

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA
DO OSSO NASAL FETAL:
VALIDAÇÃO DE CURVA DE NORMALIDADE**

Gui Tarcísio Mazzoni Júnior

Belo Horizonte

2009

Gui Tarcísio Mazzoni Júnior

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA
DO OSSO NASAL FETAL:
VALIDAÇÃO DE CURVA DE NORMALIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Área de Concentração: Perinatologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral.

Coorientador: Prof. Dr. Mário Jorge Barreto Viegas Castro.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2009**

Maria Helena e Gui, que me ensinaram a vontade de caminhar, não através de trilhos, mas de trilhas que me levam a horizontes os quais me incentivaram a livremente escolher.

Davi, meu amado filho, que ainda em sua estada intrauterina ensinou-me que acreditar é a essencial ferramenta da conquista. Soube, ainda, doar parte de nosso escasso tempo de convívio à construção de minha caminhada profissional.

Sandra, adorável esposa, abdicou de tantos maravilhosos momentos em prol de meu trabalho. Sua crença na minha capacidade me torna tão capaz apenas por sua convicção.

Vinícius, querido amigão, compreendeu tão tranquilamente nossas escolhas de trabalhar em momentos não-convencionais em vez da alegria de divertir.

AGRADECIMENTOS

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral, meu orientador, por me receber de maneira tão acolhedora, pela sua sabedoria, inteligência e imensurável capacidade de síntese, ensinando-me a identificar os pontos mais importantes num universo tão amplo de dados e informações.

Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro, meu coorientador, pela sabedoria, pelo conhecimento em construir métodos científicos, amizade, por sempre cuidar e preservar minha formação, pronto a contribuir para que eu possa concretizar meus projetos profissionais.

Davi, por ter tido tanta paciência em esperar o pai sair do computador, pois quando eu dizia “está quase acabando” eu via nos seu olhar a certeza de que iria demorar muito além do que desejassemos para sairmos para nossos passeios.

Sandra, pelo carinho, por cuidar tanto de mim e por compreender tanta ausência e, acima de tudo, acreditar que as escolhas que faço serão boas para nossa família.

Heverton Neves Pettersen, pela amizade, inteligência, por demonstrar tamanha confiança em mim, pelo desprendimento e sempre disponível a atender minhas demandas, recebendo-me e oferecendo farto material para a realização desta pesquisa, transformando em meu o seu local de trabalho.

Marcos Murilo de Lima Faria, pela amizade, rigor científico, desapego, disponibilidade, enorme confiança, deixando-me à vontade em sua clínica e oferecendo-me toda a infraestrutura e o farto material para o meu trabalho. Sempre disponível a atender minhas solicitações a qualquer momento.

Odilon Campos de Queiroz, por me ensinar a arte da ultrassonografia com tamanho desprendimento, contribuindo de maneira decisiva para a concretização

de meus projetos e para um caminhar autônomo em direção à minha realização profissional.

Aristóteles dos Santos Chaves, pela grande amizade que sabiamente compartilha tanto momentos alegres quanto difíceis e está sempre a pronto a me apoiar. Pela contribuição científica para que este trabalho atingisse os objetivos da maneira mais assertiva.

Adelaide Lina de Santana, Gracia Maria Siqueira e Juliana Guimarães Silva, pelo carinho, dedicação e determinação na coleta de tantas informações essenciais para a execução deste trabalho.

Magda Carvalho Pires, pela competência no conhecimento estatístico, dedicação, empenho e orientação, propiciando consistência ao meu trabalho.

Magda Barbosa Roquette Taranto, pelo entusiasmo em participar de meu projeto, em regar a amizade com grande carinho, transformando o ato de demonstrar tamanho conhecimento ao corrigir meus erros de Português e a auxiliar na formatação de minha tese, numa grande oportunidade de cultivar o convívio humano.

Pacientes da Clínica Gennus, que me ofereceram os dados para a execução deste trabalho e aos meus pacientes, que tanto me ensinaram.

Todos os colegas da Pós-graduação, sempre propiciando trocas de conhecimentos favorecedoras do crescimento profissional, além de agradáveis momentos de descontração.

Todos os colegas e funcionários da Eccos-Clínica da Imagem e da Clínica Origen, pela disponibilidade e presteza em atender minhas demandas de maneira carinhosa e tornando minha caminhada mais serena.

“Nós somos aquilo que
fazemos repetidamente.
A excelência, portanto, é um
hábito, não um incidente.”

Aristóteles

RESUMO

O rastreamento pré-natal não-invasivo de aneuploidias, mais notadamente da trissomia 21, vem avançando a fim de reduzir as taxas de falso-positivo, permitindo melhor indicar os procedimentos invasivos. Entre esses, a ultrassonografia tem apresentado destaque, sendo a avaliação do osso nasal fetal uma das ferramentas propedêuticas em franca difusão. Há associação tanto entre ausência da imagem ultrassonográfica do osso nasal fetal e aneuploidias quanto de sua hipoplasia. Apesar disso, não há clara definição do que seja hipoplasia do osso nasal fetal. Por isso, objetivou-se validar a curva de normalidade do comprimento do osso nasal fetal construída ao longo de toda a gravidez e baseada em população brasileira a fim de determinar pontos de corte que melhor definam tal hipoplasia. Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, longitudinal, de método propedêutico, que avaliou 1.320 fetos entre 10 e 39 semanas de gestação. Os fetos foram divididos nos seguintes grupos quanto à idade gestacional no momento do exame: a) de 10 a 14 semanas; b) de 15 a 19 semanas; c) de 20 a 24 semanas; d) de 25 a 29 semanas; e) de 30 a 34 semanas; d) de 35 a 39 semanas. Classificaram-se, também, os grupos da seguinte maneira: a) fetos euploides e sem malformações estruturais maiores de mães saudáveis (normais); b) fetos portadores de aneuploidias (aneuploides); c) fetos portadores de síndrome de Down (T21); d) fetos euploides e portadores de malformações maiores (malformação); e) fetos euploides, sem malformações estruturais maiores e cujas mães apresentaram doença hipertensiva e/ou diabetes *mellitus* durante a gravidez (intercorrências obstétricas). Concluiu-se que: a) a curva de normalidade do comprimento do osso nasal fetal apresentou acuidade em detectar fetos aneuploides, havendo um ponto de corte ideal para cada faixa de idade gestacional, com tendência a melhor performance, avaliação qualitativa entre ausência e presença do osso nasal no grupo entre 10 e 14 semanas e o centil 2,5 para os demais grupos de idade gestacional; b) notou-se mais acuidade em detectar a trissomia 21 em relação às outras aneuploidias apenas no grupo entre 15 e 19 semanas; c) entre as doenças maternas e fetais avaliadas, apenas as malformações fetais maiores não-cromossômicas interferiram na detecção de fetos aneuploides nos grupos de 15 a 19 semanas e de 20 a 24 semanas.

Palavras-chave: Osso nasal. Síndrome de Down. Aneuploidias. Diagnóstico Pré-Natal. Transtorno cromossômico.

ABSTRACT

The noninvasive prenatal screening for aneuploidy, mostly the trisomy 21, has been improved so as to reduce the false-positive rates, allowing better indication of the invasive procedures. Among these, the ultrasound has been highlighted, the evaluation of the fetal nasal bone being one of the propedeutical tools openly spread. There is association both between the absence of the ultrasound image of the fetal nasal bone and the aneuploidies and their hypoplasia. However, there is no clear definition of what the hypoplasia of the fetal nasal bone may be. Therefore, the purpose is to validate the normal range of the length of the fetal nasal bone grown along all the pregnancy period and based on the Brazilian population so as to set the cut-off that may better define such hypoplasia. It deals of an observation study, prospective, longitudinal, on propedeutic method that has evaluated 1.320 fetuses between 10 and 39 pregnancy weeks. The fetuses were divided into groups according to the pregnancy age at the time of the exams as follows: a) from 10 to 14 weeks; b) from 15 to 19 weeks; c) from 20 to 24 weeks; d) from 25 to 29 weeks; e) from 30 to 34 weeks; d) from 35 to 39 weeks. The groups were also classified as follows: a) euploid fetuses without major structural malformation from healthy mothers (normal); b) fetuses with aneuploidias (aneuploid); c) fetuses with Down syndrome (T21); d) euploid fetuses with major malformations (malformation); e) euploid fetuses, without major structural malformations whose mothers presented hypertensive disease and/or diabetes *mellitus* during the pregnancy (obstetric intercurrents). Conclusions: a) the normal range of the fetus' nasal bone length showed accuracy for detecting aneuploid fetuses, having an ideal cut-off for each gestational age group, with tendency to a better performance, qualitative evaluation between absence and presence of the nasal bone in the group between 10 and 14 weeks and the centil 2,5 for the other gestational age groups; b) it was noted more accuracy for detecting trisomy 21 in relation to the other aneuploidias only in the group between 15 and 19 weeks; c) among the evaluated mothers and fetuses diseases, only the non-chromosomal major fetal malformations have interfered in the detection of aneuploid fetuses in the groups of 15 to 19 weeks and 20 to 24 weeks.

Keywords: Nasal bone. Down syndrome. Aneuploidy. Prenatal Diagnosis. Chromosome disorders.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β -hCG	Fração β da gonadotrofina coriônica humana
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
CCN	Comprimento cabeça-nádega
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DBP	Diâmetro biparietal
DP	Desvio-padrão
DV	Ducto venoso
Espec.	Especificidade
FMF	Ângulo facial fronto-maxilar
IntraCC	Coefficiente de correlação intraclasse
InterCC	Coefficiente de correlação interclasse
IG	Idade gestacional
IM	Idade materna
IO	Intercorrências obstétricas
MF	Malformações
MNN	Mortalidade neonatal
MPN	Mortalidade perinatal
MoM	Múltiplo da mediana
ON	Oso nasal
PAPP-A	<i>pregnancy-associated plasma protein A</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT	Regurgitação da válvula tricúspide
RV	Razão de verossimilhança
Sens.	Sensibilidade
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T21	Trissomia 21
TN	Translucência nucal

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 Posição correta do perfil da face fetal.....	52
FIGURA 2 Modificação da visualização do osso nasal em diferentes ângulos de insonação da face fetal.....	53
FIGURA 3 Perfil da face fetal com os três pontos de referência do nariz (osso nasal, pele recobrimdo o osso e cartilagem na extremidade do nariz) e correto posicionamento dos calipers.....	54
FIGURA 4 Osso nasal normal em feto de primeiro trimestre.....	55
FIGURA 5 Osso nasal normal em feto de segundo trimestre.....	55
FIGURA 6 Osso nasal ausente em feto de 13 semanas.....	56
FIGURA 7 Osso nasal ausente em feto de 30 semanas.....	56
FIGURA 8 Osso nasal fino em feto de 12 semanas.....	57
FIGURA 9 Osso nasal pequeno em feto de 22 semanas.....	57

Gráficos

GRÁFICO 1 Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 10 a 14 semanas.....	82
GRÁFICO 2 Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 15 a 19 semanas.....	82
GRÁFICO 3 Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 20 a 24 semanas.....	82
GRÁFICO 4 Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 25 a 29 semanas.....	83
GRÁFICO 5 Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 30 a 34 semanas.....	83
GRÁFICO 6 Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 35 a 39 semanas.....	83

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Taxa de detecção para T21 e taxa de falso-positivo dos testes de <i>screening</i>	45
TABELA 2 Valores de referência do comprimento do osso nasal fetal.....	60
TABELA 3 Frequência dos fetos portadores de aneuploidias.....	63
TABELA 4 Frequência de fetos oriundos de grávidas portadoras de hipertensão e/ou diabetes <i>mellitus</i>	64
TABELA 5 Frequência dos fetos com malformação não-cromossômica....	64
TABELA 6 Distribuição dos fetos de 10 a 14 semanas.....	65
TABELA 7 Distribuição dos fetos de 15 a 19 semanas.....	66
TABELA 8 Distribuição dos fetos de 20 a 24 semanas.....	66
TABELA 9 Distribuição dos fetos de 25 a 29 semanas.....	67
TABELA 10 Distribuição dos fetos de 30 a 34 semanas.....	67
TABELA 11 Distribuição dos fetos de 35 a 39 semanas.....	68
TABELA 12 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 10 a 14 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	69
TABELA 13 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 15 a 19 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	70
TABELA 14 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 20 a 24 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	71
TABELA 15 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 25 a 29 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	72

TABELA 16 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 30 a 34 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	73
TABELA 17 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 35 a 39 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	74
TABELA 18 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 10 a 14 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	75
TABELA 19 Comparação do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (10 a 14 semanas).....	76
TABELA 20 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 15 a 19 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	77
TABELA 21 Comparação do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (15 a 19 semanas).....	77
TABELA 22 Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 20 a 24 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes.....	78
TABELA 23 Comparação do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (20 a 24 semanas).....	78
TABELA 24 Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (95% IC) e razão de verossimilhança negativa (95% IC) do ON ausente na detecção de aneuploidias.....	79
TABELA 25 Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (95% IC) e razão de verossimilhança negativa (95% IC) do centil 2,5 na detecção de aneuploidias.....	80

TABELA 26 Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (95% IC) e razão de verossimilhança negativa (95% IC) do centil 5,0 na detecção de aneuploidias.....	81
TABELA 27 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 10 a 14 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC), para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	110
TABELA 28 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 15 a 19 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC), para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	111
TABELA 29 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 20 a 24 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	111
TABELA 30 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 25 a 29 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	112
TABELA 31 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 30 a 34 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	112
TABELA 32 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 35 a 39 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	113

TABELA 33 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides, T21 e demais aneuploidias de 10 a 14 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	113
TABELA 34 Comparação do MoM médio do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (10 a 14 semanas).....	114
TABELA 35 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides, T21 e demais aneuploidias de 15 a 19 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	114
TABELA 36 Comparação do MoM médio do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (15 a 19 semanas).....	115
TABELA 37 Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides, T21 e demais aneuploidias de 20 a 24 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes.....	115
TABELA 38 Comparação do MoM médio do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (20 a 24 semanas).....	116
TABELA 39 Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 10 a 14 semanas, com sensibilidade e 1-especificidade para cada ponto de corte.....	117
TABELA 40 Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 15 a 19 semanas, com sensibilidade e 1-especificidade para cada ponto de corte.....	118
TABELA 41 Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 20 a 24 semanas, com sensibilidade e 1-especificidade para cada ponto de corte.....	119
TABELA 42 Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 25 a 29 semanas, com sensibilidade e 1-especificidade para cada ponto de corte.....	120

TABELA 43 Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 30 a 34 semanas, com sensibilidade e 1-especificidade para cada ponto de corte.....	121
TABELA 44 Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 35 a 39 semanas, com sensibilidade e 1-especificidade para cada ponto de corte.....	122

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 Doenças cromossômicas e anomalias fetais.....	22
2.2 Rastreamento de doenças cromossômicas fetais.....	24
2.2.1 Histórico.....	24
2.2.2 Idade materna (IM).....	25
2.2.3 Testes bioquímicos.....	25
2.2.4 História prévia de aneuploidia.....	26
2.2.5 Marcadores ultrassonográficos.....	26
2.2.5.1 Ultrassonografia morfológica.....	26
2.2.5.2 Translucência nucal (TN).....	28
2.2.5.3 Ducto venoso.....	29
2.2.5.4 Osso nasal (ON).....	32
2.2.5.4.1 O osso nasal e as etnias.....	38
2.2.5.4.2 Reprodutibilidade da avaliação do osso nasal fetal.....	40
2.2.5.5 Regurgitação da válvula tricúspide (RT).....	41
2.2.5.6 Ângulo facial fronto-maxilar (FMF).....	42
2.3 Combinação de métodos propedêuticos.....	43
3 OBJETIVOS.....	46
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	48
4.1 Tipo de estudo.....	49
4.2 Pacientes.....	49
4.2.1 Critério de inclusão.....	50
4.2.2 Critérios de exclusão.....	50
4.2.3 Classificação dos grupos.....	50
4.2.4 Perdas de seguimento.....	50
4.2.5 Tamanho da amostra.....	51

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

4.3 Métodos.....	51
4.3.1 Ultrassonografia.....	51
4.3.1.2 Ultrassonografia morfológica.....	58
4.3.2 Diagnóstico da presença ou ausência de cromossomopatias.....	58
4.3.3 Critérios de diagnóstico de doenças maternas.....	59
4.3.4 Curva de normalidade do comprimento do osso nasal fetal.....	59
4.4 Método estatístico.....	60
4.5 Parecer ético.....	61
5 RESULTADOS.....	62
6 DISCUSSÃO.....	84
7 CONCLUSÕES.....	96
REFERÊNCIAS.....	98
ANEXOS E APÊNDICES.....	108

1 INTRODUÇÃO

A evolução da Medicina segue com o objetivo de estabelecer propedêuticas e terapêuticas cada vez menos invasivas. A ultrassonografia se integra nessa caminhada, tendo propiciado o advento de uma nova especialidade médica, a Medicina Fetal, permitindo a realização de estudos anatômicos e funcionais, além de terapias, ainda na vida intrauterina. Desse modo, buscam-se marcadores de cromossomopatias e alterações estruturais, além de guiarem-se procedimentos invasivos, propedêuticos ou terapêuticos, reduzindo-se suas complicações.

Efetivamente, a ultrassonografia tem se mostrado de muito valor na investigação das aneuploidias, lançando mão da sistematização do estudo morfológico fetal (JONES, 1988), da mensuração da translucência nucal (NICOLAIDES *et al.*, 1992b), da avaliação do fluxo do ducto venoso (MATIAS *et al.*, 1998a), passando pela avaliação do osso nasal fetal (CICERO *et al.*, 2001) e investigando a regurgitação tricúspide (HUGGON; DeFIGUEIREDO; ALLAN, 2003) e do ângulo facial fronto-maxilar (BORENSTEINS *et al.*, 2007; SONEK *et al.*, 2007a; SONEK *et al.*, 2007b).

Uma mudança comportamental tem determinado o aumento da idade materna média (EIBEN; GLAUBITZ, 2005). Concomitantemente, a assistência materno-fetal e perinatal evoluiu, crescendo em importância as malformações congênitas no perfil da morbimortalidade neonatal, com a conseqüente redução da morbimortalidade por causas evitáveis (VICTORA; BARROS, 2001; YOUNG; RICKETT; CLARKE, 1986).

Com isso, as malformações passaram a constituir um problema crescente de saúde pública, além de afetar profundamente as famílias (VICTORA; BARROS, 2001). Entre essas alterações, os distúrbios cromossômicos incidem em aproximadamente 0,5% dos nascidos vivos. A síndrome de Down é a aneuploidia cromossômica que se apresenta com mais freqüência e também a que mais se associa ao nascimento de uma criança viva (GOLDBERG; NORTON, 2002).

Longo tempo se passou desde 1866 – quando Langdon Down descreveu as características fenotípicas da síndrome que mais tarde receberia seu nome, identificando, entre diversos aspectos, que o nariz se encontrava pequeno – até

2001, com o relato de Cicero sobre a forte associação entre a ausência da imagem ecográfica do osso nasal fetal e a síndrome de Down.

Além da ausência ultrassonográfica do osso nasal, a sua hipoplasia também apresenta forte associação com a trissomia 21, porém não há clara definição do que seja o diagnóstico de hipoplasia do osso nasal fetal. Esse foi um grande estímulo para a elaboração de uma curva de normalidade compreendendo todo o período da gestação em que essa estrutura se encontra presente, o que apenas Sonek *et al.* (2003) haviam feito. Tal curva foi fruto de minha dissertação de mestrado na Faculdade de Medicina da UFMG e publicada na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia no ano de 2006. Além disso, o fato desta curva ser baseada na população brasileira, sabidamente miscigenada, traz, possivelmente, mais aplicabilidade em nosso meio, uma vez que diferenças étnicas interferem no comprimento do osso nasal.

Com interesse no avanço médico de técnicas não-invasivas e experiência de 15 anos de atuação em ultrassonografia em maternidade pública, lidando com dificuldades no significado de determinadas alterações fetais em representar comprometimentos irreversíveis como aneuploidias, procurei participar da linha de pesquisa Anomalias Fetais de meu orientador, inserida na área de concentração de Perinatologia, e construir este trabalho a fim de validar nossa curva. O interesse foi contribuir com nossa sociedade, elevando a capacidade de identificar aneuploidias, ao lançar mão de parâmetros de mais validade externa, haja vista terem sido baseados em estudo de nossa população.

À medida que o conhecimento médico avança, percebe-se a dificuldade de identificar-se um marcador que se associe isoladamente a uma determinada doença. Assim, há crescente tendência à associação de diversos marcadores, permitindo inferir um diagnóstico na ilusão de atingir 100% de sensibilidade e especificidade. O estudo ecográfico do osso nasal certamente incorporar-se-á ao amplo arsenal propedêutico para aneuploidias, principalmente em nosso país, que tem demonstrado pouca adesão ao rastreamento bioquímico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doenças cromossômicas e anomalias fetais

É sabido que aproximadamente 40 a 60% das perdas fetais no primeiro trimestre estão associadas a cromossomopatias, sendo que 45% dessas anomalias são trissomias (em especial as dos cromossomos 16; 21 e 22), 24% são monossomia-X (síndrome de Turner), 15% triploidias e 16% outras anormalidades (HASSOLD *et al.*, 1980; HSU, 1999). A taxa de aberrações cromossômicas diminui à medida que aumenta a idade gestacional, de forma que sua prevalência é de 6% em natimortos e 0,6% em nascidos vivos (OPITZ, 1984, *apud* CUNHA, 1996), porém são responsáveis por aproximadamente 6% de todas as malformações graves entre crianças nascidas vivas (ROMERO *et al.*, 2000).

Com o objetivo de identificar gestações de fetos com risco aumentado de cromossomopatias, foram definidos testes de rastreamento e diagnóstico do cariótipo fetal no período pré-natal, que passaram a fazer parte do arsenal propedêutico materno-fetal (AGUIAR; PENA, 2000).

Os benefícios oferecidos pelo diagnóstico pré-natal são citados por Aguiar e Pena (2000) e D'Alton e DeCherney (1993): cria a oportunidade de o casal conhecer de forma antecipada a saúde genética do conceito e, dessa forma, oferecer opções de condutas; reduz sua ansiedade, permitindo uma gestação mais tranquila, já que a maioria dos testes possui resultados normais; permite que casais com risco sabidamente aumentado de cromossomopatias tenham uma gestação de forma consciente, o que, sem o suporte do exame, normalmente interferiria na sua opção reprodutiva; auxilia o obstetra assistente na tomada de decisões quanto ao momento, local e forma do parto, bem como à organização de uma equipe multidisciplinar para o melhor atendimento ao recém-nascido; previne que cesariana desnecessária seja realizada em conceito com cromossomopatia incompatível com a vida, diminuindo o risco cirúrgico e preservando o futuro obstétrico da gestante.

Como os procedimentos invasivos para coleta de material fetal envolvem riscos para a gestação, de forma geral a decisão pela realização do procedimento é feita

com base na comparação entre o risco de o procedimento levar à perda fetal e o de o feto possuir uma cromossomopatia (D'ALTON; DeCHERNEY, 1993).

A repercussão do estudo de malformações na avaliação da saúde fetal passa a ter impacto ainda mais forte quando resumidamente se associam: malformações fetais estão entre as principais causas de mortalidade perinatal (MPN) e neonatal (MNN), existindo crescente tendência nessa proporção graças à melhor assistência perinatal (VICTORA; BARROS, 2001; YOUNG; RICKETT; CLARKE, 1986); 3 a 5% dos recém-nascidos serão portadores de malformações, sendo 1 a 2% deles com anomalias graves (MATTISON; MACINA, 1999); 91% dos indivíduos afetados são os primeiros casos de suas famílias e em 74% deles não existem fatores que indiquem que a gestação seja de alto risco para anomalias congênitas (ROSENDAHL; KIVENEN, 1989); 7 a 10% desses defeitos são passíveis de prevenção (BRENT, 1986, *apud* MATTISON; MACINA, 1999).

Os fatores causadores de malformações congênitas podem ser identificados em aproximadamente 40% dos casos e geralmente dividem-se em quatro grupos maiores: distúrbios de genes únicos, anormalidades cromossômicas, afecções multifatoriais (envolvendo componentes ambientais e genéticos) e fatores ambientais (FRASER; MITCHELL, 1977, *apud* TEDESCO *et al.*, 2001).

Uma anomalia congênita consiste em afastamento da arquitetura anatômica de um órgão ou sistema e pode ser classificada em malformação, deformação e ruptura. A malformação é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou de uma área corporal maior, decorrente de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal. Deformação refere-se a uma forma ou posição anormal de uma parte do corpo, causada por forças mecânicas que não provocam ruptura. O primórdio do órgão é normal, mas o desenvolvimento é afetado por forças mecânicas extrínsecas ou intrínsecas ao feto. A ruptura também é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região corporal maior, decorrente, porém, de quebra ou interferência com processo de desenvolvimento originalmente normal. Já a síndrome é um padrão de múltiplas anomalias que se pensa estarem patogenicamente relacionadas e apresentam uma causa única, enquanto que sequência é um padrão de múltiplas anormalidades resultantes de

uma única anomalia ou fator mecânico primário; ela pode ser uma malformação, deformação ou ruptura (GOLDBERG; NORTON, 2002; ROMERO *et al.*, 2000).

Um método prático para classificar as anomalias congênitas é dividi-las em maiores e menores. Contrariamente às anomalias menores, as maiores são as que têm importância clínica, cirúrgica ou cosmética, com impacto na morbidade e mortalidade. Há sobreposição entre anomalias menores, que ocorrem em menos de 4% na população geral, e variantes anatômicas ou fenotípicas normais, que acometem taxa inferior a 4% (ROMERO *et al.*, 2000).

2.2 Rastreamento de doenças cromossômicas fetais

2.2.1 Histórico

Em meados do século XX, muitos problemas relacionados à mortalidade materna foram resolvidos (devido a novas terapias como antibioticoterapias, transfusão sanguínea, anestésicos e ocitocina), permitindo direcionar interesses para os sinais da saúde fetal e desenvolver sustentáculo para a identificação, tratamento e prevenção de óbito e lesão perinatais (MANNING, 2000).

