Diagn **18**(4): 357-62.

- Goncalves, L. F., J. Espinoza, et al. (2004). "Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias." **Ultrasound Obstet Gynecol** **24**(2): 115-20.
- Hurst, J. A., H. V. Firth, et al. (2005). "Skeletal dysplasias." **Semin Fetal Neonatal Med** **10**(3): 233-41.
- Krakow, D., J. Williams, 3rd, et al. (2003). "Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias." **Ultrasound Obstet Gynecol** **21**(5): 467-72.
- Kulkarni, M. L., K. Samuel, et al. (1995). "Skeletal dysplasias in a hospital in southern India." **Indian Pediatr** **32**(6): 657-65.
- Kurian, K., S. Shanmugam, et al. (2007). "Chondroectodermal dysplasia (Ellis van Creveld syndrome): a report of three cases with review of literature." **Indian J Dent Res** **18**(1): 31-4.
- Lachman, R. S. (1994). "Fetal imaging in the skeletal dysplasias: overview and experience." **Pediatr Radiol** **24**(6): 413-7.
- McKusick, V. A., J. S. Amberger, et al. (1996). "Progress in medical genetics: map-based gene discovery and the molecular pathology of skeletal dysplasias." **Am J Med Genet** **63**(1): 98-105.

- Posey, K. L., Y. Yang, et al. (2008). "Model systems for studying skeletal dysplasias caused by TSP-5/COMP mutations." **Cell Mol Life Sci** **65**(5): 687-99.
- Puri, R. D., S. Thakur, et al. (2007). "Spectrum of severe skeletal dysplasias in North India." **Indian J Pediatr** **74**(11): 995-1002.
- Taylor, A. M., R. Jones, et al. (2006). "Postmortem magnetic resonance imaging as an adjunct to the diagnosis of skeletal dysplasias: short-rib polydactyly syndrome." **Ultrasound Obstet Gynecol** **27**(5): 585-6.
- Tretter, A. E., R. C. Saunders, et al. (1998). "Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias." **Am J Med Genet** **75**(5): 518-22.
- Tuysuz, B. (2004). "A new concept of skeletal dysplasias." **Turk J Pediatr** **46**(3): 197-203.
- Vajo, Z., C. A. Francomano, et al. (2000). "The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans." **Endocr Rev** **21**(1): 23-39.
- Van Hul, W. (2003). "Recent progress in the molecular genetics of sclerosing bone dysplasias." **Pediatr Pathol Mol Med** **22**(1): 11-22.

Walter, K., M. Tansek, et al. (2007). "COL2A1-related skeletal dysplasias with predominant metaphyseal involvement." **Am J Med Genet A 143(2): 161-7.**

8 ANEXOS

Anexo 1

CEMEFE-HC/UFMG

Protocolo Ecográfico de Avaliação das Displasias Ósseas Fetais

Parâmetro	Achado ecográfico	Diagnóstico
I. Membros	encurtamento rizomélico	acondroplasia
1. Tamanho	encurtamento mesomélico	condroectodérmica
	encurtamento simétrico	nanismo diastrófico
		acondrogênese
2. Forma	encurvamento do fêmur	enanismo tanatofórico
	úmero	displasia campomélica
		osteogênese imperfeita
3. Fraturas	desvio do eixo femoral	osteogênese imperfeita
4. Mineralização	diminuição da ecogenicidade	hipofosfatasia
		acondrogênese
		osteogênese imperfeita
5. Movimentos	flexão ou extensão fixa	artrogripose
	deformidades ósseas	s. pterígio múltiplo
II. Coluna	lordose lombar	acondroplasia
	escoliose	displasia diastrófica
	achatamento vertebral	displasia tanatóforica
	hipoecogenicidade	acondrogênese
III. Tórax	curto em forma de barril	acondrogênese
	longo e estreito	condroectodérmica
		torácica asfixiante
	estreito em forma de pêra	tanatóforica
	fraturas de costelas	osteogênese imperfeita
IV. Crânio	macrocrania	acondroplasia
	braquicefalia	acondrogênese
	microcefalia	displasia punctata
	fronte proeminente	tanatóforica

Anexo 2

Termo de consentimento Livre e esclarecido

ESTUDO DA ACUIDADE DA ECOGRAFIA NAS DISPLASIAS ÓSSEAS FETAIS

1) Meu nome é Paulo César Fonseca Furtado e junto com o professor Antônio Carlos Vieira Cabral estamos desenvolvendo um estudo para minha tese de Doutorado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Você está sendo convidada a participar deste estudo por ter feito seu acompanhamento de pré-natal no Hospital das Clínicas. O nosso objetivo é estudar uma doença chamada Displasia Óssea que pode ocorrer na gravidez.

2) As displasias ósseas formam um grupo amplo de condições genéticas caracterizadas por um desenvolvimento, crescimento e manutenção anormal dos ossos que compõem o esqueleto humano. Embora as displasias ósseas individualmente sejam raras, em grupo são relativamente comuns e têm efeitos importantes como deformidades, seqüelas neurológicas, e comprometimento do coração e dos pulmões podendo inclusive contribuir, no futuro, para a redução na estatura do indivíduo.

4) Durante o pré-natal realizado com o acompanhamento do Centro de Medicina Fetal da UFMG os dados foram armazenados de forma segura para consulta dos médicos ou dos pacientes que foram atendidos. Estes

registros contêm informações como resultados de exames realizados durante e imediatamente após a gravidez.

5) Este estudo irá fazer uma revisão nestes registros já feitos, como rotina do Centro de Medicina Fetal, com o objetivo de comparar o diagnóstico de displasia musculoesquelética (alterações nos músculos e nos ossos) dos fetos, feito antes e depois do parto.

6) O sigilo quanto à identidade do feto e da mãe estão e permanecem protegidos.

7) Como o exame utilizado para o diagnóstico destas doenças durante o pré-natal é a ultra-sonografia e por este exame ser reconhecidamente inócuo e principalmente, pelo fato de que não serão necessários novos exames para o estudo (visto que o mesmo será feito com os dados já coletados no pré-natal realizado): não haverá riscos para a gestante ou para seu filho.

8) O fato da paciente ou seu responsável legal não concordarem com a utilização dos dados de seu pré-natal para o estudo não implicará em alterações atuais ou futuras na possibilidade de acesso ao atendimento no Centro de Medicina Fetal da UFMG.

Eu, _____, portadora do documento de identidade nº _____ expedido pela _____, estou ciente do que foi aqui exposto e autorizo a utilização dos dados referentes ao meu pré-natal e ao atendimento do meu filho após o nascimento. Participo de forma voluntária desse estudo e estou ciente de que a obtenção e utilização destes dados atenderá, apenas, a propósitos científicos.

Assinatura da

paciente:.....

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.