À medida que a assistência perinatal evoluiu, cresceu a tendência das malformações fetais a se transformarem em uma das principais causas de mortalidade peri e neonatal (VICTORA; BARROS, 2001). Entre essas alterações, há os distúrbios cromossômicos, sendo a síndrome de Down o representante mais frequente, acometendo cerca de 1/800 nascimentos (GOLDBERG; NORTON, 2002). Assim, a realização de testes de rastreamento e diagnóstico do cariótipo fetal passou a integrar o arsenal propedêutico para os fetos com risco aumentado de cromossomopatias (AGUIAR; PENA, 2000).

2.2.2 Idade materna (IM)

Langdon Down (1866, *apud* NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 1999) descreveu a síndrome que mais tarde receberia seu nome e já naquela época ele constatou que a condição era congênita, tendo início na vida intrauterina.

Alguns anos mais tarde, após examinar 350 casos de síndrome de Down, Shuttleworth (1909, *apud* NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 1999) associou-a à idade materna avançada.

Na década de 1970, a amniocentese apresentava custos elevados e risco de abortamento, o que limitava o seu uso, sendo oferecida apenas a gestantes acima de 40 anos de idade. À medida que a prática foi se tornando mais segura, a idade mínima reduziu-se para 35 anos. Contudo, o rastreamento baseado unicamente na idade materna possui baixa sensibilidade (30%). Assim, no final da década de 1980, introduziu-se um novo método que levou em conta, além da idade materna, a concentração de vários produtos fetoplacentários na circulação da grávida (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000).

2.2.3 Testes bioquímicos

Constatou-se diferença na concentração média de alfafetoproteína, estriol e gonadotrofina coriônica humana (total e fração β livres) no soro de gestantes com fetos com trissomia 21 na 16^a semana. A partir da associação da IM com esse teste bioquímico, a seleção das pacientes de risco tornou-se mais eficiente, detectando-se aproximadamente 60% dos fetos com síndrome de Down (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000).

A necessidade, porém, de um rastreamento mais precoce estimulou o interesse pela expressão bioquímica também no primeiro trimestre de gravidez. Nesse período, a concentração sérica materna da fração livre de gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) está aumentada, enquanto a da proteína plasmática-A associada à gestação (*pregnancy-associated plasma protein A* - PAPP-A) está

diminuída em fetos portadores de trissomia 21 (T21), quando comparada a gestações normais. Após a combinação de β -hCG e PAPP-A com a idade materna, estimou-se que a taxa de detecção para T21 é de aproximadamente 60% para um falso-positivo de 5% (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000).

2.2.4 História prévia de aneuploidia

Quando há gestação com cromossomopatia não herdada, o risco de uma nova anomalia está significativamente aumentado, em especial se a mulher possui mais de 30 anos (HSU, 1999; NICOLAIDES, SEBIRE, SNIJDERS, 2000). Para Hsu (1999), essa chance é, em média, de 1,42%. Nicolaidés, Sebire e Snijders (1999) levaram em consideração a idade da gestante e descreveram risco aumentado em 0,75% em relação àquele estipulado pela idade materna quando havia história prévia de trissomia do 18 e 21, sendo o aumento de risco específico de trissomia.

2.2.5 Marcadores ultrassonográficos

2.2.5.1 Ultrassonografia morfológica

Jones (1988) estabeleceu o conceito de ultrassonografia morfológica no intuito de pesquisar vários marcadores ultrassonográficos de anomalias cromossômicas e, mais tarde, recebeu também o nome de ultrassonografia genética. O exame é realizado no segundo trimestre e pesquisa tanto malformações estruturais quanto marcadores ecográficos de aneuploidias. A ausência de qualquer marcador no segundo trimestre leva à redução de 60-80% no risco *a priori* de síndrome de Down, baseado na idade materna ou rastreamento bioquímico. A presença de marcadores ultrassonográficos, tanto isolados quanto associados, aumentará o risco basal de síndrome de Down usando-se *likelihood ratios* calculados para cada marcador individual. O *likelihood ratio* entre um e dois indicou que o risco de síndrome de Down não cresce substancialmente (em fetos com fêmur curto, pielectasia ou foco ecogênico intracardíaco). Quando ao menos um marcador

menor é encontrado, o risco pode não aumentar significativamente, porém ele não pode ser reduzido. A associação de marcadores, tais como dois ou três, leva ao nítido aumento no *likelihood ratio* de síndrome de Down, sendo que dois marcadores, mesmo menores, resultam em um *likelihood ratio* de 6,2; e três marcadores, em um *likelihood ratio* de 80 na população estudada. Usando essa abordagem, aproximadamente 75% dos fetos com síndrome de Down podem ser identificados (BENACERRAF, 2005).

Benacerraf (2005) identificou decréscimo no número de amniocenteses genéticas realizadas no período de 10 anos, com 2.682 realizadas em 1990, resultando na identificação de 22 fetos com síndrome de Down. Comparado com o ano de 2001, quando se realizaram 1.512 amniocenteses genéticas, foram identificados 20 fetos. Isso reflete uma tendência a realizar menos amniocenteses com mínimo efeito na taxa de detecção da síndrome de Down.

Atualmente, há diversos marcadores ecográficos de cromossomopatias (ventriculomegalia, cisto de plexo coroide, anomalia de Dandy-Walker, aumento da cisterna magna, higroma cístico, edema de nuca, cardiopatias, hérnia diafragmática, estômago em dupla bolha denotando atresia duodenal, onfalocele, úmero e fêmur curtos, clinodactilia devido à ausência ou hipoplasia da falange média do quinto dedo, tálipes, afastamento entre o hálux e o segundo artelho, hidropisia e restrição do crescimento fetal) (SNIJDERS *et al.*, 1996).

A ultrassonografia morfológica deve ser realizada entre a 20^a e a 24^a semanas de gestação e, se realizada em serviço terciário e com ultrassonografista experiente, a sensibilidade do método no diagnóstico das cromossomopatias é de aproximadamente 80% para os fetos portadores da trissomia do 21 e próxima de 100% para fetos com trissomia do 13 e 18 (BENACERRAF *et al.*, 1992; BENACERRAF; GELMAN; FRIGOLETTO, 1987; NICOLAIDES *et al.*, 1992a; NICOLAIDES *et al.*, 1993).

2.2.5.2 Translucência nucal (TN)

Nicolaides *et al.* (1992b) estabeleceram critérios para a obtenção da medida da TN entre 11 e 14 semanas de gestação e a maioria dos estudos passou a utilizar o valor menor que 3,0 mm como o ideal para a TN (BRAMBATI *et al.* 1995; NICOLAIDES; BRIZOT; SNIJDERS, 1994; PANDYA *et al.*, 1994; VILLE *et al.*, 1992). Depois, a ultrassonografia permitiu escalas menores que 1,0 mm e o limite passou a ser de 2,5 mm (BRAITHWAITE; MORRIS; ECONOMIDES, 1996; PANDYA *et al.*, 1995a). Posteriormente, veio a consideração de que a medida deveria ser comparada a uma curva de normalidade e não a valores pré-fixados de limite, pois existe aumento da medida da TN com o aumento da idade gestacional (PANDYA *et al.*, 1995b).

A primeira grande série foi publicada por Nicolaides *et al.* (1992b) e envolvia a avaliação de 827 fetos entre 10 e 13 semanas de gestação que foram submetidos ao estudo de cariótipo por idade materna avançada, história familiar de cromossomopatias e ansiedade materna. A medida da TN foi considerada anômala quando $\geq 3,0$ mm. Enquanto nesse grupo a prevalência de cromossomopatias foi de 35% (18/51), no grupo em que a medida da TN foi menor que 3,0 mm a prevalência foi de 1,3% (10/776). Em 1994, Nicolaides, Brizot e Snijders (1994) observaram que a medida da TN menor que 3,0 mm estava relacionada à prevalência de trissomias cinco vezes menos que a esperada para a idade. Se a medida da TN fosse $\geq 3,0$ mm, a prevalência seria, respectivamente, cinco e 24 vezes maior que a esperada para a idade materna.

Pandya *et al.* (1996) avaliaram 1.015 fetos submetidos a cariótipo devido à medida da TN $\geq 3,0$ mm. Os autores verificaram que os riscos para as trissomias do 21, 18 e 13 estavam significativamente associados à medida da TN ($r=0,794$, $p < 0,05$) e à idade materna ($r=0,685$; $p < 0,0001$). Quando a medida da TN foi de 3,0; 4,0 e 5,0 mm e $> 6,0$ mm, o número de fetos trissômicos foi, respectivamente, três, 18, 28, e 36 vezes maior que aquele esperado para a idade materna. Houve também o aumento do risco de oito e nove vezes para a triploidia e síndrome de Turner, respectivamente. Porém, não se identificou risco aumentado para anomalias sexuais, excluindo-se a síndrome de Turner. O valor preditivo positivo

para cromossomopatias com a medida de TN $\geq 3,0$ mm foi de 19%. Neste trabalho é salientada a necessidade de se estipular o risco fetal baseado na associação entre a medida da TN e a IM.

Quando a medida da TN está aumentada, existe aumento da prevalência de cromossomopatias de uma forma geral. Além do aumento das prevalências das trissomias dos cromossomos 13; 18; 21; da monossomia-X e de triploidias (NICOLAIDES; BRIZOT; SNIJDERS, 1994; NICOLAIDES *et al.* 1992b; PANDYA *et al.*, 1996; SNIJDERS *et al.*, 1998), Snijders *et al.* (1998) relataram o aumento nas prevalências de outras anomalias cromossômicas como deleções, trissomias parciais e translocações não-balanceadas. Fetos com trissomias dos cromossomos 6; 9 e 10 também já foram descritos na literatura com aumento da medida da TN (BRIZOT *et al.*, 2001; MILLER *et al.*, 2001, MURTA *et al.*, 2000).

Em fetos com TN aumentada, o risco de resultado adverso, incluindo anormalidades e morte intrauterina ou pós-natal, aumenta aproximadamente 5% (considerando-se a espessura da TN entre percentil 95 e 3,4 mm) para 30% (TN de 3,5 a 4,4 mm), 50% (TN de 4,5 a 5,4 mm) e 80% (TN de 5,5 mm ou mais) (SOUKA, 2005).

A prevalência de defeitos cardíacos maiores em fetos com cariótipo normal, detectados por especialista em ecocardiografia fetal, aumenta de 4,9 por 1.000 nos fetos com TN abaixo da mediana para 8,7 por 1.000 entre a mediana e o percentil 95; para 18,2 por 1.000 para TN entre os percentis 95 e 99; para 35,3, 64,4 e 126,7 por 1.000 para TN entre 3,5 a 4,4 mm, 4,5 a 5,4 mm e $\geq 5,5$ mm, respectivamente (ATZEI, 2005).

2.2.5.3 Ducto venoso

O ducto venoso (DV) apresenta características de esfíncter, agindo como importante regulador do sistema hemodinâmico fetal, e funciona como único *shunt* que leva sangue bem oxigenado da veia umbilical diretamente ao átrio direito. Através do forame oval, o sangue atinge o átrio esquerdo e é distribuído à

circulação coronariana e cerebral, fazendo dele o principal distribuidor do sangue fetal oxigenado. Diante de uma falha cardíaca, com ou sem defeito cardíaco, o fluxo reverso durante a contração atrial pode ser observado no ducto venoso (BORRELL *et al.*, 2003; BREZINKA, 2001; KISERUD, 1993; KISERUD, 1997; MAVRIDES *et al.*, 2001).

Fetos de 10-14 semanas com alto risco para aneuploidias, baseado na idade materna e medida da TN, tiveram o fluxo ausente ou reverso durante a contração atrial em 90,5% (57/63) dos aneuploides *versus* 3,1% (13/423) dos euploides. Entre estes, sete apresentaram defeitos cardíacos maiores ao estudo ultrassonográfico com 14-16 semanas. As alterações de fluxo no DV, que podem ser secundárias a defeito cardíaco subjacente e, em alguns casos ter caráter transitório, sugerem que sua pesquisa pode reduzir a taxa de falso-positivo do rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre baseado na idade materna e medida da TN. Além disso, há mais probabilidade de um feto com aumento da translucência nucal ter uma cromossomopatia quando se verifica concomitante alteração no fluxo do ducto venoso (MATIAS *et al.*, 1998a).

A normalização espontânea da TN e do fluxo no DV em fetos com cromossomopatias demonstra que o momento exato para o exame pode ser uma importante variável. Tal normalização pode advir simultaneamente do fechamento espontâneo de defeitos septais ventriculares e da correção dos distúrbios hemodinâmicos no transcorrer da gestação (HUISMAN; BILARDO, 1997; HYETT; MOSCOSO; NICOLAIDES, 1995; MATIAS *et al.*, 1998b; NIR *et al.*, 1990).

Zoppi *et al.* (2002) estudaram 333 fetos e encontraram todas as anomalias cromossômicas no grupo com TN \geq percentil 95, sendo que 23 delas (70%) tiveram a onda A anormal e 10 (30%) a onda A normal. No grupo com TN < percentil 95, 99% tiveram fluxo normal na onda A. Concluiu-se que a onda A anormal é mais frequente em fetos que apresentam aumento na medida da translucência nucal e que a probabilidade de se estar diante de uma cromossomopatia deve ser considerada maior quando comparada a fetos que apresentam a onda A normal.

No acompanhamento a 256 gestações entre 11 e 14 semanas, a sensibilidade do fluxo anormal do ducto venoso foi de 59%, quando avaliada isoladamente, na detecção da T21. Já a sensibilidade na detecção das aneuploidias atingiu 94%, combinando a dopplervelocimetria do ducto venoso e a medida da translucência nucal (MAVRIDES *et al.*, 2002). Esse resultado foi semelhante aos achados de Antolin *et al.* (2001) e Bilardo *et al.* (2001). A TN e o DV foram considerados variáveis dependentes por Matias *et al.* (1998b), Bilardo *et al.* (2001) e Mavrides *et al.* (2002).

Foram detectados por Murta *et al.* (2002), em 372 fetos entre 10 e 14 semanas de gestação, 29 fetos com cromossomopatias (18 casos de T21 e 11 casos de outras cromossomopatias), sendo 27 (93,1%) com fluxo na onda A ausente ou reverso. Nos cromossomicamente normais, apenas seis (1,7%) tiveram perfil de Doppler anormal do ducto venoso.

O DV e a TN foram avaliados por Borrel *et al.* (2003) em 3.382 gestações entre 10 e 14 semanas. Os resultados mostraram que a taxa de detecção para a T21 utilizando a onda A foi de 58% (abaixo do 5º percentil) e a translucência nucal de 81% (\geq ao 95º percentil). Em referência às trissomias 18 e 13, a taxa de detecção alcançada pelas duas variáveis foram similares àquelas verificadas na T21.

Trabalhos na literatura demonstram que a avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso no primeiro trimestre é factível, porém tecnicamente mais difícil (MAVRIDES *et al.*, 2002). A esta dificuldade associam-se problemas éticos, devido às incertezas sobre a segurança do Doppler em fetos muito pequenos, o que é fator limitante para sua incorporação à rotina ultrassonográfica de primeiro trimestre. Entretanto, o estudo dopplervelocimétrico do ducto venoso associado à translucência nucal deve ser considerado, principalmente em fetos com alto risco de cromossomopatias, podendo diminuir para menos de 1% a incidência de biopsia de vilo corial (ANTOLIN *et al.*, 2001; KELEKCI, 2004; MATIAS *et al.*, 1998a; NICOLAIDES *et al.*, 2005; ZOPPI *et al.*, 2002).

2.2.5.4 Osso nasal (ON)

Entre as características fenotípicas descritas por Langdon Down (1866, *apud* NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 1999) nos portadores da síndrome que mais tarde receberia o seu nome, foi descrito que o nariz era pequeno.

O osso nasal trata-se, na verdade, de dois ossos cujas bordas internas são unidas por uma sinostose. Uma possibilidade fisiopatológica aventada para a sua agenesia ou hipoplasia seria uma anomalia genotípica determinando atraso na migração das células da crista neural (GUIS *et al.*, 1995; KEELING; HANSEN; KJAER, 1997; KJAER *et al.*, 1998; STEMPFLE *et al.*, 1999).

Outro aspecto relevante é que o crescimento ósseo é dependente da matrix funcional circunjacente e estudos imuno-histoquímicos da pele de fetos com T21 têm mostrado alterações na composição da matrix extracelular, as quais podem ser atribuídas a efeitos de dosagem do gene. Como exemplo, a trissomia 21 é associada a substancial aumento no ácido hialurônico, possivelmente em consequência do aumento da dismutase superóxido, que é codificada pelo cromossomo 21 e protege contra a degradação do ácido hialurônico pelos radicais livres. Além disso, a pele do feto com T21 é rica em colágeno tipo VI, um heterotrímero composto pelas cadeias $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$. As duas primeiras cadeias são codificados pelo cromossomo 21 e a $\alpha 3$ é codificada pelo cromossomo 2. O colágeno VI pode, assim, ser formado por cadeias originadas pelo cromossomo 21, em dose maior, e, dessa forma, possuir composição diferente que o permite interferir na formação de diversos tecidos, como o cardíaco e o ósseo (BOHLANDT *et al.*, 2000; VON KAISENBERG *et al.*, 1998).

Anteriormente ao estudo fetal, significativa ausência ou hipoplasia do osso nasal em indivíduos com síndrome de Down foi identificada por Frostad, Cleall e Melosky, no ano de 1971, em estudo radiológico crânio-facial. Já os pioneiros no estudo do desenvolvimento normal do osso nasal durante o período pré-natal foram Sandikcioglu, Moelsted e Kjaer (1994), que se basearam na análise de fetos abortados a partir de dissecação, estudo radiológico e histomicroscópico.

Constatou-se crescimento linear do osso nasal paralelamente ao aumento do comprimento cabeça-nádega (CCN).

Um ano mais tarde, Guis *et al.* (1995) apresentaram uma curva de normalidade para o comprimento do osso nasal entre 14 e 34 semanas, estabelecida por meio da ultrassonografia. Os resultados demonstraram crescimento do osso ao longo da gestação, com relação linear com o comprimento do fêmur e dos diâmetros biparietal e abdominal.

Desperto o interesse pelo osso nasal, surgiram trabalhos utilizando tanto a ultrassonografia quanto a radiologia. Keeling, Hansen e Kjaer (1997) realizaram radiografias axiais em fetos *post-mortem* entre 12 e 24 semanas de gestação e detectaram agenesia do osso nasal em 26% dos portadores de trissomia 21. Somando-se os casos de encurtamento ósseo, observou-se que 61% dos acometidos pela síndrome de Down apresentavam alterações no osso nasal.

Empregando-se, também, a técnica radiológica em fetos *post-mortem* entre 15 e 40 semanas, Stempfle *et al.* (1999) comprovaram ausência de ossificação do ON em 14 de 60 com trissomia 21 (23%). Esses autores acentuaram relação significativa entre essa ausência e a trissomia do 21. Mesmo ossificados, eles tendiam a ser menores do que os dos fetos euploides.

Em um terço dos 33 fetos abortados com síndrome de Down entre as idades de 14 e 25 semanas, Tuxen *et al.* (2003) apuraram ausência do osso nasal, bilateral (oito casos) ou unilateral (dois casos). Basearam-se na análise histológica e radiológica dos fetos e evidenciaram que, em todos os casos com ausência radiológica do osso nasal, nenhum osso foi identificado à histomicroscopia.

A partir de estudo morfo-histológico *post-mortem*, Rustico, Bussani e Silvestri (2004) realçaram a presença de 10-20% de composição óssea no tecido osteocartilaginoso na região nasal de fetos com trissomia 21 que apresentaram ausência da imagem do osso nasal ao estudo ecográfico. Já os cromossomicamente normais apresentaram 35-50% após estudo ultrassonográfico sublinhar a presença da imagem do osso nasal.

A ausência ecográfica do osso nasal foi descrita por Cicero *et al.* (2001) em 43 (73%) de 59 casos de T21, em gestações entre 11 e 14 semanas *versus* três (0,5%) de 603 fetos cromossomicamente normais. Notou-se, também, ausência do osso nasal em 11 dos 20 fetos com T18 e dois entre oito fetos com síndrome de Turner. Esse trabalho sinalizou a possibilidade de se utilizar esse parâmetro como um *screening* pré-natal para cromossomopatias, principalmente para T21.

Em estudo com amostra em idade gestacional mais elevada (15 a 20 semanas), Bromley *et al.* (2002) constataram ausência do osso nasal em seis de 16 fetos (37%) com síndrome de Down, comparado a 0,5% dos fetos cromossomicamente normais. Referiram, ainda, que o comprimento do osso nasal na trissomia 21 não cresce linear e paralelamente ao habitual aumento do diâmetro biparietal com o evoluir da gestação. Notou-se que a sua ausência no segundo trimestre é uma ocorrência bem mais rara que no primeiro e, uma vez identificada, determina risco 83 vezes mais alto de síndrome de Down. Calculou-se a relação diâmetro biparietal/comprimento do ON e concluiu-se que o valor ≥ 10 é o ponto de corte ideal, permitindo detectar 81% dos fetos com síndrome de Down com taxa de falso-positivo de 11% (BROMLEY *et al.*, 2002).

Otaño *et al.* (2002), ao avaliarem ecograficamente fetos entre 11 e 14 semanas previamente à realização de amostra do viló corial, verificaram ausência do osso nasal em 60% (três em cinco) dos portadores de T21, ao passo que naqueles com cariótipo normal a ausência só foi identificada em 0,6% (um em 175 fetos).

Houve correlação significativa, preconizada por Cicero *et al.* (2002), entre a ausência do osso nasal no estudo ecográfico do primeiro trimestre e síndrome de Down, porém ainda sem diferença em relação ao tamanho desse osso entre os fetos cromossomicamente normais e os com T21. Nos dois casos de síndrome de Down com osso nasal presente, detectados entre 11 e 14 semanas, Cusick *et al.* (2004) também não registraram diferença no comprimento ósseo ao comparar o tamanho com fetos euploides sem malformações.

O comprimento do ON foi avaliado por Viora *et al.* (2003) em fetos entre 11 e 14 semanas, que informaram 2,05% de hipoplasia ou ausência. Considerou-se

hipoplásico o seu tamanho inferior ao percentil 10. Entre os euploides, havia presença em 1.709 (98,6%) e ausência em 24 (1,4%). Nos aneuploides, ele foi hipoplásico ou ausente em 12/19 (63%); em 10 casos de T21 houve hipoplasia em dois e ausência em seis. A ausência permitiu a detecção de 60% dos casos de T21 para taxa de falso-positivo de 1,4%. Considerando-se também a hipoplasia, a taxa de detecção foi de 80% para falso-positivo de 3,7%. A mensuração do ON no primeiro trimestre melhorou a eficácia do teste diagnóstico da T21.

O método que define a ausência ecográfica do osso nasal no primeiro trimestre, proposto por Cicero *et al.* (2004) baseia-se na ausência da imagem do osso nasal ou quando há osso nasal fino com ecogenicidade igual ou menor que a da pele. Orlandi *et al.* (2005) optam por considerar ausência somente nos casos em que não se identifica alguma imagem correspondente ao osso nasal. A taxa de detecção, a partir da utilização desse critério, foi de 53,3%, com taxa de falso-positivo de 0,4%.

Contrariamente, o estudo de Malone *et al.* (2004) não indicou que a avaliação ultrassonográfica do osso nasal fetal durante o primeiro trimestre melhore a detecção de aneuploidia em uma população não-selecionada. Nesse estudo, a taxa global de sucesso na avaliação do osso nasal foi de 76% e em todos os nove casos de síndrome de Down em que se conseguiu avaliar o osso nasal, entre os 11 existentes, a imagem óssea se mostrou presente.

Estudando fetos de 15 a 22 semanas, Cicero *et al.* (2003a) reportaram 62% dos casos de síndrome de Down para uma taxa de falso-positivo de 1%, baseando-se na ausência ecográfica do osso nasal ou de sua hipoplasia, caracterizada pela medida inferior a 2,5 mm. Concluíram que a hipoplasia do ON nessa fase da gestação determina risco 50 vezes mais alto de haver T21, ao passo que sua presença em tamanho normal reduz esse risco para cerca da metade do habitual. Desse modo, a avaliação do ON pode se transformar no marcador isolado de T21 no segundo trimestre de gravidez com melhor otimização da sensibilidade e da especificidade (CICERO *et al.*, 2003a).

A partir da elaboração de uma curva de normalidade do comprimento do osso nasal de 16 a 24 semanas, Bunduki *et al.* (2003) definiram uma razão de verossimilhança positiva de acometimento de trissomia 21 de 11,6 quando a medida situava-se abaixo do quinto percentil. Essa ferramenta propedêutica, quando utilizada isoladamente, comporta sensibilidade de 59,1% para taxa de falso-positivo de 5,1%, valores esses similares aos de outros métodos de rastreamento já bem estabelecidos, como o triplo teste bioquímico materno.

Todos os seis fetos com aneuploidia presentes na amostra do estudo, compreendidos entre 11 e 20 semanas, acompanhados por Cusick *et al.* (2004) e que foram avaliados pela primeira vez após 16 semanas, exibiram o comprimento do osso nasal abaixo do percentil 10.

Em estudo baseado em população chilena no primeiro trimestre, Sepúlveda, Wong e Dezerega (2007) observaram ON ausente em 42% dos fetos com T21, 35% de todos os fetos portadores de aneuploidias e 0,2% dos fetos normais.

Na análise de fetos com idade entre 16 e 22 semanas, Odibo *et al.* (2007) encontraram o valor $< 0,75$ múltiplos da mediana (MoM) como o melhor indicador na detecção da síndrome de Down, com sensibilidade de 49% e especificidade de 92%. Esse ponto de corte se mostrou superior à razão diâmetro biparietal/ osso nasal (DBP/ON) > 11 , cujos valores de sensibilidade e especificidade foram 61% e 84%, respectivamente.

Gianferrari *et al.* (2007), em seguimento a fetos entre 15 e 24 semanas e usando o ponto de corte de 0,80 MoM para definir hipoplasia, destacaram sensibilidade de 95,2%, especificidade de 92,72% e valor preditivo positivo de 9,85%. A *performance* baseada em ponto de corte de 0,75 MoM foi: sensibilidade de 85,7%, especificidade de 97,13%, e valor preditivo positivo de 17,6%. A taxa de falso-positivo foi dependente da escolha do ponto de corte, elevando de 2,9% para 7,4% quando se mudou de 0,75 MoM para 0,80. Utilizando o ponto de corte da razão DBP/ON > 10 , houve sensibilidade de 81% e especificidade de 99,4%.

Ainda com o intuito de rastrear síndrome de Down, a melhor definição de hipoplasia do osso nasal encontrada em estudo que avaliou fetos entre 16 e 20,9 semanas foi a $MoM \leq 0,50$. Este valor determinou razão de verossimilhança positiva de 74,1. Já a razão de verossimilhança negativa de 0,38 encontrada em associação ao comprimento normal do osso nasal, definido por medida $> 0,70$ MoM, pode oferecer significativa redução de risco de trissomia 21, “enfraquecendo” o valor da possível presença de outros marcadores ultrassonográficos de T21. Ademais, diante da existência do ON, o risco de T21 é diretamente proporcional ao grau de encurtamento ósseo (CUSICK *et al.*, 2007).

O osso nasal alterado não é visto apenas na trissomia 21. Em estudo do primeiro trimestre, Cicero *et al.* (2003b) obtiveram sucesso na avaliação do osso nasal em 98,9% dos casos, constatando sua ausência em 66,9% dos fetos com trissomia do 21, em 57,1% com trissomia 18, em 31,8% com trissomia 13, em 8,8% com síndrome de Turner e em 8,3% com outros defeitos.

A ausência do osso nasal é achado pouco frequente em fetos cromossomicamente normais, encontrando-se a mais baixa taxa de falso-positivo entre os marcadores isolados previamente descritos na literatura. Isto favorece a redução de procedimentos invasivos desnecessários no diagnóstico das cromossomopatias (OTANÑO *et al.*, 2002).

Como o crescimento do osso nasal é um fenômeno linear e contínuo com o evoluir da gravidez, logicamente a probabilidade de sua ausência em fetos euploides é tanto maior quanto mais precoce for a gestação. O risco de haver cromossomopatia na ausência desse osso é mais alto quanto mais adiantada for a gravidez (CICERO *et al.*, 2003b).

O cálculo do valor preditivo positivo de qualquer método propedêutico depende da prevalência da doença estudada. Por isso, o ON ausente ou hipoplásico implica maior probabilidade de ocorrer uma gestação com T21 se a gravidez for de risco para cromossomopatia. Numa população de baixo risco, ainda é um desafio definir o papel do estudo do osso nasal, tanto qualitativo quanto quantitativo, quando ele apresentar alteração como achado isolado (BROMLEY *et al.*, 2002).

Tão importante quanto determinar o aumento do risco de aneuploidia, mais especificamente de T21, a partir da determinação ecográfica de ausência ou hipoplasia do osso nasal, é também determinar o quanto de redução de risco existe a partir da visibilização de suas características ultrassonográficas normais. O fato de que sua existência reduz em aproximadamente três vezes o risco de trissomia 21 resulta no decréscimo da taxa de falso-positivo (SONEK, 2003).

Há controvérsias sobre o quanto o aspecto ecográfico do osso nasal traduz o que é visto por raios-X e na avaliação histopatológica. Entretanto, considerando que nem os raios-X nem a histomorfologia podem ser usados como *screening* durante a gestação, o estudo ecográfico do osso nasal permanece o padrão-ouro de rastreamento pré-natal, assumindo que seja realizado de maneira reprodutível e padronizada (SONEK, 2003).

2.2.5.4.1 O osso nasal e as etnias

Notou-se maior frequência de osso nasal ausente em fetos cromossomicamente normais no primeiro trimestre, cuja origem racial materna era afro-caribenha ou asiática, quando comparados aos de origem caucasiana (CICERO *et al.*, 2003b).

Prefumo *et al.* (2004) apuraram razão de chances de 2,33 de não se identificar ao estudo ecográfico esse osso em fetos normais entre 11 e 14 semanas, filhos de africanas, em relação aos filhos de caucasianas. Nestas, comparando-se às asiáticas, não se encontrou diferença significativa. Esses achados sugeriram correções na etnia materna para assegurar a equidade do *screening* do osso nasal fetal em populações multirraciais, o que ainda permanece por ser determinado.

O comprimento do osso nasal em fetos na população japonesa com idade gestacional entre 15 e 25 semanas foi significativamente menor do que nas populações de etnia branca ou negra (KANAGAWA *et al.*, 2006). Contrariamente, Sahota *et al.* (2009), ao elaborarem curva de normalidade do ON baseada em

fetos de 11 a 13⁺⁶ , não salientaram diferença significativa do tamanho do ON na população chinesa em relação aos estudos com populações de outras etnias.

Sonek *et al.* (2003) também não encontraram diferença no comprimento do osso entre os subgrupos compostos de mulheres de origem afro-americana e caucasiana, ao elaborarem curva de normalidade do osso nasal fetal entre 11 e 40 semanas.

No estudo brasileiro de Bunduki *et al.* (2003) não se estudou a variabilidade étnica, devido à grande miscigenação encontrada no Brasil.

Em fetos normais de 16 a 22 semanas, objetivando encontrar o MoM mais adequado para detecção de síndrome de Down, Odibo *et al.* (2007) utilizaram fetos de mães brancas para estabelecerem-se as medianas. Para outras etnias, os valores da mediana foram calculados a partir do emprego de um fator de correção de 1,06 para mulheres americanas de origem africana, 0,96 para as asiáticas e 1,01 para as hispânicas. Tais valores foram encontrados a partir da comparação de valores de MoM do comprimento do osso nasal entre fetos de mães brancas e de outras etnias. De maneira similar, Gianferrari *et al.* (2007), estudando fetos entre 15 e 24 semanas, usaram o valor de fator de correção dos MoMs de 1.0412 para americanas de origem africana, 1.0522 para as hispânicas, 0.9480 para as asiáticas e 1.0376 para “outras” etnias.

A investigação ecográfica feita por Cossi *et al.* (2008) em uma amostra baseada em população brasileira compreendendo 171 gestações simples entre 11 e 15 semanas não revelou diferenças no comprimento do osso nasal entre fetos cujas origens étnicas maternas eram brancas, negras ou asiáticas.

Recentemente, Leung *et al.* (2008) também enfatizaram a importância de se considerar a origem étnica materna, ao avaliarem o risco de trissomia 21 em estudo baseado em população chinesa.

2.2.5.4.2 Reprodutibilidade da avaliação do osso nasal fetal

A avaliação ecográfica do osso nasal fetal no primeiro trimestre exige treinamento, por ser mais difícil que a mensuração da translucência nugal. Porém, o ultrassonografista experiente na medição da translucência nugal necessita, em média, de 80 exames (variando de 40 a 120) para se tornar competente nessa avaliação. Além disso, entre ultrassonografistas experientes há boa concordância na definição de presença e ausência do osso nasal (CICERO *et al.* 2003c).

Guis *et al.* (1995) descreveram variações inter e intraobservadores de 6,2% e 10,7%, respectivamente. Bromley *et al.* (2002) realçaram diferença média de 0,28 +/- 0,21 mm entre as avaliações de um mesmo observador e de 0,55 +/- 0,35 mm entre observadores.

O estudo de Otaño *et al.* (2002) registrou 6% de insucesso na tentativa de avaliação do osso nasal nos fetos de primeiro trimestre, a grande maioria (nove em 11 casos) na primeira metade da execução da pesquisa, o que ressaltou a grande importância do adequado treinamento profissional nesse tipo de estudo ecográfico.

Em análise ultrassonográfica do primeiro trimestre, Kanellopoulos, Katsetos e Economides (2003) confirmaram que é possível avaliar e mensurar o osso nasal a partir da 10^a semana. Demonstraram, ainda, que a incorporação de sua visualização e mensuração ao exame de primeiro trimestre foi factível, sem aumento significativo da duração do exame (8,3 *versus* 8,0 minutos) e sem a necessidade de estudo transvaginal. As mensurações foram reprodutíveis, com variação mínima tanto inter quanto intraobservador.

Bekker, Twisk e van Vugt (2004) examinaram a variabilidade intra e interobservador a partir de avaliação de 90 fetos entre 11 e 14 semanas. As avaliações foram feitas por três profissionais antes e depois de intenso curso de treinamento com duração de três meses. A variabilidade interobservador foi inadequada inicialmente (interCC, 0,32), passando a moderada após o período de treinamento (interCC, 0,64). Contrariamente, a variabilidade intraobservador foi

excelente tanto na primeira fase do estudo (intraCC, 0,93; 0,95; e 0,97) quanto na segunda etapa (intra-ICC, 0,98; 0,97; e 0,97).

A mensuração do osso nasal entre 11 e 15 semanas mostrou-se reprodutível a partir do achado de variabilidade intraobservador de 0,92 e interobservador de 0,91, em estudo realizado em população brasileira por Cossi *et al.* (2008).

A avaliação ultrassonográfica tridimensional (3D) do osso nasal fetal não tem mostrado superioridade em relação ao estudo bidimensional (2D). Isto se deve à elevada taxa de falso-positivo, que apresenta ampla variação, principalmente na dependência da posição fetal no início da varredura. Assim, a obtenção de imagem de boa qualidade em 3D ocorre na medida em que ela se apresenta inicialmente satisfatória em 2D. Caso contrário, é elevada a chance de diagnóstico errôneo de ausência do osso nasal (LEE *et al.*, 2003; REMBOUSKOUS *et al.*, 2004).

Estudo chinês realizado no primeiro trimestre não apurou haver vantagem em se adotar a aquisição tridimensional com o intuito de mensurar o ON (CHEN *et al.*, 2009).

2.2.5.5 Regurgitação da válvula tricúspide (RT)

A prevalência de RT decresce com o evoluir da gestação, aumenta com o aumento da TN e é substancialmente mais elevada quando há anomalia cardíaca associada. Em fetos cromossomicamente normais, o achado de RT aumenta em oito vezes o risco de haver defeitos cardíacos (FAIOLA *et al.*, 2005).

Dos fetos entre 11 e 14 semanas de alto risco para aneuploidias com regurgitação tricúspide (RT), 83% apresentaram cromossomopatias *versus* 35% de aneuploides entre os que não apresentaram tal alteração. A RT estava presente em 59,4% dos fetos com trissomia 21 e em 8,8% dos euploides. O defeito cromossômico mais frequentemente associado à RT foi a trissomia 21, porém diversos outros tipos de anomalias cromossômicas foram vistas em associação. A RT ocorreu mesmo na

ausência de doença cardíaca detectável, tendo a maioria desses fetos apresentado trissomia 21 (18 em 24). Isso talvez seja devido à incapacidade de se detectarem algumas malformações cardíacas em fase muito precoce da gestação a despeito da presença de RT. Verificaram-se alterações cromossômicas em 28% dos fetos sem RT e sem evidência de defeito cardíaco estrutural (HUGGON; DeFIGUEIREDO; ALLAN, 2003).

Faiola *et al.* (2005) encontraram a RT em 8,5% dos fetos cromossomicamente normais *versus* 52,7% dos aneuploides (65,1% entre os com trissomia 21). Achados similares foram reportados por Falcon *et al.* (2006), que observaram RT em 4,4% dos fetos normais *versus* 67,5% nos fetos com trissomia 21 e 33,3% nos com trissomia 18

2.2.5.6 Ângulo facial fronto-maxilar (FMF)

O ângulo facial fronto-maxilar é obtido a partir da imagem médio sagital da face fetal traçando-se duas retas: uma sobre a borda superior do palato e outra se estendendo sobre a testa fetal a partir da extremidade superior do maxilar. Esse ângulo oferece avaliação objetiva do deslocamento dorsal do maxilar em relação à frente, que é substancialmente maior nos fetos com trissomia 21 na comparação com os normais. No primeiro trimestre, os fetos euploides demonstram redução do ângulo médio de 85° para 75° quando o CCN evolui de 45 para 84 mm. Há elevada reprodutibilidade do método e os ângulos obtidos pela ultrassonografia 2D e 3D são similares. Também no primeiro trimestre não se identificou associação significativa entre o ângulo FMF e a mensuração da TN e níveis séricos maternos de β -hCG livre e PAPP-A. Não se comprovou, ainda, associação entre presença e ausência do osso nasal e ângulo FMF nos dois primeiros trimestres gestacionais. Conseqüentemente, a mensuração do ângulo FMF pode melhorar a performance do rastreamento para T21 tanto da ultrassonografia quanto do teste bioquímico, uma vez que no primeiro trimestre 5% dos euploides e 69% dos fetos com trissomia 21 apresentaram ângulo FMF superior ao percentil 95 e em 40% desses fetos o ângulo se situou acima do limite superior da curva de normalidade. Além disso, no segundo trimestre, para uma

taxa de falso-positivo de 5%, pode-se detectar 85% dos fetos com trissomia 21 (BORENSTEINS *et al.*, 2007; SONEK *et al.*, 2007a; SONEK *et al.*, 2007b).

2.3 Combinação de métodos propedêuticos

Calcula-se que o método de *screening* mais efetivo para trissomia 21 seja o produto da combinação de idade materna, translucência nucal e dosagem de PAPP-A e β -HCG entre 11 e 14 semanas de idade gestacional. Essa associação relaciona-se à taxa de detecção de 90% para uma taxa de falso-positivo de 5%. Estima-se, também, que se o estudo ecográfico qualitativo da face fetal definindo presença ou ausência do osso nasal for incorporado ao *screening* combinado do primeiro trimestre para trissomia 21, o falso-positivo pode reduzir-se para 0,5% ou a sensibilidade pode elevar-se para 97% (BINDRA *et al.*, 2002; CICERO *et al.*, 2003d; CUCKLE, 2001; SPENCER *et al.*, 2000; SPENCER *et al.*, 2003).

Malone e D'alton (2003) obtiveram taxa de detecção da síndrome de Down, no primeiro trimestre de gravidez, de 82%, com falso-positivo de 5%, utilizando como rastreamento a avaliação ecográfica no primeiro trimestre, medindo-se a TN associada à dosagem sérica materna do β -HCG e PAPP-A.

Em estudo ecográfico do osso nasal em fetos no primeiro trimestre, Cicero *et al.* (2003d) detectaram sua ausência em 93 (71%) entre 131 fetos com trissomia 21 *versus* quatro (0,5%) em 851 cromossomicamente normais. Não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos com trissomia 21 (presença e ausência do osso nasal) em relação a outros marcadores de cromossomopatias utilizados entre 11 e 14 semanas: idade materna, translucência nucal, fração livre do β -hCG no soro materno e níveis séricos maternos de PAPP-A. Essa independência de marcadores permite, efetivamente, reduzir a taxa de falso-positivo no *screening* para trissomia 21 ao combiná-los para cálculo de risco. Em estudo posterior, Cicero *et al.* (2005) relataram que a integração dos testes bioquímicos e ultrassonográficos no primeiro trimestre, incluindo a avaliação do ON, é capaz de identificar aproximadamente 88% dos fetos com T21 para uma taxa de 0,5% de falso-positivo.

A avaliação do osso nasal após a mensuração da translucência nugal demonstrou 70% (19 em 27) de sua ausência nos fetos com trissomia 21, 80% (quatro em cinco) nos com trissomia 18, 66% (dois em três) nos afetados pela síndrome de Turner e em um caso de trissomia parcial do cromossomo 9. Apenas 0,2% dos euploides apresentava ausência (ZOPPI *et al.* 2003). Após correlacionar a medida da TN com a presença ou a ausência do ON, constatou-se que fetos com osso nasal ausente apresentavam espessura da translucência nugal aumentada, sejam euploides ou portadores de cromossomopatias. Esse achado diverge do observado por Cicero *et al.* (2003d), porém Zoppi *et al.* (2003) comentaram que avaliar o osso nasal após a mensuração da TN pode introduzir um viés, à medida que o examinador fica mais atento à pesquisa a partir da prévia constatação de uma translucência nugal alterada.

Os marcadores ON e TN são variáveis independentes, o que permite combiná-los para cálculo de risco de trissomia 21 (VIORA *et al.*, 2003).

Em estudo de Orlandi *et al.*, 2005, o *screening* padrão para síndrome de Down no primeiro trimestre, composto pela idade materna, fração livre do β -hCG e nível de PAPP-A no sangue materno e medida da translucência nugal, determinou taxa de detecção, variando dependendo da idade gestacional, de 73 a 80%, com falso-positivo fixado em 1% ou de 86 a 91% com falso-positivo fixado em 5%. Ao associar a avaliação ecográfica do osso nasal, houve aumento da performance do *screening*, passando a sensibilidade para 84 a 88% diante de falso-positivo de 1% e de 92 a 95% para falso-positivo de 5%. Fixando-se o ponto de corte do risco de síndrome de Down de 1 em 250, que é relacionado à idade materna de 35 anos com gestação de 12 semanas, a associação da avaliação do osso nasal eleva a sensibilidade de 87 para 90%, com redução da taxa de falso-positivo de 4,3 para 2,5%.

Ao acrescentar a avaliação do osso nasal ao *screening* baseado na translucência nugal e teste bioquímico, Cleary-Goldman *et al.* (2008) encontraram sensibilidade de 79-89%, com taxa de falso-positivo de 5%, na avaliação de 294 gestações gemelares no primeiro trimestre.

A performance do rastreamento da trissomia 21 durante a gestação é resumida por Nicolaides (2003) na TAB. 1.

TABELA 1

Taxa de detecção para T21 e taxa de falso-positivo dos testes de *screening*

Teste de <i>screening</i>	Taxa detecção (%)	Taxa falso + (%)
IM	30 (ou 50)	5 (ou 15)
IM + β -hCG + PAPP-A com 11-14 s	60	5
IM + TN com 11-14 s	75 (ou 70)	5 (ou 2)
IM + TN + ON com 11-14 s	90	5
IM + TN + β -hCG + PAPP-A com 11-14 s	90 (ou 80)	5 (ou 2)
IM + TN + ON + β -hCG + PAPP-A com 11-14 s	97 (ou 95)	5 (ou 2)
IM + teste bioquímico com 15-18 s	60 a 70	5
US para defeitos e marcadores fetais com 16-23 s	75	10 a 15

Fonte: Nicolaides (2003).

Em estudo multicêntrico, Nicolaides *et al.* (2005) propuseram o rastreamento da síndrome de Down no primeiro trimestre em dois estágios. Num primeiro momento, baseando-se na idade materna, níveis séricos maternos de β -hCG e PAPP-A e medida da TN, se o cálculo de risco se apresenta elevado ($\geq 1/100$), indica-se biopsia de vilos coriais. Contrariamente, se o risco se apresenta baixo ($\leq 1/1001$), tranquiliza-se o casal devido ao baixo risco de aneuploidias. Porém, diante de risco intermediário (entre $1/101$ e $1/1000$), recomenda-se estudo ecográfico complementar realizando-se pelo menos um dos seguintes testes: pesquisa do osso nasal; avaliação do fluxo sanguíneo no ducto venoso; ou pesquisa de regurgitação tricúspide. Na vigência de pelo menos um destes marcadores se mostrar alterado, recorre-se à biopsia do vilos coriais. Caso contrário, não se realiza outro teste de rastreamento. Cicero *et al.* (2006) avaliaram fetos no primeiro trimestre, em dois estágios, utilizando o estudo ecográfico do osso nasal fetal nos casos que exibiram risco intermediário no primeiro estágio. Referiram taxa de detecção da síndrome de Down de 90% para taxa de falso-positivo de 2,5%.

3 OBJETIVOS

- Verificar a acuidade de uma curva do comprimento do osso nasal fetal em detectar fetos aneuploides, com o intuito de determinar um ponto de corte, em seis momentos ao longo da gestação.
- Verificar se entre as aneuploidias a T21 é detectada com melhor acuidade.
- Verificar se a acuidade da curva estudada na detecção de aneuploides sofre interferências de determinadas doenças maternas (doenças hipertensivas e/ou diabetes *mellitus*) e fetais (anomalias maiores não cromossômicas).

4 PACIENTES E

MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, de método propedêutico, que avaliou 1.320 fetos entre 10 e 39 semanas de gestação cujas mães apresentaram idade média de 32,5 anos (variando de 15 a 45 anos) e mediana de 33,0 anos. Os fetos foram divididos nos seguintes grupos quanto à idade gestacional no momento do exame:

- de 10 a 14 semanas;
- de 15 a 19 semanas;
- de 20 a 24 semanas;
- de 25 a 29 semanas;
- de 30 a 34 semanas;
- de 35 a 39 semanas.

Considerou-se apenas um exame de cada indivíduo em cada grupo desses. Quando havia mais de uma medida por feto dentro do mesmo grupo de idade gestacional, considerou-se a primeira medida realizada. Os exames ultrassonográficos foram realizados no período entre 23/03/2002 e 25/05/2007. Os exames dos indivíduos considerados na elaboração da curva de normalidade não foram utilizados no trabalho atual para sua validação.

4.2 Pacientes

Para a elaboração da pesquisa, acompanhou-se um total de 1.320 fetos cujas mães foram encaminhadas à clínica GENNUS – Núcleo de Medicina Fetal, Belo Horizonte, para exame ultrassonográfico entre 10 e 39 semanas ou antecedendo procedimento invasivo. Após a seleção dos critérios de exclusão e consideradas as perdas de seguimento, esse número ficou reduzido a 1.093 pacientes.

4.2.1 Critério de inclusão

Fetos com idade gestacional entre 10 e 39 semanas no momento do exame ultrassonográfico.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Óbitos intrauterinos ou neonatais sem resultado de cariótipo;
- fetos cujos resultados da gestação não foi obtido.

4.2.3 Classificação dos grupos

- Fetos euploides e sem malformações estruturais maiores de mães saudáveis (normais);
- fetos portadores de aneuploidias (aneuploides);
- fetos portadores de síndrome de Down (T21);
- fetos euploides e portadores de malformações maiores (malformações);
- fetos euploides, sem malformações estruturais maiores e cujas mães apresentaram doença hipertensiva e/ou diabetes *mellitus* durante a gravidez (intercorrências obstétricas).

4.2.4 Perdas de seguimento

Devido ao resultado inacessível, 197 fetos de 183 gestações (172 fetos oriundos de gestações simples, 16 fetos de oito gestações gemelares e nove fetos de três gestações trigemelares) não foram considerados na análise dos dados.

4.2.5 Tamanho da amostra

Utilizando 95% de confiança, prevalência de aneuploidia de 5%, estimativa de 0,95 para a sensibilidade e erro de 0,06 para essa estimativa, o tamanho adequado da amostra foi de 1.014 fetos. Para o mesmo nível de confiança e prevalência, mas considerando especificidade de 0,95 e erro de 0,06, seriam necessários 54 fetos. Para atender a ambos os critérios, necessita-se, então, de 1.014 fetos (BUDERER, 1996).

4.3 Métodos

4.3.1 Ultrassonografia

Os exames ultrassonográficos foram realizados por um entre dois observadores com especialização em Medicina Fetal e com ampla experiência, habilitados pela *Fetal Medicine Foundation*. O equipamento utilizado durante o estudo foi Aspen (Acusson, Mountain View, CA, Estados Unidos da América), com função *cineloop*, capacidade de ampliação significativa da imagem e com calípers que realizam medidas com precisão de décimos de milímetro. Os exames foram realizados por via abdominal, com transdutores convexos de 3,5; 5,0 e 7,0 Mhz no primeiro trimestre e de 3,5 e 5,0 Mhz no segundo e terceiro trimestres. Durante o primeiro trimestre, quando a imagem ecográfica por via abdominal não era satisfatória, realizava-se complementação com estudo transvaginal com transdutor de 5,0 -7,5 Mhz.

O cálculo da idade gestacional foi feito por medida do CCN na ultrassonografia do primeiro trimestre em todos os fetos.

Para a aquisição de uma mensuração adequada, utilizou-se a imagem do perfil da face fetal. A ampliação de imagem no monitor permitiu a demonstração apenas do crânio e da porção superior do tórax fetal no primeiro trimestre; e apenas do crânio no segundo e terceiro trimestres. A ampliação permitiu que cada movimento do calíper correspondesse à distância de 0,1 mm. Como o ângulo de

incidência sonora é igual ao de reflexão, para que se obtivesse imagem nítida do osso nasal, o feixe acústico teve que incidir em um ângulo de 90° sobre essa estrutura. Esse ângulo de insonação foi obtido posicionando-se o plano da face fetal (linha imaginária que passa da frente ao mento) em um ângulo de 45° ou 135° em relação ao feixe acústico, que é vertical no monitor, mantendo-se a focalização eletrônica na zona que contém a imagem do osso nasal. Esse posicionamento é demonstrado na FIG. 1.

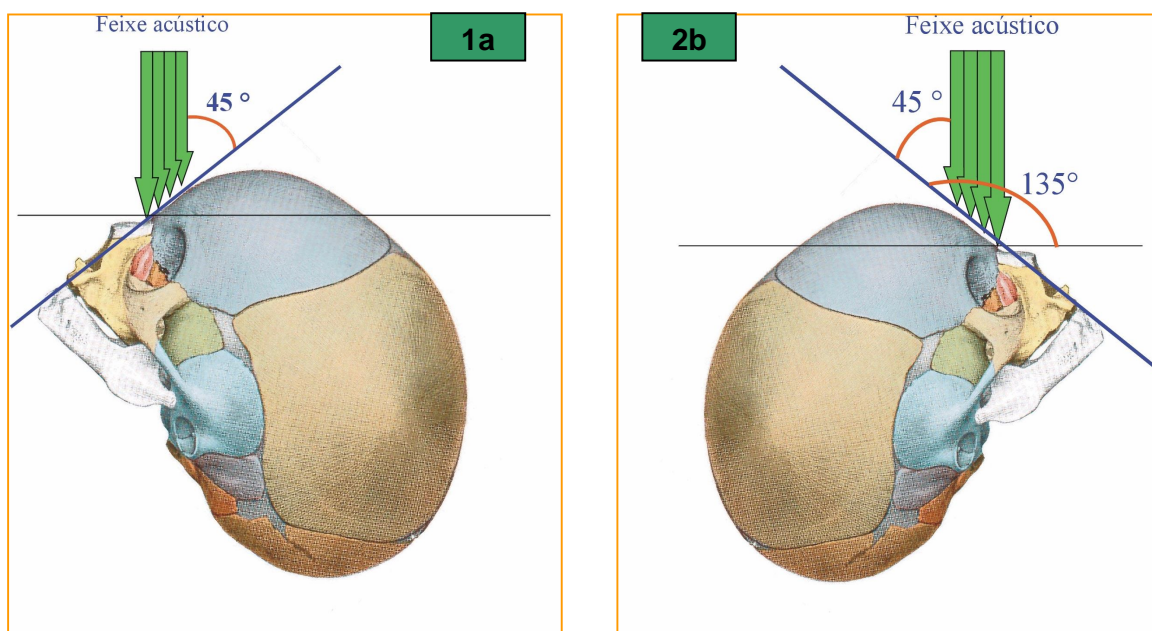


FIGURA 1 - Posição correta do perfil da face fetal.

Fonte: Modificado de Sobotta e Becher (1977). Atlas de Anatomia Humana

Não foi realizada mensuração com outra angulação, uma vez que há mudança na identificação do osso nasal quando se fazem insonações em ângulos inadequados. Pode-se exemplificar tal fato pela FIG. 2, na qual o osso de um mesmo feto se apresenta com tamanho diferente no monitor e até desaparece, dependendo do ângulo do feixe acústico em relação à face fetal.

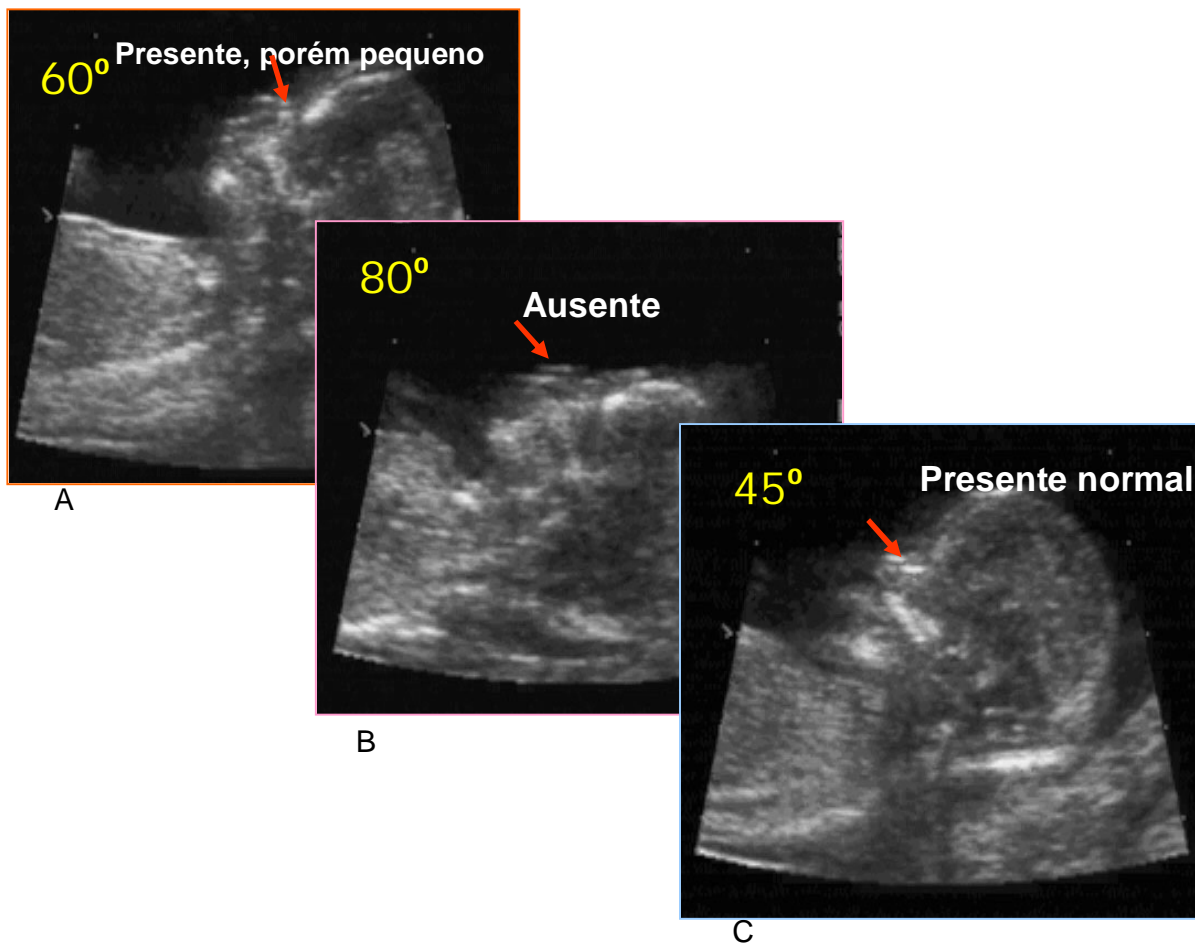


FIGURA 2 - Modificação da visibilização do osso nasal em diferentes ângulos de insonação da face fetal.

A – ângulo de 60° determinando presença, porém pequeno; B - ângulo de 80° determinando ausência ultrassonográfica; C - 45° originando imagem com tamanho dentro da normalidade.

Ao se identificar o osso nasal, realizou-se um movimento de bascula no sentido látero-lateral em relação à face fetal, com o intuito de individualizá-lo tanto da pele quanto da cartilagem, que têm topografia distal a ele, onde se vê dupla imagem linear. É necessário identificar o palato e o osso nasal sem qualquer outra estrutura ecogênica entre ambos. Para aumentar o grau de confiabilidade da mensuração, foram distinguidas três estruturas: osso, pele e extremidades nasais e os calípers foram colocados nas extremidades proximal e distal do osso nasal, como demonstrado na FIG. 3. Para que essas extremidades se apresentassem nítidas, fez-se um movimento de bascula no plano longitudinal da face fetal.



FIGURA 3 - Perfil da face fetal com os três pontos de referência do nariz (osso nasal, pele recobrendo o osso e cartilagem na extremidade do nariz) e correto posicionamento dos cálipers.

A medida eleita como a mais adequada foi registrada no banco de dados. No caso de haver mais de uma medida de boa qualidade, calculou-se a média aritmética, utilizando-se o resultado.

Considerou-se osso nasal ausente quando não se identificou nenhuma imagem em sua correspondência. Quando havia imagem do ON mais fino e/ou menos ecogênico que a pele, ele foi considerado presente e realizou-se sua mensuração.

Houve sucesso na aquisição do plano ideal em todos os fetos. Em aproximadamente 0,6% dos casos obteve-se a medida em uma segunda

tentativa, na visita de retorno da paciente, devido à má-posição fetal quando da execução do exame inicial.

A FIG. 4 exemplifica osso nasal normal no primeiro trimestre gestacional. A FIG. 5 mostra um osso nasal normal em feto do segundo trimestre. A FIG. 6 apresenta a ausência do osso nasal em feto com 13 semanas e na FIG. 7 nota-se sua ausência em feto de 30 semanas. A FIG. 8 exibe osso nasal fino em feto de 12 semanas e na FIG. 9 o osso nasal é pequeno em feto de 22 semanas.



FIGURA 4 - Osso nasal normal em feto de primeiro trimestre.



FIGURA 5 – Osso nasal normal em feto de segundo trimestre.

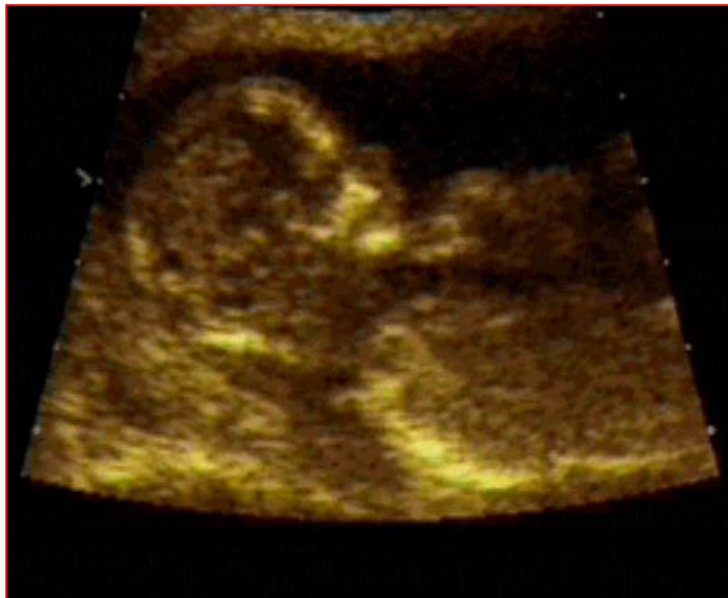


FIGURA 6 - Osso nasal ausente em feto de 13 semanas.

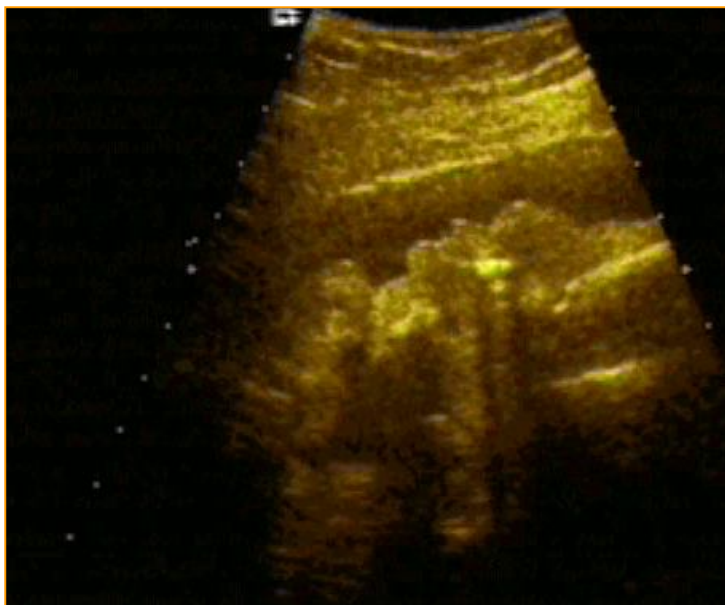


FIGURA 7 – Osso nasal ausente em feto de 30 semanas.



FIGURA 8 – Osso nasal fino em feto de 12 semanas.



FIGURA 9 – Osso nasal pequeno em feto de 22 semanas.

4.3.1.2 Ultrassonografia morfológica

O diagnóstico de malformações estruturais e presença de marcadores ecográficos de cromossomopatias baseou-se na avaliação ultrassonográfica morfológica nos três trimestres gestacionais. A avaliação consistiu no estudo sistemático em diversos planos de corte ecográfico dos segmentos fetais (polo cefálico, tronco e membros) com respectivas estruturas, além de estudo biométrico. A metodologia baseou-se na sequência discriminada no *software* da *Fetal Medicine Foundation* (fetal database network, v3.28b, copyright© 1993).

4.3.2 Diagnóstico da presença ou ausência de cromossomopatias

A investigação do cariótipo fetal no período pré-natal foi realizada a pedido do médico da gestante por meio de exames invasivos diante das seguintes indicações: idade materna avançada (≥ 35 anos), filho anterior com cromossomopatia, teste positivo de rastreamento para cromossomopatias (translucência nucal, teste bioquímico ou ultrassonografia morfológica), ansiedade materna ou quando existiam outras indicações para o exame invasivo (ex.: suspeita de infecção congênita). Nos casos de aborto ou óbito fetal, mesmo na ausência de risco materno, o exame foi feito quando havia autorização dos pais. Foram considerados cromossomicamente normais os fetos cujo cariótipo teve como resultado 46, XX ou 46, XY.

Nas situações em que a investigação do cariótipo não foi realizada durante a gestação, os recém-nascidos foram submetidos a exame clínico realizado por neonatologista experiente, que descartou, baseado nas características fenotípicas, as principais cromossomopatias (trissomias do 13, 18 e 21; monossomia – X e triploidia). As informações do resultado da gestação foram obtidas por correspondência enviada pela paciente em impresso próprio (ANEXO A) ou por contato telefônico com as pacientes para a obtenção das informações. Como alternativa adicional, obtiveram-se os dados pelo contato com o médico obstetra assistente.

4.3.3 Critérios de diagnóstico de doenças maternas

Considerou-se hipertensa a paciente que tivesse anotado no banco de dados:

- a) Pré-eclâmpsia;
- b) hipertensão crônica;
- c) uso de medicação anti-hipertensiva;
- d) doença hipertensiva na indicação de cesariana.

Considerou-se portadora de diabetes *mellitus* a paciente:

- a) Com duas glicemias de jejum alteradas, ou seja, acima de 100 mg/dL;
- b) com pelo menos dois valores alterados da curva de tolerância à glicose;
- c) em uso de insulina;
- d) com diabetes *mellitus* como indicação de cesariana.

4.3.4 Curva de normalidade do comprimento do osso nasal fetal

A curva de normalidade do comprimento do osso nasal fetal, objeto deste estudo, cuja acuidade é avaliada neste estudo, foi elaborada na minha dissertação de mestrado, defendida em 18/02/2005 e publicada no volume 28 da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia no ano de 2006 (MAZZONI JR. *et al.*, 2006). A TAB. 2 demonstra os valores da curva de normalidade do osso nasal fetal em diversos centis, compreendendo as idades gestacionais de 10 a 39 semanas.

TABELA 2

Valores de referência do comprimento do osso nasal fetal (em mm)

Idade Gestacional (semanas)	N	Média	Desvio	2,5%	5%	10%	50%	90%	95%	97,5%
10	8	1,0	0,26	0,5	0,6	0,7	1,0	1,3	1,4	1,5
11	38	1,5	0,28	1,0	1,0	1,1	1,5	1,9	2,0	2,1
12	83	2,0	0,31	1,4	1,5	1,6	2,0	2,4	2,5	2,6
13	48	2,5	0,33	1,9	2,0	2,1	2,5	3,0	3,1	3,2
14	16	3,0	0,36	2,3	2,4	2,6	3,0	3,5	3,6	3,7
15	6	3,5	0,38	2,7	2,9	3,0	3,5	4,0	4,1	4,2
16	17	4,0	0,41	3,2	3,3	3,4	4,0	4,5	4,6	4,8
17	20	4,4	0,43	3,6	3,7	3,9	4,4	5,0	5,1	5,3
18	17	4,8	0,46	3,9	4,1	4,3	4,8	5,4	5,6	5,7
19	10	5,3	0,49	4,3	4,5	4,6	5,3	5,9	6,1	6,2
20	25	5,7	0,51	4,7	4,8	5,0	5,7	6,3	6,5	6,7
21	56	6,1	0,54	5,0	5,2	5,4	6,1	6,8	7,0	7,1
22	54	6,5	0,56	5,4	5,5	5,7	6,5	7,2	7,4	7,6
23	34	6,8	0,59	5,7	5,9	6,1	6,8	7,6	7,8	8,0
24	13	7,2	0,61	6,0	6,2	6,4	7,2	8,0	8,2	8,4
25	10	7,5	0,64	6,3	6,5	6,7	7,5	8,3	8,6	8,8
26	9	7,8	0,66	6,5	6,8	7,0	7,8	8,7	8,9	9,2
27	13	8,2	0,69	6,8	7,0	7,3	8,2	9,0	9,3	9,5
28	16	8,5	0,72	7,1	7,3	7,5	8,5	9,4	9,6	9,9
29	11	8,8	0,74	7,3	7,5	7,8	8,8	9,7	10,0	10,2
30	14	9,0	0,77	7,5	7,8	8,0	9,0	10,0	10,3	10,5
31	15	9,3	0,79	7,7	8,0	8,3	9,3	10,3	10,6	10,8
32	14	9,5	0,82	7,9	8,2	8,5	9,5	10,6	10,9	11,1
33	11	9,8	0,84	8,1	8,4	8,7	9,8	10,8	11,1	11,4
34	11	10,0	0,87	8,3	8,6	8,9	10,0	11,1	11,4	11,7
35	13	10,2	0,89	8,4	8,7	9,0	10,2	11,3	11,7	11,9
36	12	10,4	0,92	8,6	8,9	9,2	10,4	11,6	11,9	12,2
37	13	10,6	0,95	8,7	9,0	9,4	10,6	11,8	12,1	12,4
38	13	10,7	0,97	8,8	9,1	9,5	10,7	12,0	12,3	12,6
39	5	10,9	1,00	8,9	9,2	9,6	10,9	12,2	12,5	12,8

4.4 Método estatístico

Foram propostos os seguintes testes para diagnóstico de cromossomopatias: presença *versus* ausência do osso nasal, percentis 2,5 e 5,0 do osso nasal em relação à curva de normalidade; valores 0,70, 0,75 e 0,80 de múltiplos da mediana (MoM) definidos na *Receiver Operating Characteristic* (curva ROC) (APÊNDICES A e B). Em cada grupo de idade gestacional, os testes foram

avaliados quanto à taxa de detecção, traduzidas a partir da sensibilidade, e à probabilidade de falso-positivo, além dos valores das razões de verossimilhança positiva e negativa, todos com intervalos de confiança de 95%. Utilizou-se o teste do qui-quadrado a fim de pesquisar-se diferença entre o resultado dos testes ON ausente, percentis 2,5 e 5,0 e também entre os testes que utilizaram valores 0,70, 0,75 e 0,80 de múltiplos da mediana, sempre utilizando como referência um valor $p < 0,05$. Os casos que apresentaram ausência da imagem ecográfica do osso nasal não foram considerados na avaliação tanto dos percentis 2,5 e 5,0 quanto dos MoM 0,70, 0,75 e 0,80 (APÊNDICE A).

Curvas ROC foram elaboradas como uma representação gráfica da sensibilidade (eixo vertical) e da taxa de falso-positivo (eixo horizontal) para diversos pontos de cortes apresentados em tabelas (APÊNDICE B) a fim de pesquisar MoM mais adequados. Os pontos de corte testados foram aqueles que apresentaram adequada combinação da sensibilidade e da taxa de falso-positivos.

As medidas do osso nasal e MoM dos fetos aneuploides foram descritas a partir de média e desvio-padrão e comparadas pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney, devido à não-normalidade apresentada pelos dados (verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov). A análise estatística foi realizada no *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., v13.0, SPSS, Chicago, IL, USA) e do *software Minitab 15* (Minitab® *Statistical Software*, Minitab Inc., 2009).

4.5 Parecer ético

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP), sob o número ETIC 317/04 (ANEXO B).

5 RESULTADOS

Avaliaram-se 1.320 fetos entre 10 e 39 semanas, realizando-se um total de 2.306 mensurações, correspondendo a 1,75 medida/feto. Foram estudadas gestações simples (94,97%), gemelares (3,75%), trigemelares (0,80%), quadrigemelares (0,32%) e quintuplugemelares (0,16%). Após 30 fetos preencherem os critérios de exclusão e consideradas as perdas de seguimento (197), esse número foi reduzido a 1.093 pacientes, sendo 95,41% oriundos de gestações simples e 4,59% de gestações gemelares.

A frequência dos fetos com aneuploidia, no total de 71 indivíduos, encontra-se na TAB. 3. A distribuição dos fetos cujas mães apresentaram doença hipertensiva e/ou diabetes *mellitus* (128 indivíduos) pode ser vista na TAB.4. A frequência dos fetos com malformações maiores, total de 98, encontra-se na TAB. 5.

TABELA 3
Frequência dos fetos portadores de aneuploidias

Fetos Aneuploides	Frequência
Trissomia 21	32
Trissomia 18	17
Síndrome de Turner	8
Trissomia 13	5
Triploidia	2
Trissomia parcial 3 (translocação sob cromossomo 9)	1
Isocromossomo 18	1
Translocação não-balanceada 46,XY,19p+(?)	1
Deleção do cromossomo 18 [(46,XY, del 18 (q21)]	1
47 XYY	1
47,XX,+mar	1
46,XX,+Mar(18)(11.2?)	1
Total	71

TABELA 4

Frequência de fetos oriundos de grávidas portadoras de hipertensão e/ou diabetes *mellitus*

Doença	Frequência
Doença hipertensiva materna	62
Diabetes <i>mellitus</i>	61
Hipertensão associada a diabetes	5
Total	128

TABELA 5

Frequência dos fetos com malformação não-cromossômica

Fetos Malformados	Frequência
Polimalformado	11
Hidronefrose uni ou bilateral	9
Cardiopatía	8
Hidropisia	7
Talipes	6
Ventriculomegalia cerebral	5
Agénésia renal unilateral	4
Displasia óssea	4
Polidactilia	4
Onfalocele	3
Válvula de uretra posterior	3
Acrania	2
Agénésia renal bilateral	2
Encefalocele	2
Espinha bífida	2
Fenda lábio-palatina	2
Higroma cístico	2
Hipoplasia cerebelar	2
Tumor cardíaco	2
Agénésia do corpo caloso	2
Amputação transversa mãos e pés	1
Atresia duodenal	1
Atresia duodenal + fenda labial	1
Ausência mão esquerda	1
Cisto pulmonar	1
Estenose esofágica	1

Continua

Fetos Malformados	Frequência
Extrofia de bexiga	1
Gastrosquise	1
Genitália ambígua	1
Hipertrofia do piloro	1
Hipospadia terminal	1
Holoprosencefalia semilobar	1
Megabexiga	1
Osteogênese imperfeita	1
Rim policístico	1
Sequestro pulmonar	1
Total	98

A TAB. 6 demonstra a frequência dos fetos avaliados de 10 a 14 semanas e sua distribuição nos subgrupos aneuploides, exceto síndrome de Down, T21, fetos normais, intercorrências obstétricas (IO) e malformações.

TABELA 6
Distribuição dos fetos de 10 a 14 semanas

Grupo de 10 a 14 semanas						
Grupo	Idade gestacional					Total
	10	11	12	13	14	
Aneuploides	1	6	5	3	3	18
T21	0	6	7	5	5	23
Normais	5	71	210	70	20	376
IO	2	10	35	14	4	65
Malformações	0	4	13	6	2	25
Total	8	97	270	98	34	507

A frequência dos fetos avaliados de 15 a 19 semanas e sua distribuição nos subgrupos aneuploides, exceto síndrome de Down, T21, fetos normais, IO e malformações estão demonstradas na TAB. 7

TABELA 7
Distribuição dos fetos de 15 a 19 semanas

Grupo de 15 a 19 semanas						
Grupo	Idade gestacional					Total
	15	16	17	18	19	
Aneuploides	2	3	1	1	1	8
T21	0	1	3	3	1	8
Normais	16	67	87	28	15	213
IO	2	12	21	2	2	39
Malformações	3	4	3	3	1	14
Total	23	87	115	37	20	282

Na TAB. 8 encontra-se a frequência dos fetos avaliados de 20 a 24 semanas e sua distribuição nos subgrupos aneuploides, exceto síndrome de Down, T21, fetos normais, IO e malformações.

TABELA 8
Distribuição dos fetos de 20 a 24 semanas

Grupo de 20 a 24 semanas						
Grupo	Idade gestacional					Total
	20	21	22	23	24	
Aneuploides	2	2	4	1	1	10
T21	1	1	1	7	1	11
Normais	43	115	200	111	44	513
IO	1	29	36	21	5	92
Malformações	7	6	18	9	5	45
Total	54	153	259	149	56	671

A frequência dos fetos avaliados de 25 a 29 semanas e sua distribuição nos subgrupos aneuploides, exceto síndrome de Down, T21, fetos normais, IO e malformações estão tratados na TAB. 9.

TABELA 9
Distribuição dos fetos de 25 a 29 semanas

Grupo de 25 a 29 semanas						
Grupo	Idade gestacional					Total
	25	26	27	28	29	
Aneuploides	2	0	2	0	0	4
T21	0	1	1	2	2	6
Normais	27	27	22	39	28	143
IO	4	3	13	5	4	29
Malformações	7	5	4	5	6	27
Total	40	36	42	51	40	209

A TAB. 10 demonstra a frequência dos fetos avaliados de 30 a 34 semanas e sua distribuição nos subgrupos aneuploides, exceto síndrome de Down, T21, fetos normais, IO e malformações.

TABELA 10
Distribuição dos fetos de 30 a 34 semanas

Grupo de 30 a 34 semanas						
Grupo	Idade gestacional					Total
	30	31	32	33	34	
Aneuploides	1	1	2	1	1	6
T21	1	1	2	0	1	5
Normais	47	56	39	18	21	181
IO	13	9	8	3	4	37
Malformações	7	5	5	3	1	21
Total	69	72	56	25	28	250

A TAB. 11 traz a frequência dos fetos avaliados de 35 a 39 semanas e sua distribuição nos subgrupos aneuploides, exceto síndrome de Down, T21, fetos normais, IO e malformações.

TABELA 11
Distribuição dos fetos de 35 a 39 semanas

Grupo de 35 a 39 semanas						
Grupo	Idade gestacional					Total
	35	36	37	38	39	
Aneuploides	1	0	0	0	0	1
T21	1	0	0	0	0	1
Normais	20	22	18	10	3	73
IO	8	3	3	1	0	15
Malformações	2	2	0	0	0	4
Total	32	27	21	11	3	94

A TAB. 12 demonstra, para o grupo de 10 a 14 semanas, a taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos aneuploides, euploides, malformações, intercorrências obstétricas e normais. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p ($<0,05$) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p mostrou-se inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 12

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 10 a 14 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 10 a 14 semanas							
	ON ausente		Percentil				Valor-p
			2,5		5,0		
	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
Aneuploides	34,1 (20,1-50,6)	14/41	40,7 (22,4-61,2)	11/27	44,4 (25,5-64,7)	12/27	0,678
Euploides	0,9 (0,2-2,2)	4/466	5,0 (3,2-7,4)	23/462	7,6 (5,3-10,4)	35/462	0,000
MF	4,0 (0,1-20,4)	1/25	4,2 (0,1-21,1)	1/24	8,3 (1,0-27,0)	2/24	0,755
IO	1,5 (0,0-8,3)	1/65	6,3 (1,7-15,2)	4/64	9,4 (3,5-19,3)	6/64	0,154
Normais	0,5 (0,1-1,9)	2/376	4,8 (2,9-7,5)	18/374	7,2 (4,8-10,3)	27/374	0,000

MF = malformações.

Na TAB. 13 percebem-se, para o grupo de 15 a 19 semanas, a taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos aneuploides, euploides, malformações, intercorrências obstétricas e normais. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p (<0,05) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p foi inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 13

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 15 a 19 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 15 a 19 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
	% (95% IC)	n	2,5		5,0		
			% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
Aneuploides	6,3 (0,2-30,2)	1/16	53,3 (26,6-78,7)	8/15	53,3 (26,6-78,7)	8/15	0,007
Euploides	0,0 (0,0-1,1)	0/266	5,6 (3,2-9,1)	15/266	9,0 (5,9-13,1)	24/266	0,000
MF	0,0 (0,0-19,3)	0/14	14,3 (1,8-42,8)	2/14	42,9 (17,7-71,1)	6/14	0,057
IO	0,0 (0,0-7,4)	0/39	5,1 (0,6-17,3)	2/39	7,7 (1,6-20,9)	3/39	0,257
Normais	0,0 (0,0-1,4)	0/213	5,2 (2,6-9,1)	11/213	7,0 (4,0-11,3)	15/213	0,001

Para o grupo de 20 a 24 semanas, a taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos aneuploides, euploides, malformações, intercorrências obstétricas e normais estão na TAB. 14. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p ($<0,05$) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p foi inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 14

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 20 a 24 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 20 a 24 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
	% (95% IC)	n	2,5		5,0		
			% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
Aneuploides	4,8 (0,1-23,8)	1/21	75,0 (50,9-91,3)	15/20	80,0 (56,3-94,3)	16/20	0,000
Euploides	0,3 (0,0-1,1)	2/650	6,5 (4,7-8,7)	42/648	8,8 (6,7-11,2)	57/648	0,000
MF	2,2 (0,1-11,8)	1/45	15,9 (6,6-30,1)	7/44	22,7 (11,5-37,8)	10/44	0,016
IO	0,0 (0,0-3,2)	0/92	8,7 (3,8-16,4)	8/92	9,8 (4,6-17,8)	9/92	0,010
Normais	0,2 (0,0-1,1)	1/513	5,3 (3,5-7,6)	27/512	7,4 (5,3-10,0)	38/512	0,000

A TAB. 15 demonstra, para o grupo de 25 a 29 semanas, a taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos aneuploides, euploides, malformações, intercorrências obstétricas e normais. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p ($<0,05$) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p mostrou-se inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 15

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 25 a 29 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 25 a 29 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
			2,5		5,0		
	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
Aneuploides	0,0 (0,0-25,9)	0/10	70,0 (34,8-93,3)	7/10	70,0 (34,8-93,3)	7/10	0,001
Euploides	0,5 (0,0-0,3)	1/199	10,6 (6,7-15,8)	21/198	14,1 (9,6-19,8)	28/198	0,000
MF	3,7 (0,1-19,0)	1/27	7,7 (0,9-25,1)	2/26	7,7 (0,9-25,1)	2/26	0,788
IO	0,0 (0,0-9,8)	0/29	10,3 (2,2-27,4)	3/29	10,3 (2,2-27,4)	3/29	0,200
Normais	0,0 (0,0-2,1)	0/143	11,2 (6,5-17,5)	16/143	16,1 (10,5-23,1)	23/143	0,000

A taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos aneuploides, euploides, malformações, intercorrências obstétricas e normais, para o grupo de 30 a 34 semanas estão demonstrados na TAB. 16. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p (<0,05) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p foi inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 16

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 30 a 34 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 30 a 34 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
			2,5		5,0		
	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
Aneuploides	0,0 (0,0-23,8)	0/11	63,6 (30,8-89,1)	7/11	63,6 (30,8-89,1)	7/11	0,002
Euploides	0,0 (0,0-1,2)	0/239	9,2 (5,9-13,6)	22/239	13,0 (9,0-17,9)	31/239	0,000
Malformações	0,0 (0,0-13,3)	0/21	19,0 (5,4-41,9)	4/21	23,8 (8,2-47,2)	5/21	0,042
IO	0,0 (0,0-7,8)	0/37	2,7 (0,1-14,2)	1/37	5,4 (0,7-18,2)	2/37	0,358
Normais	0,0 (0,0-1,6)	0/181	9,4 (5,6-14,6)	17/181	13,3 (8,7-19,1)	24/181	0,000

Na TAB. 17 demonstram-se, para o grupo de 35 a 39 semanas, a taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos aneuploides, euploides, malformações, intercorrências obstétricas e normais. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p (<0,05) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p foi inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 17

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 35 a 39 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 35 a 39 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
	% (95% IC)	n	2,5		5,0		
			% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
Aneuploides	0,0 (0,0-77,6)	0/2	50,0 (1,3-98,7)	1/2	50,0 (1,3-98,7)	1/2	x
Euploides	0,0 (0,0-3,2)	0/92	5,4 (1,8-12,2)	5/92	7,6 (3,1-15,1)	7/92	0,033
Malformações	0,0 (0,0-52,7)	0/4	0,0 (0,0-52,7)	0/4	0,0 (0,0-52,7)	0/4	x
IO	0,0 (0,0-18,1)	0/15	0,0 (0,0-18,1)	0/15	6,7 (0,2-31,9)	1/15	x
Normais	0,0 (0,0-4,0)	0/73	6,8 (2,3-15,3)	5/73	8,2 (3,1-17,0)	6/73	0,051

A taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, para o grupo de 10 a 14 semanas, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos trissomia 21, demais aneuploidias e euploides estão na TAB. 18. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p (<0,05) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p mostrou-se inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 18

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 10 a 14 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 10 a 14 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
			2,5		5,0		
	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
T21	52,2 (30,6-73,2)	12/23	36,4 (10,9-69,2)	4/11	45,5 (16,7-76,6)	5/11	0,685
Demais aneuploidias (excluindo T21)	11,1 (1,4-34,7)	2/18	43,8 (19,8-70,1)	7/16	43,8 (19,8-70,1)	7/16	0,060
Euploides	0,9 (0,2-2,2)	4/466	5,0 (3,2-7,4)	23/462	7,6 (5,3-10,4)	35/462	0,000

O teste não-paramétrico de Mann-Whitney não forneceu evidências de que houve diferença no comprimento do osso nasal entre os fetos com trissomia 21 e demais fetos aneuploides no grupo de 10 a 14 semanas (valor- $p > 0,05$), como demonstrado na TAB. 19.

TABELA 19
 Comparação do comprimento do ON entre fetos com T21
 e demais aneuploidias (10 a 14 semanas)

	Aneuploide (n=16)		T21 (n=11)		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
ON	1,56	0,47	1,64	0,56	0,904

DP = desvio-padrão.

A TAB. 20 demonstra, para o grupo de 15 a 19 semanas, a taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos trissomia 21, demais aneuploidias e euploides. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor- p ($< 0,05$) para demonstrar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor- p mostrou-se inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 20

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 15 a 19 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 15 a 19 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
			2,5		5,0		
	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	% (95% IC)	n	
T21	0,0 (0,0-31,2)	0/8	100,0 (68,6-100,0)	8/8	100,0 (68,6-100,0)	8/8	0,000
Demais aneuploidias (excluindo T21)	12,5 (0,3-52,7)	1/8	0,0 (0,0-34,8)	0/7	0,0 (0,0-34,8)	0/7	x
Euploides	0,0 (0,0-1,1)	0/266	5,6 (3,2-9,1)	15/266	9,0 (5,9-13,1)	24/266	0,000

O teste não-paramétrico de Mann-Whitney forneceu evidências de que houve diferença no comprimento do osso nasal entre os fetos com trissomia 21 e demais fetos aneuploides no grupo de 15 a 19 semanas (valor-p>0,05) (TAB. 21).

TABELA 21

Comparação do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (15 a 19 semanas)

	Aneuploide (n=7)		T21 (n=8)		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
ON	4,11	0,79	2,65	0,7	0,002

A TAB. 22 demonstra, para o grupo de 20 a 24 semanas, a taxa de detecção, bem como o número de fetos encontrados, a partir da avaliação do comprimento do osso nasal, com respectivo intervalo de confiança (95%), para os subgrupos trissomia 21, demais aneuploidias e euploides. Os pontos de corte avaliados foram ON ausente e os percentis 2,5 e 5,0 para os fetos com imagem ecográfica do osso nasal. Encontra-se também discriminado o valor-p (<0,05) para confirmar se houve diferença significativa entre os três testes estudados, ON ausente, percentis 2,5 e 5,0, em cada subgrupo. O valor-p foi inferior a 0,05 quando houve significativa diferença entre pelo menos dois dos três grupos avaliados.

TABELA 22

Taxa de detecção e número de fetos encontrados nos subgrupos de 20 a 24 semanas para os testes ON ausente e os centis 2,5 e 5,0 para os fetos com ON e valor-p calculado entre os três testes

Grupo de 20 a 24 semanas							
	ON ausente		Percentil				valor-p
	%	n	2,5		5,0		
			(95% IC)	n	(95% IC)	n	
T21	9,1 (0,2-41,3)	1/11	70,0 (34,8-93,3)	7/10	80,0 (44,4-97,5)	8/10	0,002
Demais aneuploidias (excluindo T21)	0,0 (0,0-25,9)	0/10	80,0 (44,4-97,5)	8/10	80,0 (44,4-97,5)	8/10	0,000
Euploides	0,3 (0,0-1,1)	2/650	6,5 (4,7-8,7)	42/648	8,8 (6,7-11,2)	57/648	0,000

O teste não-paramétrico de Mann-Whitney não forneceu evidências de que houve diferença no comprimento do osso nasal entre os fetos com trissomia 21 e demais fetos aneuploides no grupo de 20 a 24 semanas (valor-p>0,05), como demonstra a TAB. 23.

TABELA 23

Comparação do comprimento do ON entre fetos com T21 e demais aneuploidias (20 a 24 semanas)

	Aneuploide (n=10)		T21 (n=10)		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
ON	4,96	1,07	4,75	0,92	0,684

Na TAB. 24, ressaltam-se a sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhanças positiva e negativa com respectivos intervalos de confiança (95%) para a detecção de aneuploidias, utilizando-se a ausência do ON como parâmetro, para todos os grupos de idade gestacional.

TABELA 24

Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (95% IC)
e razão de verossimilhança negativa (95% IC)
do ON ausente na detecção de aneuploidias

Grupo de IG	Sens. (%)	Espec. (%)	RV+ (95% IC)	RV- (95% IC)
10 - 14 SEMANAS	34,1	99,1	39,78 (13,72-115,32)	0,66 (0,53-0,83)
15 - 19 SEMANAS	6,3	100,0	–	0,94 (0,83-1,06)
20 - 24 SEMANAS	4,8	99,7	15,48 (1,46-164,05)	0,96 (0,87-1,05)
25 - 29 SEMANAS	0,0	99,5	–	1,00 (0,99-1,01)
30 - 34 SEMANAS	0,0	100,0	–	1,00 (1,00-1,00)
35 - 39 SEMANAS	0,0	100,0	–	1,00 (1,00-1,00)

IG = idade gestacional; Sens = sensibilidade; Espec = especificidade; RV = razão de verossimilhança.

Sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhanças positiva e negativa com respectivos intervalos de confiança (95%) para a detecção de aneuploidias, utilizando-se o centil 2,5 como parâmetro para todos os grupos de idade gestacional, estão representados na TAB. 25.

TABELA 25

Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (95% IC) e razão de verossimilhança negativa (95% IC) do centil 2,5 na detecção de aneuploidias

Grupo de IG	Sens. (%)	Espec. (%)	RV+ (95% IC)	RV- (95% IC)
			8,18	0,62
10 - 14 SEMANAS	40,7	95,0	(4,47-14,98)	(0,46-0,85)
			9,50	0,49
15 - 19 SEMANAS	53,3	94,4	(4,77-18,72)	(0,29-0,85)
			11,57	0,15
20 - 24 SEMANAS	75,0	93,5	(7,86-17,04)	(0,13-0,57)
			6,60	0,34
25 - 29 SEMANAS	70,0	89,4	(3,72-11,70)	(0,13-0,87)
			6,91	0,40
30 - 34 SEMANAS	63,6	90,8	(3,80-12,58)	(0,18-0,88)
			9,20	0,53
35 - 39 SEMANAS	50,0	94,6	(1,81-46,82)	(0,13-2,12)

Na TAB. 26 estão demonstradas a sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhanças positiva e negativa com respectivos intervalos de confiança (95%) para a detecção de aneuploidias, utilizando-se o centil 5,0 como parâmetro, para todos os grupos de idade gestacional.

TABELA 26
Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (95% IC)
e razão de verossimilhança negativa (95% IC) do centil 5,0
na detecção de aneuploidias

Grupo de IG	sens. (%)	espec. (%)	RV+ (95% IC)	RV- (95% IC)
			5,87	0,60
10 - 14 SEMANAS	44,4	92,4	(3,46-9,95)	(0,43-0,84)
			5,91	0,51
15 - 19 SEMANAS	53,3	91,0	(3,22-10,86)	(0,30-0,88)
			9,09	0,22
20 - 24 SEMANAS	80,0	91,2	(6,53-12,66)	(0,09-0,53)
			4,95	0,35
25 - 29 SEMANAS	70,0	85,9	(2,91-8,42)	(0,14-0,90)
			4,91	0,42
30 - 34 SEMANAS	63,6	87,0	(2,82-8,54)	(0,19-0,91)
			6,57	0,54
35 - 39 SEMANAS	50,0	92,4	(1,38-31,22)	(0,14-2,17)

Os GRÁF. 1 a 6 demonstram a distribuição do comprimento do osso nasal dos fetos euploides e aneuploides nos seis grupos de idade gestacional em relação à curva de normalidade.

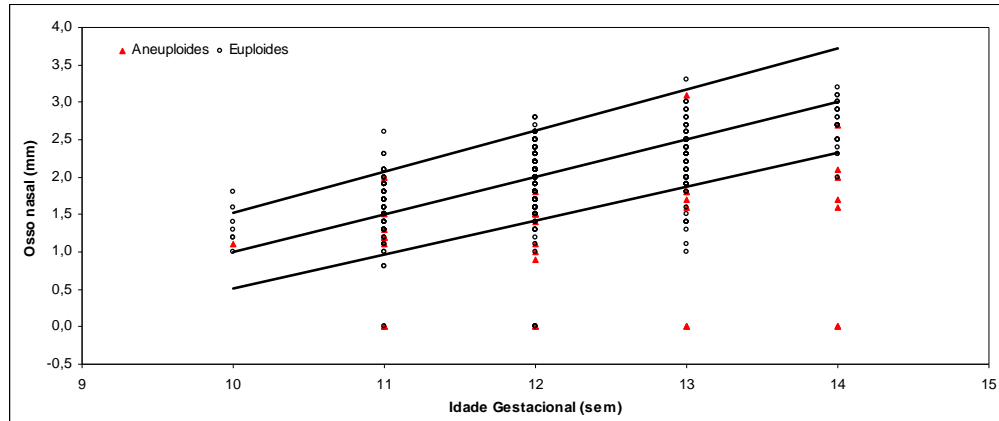


GRÁFICO 1 - Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 10 a 14 semanas.

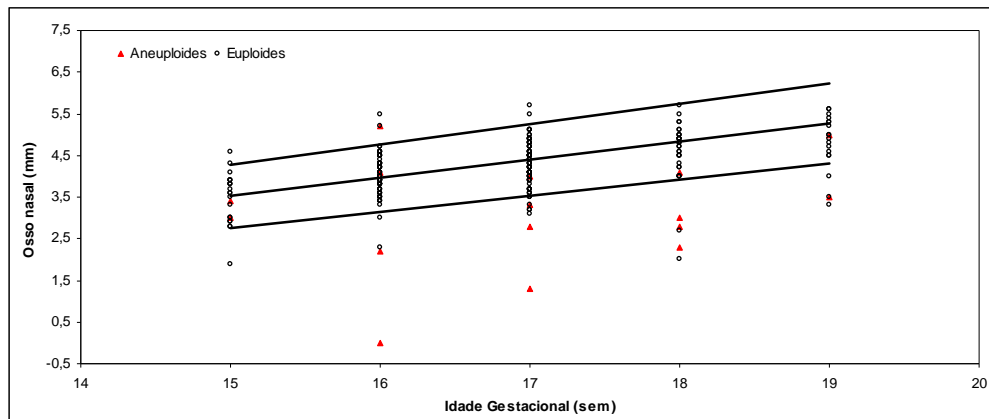


GRÁFICO 2 - Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 15 a 19 semanas.

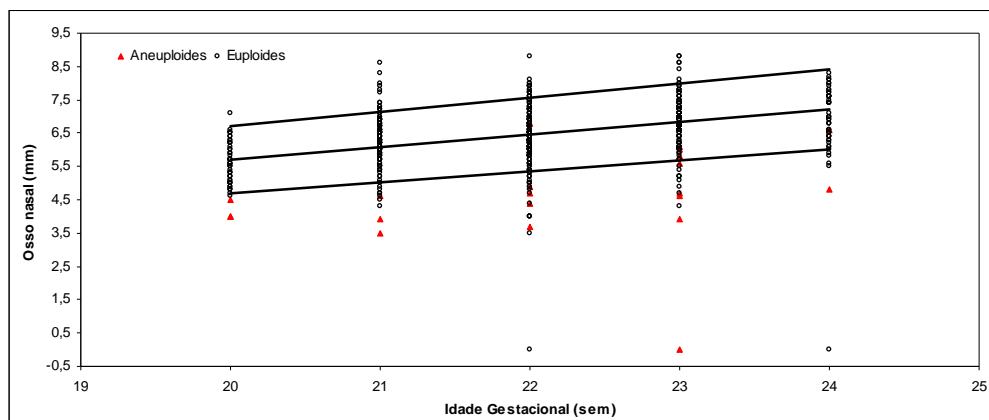


GRÁFICO 3 - Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 20 a 24 semanas.

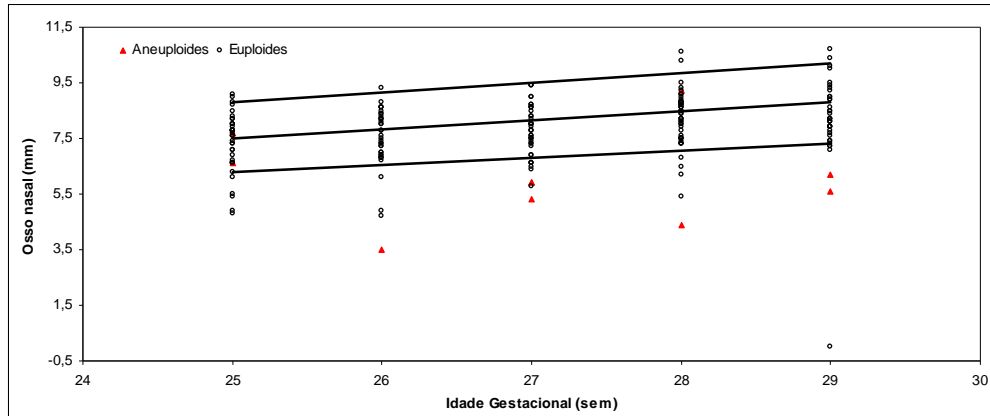


GRÁFICO 4 - Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 25 a 29 semanas.

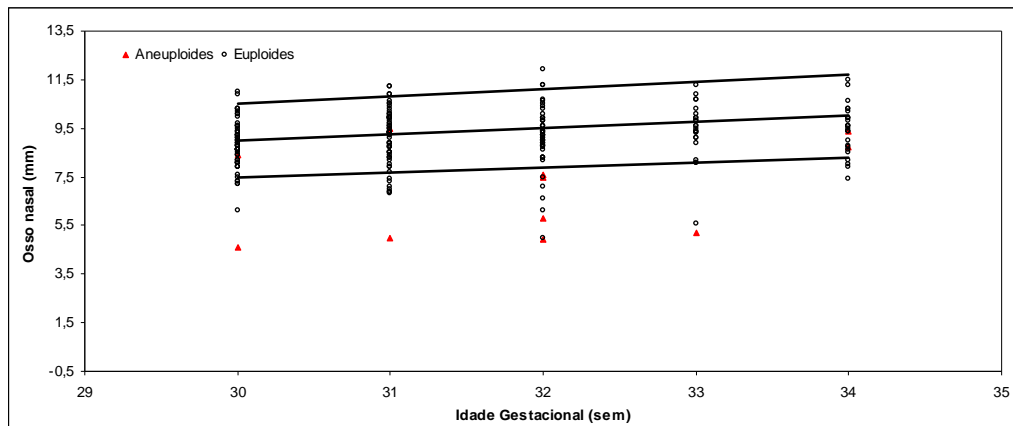


GRÁFICO 5 - Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 30 a 34 semanas.

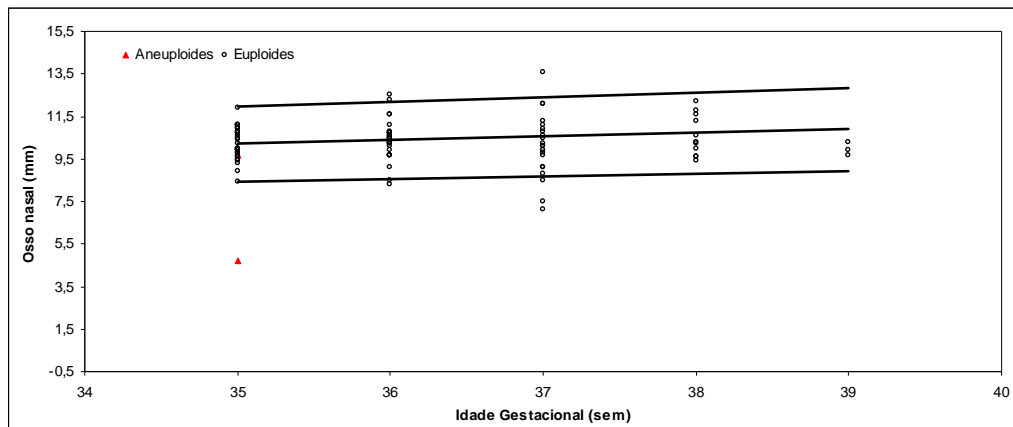


GRÁFICO 6 - Plotagem dos valores do comprimento do osso nasal nos fetos euploides e aneuploides de 35 a 39 semanas.

6 DISCUSSÃO

A ausência da imagem ecográfica do osso nasal fetal tem se mostrado um indicador de risco elevado para aneuploidias, mais notadamente para a trissomia 21, desempenhando papel mais relevante no primeiro trimestre de gravidez. Já a partir do segundo trimestre, quando há menos frequência do ON ausente, a hipoplasia tem demonstrado valor no seu rastreamento. Porém, não há clara definição de hipoplasia, havendo diversos parâmetros utilizados na literatura, como, por exemplo: tamanho do ON inferior ao percentil 10, inferior ao percentil 5,0, inferior ao percentil 2,5, razão DBP/ON ≥ 10 , razão DBP/ON ≥ 11 , comprimento do osso nasal abaixo de 2,5 mm, menores que $< 0,75$ múltiplos da mediana. Isto demonstra a necessidade de se ampliarem os estudos a fim de obter-se um ponto de corte que apresente suficiente sensibilidade e especificidade para ser padronizado. Neste sentido, este trabalho foi executado no intuito de contribuir com a sociedade, ressaltando-se a expressiva miscigenação étnica de nosso país, que demanda valores de referência específicos (BROMLEY *et al.*, 2002; BUNDUKI *et al.*, 2003; CICERO *et al.*, 2003a; CUSICK *et al.*, 2004; CUSICK *et al.*, 2007; GIANFERRARI *et al.*, 2007; ODIBO *et al.*, 2007; SONEK; NICOLAIDES, 2002; VIORA *et al.*, 2003).

Qualquer raciocínio médico, por mais brilhante que seja, se torna desastroso se as informações obtidas para tal não forem confiáveis. A execução técnica da ultrassonografia é um método praticamente isento de risco. Este está na conduta que se adota a partir dos achados ultrassonográficos. Isto se torna mais significativo a partir da marcante dependência dos resultados do exame com a capacidade do operador do método. A pesquisa do osso nasal, como toda a semiologia médica, exige sistematização para que se possa utilizá-la no arsenal de recursos de rastreamento de cromossomopatias, permitindo usufruir seus benefícios. Dessa maneira, este estudo baseou-se em avaliações ecográficas de alta qualidade devido à impecável perícia dos profissionais que obtiveram as imagens e medidas dos ossos nasais, com especialização em Medicina Fetal e com ampla experiência, habilitados pela *Fetal Medicine Foundation*.

A avaliação ecográfica do osso nasal fetal requer, além de perícia, paciência do examinador. Pequenas concessões ao executar a técnica correta determinam significativas mudanças no aspecto da imagem do osso nasal do feto. Como o

ângulo de reflexão é igual ao de insonação, deve-se procurar um plano que ofereça anteparo às ondas sonoras, num ângulo perpendicular, permitindo o retorno dos ecos ao transdutor. Nas posições fetais em que as extremidades do osso nasal ficam direcionadas para o transdutor, obter-se-á superfície de exíguo tamanho, propiciando pequena quantidade de ecos oriundos da estrutura a ser avaliada, podendo tornar a imagem de um osso normal falsamente ausente ou hipoplásica.

Um dos aspectos que necessitam ser padronizados é esse ângulo de insonação do ON. Isto porque alguns trabalhos citam que a insonação foi realizada num ângulo de 45° com o eixo do ON, como descrito, por exemplo, por Sonek e Nicolaidis (2002), Bunduki *et al.* (2003), Odibo *et al.* (2004) e Gianferrari *et al.* (2007). Outros autores, como Otaño *et al.* (2002), Viora *et al.* (2003) e Cusick *et al.* (2004), utilizaram o ângulo de 45° com o plano da face fetal, o que significa que o feixe acústico é insonado num ângulo de 90° com o ON. Este último método é o mais adequado, pois respeita o princípio físico da igualdade entre os ângulos de insonação e reflexão. Diferenças metodológicas dificultam a comparação entre os trabalhos, além de impedirem a utilização de determinados conhecimentos produzidos com metodologia diversa à utilizada na prática diária.

Cuidados devem ser tomados com a interposição de estruturas fetais determinando sombra acústica posterior sobre a face fetal e simulando alterações do osso nasal.

A taxa de sucesso na avaliação do osso nasal é diretamente proporcional ao tempo que se dedica à execução da ultrassonografia. Prolongar mais o tempo de realização da ecografia quando o feto se apresenta em posição desfavorável eleva as chances de se obter imagem com qualidade adequada.

A avaliação ultrassonográfica no primeiro trimestre não é tarefa fácil. Exige intenso treinamento e elevado rigor técnico, o que limita sua ampla aceitação na prática clínica. À medida que o feto cresce durante a gestação, o estudo do ON se mostra mais fácil, o que se constata no segundo e terceiro trimestres.

Há teóricos motivos para sugerir que o uso de razão entre duas mensurações, como a razão DBP/ON, não oferece resultados ótimos, como descrito por Sonek (2007). Primeiro, a razão utiliza duas medidas fetais e, portanto, duas potenciais origens de erro. Segundo, as razões DBP/ON podem não ser constantes com mudanças da idade gestacional. Geralmente, o valor resultante tende a alterar-se com o evoluir da gestação porque a relação entre biometria e idade gestacional é frequentemente mais curvilínea do que linear. Terceiro, o uso do mesmo ponto de corte da razão no evoluir da gestação não leva em consideração que o poder discriminatório pode ser idade gestacional relativo. Além disso, Gianferrari *et al.* (2007) acrescentam que a razão DBP/ON utiliza dois dados biométricos que podem estar alterados pela doença rastreada. Deve-se ressaltar que o DBP sofre influência também da estática fetal. Assim, o valor do uso da curva de normalidade é a comparação com o padrão considerado normal.

A partir da evolução do conhecimento médico, há menos marcadores que, isoladamente, se associam a determinada doença. De maneira similar, na especialidade da Medicina Fetal, busca-se a associação de marcadores não invasivos que, somados, permitam melhorar a qualidade do rastreamento de aneuploidias. O intuito é associar diversos marcadores, cada qual possuindo determinado valor de verossimilhança, tanto positivo quanto negativo, a fim de modificar o risco *a priori* da gravidez em estudo. Tão importante quanto identificar o valor da razão de verossimilhança positiva para definir o quanto de risco de aneuploidia que se eleva a partir do risco *a priori* é também definir valor da razão de verossimilhança negativa, que pode tanto reduzir o risco inicial da gravidez, quanto “enfraquecer” a presença de outros marcadores.

Um constante objetivo é a redução da taxa de falso-positivo do rastreamento das aneuploidias, pois, dessa maneira, evitar-se-ão diversos procedimentos invasivos, preservando-se diversas vidas a partir da redução do número de tais procedimentos, que apresentam risco estimado de determinar perdas gestacionais em torno de 1%. Assim, ao escolher um ponto de corte, deve-se tanto levar em consideração a capacidade de se permitir a detecção da aneuploidia, a sensibilidade, quanto a possibilidade de se atribuir inadvertidamente risco de aneuploidia a um feto saudável, ou seja, a taxa de falso-positivo.

No presente estudo, no grupo de 10 a 14 semanas, a ferramenta que se mostrou mais qualificada para o rastreamento de aneuploidias foi a avaliação qualitativa de osso nasal ausente ou presente. A ausência do osso nasal nessa época da gestação correspondeu à sensibilidade 34,1%. Essa sensibilidade não é a mais elevada entre os pontos de corte avaliados, porém, devido à alta especificidade (99,1%), o risco de o feto apresentar aneuploidia eleva-se 39,78 vezes a partir de seu risco, *a priori*. Contrariamente, a redução de risco, diante da imagem ecográfica do osso nasal, mostrou-se estatisticamente semelhante entre os pontos de corte avaliados (razão de verossimilhança negativa no valor de 0,66). Entre os euploides, os subgrupos malformações, intercorrências obstétricas e normais não apresentaram taxa de detecção com significativa diferença em relação ao total de euploides.

Entre os fetos aneuploides, ocorreu tendência a haver alta taxa de detecção dos possuidores de T21 que apresentaram maior frequência de ausência do ON em relação aos demais fetos com cromossomopatias, estes com taxa de detecção de 11,1%. A sensibilidade encontrada foi de 52,2%, bem semelhante ao encontrado por Orlandi *et al.* (2005) - 53,3%. Deve ser ressaltado que a metodologia utilizada nesta pesquisa é a mesma empregada no trabalho de Orlandi *et al.* (2005), ou seja, considerou-se ausência do ON quando não havia qualquer imagem correspondente a esse osso. De modo diverso, Cicero *et al.* (2004) adotaram como ausente não somente a não-visibilização do ON, mas também quando é mais fino e menos ecogênico que a pele subjacente. Cicero *et al.* (2004) encontraram ON ausente em 68,8% dos fetos do primeiro trimestre com T21 *versus* 2,5% dos fetos euploides. No pioneiro estudo de Cicero *et al.* (2001) foi detectada ausência do ON em 73% dos fetos com síndrome de Down *versus* 0,5% dos fetos euploides.

A partir de estudo morfo-histológico *post-mortem*, Rústico, Bussani e Silvestri (2004) demonstraram a existência de 10-20% de composição óssea no tecido osteocartilaginoso na região nasal de fetos com trissomia 21 que não exibiram imagem do osso nasal ao estudo ecográfico. Já os cromossomicamente normais apresentaram 35-50% após estudo ultrassonográfico demonstrar a imagem do osso nasal. Isto indica que mesmo na ausência ecográfica do ON, há tecido

ósseo associado ao cartilaginoso e nomear o osso nasal fino e pouco ecogênico como ausente incorpora subjetividade numa tarefa que visa a objetivar a avaliação do aspecto habitualmente plano da face fetal em fetos aneuploides, mais notadamente com a síndrome de Down.

Este trabalho não considerou os fetos que apresentaram ausência do ON ao avaliar tanto os percentis 2,5 e 5,0 quanto os MoM 0,70; 0,75 e 0,80 (APÊNDICE A). Diversos autores englobam os casos de ON ausente entre os com tamanho do ON abaixo dos pontos de corte estudados. Isto, geralmente, produz sensibilidade inadequadamente mais robusta, pelo fato de os casos de ON ausente situarem-se sempre abaixo dos pontos de corte avaliados. Uma vez definido ON ausente, isto denota diferença do ON presente, seja hipoplásico ou não. Na prática clínica, diante da constatação do ON abaixo de determinado percentil, não se deve utilizar a razão de verossimilhança positiva, que, em outras palavras, significa dizer sobre a elevação do risco de aneuploidia, calculada a partir da inclusão dos casos de ON ausente entre os indivíduos que possuem o tamanho ósseo nasal abaixo do ponto de corte em questão.

Quando se identificou o ON no grupo de 10 a 14 semanas de idade gestacional, o melhor ponto de corte para o rastreamento de aneuploidias foi o percentil 2,5. Apesar de sua sensibilidade (40,7%) não apresentar diferença significativa com o percentil 5,0, o centil 2,5 associa-se a baixa taxa de falso-positivo, determinando RV+ (8,18) mais elevada e RV- (0,62) similar.

De maneira diversa ao encontrado por Cicero *et al.* (2002) e Cusick *et al.* (2004), que não registraram diferença no comprimento ósseo nasal ao comparar seu tamanho entre fetos com T21 e euploides sem malformações no primeiro trimestre de gravidez, nosso estudo demonstrou que houve diferença no tamanho do ON nos fetos aneuploides em relação aos euploides entre 10 e 14 semanas. Essa diferença esteve presente tanto na comparação entre os fetos euploides e os com T21 quanto com outras aneuploidias. Assim, diante da vigência do ON no primeiro trimestre, a sua mensuração melhorou a performance do rastreamento das aneuploidias. Apesar disso, deve ser levado em consideração que o pequeno tamanho do osso nasal nessa faixa de idade gestacional pode limitar o uso

clínico. A diferença média do comprimento do ON no grupo de 10 a 14 semanas entre os centis 2,5 e 5,0 é de 0,1 mm e entre os centis de 2,5 e 50,0 é de 0,6 mm, ao passo que as mesmas diferenças no grupo de 34 a 39 semanas são de 0,3 e 1,9 mm, respectivamente. Destaca-se que tais diferenças correspondem a percentual mais baixo do comprimento do osso nasal quanto mais avançada a gravidez.

Nas idades gestacionais mais avançadas que 10 a 14 semanas, a frequência de ausência do ON se apresenta menor. Desta forma, a escolha de pontos de corte baseada no comprimento do ON se torna mais adequada. É o que ocorre na faixa de idade de 15 a 19 semanas, que, apesar de não demonstrar diferença significativa entre os centis 2,5 e 5,0, sugere tendência em direção ao valor de 2,5. Isto porque, apesar de ambos apresentarem a mesma taxa de sensibilidade (53,3%), a diferença se relaciona a baixa taxa de falso-positivo (5,6% para o centil 2,5 *versus* 9,0% para o centil 5,0), elevando o valor da RV+ de 5,91 para 9,50. A força dos achados nessa faixa de idade gestacional se deve aos fetos com T21, pois todos com essa síndrome possuíam o tamanho do ON abaixo do centil 2,5. Já entre os fetos com as demais aneuploidias, nenhum apresentou osso nasal com comprimento, nem mesmo abaixo do centil 5,0. Percebeu-se, assim, mais capacidade de rastrear a síndrome de Down que as demais aneuploidias a partir da avaliação do comprimento do ON nessa fase da gravidez, principalmente lançando-se mão do ponto de corte centil 2,5.

Vale enfatizar que o ponto de corte MoM de 0,70 (APÊNDICE B), apesar de possuir taxa de sensibilidade mais baixa (46,7%) que os centis 2,5 e 5,0 na detecção das aneuploidias, salienta taxa de falso-positivo significativamente mais baixa (2,6%), determinando RV+ mais elevada, ou seja, 17,73.

Dos fetos euploides entre 15 a 19 semanas, notou-se que malformações podem interferir no rastreamento de aneuploidias. Isto porque, se, por um lado, encontrou-se frequência de fetos malformados com tamanho do ON abaixo do percentil 2,5 (14,3%) sem diferença significativa quanto ao total de fetos euploides (5,6%), por outro lado, abaixo do percentil 5,0 houve significativa proporção de fetos malformados que apresentaram o ON com tamanho inferior a esse ponto de

cut-off (42,9%) em relação aos euploides (9,0%). Não houve diferença significativa entre a taxa de detecção para fetos aneuploides e euploides malformados entre 15 e 19 semanas.

Também no grupo entre 20 e 24 semanas, houve baixa frequência de fetos com ausência do ON, apenas um feto com T21 e dois fetos euploides. Assim, o ponto de corte com centil 2,5 se mostrou mais adequado ao rastreamento de aneuploidias, com taxa de sensibilidade de 75%, que não difere significativamente da taxa de 80% do centil 5,0. Em contrapartida, a taxa de falso-positivo demonstrou tendência a situar-se mais baixa (6,5%) ao adotar-se o centil 2,5 do que com o centil 5,0 (8,8%), determinando RV+ mais elevada (11,57) e menor RV- (0,15). Nota-se, ainda, que os malformados apresentam taxa de detecção superior à encontrada para o grupo de euploides como um todo, tanto ao utilizar o centil 2,5 (15,9%, porém não havendo diferença significativa) quanto o centil 5,0 (22,7%, havendo diferença significativa). Isto demonstra que também nesse grupo de idade gestacional pode haver interferência de anomalias fetais não-cromossômicas no rastreamento das aneuploidias. Não se identificou diferença entre os achados no rastreio da T21 em relação às demais aneuploidias.

Ao avaliar fetos com idade entre 16 e 22 semanas, Odibo *et al.* (2007) encontraram o valor $< 0,75$ múltiplos da mediana (MoM) como o melhor indicador na detecção da síndrome de Down, com sensibilidade de 49% e especificidade de 92%. Já Gianferrari *et al.* (2007), avaliando fetos entre 15 e 24 semanas em relação ao mesmo ponto de corte, referiram sensibilidade de 95,2% e especificidade de 92,72%. Em ponto de corte correspondente, nosso estudo apurou sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 53,5 e 96,2% entre 15 e 19 semanas e 60,0 e 97,7% entre 20 e 24 semanas (APÊNDICE A).

O grupo entre 25 e 29 semanas apresentou apenas um feto com ausência do ON, que era euploide com malformação. No tocante aos fetos com ON, não se notou diferença na sensibilidade entre os centis 2,5 e 5,0 (70,0%), porém a taxa de falso-positivo salientou tendência a situar-se em patamar menor com o centil 2,5 (10,6%) que com o centil 5,0 (14,1%). Isto determina RV+ tendendo a ser maior (6,60) ao utilizar o percentil 2,5 e RV- praticamente a mesma entre os centis 2,5 e

5,0 (0,34 e 0,35; respectivamente). Os demais subgrupos que compõem os euploides não apresentaram taxa de detecção diferente ao encontrado pelo grupo de euploides como um todo.

Feto com ausência do ON não foi constatado no grupo entre 30 e 34 semanas. Não houve diferença na sensibilidade entre os centis 2,5 e 5,0 (63,6%), mas a taxa de falso-positivo manifestou tendência a situar-se em patamar menor com o centil 2,5 (9,2%) que com o centil 5,0 (13,0%). Isto determina RV+ que tende a ser maior (6,91) adotando-se o ponto de corte de 2,5 e RV- praticamente a mesma entre os centis 2,5 e 5,0 (0,40 e 0,42; respectivamente). Os demais subgrupos que compõem os euploides não realizaram taxa de detecção diferente da encontrada no grupo de euploides como um todo.

Apenas dois fetos com aneuploidia foram reportados no grupo entre 35 e 39 semanas, sendo um com T21 e outro com T13. O feto portador da síndrome de Down apresentou seu ON hipoplásico, com tamanho menor ao centil 2,5. Já o feto com T13 apresentou o ON com tamanho entre os centis 10 e 50. Os subgrupos que compõem os euploides não exibiram taxa de detecção diferente da encontrada pelo grupo de euploides como um todo, que se situou em 5,4% ao centil 2,5 e 7,6% ao centil 5,0.

Esta investigação é importante na medida em que estudos têm relatado diferença na taxa de detecção de ON ausente ou no comprimento do ON entre populações de diferentes etnias maternas. Apesar disso, Sonek *et al.* (2003), ao elaborarem curva de normalidade do osso nasal fetal entre 11 e 40 semanas, não revelaram diferença no comprimento do osso entre os subgrupos compostos por mulheres de origem afro-americana e caucasiana. Há também relatos do uso de fatores de correção para apurar o rastreamento das aneuploidias na pesquisa de MoMs mais adequados ao se trabalhar com populações de diferentes etnias (CICERO *et al.*, 2003b; GIANFERRARI *et al.*; 2007; KANAGAWA *et al.*, 2006; LEUNG *et al.*, 2008; ODIBO *et al.*; 2007; PREFUMO *et al.*, 2004).

Nossa pesquisa foi baseada em população brasileira, sabidamente com acentuada miscigenação étnica, e comparada com curva de normalidade

construída a partir de dados obtidos de população similar. O estabelecimento de curva de referência baseada em população na qual se está exercendo a Medicina é o mais correto. Isso permite estabelecer *cut offs* cuja sensibilidade e especificidade sejam coerentes com a prática clínica. Contrariamente, poder-se-iam estabelecer pontos de cortes que não teriam tanta validade externa. Dessa forma, estamos contribuindo para a Medicina brasileira ao estabelecermos pontos de corte para melhorar o rastreamento de aneuploidias, mais notadamente da síndrome de Down, com metodologia confiável e adequada. Consegue-se, assim, atingir o principal objetivo do rastreamento: melhorar a chance de identificar fetos com alto risco de aneuploidias, elegendo, com mais acurácia, os procedimentos invasivos e aumentando, dessa maneira, o percentual de exames realizados que encontram alterações cromossômicas. Sob outro ângulo, determina-se mais baixo risco do procedimento àqueles que têm pouca probabilidade de portar tal tipo de anomalia.

De maneira similar ao trabalho brasileiro de Bunduki *et al.* (2003), não se investigaram possíveis diferenças no comprimento do ON entre diferentes etnias, devido à rica miscigenação de nossa população. Em estudo também realizado em nosso país, Cossi *et al.* (2008) não detectaram diferenças no comprimento do osso nasal entre fetos cujas origens étnicas maternas eram brancas, negras ou asiáticas. O papel da etnia paterna ainda está por ser elucidado.

Ao validar a curva de normalidade do osso nasal, esta pesquisa procurou uma definição para a hipoplasia. Já é sabido que a utilização da avaliação ultrassonográfica do ON em associação com outros marcadores, seja no primeiro trimestre, seja no segundo, melhora a taxa de detecção da síndrome de Down. Apesar de não ser objetivo deste estudo investigar a eficiência da avaliação ultrassonográfica do ON combinado com outros marcadores de cromossomopatias, não há motivos para não se acreditar que haja melhora no rastreamento das aneuploidias com tal associação, assumindo independência entre o estudo do ON e demais marcadores de aneuploidias.

A baixa taxa de ausência do ON no segundo trimestre em relação a outros trabalhos pode se relacionar à metodologia aqui empregada, de forma

semelhante ao utilizado por Cusick *et al.* (2007). Avaliaram-se os fetos em tempo real, não havendo estudo baseado em imagens arquivadas, pois isso poderia elevar o grau de ausência do ON. Além disso, ossos nasais pequenos foram considerados presentes e foram mensurados, o que reduz a taxa de ON ausente. Em estudos considerando ossos nasais “extremamente pequenos” como ausentes pode-se esperar taxa mais elevada de ossos não-visibilizados.

A taxa de visualização do ON no primeiro trimestre, além de ser operador-dependente, pode ser mais baixa quanto maior o índice de massa corporal da paciente. Variará também na dependência da idade gestacional na qual o exame for realizado. Como o crescimento do ON é um fenômeno contínuo, espera-se, por exemplo, encontrar taxa mais alta de ON ausente com 11 semanas que com 13 semanas. O uso de equipamentos com melhor resolução provavelmente permitirá identificar a presença de tal estrutura óssea não detectada por equipamentos com qualidade de imagem mais limitada. Deve ser sublinhado que nossos exames foram realizados com equipamento de alta resolução com o uso de transdutores via abdominal de 3,5; 5,0 e 7,0 Mhz no primeiro trimestre e de 3,5 e 5,0Mhz no segundo e terceiro trimestres.

Este estudo baseou-se em exames realizados numa clínica de referência de Medicina Fetal. Deste modo, a prevalência de casos de aneuploidias é mais elevada do que na população em geral. Isto pode desempenhar algum papel nos resultados encontrados. Assim, torna-se uma opção de pesquisa a investigação de pontos de corte baseada em uma população de baixo risco para aneuploidias.

Estamos investigando a tradução anatômica de uma aberração cromossômica que apresenta amplo espectro de anormalidades. Há marcante diversidade de cromossomos envolvidos, bem como diferenças na quantidade de material genético alterado. Se não bastasse, espera-se em todo ser vivo ampla diversidade fenotípica, mesmo diante de genótipos similares. Com tudo isso, não há expectativa de que um único aspecto ecográfico, o osso nasal fetal, seja o suficiente para se estabelecer um *screening* de aneuploidias. Espera-se, no entanto, que a avaliação ultrassonográfica do osso nasal fetal seja mais uma importante ferramenta no rastreamento das aneuploidias, entre diversos outros

marcadores, sejam clínicos, ultrassonográficos ou bioquímicos. A avaliação ecográfica do osso nasal fetal está inserida no arsenal propedêutico do rastreamento das aneuploidias, não devendo ser considerado de maneira isolada. Assim, determinado tamanho do osso nasal considerado anormal poderá ser mais sugestivo de falso-positivo se encontrado em um feto pertencente a uma população com baixo risco a partir dos rastreamentos anteriores como, por exemplo, mensuração da TN e teste bioquímico no primeiro trimestre gestacional, ao passo que tal medida do ON poderá reforçar a hipótese de aneuploidia ao ser encontrado numa gestação de alto risco de aneuploidia baseado nos testes de rastreamento realizados previamente.

7 CONCLUSÕES

- A curva de normalidade do comprimento do osso nasal fetal apresentou acuidade em detectar fetos aneuploides, havendo um ponto de corte ideal para cada faixa de idade gestacional, com tendência a melhor performance, avaliação qualitativa entre ausência e presença do osso nasal no grupo entre 10 e 14 semanas e o centil 2,5 para os demais grupos de idade gestacional;
- Há, na curva em questão, melhor acuidade em detectar a trissomia 21 em relação às outras aneuploidias apenas no grupo entre 15 a 19 semanas;
- Entre as doenças maternas e fetais avaliadas, apenas as malformações fetais maiores não-cromossômicas podem interferir de modo a dificultar a detecção de fetos aneuploides nos grupos de 15 a 19 semanas e de 20 a 24 semanas.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, R.A.L.P.; PENA, S.D.J.P. Diagnóstico pré-natal: a visão do geneticista. *In*: BENZECRY, R., OLIVEIRA, H.C., LEMGRUBER, I. (Ed). **Tratado de Obstetrícia da FEBRASGO**. Rio de Janeiro, Revinter, 2000; p. 682-689.

ANTOLÍN, E. *et al.* The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 17, p. 295-300, 2001.

ATZEI, A. *et al.* Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 26, p.154-157, 2005.

BEKKER, M.N.; TWISK, J.W.; van VUGT, J.M. Reproducibility of the fetal nasal bone length measurement. **J Ultrasound Med**, v. 23, p. 1613-1618, 2004.

BENACERRAF, B.R. *et al.* Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. **J Ultrasound Med**, Philadelphia, v. 11, n. 9, p. 449-458, Sep 1992.

BENACERRAF, B.R.; GELMAN, R.; FRIGOLETTO, F.D. Sonographic identification of second trimester fetuses with Down's syndrome. **N Engl J Med**, Boston, v. 317, n. 22, p. 1371-1376, Nov 26, 1987.

BENACERRAF, B.R. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal down syndrome. **Semin Perinatol**, v. 29, p. 386-394, 2005.

BILARDO, C.M. *et al.* Ductus venosus studies in fetus at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 17, p. 285-287, 2001.

BINDRA, R. *et al.* One stop clinic for assessment of risk for trissomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15.030 pregnancies. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 20, p. 219-225, 2002.

BOHLANDT, S. *et al.* Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses. Oxford, **Hum Reprod**, v. 15, p. 1155-1158, 2000.

BORENSTEINS, M. *et al.* Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 30, p. 737-741, 2007.

BORRELL, A.E. *et al.* Ductus venosus assessment at he time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. **Prenat Diagn**, Chichester, v. 23, p. 921-926, 2003.

BRAITHWAITE, J.M.; MORRIS, R.W.; ECONOMIDES, D.L. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v. 103, n. 12, p. 1201-1204, Dec 1996.

BRAMBATI, B. *et al.* First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. **Ultrasound. Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 5, n. 1, p. 9-14, Jan 1995.

BREZINKA, C. Fetal hemodynamics. **J Perinat Med**, Berlin, v. 29, p. 371-380, 2001.

BRIZOT, M.L. *et al.* Trisomy 10: ultrasound features and natural history after first trimester diagnosis. **Prenat Diagn**, Chichester, v. 21, n. 8, p. 672-675, Aug 2001.

BROMLEY, B. *et al.* Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. Philadelphia, **J Ultrasound Med**, v. 21, p. 1387-1394, 2002.

BUDERER, N.M.F. Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the Sample Size Calculation for Sensitivity and Specificity. **Acad Emerg Med**, v. 3, p. 895-900, 1996.

BUNDUKI, V. *et al.* Fetal nasal bone length: reference range and clinical applications in ultrasound screening for trisomy 21. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 21, p. 156-60, 2003.

CHEN, M. *et al.* First trimester measurements of nasal bone length using three-dimensional ultrasound. **Prenat Diagn**, Chichester, v. 29, n. 8, p. 766-770, Aug 2009.

CICERO, S. *et al.* Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. London, **Lancet**, v. 358, p. 1665-1667, 2001.

CICERO, S. *et al.* Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. New York, **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 11, p. 400-402, 2002.

CICERO, S. *et al.* Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 21, p. 15-18, 2003a.

CICERO, S. *et al.* Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 22, p. 31-35, 2003b.

CICERO, S. *et al.* Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 22, p. 135-137, 2003c.

CICERO, S. *et al.* Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Chichester, **Prenat Diagn**, v. 23, p. 306-10, 2003d.

CICERO, S. *et al.* Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at 11-14 week scan. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 23, p. 218-223, 2004.

CICERO, S. *et al.* Maternal serum biochemistry at 11-13(C6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. **Prenat Diagn**, v. 25, p. 977-983, 2005.

CICERO, S. *et al.* Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. **Am J Obstet Gynecol**, v. 195, p. 109-114, 2006.

CLEARY-GOLDMAN, J. *et al.* First-trimester screening with nasal bone in twins. **Am J Obstet Gynecol**, v. 199, p. 283.e1-283.e3, 2008.

COSSI, P.S. *et al.* Ethnic variation and variability of fetal nasal bone length at 11-15 weeks of gestation in a Brazilian population: preliminary results. **Arch Gynecol Obstet**, v. 278, p. 431-435, 2008.

CUCKLE, H. Integrating Down's syndrome screening. London, **Curr Opin Obstet Gynaecol**, v. 13, p. 175-81, 2001.

CUNHA, A.J.B. Orientação genético-clínica em Medicina Fetal. *In*: ISFER, E.V.; SANCHES, R.C.; SAITO, M. **Medicina Fetal**: diagnóstico pré-natal e conduta. 1. ed, São Paulo, Revinter, 1996; p 1-13.

CUSICK, W. *et al.* Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks gestation. A prospective study. **J Ultrasound Med**, v. 23, p. 1327-33, 2004.

CUSICK, W. *et al.* Likelihood ratios for fetal trisomy 21 based on nasal bone length in the second trimester: how best to define hypoplasia? West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 30, p. 271-274, 2007.

D'ALTON, M.E.; DeCHERNEY, A.H. Prenatal diagnosis. **N Engl J Med**, Boston, v. 328, n. 2, p. 114-120, Jan. 14, 1993.

EIBEN, B.; GLAUBITZ, R. First trimester screening: An Overview. **J Histochem Cytochem**, London, v.53, n.3, p.281-83, 2005.

FAIOLA, S. *et al.* Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 27, p. 22-27, 2005.

FALCON, O. *et al.* Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6 week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 27, p. 609-612, 2006.

FROSTAD, W.A.; CLEALL, J.F.; MELOSKY, L.C. Craniofacial complex in the trisomy 21 (Down's syndrome). **Archs Oral Biol**, v. 16, n. 7, p. 707-22, 1971.

GIANFERRARI, E.A. Absent or shortened nasal bone length and the detection of down syndrome in second-trimester fetuses. **Obstet Gynecol**, New York, n. 2, part 1, v. 109, p. 371-375, Feb 2007.

GOLDBERG, J.D.; NORTON, M.E. Genética e diagnóstico pré-natal. *In*: CALLEN, P.W. (Ed). **Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002; p. 17-35.

GUIS, F. *et al.* Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 5, p. 304-307, 1995.

HASSOLD, T. *et al.* A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. **Ann Hum Genet**, London, v. 44, Pt 2, p. 151-178, Oct 1980.

HSU, L.Y.F. Chromosomal disorders. *In*: REECE, E.A.; HOBBS, J.C. (Ed). **Medicine Of The Fetus & Mother**. Second edition. Philadelphia, Lippicott-Raven Publishers, 1999; p. xxxi-xxxiii.

HUGGON, I.C.; DeFIGUEIREDO, D.B.; ALLAN, L.D. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. **Heart**, v. 89, n. 9, p. 1071-1073, Sep 2003.

HUISMAN, T.W.; BILARDO, C.M. Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 10, n. 6, p. 397-399, Dec 1997.

HYETT, J.; MOSCOSO, G.; NICOLAIDES, K. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relationship to narrowing of the aortic isthmus. **Hum Reprod**, Oxford, v. 10, n. 11, p. 3049-3051, Nov 1995.

JONES, K.L. **Smith's recognizable patterns of human malformation**. 4._ed. London, WB Saunders, 1988.

KANAGAWA, T. *et al.* Mid-second trimester measurement of fetal nasal bone length in the Japanese population. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 32, n. 4, p. 403-407, Aug 2006.

KANELLOPOULOS, V.; KATSETOS, C.; ECONOMIDES, D.L. Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 22, p. 131-134, 2003.

- KEELING, J.W.; HANSEN, B.F.; KJAER, I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. Newton, **Am J Med Genet**, v. 68, p. 466-471, 1997.
- KELEKCI, S. Nasal bone measurement during the first trimester: is it useful? **Gynecol Obstet Invest**, Basel, n. 2, v. 58, May, p.91-95, 2004.
- KISERUD, T. *et al.* Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. **J Matern Fetal Invest**, v. 3, p. 15-20, 1993.
- KISERUD, T. In a different vein: the ductus venosus could yield much valuable information. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 9, n. 6, p. 369-372, Jun 1997.
- KJAER, M.S. *et al.* Hand development in trisomy 21. Newton, **Am J Med Genet**, v. 79, p. 337-342, 1998.
- LEE, W. *et al.* Nasal bone evaluation in fetuses with Down syndrome during the second and third trimesters of pregnancy. Philadelphia, **J Ultrasound Med**, v. 22, p. 55-60, 2003.
- LEUNG, T.Y. *et al.* Fetal nasal bone status in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. **Am J Obstet Gynecol**, v. 199, p. 521.e1-521.e5., 2008.
- MALONE, F.D.; D'ALTON, M.E. First trimester sonographic screening for Down syndrome. **Obstet Gynecol**, New York, v. 102, p. 1066-1079, 2003.
- MALONE, F.D. *et al.* First trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in an unselected general population: Results from FASTER trial. **Obstet Gynecol**, New York, n. 6, v. 104, p. 1222-1228, Dec. 2004.
- MANNING, F.A. Aspectos da vida fetal. *In*: MANNING, F.A. (Ed). **Medicina fetal**. Rio de Janeiro, Revinter, 2000; p. 1-12.
- MATIAS, A. *et al.* Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, West Sussex, v. 12, n. 6, p. 380-384, Dec 1998a.
- MATIAS, A. *et al.* Anomalous fetal venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 11, p. 209-213, 1998b.
- MATTISON, D.R.; MACINA, O.T. Characterizing risks for developmental toxicity: effects of drugs and chemicals on the fetus. *In*: REECE, E.A.; HOBBS, J.C. (Ed). **Medicine of the fetus & mother**. 2. ed, Philadelphia, Lippicott-Raven Publishers, 1999; p. 29-43.

MAVRIDES *et al.* The anatomy of umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 18, p. 598-604, 2001.

MAVRIDES *et al.* The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 19, p. 39-46, 2002.

MAZZONI JR, G.T. *et al.* Avaliação ultrassonográfica do osso nasal fetal: evolução das medidas ao longo da gestação. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 28, p. 151-157, 2006.

MILLER, K.R. *et al.* Patient with trisomy 6 mosaicism. **Am J Med Genet**, New York, v. 100, n. 2, p. 103-105, Apr 22, 2001.

MURTA, C.G. *et al.* Application of ductus venosus doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. **Fetal Diagn Ther**, Basel, v. 17, p. 308-314, 2002.

MURTA, C.G. *et al.* Reverse flow in the umbilical vein in a case of trisomy 9. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 16, n. 6, p. 575-577, Nov 2000.

NICOLAIDES, K.H.; BRIZOT, M.L.; SNIJDERS, R.J. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v. 101, n. 9, p. 782-786, Sep 1994.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. **Lancet**, London, v. 340, n. 8821, p. 704-707, Sep 19, 1992a.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. **Br Med J**; London, v. 304, n. 6831, p. 867-869, Apr 4, 1992b.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.25, p.221-226, 2005.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 3, n. 1, p. 56-69, Jan 1993.

NICOLAIDES, K.H. Screening for chromosomal defects. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.21, p. 313-321, 2003.

NICOLAIDES, K.H.; SEBIRE, N.J.; SNIJDERS, R.J.M. The 11-14 week Scan: The Diagnosis of fetal abnormalities. BRIZOT, M.L. (trad). New York, London. **The Parth Publish Group**, 1999.

NIR, A. *et al.* Anatomic evidence of spontaneous intrauterine closure of a ventricular septal defect. **Pediatr Cardiol**, New York, v, 11, p. 208-210, 1990.

ODIBO, A.O. *et al.* Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? **Am J Obstet Gynecol**, v. 197: p. 361.e1-361.e4, 2007

ORLANDI, F. *et al.* First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. **Am J Obstet Gynecol**, v. 192, p. 1107–1111, 2005.

OTANO, L. *et al.* Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. Chichester, **Prenat Diagn**, v. 22, p. 930-32, 2002.

PANDYA, P.P. *et al.* Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 5, n. 1, p. 15-19, Jan 1995a.

PANDYA, P.P. *et al.* First trimester fetal nuchal translucency. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 7, n. 2, p. 95-102, Apr 1995b.

PANDYA, P.P. *et al.* First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. **Obstet Gynecol**, New York, v. 84, n. 3, p. 420-423, Sep 1994.

PANDYA, P.P. *et al.* The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 7, n. 3, p. 170-173, Mar 1996.

PREFUMO, F. *et al.* Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. London, **Br J Obstet Gynaecol**, v. 111, n. 2, p. 109-112, 2004.

REMOUSKOS, G. *et al.* Assessment of the fetal nasal bone at 11-14 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. Nova Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 23, p. 232-236, 2004.

ROMERO, R. *et al.* Detecção pré-natal de anomalias congênitas anatômicas. *In*: FLEISCHER, F.A. *et al.* **Ultrassonografia em obstetrícia e ginecologia: princípios e prática**. 5. ed, Revinter, 2000; p. 343-373.

ROSENDAHL, H.; KIVENEN, S. Antenatal detection of congenital malformations by routine ultrasonography. **Obstet Gynecol**, New York, v. 73, n. 6, p. 947-951, Jun, 1989.

RUSTICO, M.A.; BUSSANI, R.; SILVESTRI, F. Nasal bone and trisomy 21: prenatal ultrasound and postmortem morphohistological study. Nova Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 23, p. 96-98, 2004.

SAHOTA, D.S. *et al.* First-trimester fetal nasal bone length in an ethnic Chinese Population. Nova Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 34, p. 33-37, 2009.

SANDIKCIOGLU, M.; MOELSTED, K.; KJAER, I. The prenatal development of the human nasal bone and vomeral bones. [s.l.], **J Craniofac Genet Dev Biol**, v. 14, p. 124-134, 1994.

SEPULVEDA W.; WONG A.E.; DEZEREGA, V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. **Obstet Gynecol**, v. 109, n. 5, p. 1040-1045, 2007.

SNIJDERS, R.J. *et al.* UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. **Lancet**, London, v. 352, n. 9125, p. 343-346, Aug 1, 1998.

SNIJDERS, R.J.M. *et al.* Fetal abnormalities. *In*: SNIJDERS, R.J.; NICOLAIDES, K.H. **Ultrasound markers for fetal chromosomal defects**. London, The Parthenon Publishing Group, 1996; p.1-62.

SOBOTTA, J.; BECKER, H. (Ed). **Atlas de anatomia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1977; Tomo I, p.40.

SONEK, J. *et al.* Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. Saint Louis, **Am J Obstet Gynecol**, v. 196, n. 3, p. 271.e1-4, Mar 2007a.

SONEK, J. *et al.* Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation. Saint Louis, **Am J Obstet Gynecol**, v. 197, n. 2, p. 160.e1-5, Aug 2007b.

SONEK, J.D. *et al.* Nasal Bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. Nova Sussex: **Ultrasound Obstet Gynecol**; v. 21, n. 2, p. 152-155, Feb 2003

SONEK, J.D. Nasal bone evaluation with ultrasonography: a marker for fetal aneuploidy. Nova Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 22, p. 11-15, 2003.

SONEK, J. Nasal bone in screening for trisomy 21: defining hypoplasia. Saint Louis, **Am J Obstet Gynecol**, v. 197, n. 4, p. 335-336, Oct 2007.

SONEK, J.D.; NICOLAIDES, K.H. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone anomalies in 3 fetuses with Down syndrome. Saint Louis, **Am J Obstet Gynecol**, v. 186, p. 139-141, 2002.

SOUKA, A.P. *et al.* Increased nuchal translucency with normal karyotype. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.192, n.4, p. 1005-1021, Apr 2005.

SPENCER, K. *et al.* One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. London, **Br J Obstet Gynaecol**, v. 107, p. 1271-1275, 2000.

SPENCER, K. *et al.* Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. London, **Br J Obstet Gynaecol**, v. 110, n. 3, p. 281-286, Mar 2003.

STEMPFLE, N. *et al.* Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. Berlin, **Pediatr Radiol**, v. 29, p. 682-88, 1999.

TEDESCO, R.P. *et al.* Risco de desenvolvimento de anomalias fetais: avaliação não invasiva. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 9, p 607-611, Out, 2001.

TUXEN, A. *et al.* A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. West Sussex, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 22, p. 22-26, 2003.

VICTORA, C.G.; BARROS, F.C. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. **Sao Paulo Med J**, São Paulo, v. 119, n.1, p.33-42, Jan, 2001.

VILLE, Y. *et al.* First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v. 2 , n. 5, p. 314-316, Sep 1, 1992.

VIORA, E. *et al.* Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. Chichester, **Prenat Diagn**, v. 23, p. 784-87, 2003.

Von KAISENBERG C.S. *et al.* Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. **Obstet Gynecol**, v. 91, n. 3, p. 319-323, 1998.

YOUNG, I.D.; RICKETT, A.B.; CLARKE, M. Genetic analysis of malformations causing perinatal mortality. **J Med Genet**, London, v. 23, n. 1, p. 58-63, Feb, 1986.

ZOPPI, M.A. *et al.* Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. Chichester, **Prenat Diagn**, v. 23, p. 496-500, 2003.

ZOPPI, M.A. *et al.* First trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. **Fetal Diagn Ther**, Basel, v. 17, p. 52-57, Feb 2002.

Durante a gravidez, foi submetida a estes testes?

- Amniocentese
- Amostra de vilo corial
- Análises bioquímicas (teste triplo)
- Ultrassom morfogenético

Se foi submetida, relate o resultado, por favor.

APÊNDICE A

TABELA 27

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 10 a 14 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC), para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									Valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
Aneuploides	29,6 (13,75-50,18)	6,22 (3,06-12,66)	0,74 (0,58-0,94)	48,1 (28,67-68,05)	5,43 (3,33-8,84)	0,57 (0,40-0,82)	74,1 (53,72-88,89)	6,46 (4,61-9,05)	0,29 (0,15-0,55)	0,005
Euploides	4,8 (3,01-7,12)			8,9 (6,44-11,85)			11,5 (8,71-14,74)			0,001

TABELA 28

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 15 a 19 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC), para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									Valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
Aneuploides	46,7 (21,27-73,41)	17,73 (7,14-44,03)	0,55 (0,34-0,88)	53,3 (26,59-78,73)	14,19 (6,56-30,66)	0,48 (0,28-0,83)	53,3 (26,59-78,73)	9,46 (4,78-18,72)	0,49 (0,29-0,85)	0,915
Euploides	2,6 (1,06-5,35)			3,8 (1,82-6,80)			5,6 (3,19-9,13)			0,203

TABELA 29

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 20 a 24 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									Valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
Aneuploides	50,0 (27,20-72,80)	46,29 (19,64-109,08)	0,51 (0,33-0,78)	60,0 (36,05-80,88)	25,92 (14,01-47,94)	0,41 (0,24-0,70)	70,0 (45,72-88,11)	15,12 (9,62-23,76)	0,31 (0,16-0,61)	0,435
Euploides	1,1 (0,44-2,21)			2,3 (1,30-3,79)			4,6 (3,15-6,54)			0,000

TABELA 30

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 25 a 29 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									Valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
Aneuploides	40,0 (12,16-73,76)	15,84 (5,01-50,08)	0,62 (0,37-1,02)	70,0 (34,75-93,33)	15,40 (7,23-32,81)	0,31 (0,12-0,81)	70,0 (34,75-93,33)	10,66 (5,49-20,71)	0,32 (0,12-0,83)	0,287
Euploides	2,5 (0,82-5,79)			4,5 (2,10-8,45)			6,6 (3,54-10,97)			0,155

TABELA 31

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 30 a 34 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									Valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
Aneuploides	45,5 (16,75-72,62)	21,73 (7,36-64,13)	0,56 (0,32-0,96)	45,5 (16,75-72,62)	10,86 (4,47-26,38)	0,57 (0,33-0,98)	63,6 (30,79-89,07)	9,51 (4,96-18,22)	0,39 (0,18-0,85)	0,616
Euploides	2,1 (0,68-4,81)			4,2 (2,02-7,56)			6,7 (3,87-10,64)			0,047

TABELA 32

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides e aneuploides de 35 a 39 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
Aneuploides	50,0 (1,26-98,74)	23,00 (3,27-161,55)	0,51 (0,13-2,04)	50,0 (1,26-98,74)	23,00 (3,27-161,55)	0,51 (0,13-2,04)	50,0 (1,26-98,74)	15,33 (2,59-90,70)	0,52 (0,13-2,07)	1,000
Euploides	2,2 (0,26-7,63)			2,2 (0,26-7,63)			3,3 (0,68-9,24)			0,864

TABELA 33

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides, T21 e demais aneuploidias de 10 a 14 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
T21	27,3 (6,02-60,97)	5,04 (1,79-14,23)	0,77 (0,54-1,10)	45,5 (16,75-76,62)	5,12 (2,52-10,42)	0,60 (0,35-1,03)	90,9 (58,72-99,77)	7,92 (5,78-10,86)	0,10 (0,02-0,67)	0,009
Demais aneuploidias	31,3 (11,02-58,66)	5,78 (2,54-13,12)	0,73 (0,52-1,01)	50,0 (24,65-75,35)	5,63 (3,18-9,97)	0,55 (0,34-0,89)	62,5 (35,43-84,80)	5,45 (3,45-8,60)	0,42 (0,22-0,80)	0,205
Euploides	5,4 (3,53-7,88)			8,9 (6,44-11,85)			11,5 (8,71-14,74)			0,004

TABELA 34

Comparação do MoM médio do comprimento do ON
entre fetos com T21 e demais aneuploidias (10 a 14 semanas)

Comparação T21 x Demais aneuploides (10 a 14 semanas)					
	Aneuploide (n=16)		T21 (n=11)		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
MoM	0,79	0,23	0,75	0,18	0,753

DP = desvio-padrão.

TABELA 35

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides, T21 e demais aneuploidias de 15 a 19 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
T21	87,5 (47,35-99,68)	33,25 (15,30-72,28)	0,13 (0,02-0,80)	100,0 (68,77-100,00)	26,60 (14,48-48,86)	x	100,0 (68,77-100,00)	17,73 (10,85-28,99)	x	x
Demais aneuploidias	0,0 (0,00-34,82)	x	1,03 (1,01-1,05)	0,0 (0,00-34,82)	x	1,04 (1,01-1,06)	0,0 (0,00-34,82)	x	1,06 (1,03-1,09)	x
Euploides	2,6 (1,06-5,35)			3,8 (1,82-6,80)			5,6 (3,19-9,13)			0,203

TABELA 36

Comparação do MoM médio do comprimento do ON
entre fetos com T21 e demais aneuploidias (15 a 19 semanas)

Comparação T21 x Demais aneuploides (15 a 19 semanas)					
	Aneuploide (n=7)		T21 (n=8)		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
MoM	0,98	0,15	0,57	0,14	0,000

TABELA 37

Taxa de detecção (95% IC) nos subgrupos euploides, T21 e demais aneuploidias de 20 a 24 semanas para os testes MoM 0,70; 0,75 e 0,80, com razões de verossimilhanças positiva e negativa (95% IC) para os fetos com presença do ON e valor-p calculado entre os três testes

	MoM									valor-p
	0,70			0,75			0,80			
	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	% (IC)	RV+ (IC)	RV- (IC)	
T21	70,0 (34,75-93,33)	64,80 (27,94-150,27)	0,30 (0,12-0,78)	70,0 (34,75-93,33)	30,24 (15,88-57,58)	0,31 (0,12-0,79)	70,0 (34,75-93,33)	15,12 (8,85-25,83)	0,31 (0,12-0,81)	1,000
Demais aneuploidias	30,0 (6,67-65,25)	27,77 (8,37-92,18)	0,71 (0,47-1,06)	50,0 (18,71-81,29)	21,60 (9,74-47,90)	0,51 (0,28-0,95)	70,0 (34,75-93,33)	15,12 (8,85-25,83)	0,31 (0,12-0,81)	0,202
Euploides	1,1 (0,44-2,21)			2,3 (1,30-3,79)			4,6 (3,15-6,54)			0,000

TABELA 38

Comparação do MoM médio do comprimento do ON
entre fetos com T21 e demais aneuploidias (20 a 24 semanas)

Comparação T21 x Demais aneuploides (20 a 24 semanas)					
	Aneuploide (n=10)		T21 (n=10)		Valor-p
	Média	DP	Média	DP	
MoM	0,78	0,13	0,72	0,12	0,165

APÊNDICE B

TABELA 39

Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 10 a 14 semanas, com sensibilidade e 1- especificidade para cada ponto de corte

T21			Todos aneuploides			Aneuploides, exceto T21		
Ponto corte	Sens.	1-Esp.	Ponto corte	Sens.	1-Esp.	Ponto corte	Sens.	1-Esp.
-0,60	0,000	0,000	-0,60	0,000	0,000	-0,60	0,000	0,000
0,42	0,000	0,002	0,42	0,000	0,002	0,42	0,000	0,002
0,47	0,000	0,004	0,45	0,000	0,004	0,45	0,000	0,004
0,51	0,000	0,006	0,48	0,037	0,004	0,48	0,063	0,004
0,53	0,000	0,009	0,51	0,074	0,006	0,51	0,125	0,006
0,54	0,000	0,013	0,53	0,074	0,009	0,53	0,125	0,009
0,56	0,091	0,015	0,54	0,111	0,013	0,54	0,188	0,013
0,58	0,182	0,024	0,56	0,148	0,015	0,56	0,188	0,015
0,62	0,182	0,028	0,58	0,185	0,024	0,58	0,188	0,024
0,65	0,182	0,030	0,62	0,185	0,028	0,62	0,188	0,028
0,66	0,182	0,041	0,65	0,222	0,030	0,65	0,250	0,030
0,68	0,273	0,048	0,66	0,222	0,041	0,66	0,250	0,041
0,70	0,273	0,054	0,67	0,259	0,048	0,67	0,250	0,048
0,71	0,364	0,054	0,69	0,296	0,048	0,69	0,313	0,048
0,73	0,455	0,061	0,70	0,296	0,048	0,70	0,313	0,048
0,74	0,455	0,069	0,71	0,370	0,054	0,71	0,375	0,054
0,75	0,455	0,089	0,73	0,444	0,061	0,73	0,438	0,061
0,76	0,727	0,089	0,74	0,481	0,069	0,74	0,500	0,069
0,78	0,727	0,108	0,75	0,481	0,089	0,75	0,500	0,089
0,80	0,909	0,115	0,76	0,630	0,089	0,76	0,563	0,089
0,82	0,909	0,173	0,78	0,630	0,108	0,78	0,563	0,108
0,84	0,909	0,184	0,80	0,741	0,115	0,80	0,625	0,115
0,85	0,909	0,197	0,82	0,741	0,173	0,82	0,625	0,173
0,86	0,909	0,251	0,84	0,741	0,184	0,84	0,625	0,184
0,87	0,909	0,271	0,85	0,741	0,197	0,85	0,625	0,197
0,89	0,909	0,281	0,86	0,741	0,251	0,86	0,625	0,251
0,91	0,909	0,372	0,87	0,778	0,271	0,87	0,688	0,271
0,93	0,909	0,396	0,89	0,778	0,281	0,89	0,688	0,281
0,94	0,909	0,416	0,91	0,852	0,372	0,91	0,813	0,372
0,96	0,909	0,478	0,93	0,852	0,396	0,93	0,813	0,396
0,98	0,909	0,502	0,94	0,852	0,416	0,94	0,813	0,416
1,02	0,909	0,606	0,96	0,852	0,478	0,96	0,813	0,478
1,04	0,909	0,610	0,98	0,852	0,502	0,98	0,813	0,502
1,05	0,909	0,619	1,02	0,889	0,606	1,02	0,875	0,606
1,06	0,909	0,680	1,04	0,889	0,610	1,04	0,875	0,610
1,07	0,909	0,697	1,05	0,889	0,619	1,05	0,875	0,619
1,09	0,909	0,706	1,06	0,889	0,680	1,06	0,875	0,680
1,11	0,909	0,753	1,07	0,889	0,697	1,07	0,875	0,697
1,13	0,909	0,760	1,09	0,889	0,706	1,09	0,875	0,706
1,14	0,909	0,781	1,11	0,926	0,753	1,11	0,938	0,753
1,16	0,909	0,833	1,13	0,926	0,760	1,13	0,938	0,760
1,18	0,909	0,840	1,14	0,926	0,781	1,14	0,938	0,781
1,22	0,909	0,892	1,16	0,926	0,833	1,16	0,938	0,833
1,25	1,000	0,892	1,18	0,926	0,840	1,18	0,938	0,840
1,26	1,000	0,916	1,22	0,926	0,892	1,23	0,938	0,892
1,28	1,000	0,946	1,25	0,963	0,892	1,26	0,938	0,916
1,31	1,000	0,961	1,26	0,963	0,916	1,28	0,938	0,946
1,33	1,000	0,963	1,28	0,963	0,946	1,31	0,938	0,961
1,34	1,000	0,970	1,31	0,963	0,961	1,33	0,938	0,963
1,38	1,000	0,972	1,33	0,963	0,963	1,34	1,000	0,970
1,40	1,000	0,972	1,34	1,000	0,970	1,38	1,000	0,972
1,47	1,000	0,989	1,38	1,000	0,972	1,40	1,000	0,972
1,57	1,000	0,994	1,40	1,000	0,972	1,47	1,000	0,989
1,67	1,000	0,996	1,47	1,000	0,989	1,57	1,000	0,994
1,77	1,000	0,998	1,57	1,000	0,994	1,67	1,000	0,996
2,80	1,000	1,000	1,67	1,000	0,996	1,77	1,000	0,998
			1,77	1,000	0,998	2,80	1,000	1,000
			2,80	1,000	1,000			

TABELA 40

Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 15 a 19 semanas, com sensibilidade e 1- especificidade para cada ponto de corte

T21			Todos os aneuploides			Aneuploides, exceto T21		
Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.
-0,70	0,000	0,000	-0,70	0,000	0,000	-0,58	0,000	0,000
0,36	0,125	0,000	0,36	0,067	0,000	0,48	0,000	0,004
0,45	0,125	0,004	0,45	0,067	0,004	0,55	0,000	0,008
0,51	0,250	0,004	0,51	0,133	0,004	0,57	0,000	0,011
0,55	0,250	0,008	0,55	0,133	0,008	0,60	0,000	0,015
0,56	0,375	0,008	0,56	0,200	0,008	0,64	0,000	0,019
0,57	0,375	0,011	0,57	0,200	0,011	0,68	0,000	0,023
0,58	0,375	0,015	0,58	0,200	0,015	0,70	0,000	0,026
0,60	0,500	0,015	0,60	0,267	0,015	0,72	0,000	0,026
0,62	0,500	0,019	0,62	0,267	0,019	0,74	0,000	0,034
0,63	0,625	0,019	0,63	0,333	0,019	0,75	0,000	0,038
0,65	0,750	0,019	0,65	0,400	0,019	0,78	0,000	0,045
0,68	0,875	0,023	0,68	0,467	0,023	0,80	0,000	0,056
0,70	0,875	0,026	0,70	0,467	0,026	0,81	0,000	0,064
0,72	0,875	0,026	0,72	0,467	0,026	0,82	0,000	0,075
0,74	0,875	0,034	0,74	0,467	0,034	0,83	0,000	0,079
0,75	1,000	0,038	0,75	0,533	0,038	0,84	0,000	0,102
0,78	1,000	0,045	0,78	0,533	0,045	0,85	0,000	0,132
0,80	1,000	0,056	0,80	0,533	0,056	0,86	0,286	0,154
0,81	1,000	0,064	0,81	0,533	0,064	0,87	0,286	0,158
0,82	1,000	0,075	0,82	0,533	0,075	0,88	0,286	0,162
0,83	1,000	0,079	0,83	0,533	0,079	0,89	0,286	0,214
0,84	1,000	0,102	0,84	0,533	0,102	0,90	0,286	0,222
0,85	1,000	0,132	0,85	0,533	0,132	0,91	0,286	0,244
0,86	1,000	0,154	0,86	0,667	0,154	0,92	0,429	0,271
0,87	1,000	0,158	0,87	0,667	0,158	0,93	0,429	0,289
0,88	1,000	0,162	0,88	0,667	0,162	0,94	0,429	0,346
0,89	1,000	0,214	0,89	0,667	0,214	0,95	0,571	0,357
0,90	1,000	0,222	0,90	0,667	0,222	0,96	0,571	0,429
0,91	1,000	0,244	0,91	0,667	0,244	0,97	0,714	0,436
0,92	1,000	0,271	0,92	0,733	0,271	0,98	0,714	0,474
0,93	1,000	0,289	0,93	0,733	0,289	0,99	0,714	0,511
0,94	1,000	0,346	0,94	0,733	0,346	1,01	0,714	0,568
0,95	1,000	0,357	0,95	0,800	0,357	1,02	0,714	0,571
0,96	1,000	0,429	0,96	0,800	0,429	1,03	0,857	0,654
0,97	1,000	0,436	0,97	0,867	0,436	1,04	0,857	0,665
0,98	1,000	0,474	0,98	0,867	0,474	1,05	0,857	0,707
0,99	1,000	0,511	0,99	0,867	0,511	1,06	0,857	0,741
1,01	1,000	0,568	1,01	0,867	0,568	1,07	0,857	0,752
1,02	1,000	0,571	1,02	0,867	0,571	1,08	0,857	0,801
1,03	1,000	0,654	1,03	0,933	0,654	1,09	0,857	0,812
1,04	1,000	0,665	1,04	0,933	0,665	1,10	0,857	0,838
1,05	1,000	0,707	1,05	0,933	0,707	1,11	0,857	0,850
1,06	1,000	0,741	1,06	0,933	0,741	1,12	0,857	0,891
1,07	1,000	0,752	1,07	0,933	0,752	1,13	0,857	0,914
1,08	1,000	0,801	1,08	0,933	0,801	1,14	0,857	0,921
1,09	1,000	0,812	1,09	0,933	0,812	1,15	0,857	0,925
1,10	1,000	0,838	1,10	0,933	0,838	1,17	0,857	0,962
1,12	1,000	0,891	1,12	0,933	0,891	1,18	0,857	0,974
1,13	1,000	0,914	1,13	0,933	0,914	1,21	0,857	0,977
1,14	1,000	0,921	1,14	0,933	0,921	1,24	0,857	0,981
1,15	1,000	0,925	1,15	0,933	0,925	1,27	0,857	0,985
1,18	1,000	0,974	1,18	0,933	0,974	1,30	0,857	0,989
1,21	1,000	0,977	1,21	0,933	0,977	1,31	1,000	0,992
1,27	1,000	0,985	1,27	0,933	0,985	1,34	1,000	0,996
1,30	1,000	0,989	1,30	0,933	0,989	2,38	1,000	1,000
1,34	1,000	0,996	1,34	1,000	0,996			
2,38	1,000	1,000	2,38	1,000	1,000			

TABELA 41

Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 20 a 24 semanas, com sensibilidade e 1- especificidade para cada ponto de corte

T21			Todos os aneuploides			Aneuploides, exceto T21		
Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.
-0,46	0,000	0,000	-0,46	0,000	0,000	-0,46	0,000	0,000
0,57	0,100	0,002	0,55	0,000	0,002	0,56	0,000	0,002
0,59	0,200	0,002	0,57	0,050	0,002	0,59	0,100	0,002
0,62	0,200	0,006	0,57	0,100	0,002	0,62	0,100	0,006
0,64	0,200	0,008	0,59	0,150	0,002	0,65	0,100	0,008
0,65	0,300	0,008	0,62	0,150	0,006	0,68	0,200	0,009
0,67	0,400	0,008	0,64	0,150	0,008	0,70	0,200	0,011
0,68	0,500	0,008	0,65	0,200	0,008	0,70	0,300	0,011
0,70	0,600	0,011	0,67	0,250	0,008	0,72	0,300	0,014
0,70	0,700	0,011	0,68	0,300	0,008	0,73	0,400	0,015
0,72	0,700	0,014	0,68	0,350	0,009	0,75	0,400	0,020
0,74	0,700	0,017	0,70	0,400	0,011	0,75	0,500	0,023
0,75	0,700	0,020	0,70	0,500	0,011	0,76	0,600	0,025
0,76	0,700	0,025	0,73	0,550	0,015	0,77	0,600	0,031
0,78	0,700	0,042	0,74	0,550	0,017	0,79	0,600	0,043
0,79	0,700	0,043	0,75	0,550	0,020	0,79	0,700	0,045
0,80	0,700	0,046	0,75	0,600	0,023	0,80	0,700	0,046
0,82	0,700	0,063	0,76	0,650	0,025	0,82	0,700	0,063
0,84	0,700	0,080	0,78	0,650	0,042	0,82	0,800	0,068
0,85	0,700	0,091	0,79	0,700	0,045	0,84	0,800	0,080
0,86	0,800	0,099	0,80	0,700	0,046	0,85	0,800	0,091
0,88	0,800	0,119	0,82	0,700	0,063	0,86	0,800	0,099
0,88	0,900	0,140	0,82	0,750	0,068	0,88	0,800	0,119
0,90	0,900	0,177	0,84	0,750	0,080	0,89	0,800	0,147
0,90	1,000	0,185	0,85	0,750	0,091	0,90	0,800	0,177
0,92	1,000	0,231	0,86	0,800	0,099	0,91	0,800	0,201
0,94	1,000	0,278	0,88	0,800	0,119	0,92	0,900	0,231
0,95	1,000	0,318	0,88	0,850	0,140	0,94	0,900	0,278
0,97	1,000	0,358	0,90	0,850	0,177	0,95	0,900	0,318
0,98	1,000	0,431	0,90	0,900	0,185	0,96	0,900	0,350
1,01	1,000	0,545	0,92	0,950	0,231	0,98	0,900	0,431
1,02	1,000	0,554	0,94	0,950	0,278	0,99	0,900	0,485
1,03	1,000	0,593	0,95	0,950	0,318	1,01	0,900	0,545
1,04	1,000	0,640	0,96	0,950	0,350	1,02	0,900	0,554
1,05	1,000	0,657	0,98	0,950	0,431	1,03	0,900	0,593
1,06	1,000	0,702	0,99	0,950	0,485	1,04	0,900	0,640
1,07	1,000	0,742	1,01	0,950	0,545	1,05	0,900	0,657
1,08	1,000	0,756	1,02	0,950	0,554	1,05	1,000	0,677
1,10	1,000	0,812	1,04	0,950	0,640	1,06	1,000	0,702
1,11	1,000	0,832	1,05	0,950	0,657	1,08	1,000	0,756
1,13	1,000	0,877	1,05	1,000	0,677	1,09	1,000	0,785
1,14	1,000	0,897	1,07	1,000	0,742	1,10	1,000	0,812
1,15	1,000	0,914	1,08	1,000	0,756	1,12	1,000	0,856
1,16	1,000	0,926	1,10	1,000	0,812	1,13	1,000	0,877
1,18	1,000	0,944	1,12	1,000	0,856	1,15	1,000	0,914
1,19	1,000	0,955	1,13	1,000	0,877	1,16	1,000	0,926
1,20	1,000	0,960	1,15	1,000	0,914	1,20	1,000	0,960
1,21	1,000	0,963	1,18	1,000	0,944	1,21	1,000	0,963
1,22	1,000	0,975	1,20	1,000	0,960	1,22	1,000	0,975
1,23	1,000	0,978	1,22	1,000	0,975	1,23	1,000	0,978
1,25	1,000	0,981	1,25	1,000	0,981	1,25	1,000	0,981
1,26	1,000	0,985	1,26	1,000	0,985	1,26	1,000	0,985
1,27	1,000	0,988	1,27	1,000	0,988	1,27	1,000	0,988
1,29	1,000	0,989	1,29	1,000	0,989	1,29	1,000	0,989
1,30	1,000	0,994	1,30	1,000	0,994	1,30	1,000	0,994
1,33	1,000	0,995	1,33	1,000	0,995	1,33	1,000	0,995
1,39	1,000	0,998	1,36	1,000	0,997	1,36	1,000	0,997
2,41	1,000	1,000	1,39	1,000	0,998	1,39	1,000	0,998
			2,41	1,000	1,000	2,41	1,000	1,000

TABELA 42

Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 25 a 29 semanas, com sensibilidade e 1- especificidade para cada ponto de corte

T21			Todos os aneuploides			Aneuploides, exceto T21		
Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.
-0,55	0,000	0,000	-0,55	0,000	0,000	-0,40	0,000	0,000
0,48	0,167	0,000	0,48	0,100	0,000	0,62	0,000	0,005
0,56	0,333	0,000	0,56	0,200	0,000	0,63	0,000	0,010
0,62	0,333	0,005	0,62	0,200	0,005	0,64	0,000	0,015
0,63	0,333	0,010	0,63	0,200	0,010	0,65	0,000	0,020
0,64	0,333	0,015	0,64	0,200	0,015	0,68	0,000	0,025
0,64	0,500	0,015	0,64	0,300	0,015	0,71	0,000	0,030
0,65	0,667	0,020	0,65	0,400	0,020	0,72	0,500	0,030
0,68	0,667	0,025	0,68	0,400	0,025	0,73	0,500	0,040
0,71	0,833	0,025	0,70	0,400	0,025	0,75	0,500	0,045
0,72	0,833	0,035	0,71	0,500	0,025	0,77	0,500	0,051
0,73	0,833	0,040	0,72	0,700	0,030	0,78	0,500	0,056
0,75	0,833	0,045	0,73	0,700	0,040	0,79	0,500	0,061
0,77	0,833	0,051	0,75	0,700	0,045	0,80	0,500	0,066
0,78	0,833	0,056	0,77	0,700	0,051	0,81	0,500	0,066
0,79	0,833	0,061	0,78	0,700	0,056	0,82	0,500	0,096
0,80	0,833	0,066	0,79	0,700	0,061	0,83	0,500	0,111
0,81	0,833	0,086	0,80	0,700	0,066	0,84	0,500	0,116
0,82	0,833	0,096	0,81	0,700	0,086	0,85	0,500	0,136
0,83	0,833	0,111	0,82	0,700	0,096	0,86	0,500	0,157
0,84	0,833	0,116	0,83	0,700	0,111	0,87	0,500	0,167
0,85	0,833	0,136	0,84	0,700	0,116	0,88	0,500	0,192
0,86	0,833	0,157	0,85	0,700	0,136	0,88	0,750	0,217
0,87	0,833	0,167	0,86	0,700	0,157	0,89	0,750	0,247
0,88	0,833	0,192	0,87	0,700	0,167	0,90	0,750	0,273
0,89	0,833	0,247	0,88	0,700	0,192	0,91	0,750	0,313
0,90	0,833	0,273	0,88	0,800	0,217	0,92	0,750	0,328
0,91	0,833	0,313	0,89	0,800	0,247	0,93	0,750	0,374
0,92	0,833	0,328	0,90	0,800	0,273	0,94	0,750	0,409
0,93	0,833	0,374	0,91	0,800	0,313	0,95	0,750	0,429
0,94	0,833	0,409	0,92	0,800	0,328	0,96	0,750	0,465
0,95	0,833	0,429	0,93	0,800	0,374	0,97	0,750	0,490
0,96	0,833	0,465	0,94	0,800	0,409	0,98	0,750	0,535
0,97	0,833	0,490	0,95	0,800	0,429	0,99	0,750	0,545
0,98	0,833	0,535	0,96	0,800	0,465	1,01	0,750	0,586
0,99	0,833	0,545	0,97	0,800	0,490	1,02	0,750	0,631
1,01	0,833	0,586	0,98	0,800	0,535	1,03	0,750	0,672
1,02	0,833	0,631	0,99	0,800	0,545	1,03	1,000	0,677
1,03	0,833	0,672	1,01	0,800	0,586	1,04	1,000	0,702
1,04	0,833	0,702	1,02	0,800	0,631	1,05	1,000	0,747
1,05	0,833	0,747	1,03	0,800	0,672	1,06	1,000	0,788
1,06	0,833	0,788	1,03	0,900	0,677	1,07	1,000	0,813
1,07	0,833	0,813	1,04	0,900	0,702	1,08	1,000	0,854
1,08	0,833	0,854	1,05	0,900	0,747	1,09	1,000	0,864
1,09	1,000	0,864	1,06	0,900	0,788	1,10	1,000	0,884
1,10	1,000	0,884	1,07	0,900	0,813	1,11	1,000	0,914
1,11	1,000	0,914	1,08	0,900	0,854	1,12	1,000	0,919
1,12	1,000	0,919	1,09	1,000	0,864	1,13	1,000	0,924
1,13	1,000	0,924	1,10	1,000	0,884	1,14	1,000	0,934
1,14	1,000	0,934	1,11	1,000	0,914	1,15	1,000	0,949
1,15	1,000	0,949	1,12	1,000	0,919	1,17	1,000	0,960
1,17	1,000	0,960	1,14	1,000	0,934	1,18	1,000	0,965
1,18	1,000	0,965	1,15	1,000	0,949	1,19	1,000	0,970
1,19	1,000	0,970	1,17	1,000	0,960	1,20	1,000	0,975
1,20	1,000	0,975	1,18	1,000	0,965	1,21	1,000	0,980
1,21	1,000	0,980	1,20	1,000	0,975	1,23	1,000	0,995
1,23	1,000	0,995	1,21	1,000	0,980	2,25	1,000	1,000
2,25	1,000	1,000	1,23	1,000	0,995			
			2,25	1,000	1,000			

TABELA 43

Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 30 a 34 semanas, com sensibilidade e 1- especificidade para cada ponto de corte

T21			Todos os aneuploides			Aneuploides, exceto T21		
Ponto corte	Sens.	1-Esp.	Ponto corte	Sens.	1-Esp.	Ponto corte	Sens.	1-Esp.
-0,49	0,000	0,000	-0,49	0,000	0,000	-0,47	0,000	0,000
0,51	0,200	0,000	0,51	0,091	0,000	0,53	0,000	0,004
0,52	0,400	0,000	0,52	0,182	0,000	0,55	0,167	0,004
0,53	0,400	0,004	0,53	0,182	0,004	0,61	0,167	0,008
0,55	0,600	0,004	0,53	0,273	0,004	0,66	0,167	0,013
0,59	0,600	0,008	0,55	0,364	0,004	0,69	0,167	0,017
0,63	0,800	0,008	0,59	0,364	0,008	0,71	0,167	0,021
0,66	0,800	0,013	0,63	0,455	0,008	0,74	0,167	0,025
0,69	0,800	0,017	0,66	0,455	0,013	0,75	0,167	0,042
0,71	0,800	0,021	0,70	0,455	0,021	0,76	0,167	0,046
0,74	0,800	0,025	0,74	0,455	0,025	0,77	0,167	0,050
0,75	0,800	0,042	0,75	0,455	0,042	0,79	0,167	0,054
0,76	0,800	0,046	0,76	0,455	0,046	0,79	0,333	0,059
0,77	0,800	0,050	0,77	0,455	0,050	0,80	0,333	0,067
0,79	0,800	0,054	0,79	0,455	0,054	0,80	0,500	0,067
0,80	0,800	0,067	0,79	0,545	0,059	0,81	0,500	0,079
0,81	0,800	0,079	0,80	0,545	0,067	0,82	0,500	0,088
0,82	0,800	0,088	0,80	0,636	0,067	0,83	0,500	0,100
0,83	0,800	0,100	0,82	0,636	0,088	0,84	0,500	0,109
0,84	0,800	0,109	0,83	0,636	0,100	0,85	0,500	0,117
0,85	0,800	0,117	0,84	0,636	0,109	0,86	0,500	0,130
0,86	0,800	0,130	0,85	0,636	0,117	0,87	0,500	0,142
0,87	0,800	0,142	0,86	0,636	0,130	0,87	0,667	0,146
0,88	0,800	0,159	0,87	0,636	0,142	0,88	0,667	0,159
0,89	0,800	0,180	0,87	0,727	0,146	0,89	0,667	0,180
0,90	0,800	0,192	0,88	0,727	0,159	0,90	0,667	0,192
0,91	0,800	0,226	0,89	0,727	0,180	0,91	0,667	0,226
0,92	0,800	0,264	0,90	0,727	0,192	0,92	0,667	0,264
0,93	0,800	0,280	0,92	0,727	0,264	0,93	0,667	0,280
0,94	0,800	0,314	0,93	0,727	0,280	0,93	0,833	0,301
0,94	1,000	0,339	0,93	0,818	0,301	0,94	0,833	0,314
0,95	1,000	0,343	0,94	0,818	0,314	0,95	0,833	0,343
0,95	1,000	0,377	0,94	0,909	0,339	0,96	0,833	0,410
0,96	1,000	0,410	0,95	0,909	0,343	0,97	0,833	0,477
0,97	1,000	0,477	0,97	0,909	0,477	0,98	0,833	0,502
0,98	1,000	0,502	0,98	0,909	0,502	0,99	0,833	0,540
0,99	1,000	0,540	0,99	0,909	0,540	1,00	0,833	0,573
0,99	1,000	0,561	1,00	0,909	0,573	1,01	0,833	0,628
1,00	1,000	0,573	1,01	0,909	0,628	1,02	0,833	0,665
1,01	1,000	0,628	1,02	0,909	0,665	1,02	1,000	0,682
1,02	1,000	0,665	1,02	1,000	0,682	1,03	1,000	0,703
1,03	1,000	0,703	1,03	1,000	0,703	1,04	1,000	0,745
1,04	1,000	0,745	1,04	1,000	0,745	1,05	1,000	0,774
1,05	1,000	0,774	1,05	1,000	0,774	1,06	1,000	0,787
1,06	1,000	0,787	1,06	1,000	0,787	1,07	1,000	0,820
1,07	1,000	0,820	1,07	1,000	0,820	1,08	1,000	0,845
1,08	1,000	0,845	1,08	1,000	0,845	1,09	1,000	0,854
1,09	1,000	0,854	1,09	1,000	0,854	1,10	1,000	0,879
1,10	1,000	0,879	1,10	1,000	0,879	1,11	1,000	0,887
1,11	1,000	0,887	1,11	1,000	0,887	1,12	1,000	0,904
1,12	1,000	0,904	1,12	1,000	0,904	1,13	1,000	0,921
1,13	1,000	0,921	1,13	1,000	0,921	1,14	1,000	0,937
1,14	1,000	0,937	1,14	1,000	0,937	1,15	1,000	0,954
1,15	1,000	0,954	1,15	1,000	0,954	1,16	1,000	0,962
1,18	1,000	0,971	1,16	1,000	0,962	1,18	1,000	0,971
1,20	1,000	0,979	1,20	1,000	0,979	1,20	1,000	0,979
1,22	1,000	0,992	1,22	1,000	0,992	1,22	1,000	0,992
1,24	1,000	0,996	1,24	1,000	0,996	1,24	1,000	0,996
2,25	1,000	1,000	2,25	1,000	1,000	2,25	1,000	1,000

TABELA 44

Resultados das curvas ROC comparando fetos euploides com aneuploides de 35 a 39 semanas, com sensibilidade e 1- especificidade para cada ponto de corte

T21			Todos os aneuploides			Aneuploides, exceto T21		
Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.	Ponto corte	Sens.	1- Esp.
-0,54	0,000	0,000	-0,54	0,000	0,000	-0,33	0,000	0,000
0,57	1,000	0,000	0,57	0,500	0,000	0,69	0,000	0,011
0,69	1,000	0,011	0,69	0,500	0,011	0,75	0,000	0,022
0,75	1,000	0,022	0,70	0,500	0,022	0,80	0,000	0,033
0,80	1,000	0,033	0,75	0,500	0,022	0,81	0,000	0,043
0,81	1,000	0,043	0,80	0,500	0,033	0,82	0,000	0,054
0,82	1,000	0,054	0,81	0,500	0,043	0,83	0,000	0,065
0,83	1,000	0,065	0,82	0,500	0,054	0,84	0,000	0,076
0,84	1,000	0,076	0,83	0,500	0,065	0,87	0,000	0,098
0,87	1,000	0,098	0,84	0,500	0,076	0,88	0,000	0,120
0,88	1,000	0,120	0,87	0,500	0,098	0,89	0,000	0,141
0,88	1,000	0,130	0,88	0,500	0,120	0,90	0,000	0,163
0,89	1,000	0,141	0,89	0,500	0,141	0,91	0,000	0,174
0,90	1,000	0,163	0,90	0,500	0,163	0,92	0,000	0,196
0,91	1,000	0,174	0,91	0,500	0,174	0,93	0,000	0,217
0,92	1,000	0,196	0,92	0,500	0,196	0,94	0,000	0,293
0,93	1,000	0,217	0,93	0,500	0,217	0,95	0,000	0,315
0,93	1,000	0,228	0,93	0,500	0,228	0,95	1,000	0,326
0,94	1,000	0,293	0,94	0,500	0,293	0,96	1,000	0,370
0,94	1,000	0,304	0,95	0,500	0,315	0,97	1,000	0,413
0,95	1,000	0,315	0,95	1,000	0,326	0,98	1,000	0,457
0,96	1,000	0,370	0,96	1,000	0,370	0,99	1,000	0,511
0,96	1,000	0,391	0,97	1,000	0,413	1,00	1,000	0,554
0,96	1,000	0,402	0,98	1,000	0,457	1,01	1,000	0,609
0,97	1,000	0,413	0,99	1,000	0,511	1,02	1,000	0,620
0,98	1,000	0,457	1,00	1,000	0,554	1,03	1,000	0,663
0,99	1,000	0,511	1,01	1,000	0,609	1,04	1,000	0,717
1,00	1,000	0,554	1,02	1,000	0,620	1,05	1,000	0,739
1,01	1,000	0,609	1,03	1,000	0,663	1,06	1,000	0,772
1,02	1,000	0,620	1,04	1,000	0,717	1,07	1,000	0,793
1,03	1,000	0,663	1,05	1,000	0,739	1,08	1,000	0,837
1,04	1,000	0,717	1,06	1,000	0,772	1,09	1,000	0,848
1,05	1,000	0,739	1,07	1,000	0,793	1,10	1,000	0,891
1,06	1,000	0,772	1,08	1,000	0,837	1,11	1,000	0,902
1,07	1,000	0,793	1,09	1,000	0,848	1,13	1,000	0,924
1,08	1,000	0,837	1,10	1,000	0,891	1,14	1,000	0,935
1,09	1,000	0,848	1,11	1,000	0,902	1,15	1,000	0,957
1,10	1,000	0,891	1,13	1,000	0,924	1,17	1,000	0,967
1,11	1,000	0,902	1,14	1,000	0,935	1,19	1,000	0,978
1,13	1,000	0,924	1,15	1,000	0,957	1,24	1,000	0,989
1,14	1,000	0,935	1,17	1,000	0,967	2,28	1,000	1,000
1,15	1,000	0,957	1,19	1,000	0,978			
1,17	1,000	0,967	1,24	1,000	0,989			
1,19	1,000	0,978	2,28	1,000	1,000			
1,24	1,000	0,989						
2,28	1,000	1,000						

ANEXO B

UFMG


Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 0317/04

Interessado: Prof. Dr. Mário Jorge Barreto Veigas Castro
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina/UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, *ad referendum*, no dia 18 de setembro de de 2006, o projeto "**Avaliação ultra-sonográfica do osso nasal fetal: validação de curva de normalidade**" como adendo ao projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação ultra-sonográfica do osso nasal fetal: construção de curva de normalidade**".


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG