

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

**ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE 2° E 3° TRIMESTRES
OBSERVADAS EM 143 FETOS SUBMETIDOS AO ESTUDO
CROMOSSÔMICO E ACOMPANHADOS NO CENTRO DE MEDICINA
FETAL/ UFMG**

**Belo Horizonte
2003**

RENATO JANONE DOMONT

**ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE 2º E 3º TRIMESTRES
OBSERVADAS EM 143 FETOS SUBMETIDOS AO ESTUDO
CROMOSSÔMICO E ACOMPANHADOS NO CENTRO DE MEDICINA
FETAL/ UFMG**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina.

Área de concentração: Ginecologia/ Obstetrícia
Orientador: Prof. Dr. Mário Jorge B. Viegas
Castro

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Arruda
Lana

**Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2003**

Domont, Renato Janone
D673a Alterações ultrasonográficas de segundo e terceiro trimestres observadas em 143 fetos submetidos ao estudo cromossômico e acompanhados no Centro de Medicina Fetal/UFMG /Renato Janone Domont.
Belo Horizonte, 2003.
103p.
Dissertação.(Mestrado).Ginecologia e Obstetria.Faculdade de Medicina da UFMG.
1.Ultrasonografia pré-natal 2.Aberrações cromossômicas
3.Análise citogenética 4.Doenças fetais/diagnóstico 5.Cuidado pré-natal I.Título

NLM: WQ 209
CDU: 618.33-073



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 7009
Belo Horizonte – MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9939



DECLARAÇÃO

A comissão examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Mário Jorge Barreto Viegas Castro, Ana Maria Arruda Lana e Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE 2º E 3º TRIMESTRES OBSERVADAS EM 143 FETOS SUBMETIDOS AO ESTUDO CROMOSSÔMICO E ACOMPANHADOS NO CENTRO DE MEDICINA FETAL/UFMG,”**, apresentada pelo mestrando **RENATO JANONE DOMONT** para obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 12 de dezembro de 2003.

Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro
orientador

Profa. Ana Maria Arruda Lana
co-orientadora

Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9939



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de RENATO JANONE DOMONT, nº de registro 2002211463. Às oito e trinta horas do dia doze de dezembro de dois mil e três, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE 2º E 3º TRIMESTRES OBSERVADAS EM 143 FETOS SUBMETIDOS AO ESTUDO CROMOSSÔMICO E ACOMPANHADOS NO CENTRO DE MEDICINA FETAL/UFMG,"** requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

| | | |
|--|-------------------|------------------------|
| Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro/Orientador | Instituição: UFMG | Indicação: <u>APTO</u> |
| Profa. Ana Maria Arruda Lana/co-orientadora | Instituição: UFMG | Indicação: <u>APTO</u> |
| Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar | Instituição: UFMG | Indicação: <u>APTO</u> |

Pelas indicações, o candidato foi considerado APTO.
O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 12 de dezembro de 2003.

22.12.03/1463/19 Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro /orientador Mário Jorge (1799)

337-067-007-00 Profa. Ana Maria Arruda Lana/co-orientadora Ana Maria Arruda Lana (1799)

438-020-000-00 Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar (1799)

Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro (Coordenador) Mário Jorge

Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina
Área de Concentração em Ginecologia e Obstetrícia

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

COPIANTE - ANA PAULA BOIA MIRANDA 091 74522-0216-11
ATA FORMADA em dezembro de 2003

Aluísio
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

DEDICATÓRIA

Meu pai, Renato, pela sensibilidade,
honestidade e respeito que sempre teve
com todos à sua volta.

Minha mãe, Bia, por não caber tanta
luz e felicidade numa só pessoa.

Stê, minha esposa, amiga e confidente
a quem eu amo muito.

Cris, Ana, Phil, Rafa, Bê, Vítor,
Paulinha, Bru; crescemos e
aprendemos juntos e unidos

AGRADECIMENTOS

Aos amigos e mestres do Hospital Felício Rocho, que tanto contribuíram para minha formação profissional e humana.

Aos grandes mestres da medicina fetal do Hospital das Clínicas. Professores Antônio Carlos Cabral, Carlos Senra, André Roquette, Alamanda Kfourri, César Rezende, Regina Aguiar. Ensinaram-me a ver a complexidade da especialidade e a lidar com essa complexidade de forma humana e coerente.

Mário Jorge Viegas, orientador e amigo paciente que tanto contribuiu para a realização deste trabalho.

Henrique Vítor Leite, professor e amigo que sempre incentivou e auxiliou meu crescimento profissional.

Zilma Vitral, professora e amiga que prestou grande ajuda na elaboração deste estudo.

Renata Duailib, psicóloga e grande amiga, começamos juntos a descoberta da medicina fetal.

Alim, Guilherme, Isabela, Ana Paula, Taveira, Eura, Paulo, Raquel, Schneider, Janaína, amigos e parceiros na profissão.

Ana Maria Lana, Cíntia, Rair e Fred, amigos indiscutíveis da anatomia patológica.

Rogério, Denise, Ana Maria e todos os amigos da maternidade.

Júlio César Couto e Marcos Murilo, pela ajuda na concretização desta tese.

Resumo

Objetivo: Descrever os achados ultrassonográficos observados em 143 fetos, associando-os às principais anomalias cromossômicas e verificar se existe uma alteração ultrassonográfica típica que se associe a uma cromossomopatia em particular.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo de 143 fetos portadores de malformações diagnosticadas ao exame ultrassonográfico, entre janeiro de 1997 e junho de 2003. Em todos os casos foi realizado cariótipo fetal, cujo material foi obtido por procedimento invasivo.

Resultados: A cordocentese foi o procedimento invasivo mais realizado com 103 punções. Dos 143 casos acompanhados 66 (46,1%) possuíam doença cromossômica. A trissomia do 18, com 22 casos (33,3%) seguida da trissomia do 21, com 15 casos (22,7%), foram os defeitos cromossômicos mais freqüentes. 45% dos fetos com duas ou mais alterações ultrassonográficas eram portadores de anomalia cromossômica, 78% dos fetos possuíam cromossomopatias quando observamos sete ou mais defeitos morfológicos ao ultrassom.

As anomalias cardíacas (principalmente os defeitos de septo ventricular) foram as mais encontradas nos feto com trissomia do 21 (46,7%). Na trissomia do 18 o polihidrânio (72,7%) e o crescimento intra-uterino restrito (63,3%) foram as alterações ultrassonográficas observadas. O lábio leporino (88,9%) e o crescimento intra-uterino restrito(55%) foram mais freqüentes nos fetos com trissomia do 13.

Conclusões: O risco de doenças cromossômicas aumenta de acordo com o aumento no número de alterações vistas no exame ultrassonográfico. Apesar das principais

anomalias cromossômicas apresentarem alterações morfológicas detectáveis ao exame de ultra-som não identificamos nenhum achado ultrassonográfico específico que identifique com segurança um tipo particular de cromossomopatia.

Palavras chaves: ultrassonografia, cromossomopatias, malformações fetais

Abstract

Purpose: To describe the ultrasonographic findings observed in 143 fetuses, associating them with the main chromosomal anomalies and verifying if there is a typical ultrasonographic alteration that could be related to a particular chromosomopathy.

Method: A retrospective and descriptive study was carried out including 143 fetuses with ultrasonographic abnormalities followed up from January 1997 to June 2003. Charyotyping was made in all cases. The material used was obtained by invasive techniques.

Results: The cordocentesis was the most common invasive technique performed with 103 punctures. Of the followed 143 fetuses, 66 (46,1%) had chromosomal disease. The most common chromosomal anomaly in our experience was trisomy 18, with 22 cases (33,3%) followed by trisomy 21, with 15 cases (22,7%). 45% of the fetuses with two or more ultrasonographic abnormalities had a chromosomal anomaly. 78% had cromosomopatias when seven or more structural defects were observed by ultrasound. The cardiac anomalies (especially ventricular septal defects) were the most frequent finding in fetuses with trisomy 21 (46,7%). At the trisomy 18 the polyhydramnios (72,7%) and intrauterine growth restriction (63,3%) were the most frequent ultrasonographic finding. The cleft lip (88,9%) and the intrauterine growth restriction (55%) were more frequent in fetuses with trisomy 13.

Conclusions: The risk of chromosomal diseases increases according to the growth in the number of abnormalities seen by ultrasound examinations.

Although the main chromosomal anomalies showed structural defects at the ultrasound examinations, no specific ultrasound finding could be safely related to a particular kind of chromosomopathy.

KEY WORDS: Ultrasonography, Chromosomopaties, fetal malformations

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 14 |
| LISTA DE TABELAS | 15 |
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 Histórico | 17 |
| 1.2 A ultrassonografia e a dismorfologia fetal | 20 |
| 2. AS CROMOSSOMOPATIAS | 22 |
| 2.1 Trissomia do cromossoma 21 | 25 |
| 2.2 Trissomia do cromossoma 13 | 26 |
| 2.3 Trissomia do cromossoma 18 | 28 |
| 2.4 Triploidia | 29 |
| 2.5 Monossomia do X | 31 |
| 3. ACHADOS ECOGRÁFICOS DAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS | 33 |
| 3.1 Holoprosencefalia | 34 |
| 3.2 Ventriculomegalia cerebral | 36 |
| 3.3 Cisto de plexo coróide | 37 |
| 3.4 Onfalocele | 38 |
| 3.5 Sinal da dupla bolha | 40 |
| 3.6 Ausência de bolha gástrica | 41 |
| 3.7 Ascite fetal | 41 |
| 3.8 Anomalias esqueléticas | 42 |
| 3.8.1 Encurtamento de fêmur e úmero | 43 |
| 3.8.2 Pé torto congênito | 44 |
| 3.9 Anomalias do trato urinário | 45 |
| 3.10 Crescimento intrauterino restrito | 46 |
| 3.11 Defeitos de face | 47 |
| 3.11.1 Lábio leporino | 47 |
| 3.11.2 Micrognatia | 48 |
| 3.11.3 Hipotelorismo | 49 |
| 3.12 Higroma cístico | 49 |
| 3.13 Edema Nucal | 50 |
| 3.14 Defeitos cardiovasculares | 51 |
| 3.15 Hérnia diafragmática | 53 |
| 3.16 Alterações no líquido amniótico | 54 |
| 3.17 Marcadores menores | 56 |
| 4. OBJETIVOS | 58 |
| 5. PACIENTES E MÉTODOS | 59 |
| 5.1 Estudo | 59 |
| 5.2 Pacientes | 59 |
| 5.3 Métodos | 59 |

| | |
|-------------------------------------|-----|
| 6. RESULTADOS | 64 |
| 7. DISCUSSÃO | 78 |
| 8. CONCLUSÕES | 93 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 94 |
| 10. ANEXOS | 101 |
| 10.1 Anexo I | 105 |
| 10.2 Anexo II | 106 |
| 10.3 Anexo III | 107 |
| 10.4 Anexo IV | 108 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AV: Átrio ventricular

CEMEFE: Centro de medicina fetal

CIA: Comunicação inter-atrial

CIV: Comunicação inter-ventricular

CIUR: Crescimento intra-uterino restrito

HC: Hospital das Clínicas

hCG: Gonadotrofina coriônica humana

ILA: Índice de líquido amniótico

FISH: Hibridização fluorescente in situ

P5: Percentil 5

P95: Percentil 95

PCR: Polimerase chain reaction

Sd. de Turner: Síndrome de Turner

SNC: Sistema Nervoso Central

VD: Ventrículo Direito

VE: Ventrículo Esquerdo

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

USG: Ultrassonografia

LISTA DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICO

| | |
|-----------------|----|
| TABELA 1 | 24 |
| TABELA 2 | 25 |
| TABELA 3 | 27 |
| TABELA 4 | 29 |
| TABELA 5 | 31 |
| TABELA 6 | 32 |
| TABELA 7 | 65 |
| TABELA 8 | 66 |
| TABELA 9 | 69 |
| TABELA 10 | 72 |
| TABELA 11 | 74 |
| TABELA 12 | 77 |
| QUADRO 1 | 57 |
| QUADRO 2 | 62 |
| GRÁFICO 1 | 67 |

1 INTRODUÇÃO

As anomalias cromossômicas são doenças graves que com grande frequência apresentam prognóstico desfavorável. De uma forma geral, as cromossomopatias levam a um número importante de alterações ultrassonográficas, como as relacionadas aos anexos (placenta, líquido amniótico, cordão umbilical), ao crescimento fetal (CIUR simétrico, misto ou assimétrico) ou anomalias estruturais (onfalocele, fenda labial, cardiopatias, etc). Dentre as mais frequentes estão as trissomias do cromossoma 13, 18 e 21; a monossomia X (Sd. de Turner) e as triploidias .

Um diagnóstico correto pode propiciar uma orientação obstétrica adequada evitando procedimentos intempestivos, a realização de cesareanas que não apresentem benefícios para o concepto assim como uma adequada assistência neonatal.

O aspecto psicológico dos pais na assistência pré-natal é outra questão vital quando se trata de uma gestação de um feto com cromossomopatia. As malformações variadas e o prognóstico comumente sombrio geram uma potencialização dos medos e ansiedades, segundo MALDONADO (2002).

Os problemas do dia-a-dia são amplificados pelo choque e pela expectativa do que realmente está por vir. Muitas vezes o obstetra esgota as possibilidades diagnósticas, e não consegue responder às muitas dúvidas do casal com relação ao prognóstico fetal.

DUAILIB et al. (2003), acompanhando o ambulatório de medicina fetal do Hospital das Clínicas de Belo Horizonte (CEMEFE), ressalta que não se trata de desculpabilizar os pais, mas sim, desangustiar e fazer perceber qual a sua parte na história.

A história familiar de translocações balanceadas, idade materna acima dos 35 anos, filho anterior com aneuploidia (síndrome de Down ou outras anomalias), natimortos sem causa aparente, filhos anteriores com malformações múltiplas, doenças ligadas ao X, doenças metabólicas e genéticas e rastreamento sérico anormal, são fatores de risco para aneuploidias e devem ser consideradas para o aconselhamento adequado do casal.

1.1 Histórico

O diagnóstico das anomalias cromossômicas durante o período pré-natal teve o seu ponto de partida nas descobertas dos pesquisadores Tijo e Levan, na década de 60, com a identificação do número correto de cromossomas em humanos.

JEJUENE et al. (1959) observaram primeiramente ao microscópio, uma célula portadora de um cromossoma de número 21 extranumerário, nos casos de mongolismo, descritos por DOWN em 1866.

Nos anos 60, as principais cromossomopatias foram diagnosticadas pelo cariótipo e seus aspectos fenotípicos descritos. Assim, PATAU et al. (1960) descrevem a associação entre as múltiplas anomalias congênicas em portadores da trissomia do cromossoma 13.

No mesmo ano, EDWARDS et al. (1960) associaram o cromossoma 18 extra numérico a outros padrões de malformações congênicas.

Enquanto a genética dava o seu grande salto no diagnóstico e entendimento de muitas síndromes e malformações, o professor escocês Ian Donald demonstrava, usando um sonar de submarino modificado, ser possível criar imagens do feto intra-útero, dando início a uma busca cada vez maior para o entendimento da fisiologia e comportamento fetal.

Da descoberta do sonar, até os avanços da ultrassonografia tridimensional, já se passaram 40 anos de crescentes descobertas na fisiologia, diagnóstico e tratamento do feto. As questões fundamentais como a estimativa da idade gestacional, o cálculo preciso do número de fetos, as condições de vitalidade fetal e as estimativas de peso, que norteavam os primórdios da ultrassonografia, foram sendo somadas aos marcadores de anomalias estruturais e funcionais, às técnicas de procedimentos invasivos, diagnósticos ou terapêuticos e às cirurgias fetais.

Os procedimentos invasivos utilizados atualmente, tiveram o seu início há muito mais tempo do que se imagina. Há mais de 100 anos a punção para esvaziamento e alívio materno nos casos de polihidrâmio já eram realizados. A seguir vieram as induções de parto pela infusão de soluções hipertônicas intra uterinas, nos casos de feto morto.

Em 1956 Fuchs e Riis iniciaram, de modo concreto, o estudo genético fetal, identificando o corpúsculo de Barr para a determinação do sexo fetal em células do líquido amniótico.

Os pesquisadores Jacobson e Barter, na década de 70, diagnosticaram um feto com a trissomia do cromossoma 21, analisando células do líquido amniótico.

Para a obtenção de sangue fetal, HOBBS et al. (1974), fizeram o primeiro diagnóstico pré-natal coletando sangue fetal por fetoscopia transabdominal. Com os novos aparelhos de ultrassom que possibilitaram imagens com melhor definição, DAFFOS et al. (1983), publicaram seus trabalhos que servem de base para as condutas atuais, realizando a punção do cordão umbilical (cordocentese) em 66 casos. A cordocentese então, ganhou notoriedade, pois possibilitava o diagnóstico e a terapêutica do feto, com um risco relativamente baixo.

Após a primeira tentativa de se obter células fetais da vilosidade coriônica por meio da histeroscopia em 1968, vários autores publicaram trabalhos que não foram nada animadores, uma vez que havia uma baixa taxa de detecção, um alto nível de contaminação pelo sangue materno e vários casos de traumatismo fetal (HAHNEMANN & MOHR, 1968). Mas, a partir de 1975, com uso da cânula de aspiração e principalmente em 1980, com a realização do procedimento guiado pelo transdutor ultrassonográfico, a biópsia de vilo corial foi, com a evolução das técnicas de cultivo e dos aparelhos ecográficos, sendo muito utilizada para o diagnóstico precoce das alterações de cariótipo fetal.

A obtenção de células fetais pode, ainda ser obtida através do cultivo de linfócitos em secreções como no derrame pleural, ascite e higroma cístico. Com o desenvolvimento das técnicas de hibridização fluorescente in situ (FISH) e da PCR, os estudos se

direcionam para o diagnóstico genético por meio da coleta de células fetais no muco cervical e no sangue materno.

1.2 A ultrassonografia e a dismorfologia fetal

Com a evolução dos aparelhos, a ampliação das indicações e o grande número de profissionais treinados, o exame ultrassonográfico se tornou cada vez mais acessível para a população e passou, a partir da década de 80, a fazer parte das rotinas de pré-natal, abrangendo grande parte da população.

Os pesquisadores Li e Levi publicaram seus trabalhos na década de 90 e concluíram, de modo semelhante, que o exame possui uma alta especificidade (99%) com uma sensibilidade baixa (34%) para o diagnóstico de malformações, quando o exame passa a ser rotina de rastreio em populações de risco habitual.

SKUPSKI et al. (1996), avaliaram a rotina ultrassonográfica realizada em 854 gestações de baixo risco, levando em conta os marcadores maiores e menores, e encontraram uma baixa sensibilidade para marcadores menores (8,7%), porém para marcadores maiores a sensibilidade foi de 75 % e a especificidade de 100%.

São descritos vários marcadores ultrassonográficos para as aneuploidias. Os mais utilizados são a translucência nucal no primestrem trimestre, a prega cutânea occipital nos fetos entre 16 e 20 semanas de gestação, a discrepância na medida dos ossos longos, as cardiopatias, as onfalocelos, entre outras. As cromossomopatias estão frequentemente

associadas a anomalias estruturais do feto e algumas destas alterações são bem típicas de certas doenças cromossômicas. Este fato é importante por possibilitar a orientação do clínico em relação à necessidade de um procedimento invasivo com o intuito de se realizar o cariótipo fetal. Além disso, também auxilia a direcionar o exame e a conduta de forma mais segura utilizando-se os marcadores quando estiver diante de um feto polimalformado.

2 AS CROMOSSOMOPATIAS

Os erros cromossômicos apresentam uma incidência global de 1/200 nascidos vivos. HOOK (1981b) afirma que, das perdas gestacionais de 1º trimestre, 50% acontecem devido às aneuploidias e aproximadamente 5% chegam à 28ª semana. PLACHOT (1991), estimou que 1 em cada 13 concepções resulta em um feto com anomalia cromossômica.

HOGGE et al. (2003) analisaram o cariótipo de 489 abortamentos e encontraram uma taxa de 55,8% de anomalias cromossômicas. Para os abortamentos ocorridos abaixo da décima terceira semana a taxa de anomalias cromossômicas elevou-se para 69,1%.

As grandes malformações, o retardo mental ou distúrbios genéticos estão presentes entre 3 a 4% de todos os nascimentos; esta taxa duplica aos 8 anos de vida uma vez que muitos distúrbios genéticos se apresentam tardiamente. Dentre os natimortos e os neomortos, calcula-se que o percentual de defeitos cromossômicos associadas seja de 5,6% e 11,5%, respectivamente (MILUNSKY & ALBERMAN, 1992).

As cromossomopatias são decorrentes, em 70% dos casos, de uma gametogênese imperfeita. A não-disjunção pode ocorrer na fase I ou II da meiose, levando às trissomias puras ou livres, que englobam em torno de 95% das trissomias. O mosaïcismo compreende uma divisão errada a partir da célula ovo. Neste caso encontramos células com número de cromossomas normal e outras trissômicas.

As anomalias estruturais autossômicas compreendem as deleções, as translocações e os rearranjos, e possuem uma incidência geral de aproximadamente 2%. Existem vários modelos de translocações como, por exemplo, as recíprocas (troca de material genético entre cromossomas) e as robertsonianas (envolve o braço longo de cromossomas acrocêntricos).

Os erros de divisão celular que levam às trissomias autossômicas livres, são os que se relacionam diretamente com a idade materna, como vemos na tabela 1.

TABELA 1
Risco de anomalias cromossômicas em nascidos vivos

| Idade materna (anos) | Risco total para cromossomopatias |
|----------------------|-----------------------------------|
| 20 | 1/526 |
| 21 | 1/526 |
| 22 | 1/500 |
| 23 | 1/500 |
| 24 | 1/476 |
| 25 | 1/476 |
| 26 | 1/476 |
| 27 | 1/455 |
| 28 | 1/435 |
| 29 | 1/417 |
| 30 | 1/384 |
| 31 | 1/384 |
| 32 | 1/323 |
| 33 | 1/286 |
| 34 | 1/238 |
| 35 | 1/192 |
| 36 | 1/156 |
| 37 | 1/127 |
| 38 | 1/102 |
| 39 | 1/83 |
| 40 | 1/66 |
| 41 | 1/53 |
| 42 | 1/42 |
| 43 | 1/33 |
| 44 | 1/26 |
| 45 | 1/21 |
| 46 | 1/16 |
| 47 | 1/13 |
| 48 | 1/10 |
| 49 | 1/8 |

Fonte: HOOK, 1981b

2.1 Trissomia do cromossoma 21

A trissomia do cromossomo 21 é, sem dúvida, a mais freqüentemente encontrada e LEPERCQJ et al. (1996) calculam estar em torno de 50% do total de aneuploidias ao nascimento. A sua prevalência estimada encontra-se em 1,21 por 1.000 nascidos vivos (NICOLAIDES et al., 1992b).

Somente após o avanço técnico, na década de 90, pode-se estimar com precisão a prevalência da trissomia do 21 durante o período pré-natal. FERGUSON-SMITH & YATES (1984) e HOOK et al. (1981a) são dois grandes estudos, publicados em 1984, envolvendo aproximadamente 100.000 gestações Ambos constataram que a prevalência da trissomia do 21 entre 16-20 semanas se encontra em torno de 30% superior à do nascimento (TAB 2).

TABELA 2
Prevalência relativa da trissomia do 21 nas diferentes idades gestacionais, comparada à prevalência em nascidos vivos (considerada 1.0)

| Gestação | Prevalência relativa |
|----------------|----------------------|
| Nascidos vivos | 1.0 |
| 35 semanas | 1.04 |
| 30 semanas | 1.10 |
| 25 semanas | 1.18 |
| 20 semanas | 1.30 |
| 18 semanas | 1.37 |
| 16 semanas | 1.45 |
| 14 semanas | 1.56 |
| 12 semanas | 1.70 |
| 10 semanas | 1.90 |

Fonte: SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996

Em 1876 os pesquisadores Fraser e Mitchell notaram a ausência de fatores hereditários e a correlação com a idade materna avançada.

O fenótipo comumente apresenta face mongólica (rotação auricular posterior, implantação baixa de orelhas, orelhas pequenas, protusão de língua, achatamento de face), encurtamento de ossos longos (principalmente úmero e fêmur), clinodactilia, pieloectasia renal, malformações intestinais (dupla bolha) e, mais freqüentemente, cardiopatias (CIA, CIV, Tetralogia de Fallot, entre outras) (JONES, 1988; NICOLAIDES, 2003).

A expectativa de vida, segundo BAIARD & SANDOVNICK (1988), se encontra reduzida em até 6 vezes em relação à encontrada na população geral, com óbito de 50% das crianças nos 5 primeiros anos de idade.

O risco de recorrência em mulheres jovens está entre 1% e 2% mais elevado nas trissomias livres. Em mulheres acima dos 35 anos o risco será estimado segundo a idade materna na época da concepção.

2.2 Trissomia do cromossoma 13

Descrita por PATAU et al. (1960), esta cromossomopatia grave tem a sua prevalência estimada em 0.083 por 1.000 nascidos vivos (HOOK, 1980). Assim como as principais trissomias autossômicas a prevalência da trissomia do cromossoma 13 tende a aumentar

com a idade materna (SNIJDERS et al., 1995) e a diminuir com o avanço da idade gestacional (TAB 3).

TABELA 3
Risco estimado da trissomia do 13 (1/nº fornecido na tabela)

| Idade Gestacional (em semanas) | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Idade (anos) | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 25 | 30 | 35 | N |
| 20 | 6347 | 7826 | 9389 | 11042 | 12795 | 14656 | 19854 | 26002 | 33387 | 42423 |
| 25 | 5621 | 6930 | 8314 | 9778 | 11330 | 12978 | 17581 | 23026 | 29565 | 37567 |
| 30 | 3719 | 4585 | 5501 | 6470 | 7496 | 8587 | 11632 | 15234 | 19561 | 24856 |
| 35 | 1481 | 1826 | 2190 | 2576 | 2985 | 3419 | 4631 | 6065 | 7788 | 9896 |
| 40 | 401 | 495 | 594 | 698 | 809 | 927 | 1255 | 1644 | 2111 | 2683 |

N – ao nascimento

Fonte: SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996

Os achados fenotípicos mais encontrados são a micrognatia, a fenda labial e/ou palatina, microftalmia, polidactilia pós-axial, hipertelorismo, malformações renais (cistos renais, hidronefrose, rim em ferradura), onfalocele, cardiopatias (CIV) e as malformações do SNC (holoprosencefalia, agenesia de corpo caloso, encefalocele) (HILL, 1996; BENACERRAF et al. 1988; JONES, 1988).

MAGENIS et al. (1968), acompanharam quase 100 recém-nascidos com trissomia do 13. Foram observados 28% de óbitos na primeira semana, 44% no primeiro mês, 73% no quarto mês e 86% no primeiro ano. ZOLL et al. (1993), descrevem um caso de trissomia livre do cromossoma 13 com sobrevida de 11 anos.

2.3 Trissomia do cromossoma 18

Também conhecida como Síndrome de Edwards, a trissomia do 18 é a segunda trissomia autossômica mais freqüentemente encontrada, com prevalência estimada de 0,16 por 1000 nascidos vivos (HOOK, 1981b).

A expectativa de vida média dos fetos portadores da trissomia do 18 se encontra em torno de 5 dias, com uma variação de 1 hora a 18 meses (CARTER et al., 1985).

Entre 80% e 85% dos fetos acometidos com essa trissomia apresentam a trissomia livre, 10% são mosaicos e aproximadamente 5% decorrem de translocações (HILL, 1996).

Segundo MOERMAN et al. (1982) e TAYLOR (1968) a idade das mães de fetos com trissomia do 18 segue um padrão bimodal, com picos entre 25 e 29 anos e entre 35 e 39 anos. Esta distribuição sugere que há uma tendência genética para a não-disjunção em alguns indivíduos, que depende da idade materna.

SNIJDERS e NICOLAIDES (1996), calcularam as taxas de risco das principais trissomias com base em estudos anteriores e não confirmaram o padrão bimodal sugerido por MOERMAN et al. (1982) e TAYLOR (1968) (TAB 4).

TABELA 4

Risco estimado para a trissomia do 18 ($1/n^\circ$ fornecido na tabela) em relação à idade materna e semanas de gestação

| Idade Gestacional (em semanas) | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| Idade (anos) | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 25 | 30 | 35 | N |
| 20 | 1993 | 2484 | 3015 | 3590 | 4215 | 4897 | 6909 | 9516 | 13028 | 18013 |
| 25 | 1765 | 2200 | 2670 | 3179 | 3732 | 4336 | 6118 | 8427 | 11536 | 15951 |
| 30 | 1168 | 1456 | 1766 | 2103 | 2469 | 2869 | 4048 | 5575 | 7633 | 10554 |
| 35 | 465 | 580 | 703 | 837 | 983 | 1142 | 1612 | 2220 | 3039 | 4202 |
| 40 | 126 | 157 | 191 | 227 | 267 | 310 | 437 | 602 | 824 | 1139 |

Fonte: SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996

Os achados ultrassonográficos se caracterizam por restrição de crescimento intra-uterino (CIUR), polihidrânio no terceiro trimestre, cardiopatia congênita, hérnia diafragmática congênita, onfalocele, atresia esofágica, hidronefrose, rim em ferradura, pé torto, artrogripose generalizada, mãos cerradas, dolicocefalia, micrognatia, agenesia de corpo caloso, crânio em forma de trevo, dilatação de cisterna magna e cisto de plexo coróide (BENACERRAF et al. 1988; HILL, 1996; SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996; JONES, 1988).

2.4 Triploidia

As triploidias constituem um grupo de cromossomopatias, onde ao invés de 44 cromossomas autossômicos e 2 sexuais (total $2n = 46$), existem 69 cromossomas na célula ($3n = 69$). Este fenômeno é resultado da fertilização de um óvulo por 2

espermatozóides diferentes embora a diandria e a diginia sejam responsáveis por alguns casos.

Quando a triploidia se origina de um conjunto de cromossomas de origem paterna, ela está associada à mola parcial e raramente a gravidez ultrapassa vinte semanas. Quando a origem está relacionada à duplicação do conjunto de cromossomas maternos, encontramos uma placenta de consistência normal, já o feto demonstra uma restrição de crescimento severa. Neste caso, a gestação pode evoluir até o termo (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

Os casos de triploidia apresentam uma incidência aproximada de 1:2.500 nascidos vivos. Porém, representam quase 20% dos abortos com cariótipo alterado (BLACKBURN, 1982). A prevalência entre 9 e 14 semanas é de apenas 0,05% (SNIJDERS et al., 1995) reduzindo-se para 0,002% no período entre 16 e 20 semanas (FERGUSON-SMITH et al., 1984).

A triploidia não possui relação com idade materna, mas, devido à sua alta letalidade intra-uterina, está fortemente associada à idade gestacional (TAB 5).

TABELA 5
Prevalência estimada de triploidia nas diferentes idades gestacionais

| Idade Gestacional | Prevalência |
|-------------------|-------------|
| 20 semanas | 1/250.000 |
| 18 semanas | 1/100.000 |
| 16 semanas | 1/30.000 |
| 14 semanas | 1/10.000 |
| 12 semanas | 1/3.500 |
| 10 semanas | 1/1.000 |
| 08 semanas | 1/350 |
| 06 semanas | 1/50 |

Fonte: SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996

Acentuado retardo de crescimento intra-uterino, tronco desproporcionalmente pequeno, displasia renal multicística, hidronefrose, cardiopatia congênita, fenda labial e/ou palatina, hipertelorismo, micrognatia, microftalmia, onfalocele, genitália ambígua, holoprosencefalia, hidrocefalia, agenesia do corpo caloso, meningocele; são os principais achados ultrassonográficos encontrados (LOCKWOOD et al., 1987; BLACKBURN et al., 1982; SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

2.5 Monossomia do X

A monossomia do cromossoma X, ou síndrome de Turner, possui uma incidência estimada em 1:2.500 nascidos vivos. Um grande número de casos evolui para aborto de primeiro trimestre, porém, os casos que chegam ao nascimento geralmente evoluem satisfatoriamente. Portanto, acredita-se que esta síndrome possui padrões fenotípicos distintos.

Em 15% dos casos ocorre mosaicismo que, dependendo do percentual de células afetadas, poderá evoluir na forma mais amena ou mais grave da doença.

A síndrome de Turner está freqüentemente relacionada à perda do cromossoma X, de origem paterna, e conseqüentemente não há associação com a idade materna. Na tabela 6 podemos observar a prevalência da síndrome de Turner de acordo com a idade gestacional.

TABELA 6
Prevalência estimada da Síndrome de Turner nas diferentes idades gestacionais

| Idade Gestacional | Prevalência |
|-------------------|-------------|
| Nascidos vivos | 1/4.200 |
| 35 semanas | 1/4.000 |
| 30 semanas | 1/3.800 |
| 20 semanas | 1/3.000 |
| 15 semanas | 1/2.000 |
| 10 semanas | 1/1.000 |

Fonte: SNIJDERS et al., 1996a

Os achados ultrassonográficos mais comumente encontrados são os rins em ferradura, as cardiopatias congênitas, o higroma cístico e a hidropsia. Dentre as cardiopatias a coarctação da aorta representa 70% das malformações (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

BRONSHTEIN et al. (2003), após submeterem 9.348 fetos entre 14 e 16 semanas ao exame cariótipo, encontraram 13 fetos com síndrome de Turner. O higroma cístico, o edema de pele e a hidropsia estavam presentes em 100% dos casos.

3 ACHADOS ECOGRÁFICOS DAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

Muitas anomalias estruturais podem ser encontradas nos fetos portadores de cromossomopatias, porém, nem todas elas podem ser identificadas no período pré-natal pelo rastreamento ultrassonográfico.

Em 1995, após LEHMAN et al. avaliarem 36 fetos portadores de trissomia do 13, foram encontradas malformações maiores ao exame ultrassonográfico em 91% deles. Apesar de reunirem uma casuística menor DICKE & CRANE (1991) e BENACERRAF et al. (1988) concluíram que a associação entre malformações diagnosticadas ao ultrassom e a trissomia livre do cromossoma 13 chega, respectivamente, a 70% e 100%.

A possibilidade de interrupção da gestação ainda no primeiro trimestre, nos países de primeiro mundo, levou grandes pesquisadores a buscar cada vez mais o diagnóstico precoce do tipo de doença fetal. A translucência nucal, o doppler de ducto venoso e o rastreamento bioquímico são os principais parâmetros atualmente utilizados para indicar um procedimento invasivo a fim de se obter o cariótipo fetal.

BENACERRAF et al. (1985), publicaram o primeiro trabalho onde se buscava uma associação entre as anomalias ultrassonográficas e as aneuploidias. Alguns anos depois NYBERG et al. (1990a e 1990b) publicaram trabalhos que confirmaram os achados iniciais de BENACERRAF et al. (1985).

Em 1992, NICOLAIDES et al. analisaram e cariotiparam 2086 fetos que apresentavam malformações, retardo de crescimento ou ambos. Os autores concluíram que 14% desses fetos mostraram possuir anormalidades cromossômicas. Os fetos portadores de malformações múltiplas mostraram uma incidência de cromossomopatias 14 vezes maior do que a incidência observada nos fetos com defeitos isolados.

VERDIN (1998), usando como rastreio a dosagem do HCG e da alfafetoproteína, estudou 463 fetos. A trissomia do 21 foi encontrada em 11 casos, desses, 9 casos (82%) apresentavam alterações ultrassonográficas.

3.1 Holoprosencefalia

A holoprosencefalia consiste numa ausência de clivagem do prosencéfalo, podendo ser completa ou incompleta. Dependendo do grau de clivagem, ela pode ser classificada em alobar, semilobar ou lobar. Na holoprosencefalia alobar, há uma fusão dos tálamos na linha média havendo a formação de um ventrículo único. Na forma semilobar, há uma fusão incompleta dos tálamos e ventrículos. A forma lobar caracteriza-se por não acometer os tálamos e ventrículos, porém, não estão presentes o septo pelúcido e os tratos olfatórios (CHEVERNAK et al., 1985a; MASSONETO, et al. 2003).

A prevalência global da holoprosencefalia está estimada entre 0,48 e 1,2 casos por 10.000 nascidos acima de 20 semanas de gestação (CROEN et al., 1996; OLSEN et al., 1997).

Como a holoprosencefalia se caracteriza por um defeito de linha média, outras malformações se encontram mais frequentemente associadas como a ciclopia, o probóscide, o lábio leporino, a etmocefalia e a cebocefalia (MASSONETTO et al., 2003).

CHEVERNAK et al. (1985a), utilizando como critério diagnóstico de holoprosencefalia a ausência de eco médio e a presença de hipotelorismo, encontraram nos sete casos estudados, quatro defeitos cromossômicos (2 casos de trissomia do 13, uma deleção do braço longo do cromossoma 13 e uma translocação).

SNIJDERS & NICOLAIDES (1996) encontraram alterações de cariótipo fetal em 4% dos fetos quando o defeito ocorre de forma isolada, e até 39% de cromossomopatias quando a holoprosencefalia se associa a outras malformações.

PEDREIRA et al. (1999), entre janeiro de 1992 e outubro de 1995, observaram 10 casos de holoprosencefalia no setor de medicina fetal da USP. Foram confirmados 2 casos de alterações de cariótipo fetal e ambos eram de trissomia do 13.

BULLEN et al. (2001) encontraram 68 casos de holoprosencefalia, em 531.686 nascidos vivos (prevalência de 1/8.000 nascimentos acima de 24 semanas de gestação). Neste mesmo estudo, a taxa de aneuploidia encontrada foi de 38%, com 75% dos casos de cariótipo alterado sendo de trissomia do 13.

O prognóstico é comumente sombrio, principalmente nas formas alobar e semilobar.

Quando associado com outras malformações, normalmente o prognóstico é letal (NYBERG, 1990b).

3.2 Ventriculomegalia cerebral

Apresenta prevalência de 1 caso por 1.000 fetos. Pode resultar de defeitos cromossômicos ou genéticos, de hemorragia intra-uterina ou infecção, porém, em muitos casos, sua etiologia não é definida (BROMLEY et al., 1991; SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

O diagnóstico ultrassonográfico pré-natal baseia-se no achado da dilatação do corno occipital dos ventrículos cerebrais pela razão ventrículo cerebral/hemisfério cerebral acima do percentil 95. SOHL et al. (1999) e vários outros estudos, utilizam a medida do diâmetro transverso do corno occipital dos ventrículos laterais maior ou igual a 10mm.

NICOLAIDES et al. (1992b) analisaram 186 fetos com ventriculomegalia de 2º e 3º trimestres e encontraram 23% de defeitos cromossômicos sendo que, em apenas dois casos, a ventriculomegalia aparecia como defeito isolado.

CARLSON & PLATT (1993) estudaram fetos portadores da síndrome de Down no segundo trimestre de gestação e encontraram dilatação ventricular em 43% dos casos. A trissomia do cromossoma 18 foi a mais frequentemente associada a este achado ultrassonográfico, seguido pelas triploidias e a trissomia do 21.

CÍCERO et al.(2003) enfatizam que a ventriculomegalia leve a moderada (10mm a 15mm) se encontra mais associada aos defeitos cromossômicos do que a forma grave.

3.3 Cisto de plexo coróide

É resultado do acúmulo de líquido em debris nas pregas neuroepiteliais.

O cisto de plexo coróide é encontrado em aproximadamente 1% dos fetos no segundo trimestre de gestação. Após 26 semanas de gestação mais de 90% dos casos regridem e não têm significado patológico (BENACERRAF & LABODA, 1989).

Vários trabalhos analisaram a associação do cisto de plexo coróide com os defeitos cromossômicos, estimando em 8% a prevalência geral, em 1% a prevalência para o achado isolado e em 46% a prevalência para múltiplas anomalias (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996; GROSS et al, 1995).

NADEL et al. (1992) analisou 234 fetos entre 14 e 27 semanas de gestação. A presença de anomalias cromossômicas correspondeu a 5% dos fetos. A trissomia do 18 teve a maior incidência, correspondendo a 93% dos casos.

SNIJDERS et al. (1994) estudaram a presença do cisto de plexo coróide em 332 fetos entre 16 e 23 semanas de gestação. A associação do cisto de plexo coróide com defeitos cromossômicos foi de 12% e a trissomia do 18, com 38 casos, foi a cromossomopatia mais frequentemente encontrada.

NAVA et al. (1994) encontraram 4% de associação do cisto de plexo coróide com anomalias cromossômicas, num estudo que avaliou 211 fetos entre 16 e 23 semanas de gestação. A trissomia do 18, neste estudo, também foi a cromossomopatia mais encontrada, com 4 casos.

YODER et al. (1999) realizaram uma meta-análise envolvendo 13 estudos e concluíram que um feto que apresentava o cisto de plexo coróide isolado no segundo trimestre de gestação, possuía uma chance 13,8 vezes maior do que fetos sem a presença do cisto de ser portador da trissomia do 18.

BAKOS et al. (1998) reuniram 50 fetos que apresentavam cisto de plexo coróide num estudo retrospectivo. Desses, 10 tinham outras malformações associadas e 2 apresentavam anomalias cromossômicas (1 caso de trissomia do 13 e 1 caso de trissomia do 18).

GHIDINI et al. (2000) revisaram os principais estudos envolvendo a trissomia do 18 e o cisto de plexo coróide isolado e estimaram a prevalência no segundo trimestre de gestação em 6,7%.

3.4 Onfalocele

A onfalocele é a persistência do conteúdo abdominal próximo ao cordão umbilical, resultante da ausência de fusão dos folhetos laterais de origem ectodérmica. Forma-se

então, um saco herniário coberto por peritônio (internamente) e membrana amniótica (externamente).

Segundo CALZOLARI et al. (1995), em um estudo multicêntrico que reuniu 3.000.000 de nascidos vivos na Europa entre 1980 e 1990, a sua incidência está estimada em 0,25/1.000 nascidos vivos. Esta incidência é muito semelhante à obtida por BAIRD & MACDONALD (1981) que estudaram 500.000 casos de nascidos vivos entre 1964 e 1978 e encontraram uma incidência de onfalocele próxima a 1/ 4.175 nascidos vivos.

O aparecimento isolado de uma onfalocele possui um padrão de herança discutível, porém, a sua associação com as cromossomopatias ocorre entre 8 e 67% dos casos, sendo ainda mais freqüente quando outras malformações estão presentes (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996; BENACERRAF et al., 1990a).

NYBERG et al. (1989) examinaram 46 fetos com onfalocele e encontraram associação com outras malformações em 67% dos casos. As anomalias cardíacas foram as mais prevalentes seguidas das anomalias esqueléticas. A taxa de cromossomopatia foi de 43,3% para casos de onfalocele associadas a outras malformações.

BENACERRAF et al. (1990a) encontraram em 22 casos estudados, 4 cariótipos alterados (18,2%). Quando se associaram mais marcadores, a taxa de cromossomopatia foi para 36,4%.

BARISIC et al. (2001), em um grande estudo multicêntrico europeu, encontraram 137 casos de onfalocele. As anomalias cromossômicas estavam presentes em 34 fetos (25% dos casos).

3.5 Sinal da dupla bolha (atresia duodenal)

A atresia duodenal possui uma incidência de 1 para 10.000 nascidos vivos (NELSON et al., 1982). Na maioria dos casos o achado se deve a uma condição esporádica, embora haja a sugestão de um padrão de herança autossômico recessivo em algumas famílias (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

O diagnóstico ultrassonográfico baseia-se na dilatação do estômago e do duodeno proximal, sendo detectado preferencialmente após 24 semanas de gestação. A associação com o polihidrânio acontece em 45% dos casos (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

ROTMENSCH et al. (1997) estudaram 187 fetos portadores da síndrome de Down e encontrou atresia duodenal em 6 deles. A grande maioria dos achados (83%) ocorreu após 24 semanas de gravidez.

NICOLAIDES et al. (1992b), num estudo que englobou 23 fetos entre 20 e 36 semanas de gestação e portadores de atresia duodenal, encontrou 43% de defeitos cromossômicos. Todos eles consistiam na trissomia livre do cromossoma 21.

3.6 Ausência de bolha gástrica

Esta condição ultrassonográfica está associada à atresia de esôfago. Sua incidência é de 2 a 10 por 10.000 nascidos e em 90% dos casos há associação com fístula traqueo-esofageana (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

Deve haver suspeita do diagnóstico ultrassonográfico quando, em exames ultrassonográficos seriados, não se consegue a visualização do estômago fetal juntamente com a presença de polihidrânio (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

Em estudos pós-natais GERMAN et al. (1976) e LOUHIMO & LINDAHL (1983) encontraram uma associação de cerca de 4% entre os defeitos cromossômicos e atresia esofageana.

NICOLAIDES et al. (1992b) encontraram 17 fetos com trissomia do cromossoma 18 num estudo que incluiu 20 fetos com suspeita diagnóstica de atresia esofageana. Todos os 17 fetos possuíam outras anomalias.

3.7 Ascite Fetal (Hidropsia Fetal)

É o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, podendo ocorrer em associação com hidropsia imunitária, hidropsia não imunitária, infecções, tumores, obstrução renal, malformações genitourinárias, malformações cardíacas, arritmias cardíacas, anomalias cromossômicas, doenças metabólicas e de causa idiopática.

ZELOP & BENACERRAF (1994) estudaram a evolução de 18 casos de ascite não-imunitária e encontraram: 01 caso de trissomia do 21, 04 casos de infecção congênita, 07 casos de malformações gastrointestinais, 02 casos de malformações genitourinárias e 04 casos classificados como idiopáticos.

A taxa de ascite fetal associada ao polihidrâmnio se encontra em torno de 60% dos casos. Numa grande maioria dos casos ocorre acúmulo de líquido em outra cavidade qualquer, caracterizando a hidropsia fetal.

JAUNIAUX et al. (1990) encontraram defeitos cromossômicos em 16% dos 600 fetos portadores de hidropsia fetal não-imunitária. A trissomia do cromossomo 21 com 38% e a Síndrome de Turner, com 35%, foram os defeitos cromossômicos mais frequentes.

NICOLAIDES et al. (1992b) encontraram uma incidência de defeitos cromossômicos de 12% em 214 fetos portadores de hidropsia fetal não-imunitária. A trissomia do 21 foi o defeito cromossômico mais frequente.

3.8 Anomalias esqueléticas

Existe um grande número de anomalias esqueléticas raras (displasias esqueléticas), com um risco específico de recorrência, implicações neonatais morfológicas e prognóstico a longo termo, exclusivas de cada caso (JONES et al., 1988).

Quando se detecta ao exame ultrassonográfico anomalias de extremidades ou de membros deve-se realizar uma busca sistemática de outras anomalias, direcionando o diagnóstico para uma síndrome genética específica.

3.8.1 Encurtamento de fêmur e úmero

O encurtamento de fêmur e úmero é um achado ultrassonográfico normalmente associado à trissomia do 21. Segundo NYBERG et al. (1993a) o encurtamento do úmero está mais frequentemente associado a essa trissomia do que o encurtamento do fêmur. Uma vez que a medição do fêmur constitui uma rotina dos serviços de ultrassom, o enfoque científico atual tem sido direcionado para esta medida.

Diversas relações de medidas ósseas e de comparações com tabelas de percentis já existentes são utilizadas na avaliação da biometria dos ossos longos. A relação fêmur/pé (JOHNSON et al., 1995), fêmur encontrado/fêmur esperado (BENACERRAF et al., 1985), relação diâmetro bi-parietal/fêmur (LOCKWOOD et al. 1987a), entre outros, são alguns dos parâmetros utilizados na literatura.

BENACERRAF et al. (1985), utilizando a relação: comprimento do fêmur medido/comprimento do fêmur esperado ($\leq 0,91$), encontrou uma sensibilidade e especificidade na detecção de fetos com trissomia do 21 de, respectivamente, 68% e 98%.

BUNDUKI et al. (1998) analisando marcadores ultrassonográficos para síndrome de Down em fetos entre 16 e 24 semanas de gestação, encontraram encurtamento de fêmur (relação fêmur/pé $< 0,90$) em 20% dos fetos.

NYBERG et al. (1995), utilizando a relação fêmur encontrado/fêmur esperado $\leq 0,91$, encontraram encurtamento de fêmur em 27,8% dos fetos no segundo trimestre de gestação.

SNIJDERS & NICOLAIDES (1996), num estudo que reuniu 155 fetos com trissomia do 21, encontraram 28% de casos alterados, utilizando a relação circunferência cefálica/comprimento do fêmur acima do percentil 97,5.

RODIS et al. (1991) utilizaram em seu estudo, no qual comparavam o comprimento do úmero com o comprimento do fêmur em fetos com síndrome de Down, o comprimento do fêmur menor que o percentil 5 para a idade gestacional na detecção de encurtamento de ossos longos.

3.8.2 Pé torto congênito

Apresenta uma incidência em torno de 0,2 % dos nascidos. Na maioria dos casos possui uma etiologia incerta. Em alguns casos tem caráter autossômico recessivo (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

SNIJDERS & NICOLAIDES (1996), em uma revisão que englobou três grandes estudos num total de 127 fetos portadores de pé torto congênito, encontrou 33% de defeitos cromossômicos. A trissomia do 18 foi o defeito mais freqüente e em todos os casos havia associação de múltiplas malformações.

3.9 Anomalias do trato urinário

As anomalias do trato urinário fetal ocorrem de 2 a 3 por 1.000 gestações. As associações de anomalias cromossômicas com defeitos renais variam de 2% a 33%. Defeitos isolados raramente se associam às cromossomopatias enquanto a associação com outras anomalias chega a 24% (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

BENACERRAF et al. (1990b), em um estudo que englobou 210 fetos com pielectasia, encontrou um total de 3% de defeitos cromossômicos; todos consistiam na síndrome de Down.

COTEVILLE et al. (1992) estudaram 127 casos de fetos portadores de dilatação de pelve renal e encontraram uma taxa de defeitos cromossômicos de 6%. A trissomia do 21 foi a anomalia cromossômica mais freqüente. SNIJDERS (1993) encontrou 15 casos de trissomia do 21 em 258 fetos portadores de dilatação de pelve renal.

CHUDELIGH et al. (2001), num grande estudo multicêntrico, estudou 737 fetos com dilatação de pelve renal e encontrou 12 fetos com alteração de cariótipo. A dilatação de pelve renal esteve presente de forma isolada em 3 fetos com trissomia do 21. De um

total de 12 fetos com anomalia cromossômica, 6 casos eram de trissomia do 21, 2 casos eram portadores da síndrome de Turner, 1 caso de trissomia do 13, 1 caso de trissomia do 8, 1 translocação desbalanceada e 1 caso de triploidia.

3.10 Crescimento intrauterino restrito

O CIUR pode ser dividido em três tipos clínicos dependendo exclusivamente da idade gestacional na qual o feto é acometido. O tipo 1, ou simétrico, ocorre na fase inicial da gestação no período de multiplicação celular. O tipo 2, ou assimétrico, ocorre quando o feto é acometido no período de hipertrofia celular, ou seja, no terceiro trimestre de gestação. O tipo 3, ou misto, se dá no segundo trimestre de gestação e por apresentar características do tipo 1 e do tipo 2, muitas vezes o diagnóstico torna-se difícil (ZUGAIB et al., 1997).

KHOURY et al. (1988) investigaram 13.074 crianças portadoras de anomalias congênitas e encontraram 536 casos de defeitos cromossômicos e 2.917 casos (22,3%) com antecedentes de CIUR durante o pré-natal. O CIUR esteve presente em 83,7% dos fetos com trissomia do 18, 51,3% dos fetos com trissomia do 13 e 31% dos fetos com trissomia do 21.

EYDOUX et al. (1989) estudaram 163 fetos com CIUR e encontraram uma incidência de 17% de fetos com defeitos cromossômicos. SNIJDERS et al. (1993) encontraram 19% de fetos portadores de cromossomopatias associadas ao CIUR. Em ambos os trabalhos os parâmetros utilizados para diagnosticar a restrição de crescimento intra-

útero foram a circunferência abdominal e o peso fetal, ambos abaixo do percentil 5 para a idade gestacional. A triploidia, com 36 casos e a trissomia do 18, com 32 casos, foram os defeitos cromossômicos mais freqüentes.

3.11 Defeitos de face

Os defeitos de face constituem importantes achados em fetos portadores de doenças cromossômicas. Muitas vezes o exame cuidadoso da face fetal se encontra dificultado por diminuição do líquido amniótico ou por idade gestacional avançada. Dentre os mais estudados à ecografia bidimensional, encontramos o lábio leporino, o hipotelorismo a micrognatia e menos freqüentemente o probólide.

3.11.1 Lábio leporino

Com uma incidência de aproximadamente 1 para 700 nascidos vivos este defeito geralmente está relacionado a doenças gênicas e a fatores ambientais (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

PASHAYAN et al. (1983) encontraram uma incidência de defeitos cromossômicos em recém-nascidos portadores de lábio leporino em torno de 1%.

BENACERRAF & MULLIKEN (1993) realizaram o cariótipo de 22 fetos que apresentavam o lábio leporino. Foram encontrados 5 fetos com a trissomia do 13 e um

feto portador da trissomia do 18, em todos os 6 fetos com anomalias cromossômicas, havia múltiplas malformações.

NICOLAIDES et al. (1993), num total de 64 fetos com lábio leporino, encontraram aproximadamente 48% de cromossomopatias. As trissomias do 13 e do 18 foram as mais freqüentes, com 15 e 10 casos cada, respectivamente.

LEHMAN et al. (1995) encontraram lábio leporino em 36% dos 33 fetos portadores da trissomia do 13 estudados.

Em seu trabalho de revisão, SNIJDERS & NICOLAIDES (1996) encontraram 40% de anomalias cromossômicas associadas ao achado ultrassonográfico de lábio leporino. A trissomia do 13 foi a mais associada a esse achado.

3.11.2 Micrognatia

A micrognatia é um achado não específico muito associado às doenças gênicas e cromossômicas, principalmente à trissomia do 18 e triploidia (CÍCERO et al., 2003).

A prevalência da micrognatia em fetos portadores de cromossomopatias está em torno de 62% (NICOLAIDES et al., 1993). A micrognatia foi diagnosticada em 53% dos fetos com trissomia do 18 e 44% dos fetos com triploidia, enquanto que os estudos postmortem demonstraram que a micrognatia estava presente em mais de 80% desses

fetos. Isso sugere que somente a micrognatia severa é perceptível ao diagnóstico pré-natal (NICOLAIDES et al., 1993; BENACERRAF et al., 1986).

3.11.3 Hipotelorismo

O hipotelorismo é definido como a distância interorbitária abaixo do percentil 5 (MAYDEN et al. 1982).

CHERVENAK, et al. (1985a) estudaram 7 fetos portadores de holoprosencefalia. O hipotelorismo esteve presente nos 7 casos, dos quais 4 também eram portadores de trissomia do 13.

NICOLAIDES et al. (1993) citam a importante associação do hipotelorismo com os defeitos nasais e com o sistema nervoso central (holoprosencefalia) além da grande associação com as trissomias do cromossoma 13 e 18.

3.12 Higroma cístico

O higroma cístico é uma malformação relacionada ao sistema linfático. Está associado à hidropsia fetal em 40% a 100% dos casos, aos defeitos cardíacos em 0% a 92% e aos defeitos cromossômicos em 46% a 90% (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

CHERVENAK et al. (1983) estudaram 15 fetos portadores de higroma cístico e encontraram 9 casos de síndrome de Turner, 1 caso de mosaicismo de Turner e quatro casos de fetos que apresentavam cariótipo normal.

PEARCE et al. (1985), num estudo que contou com 22 fetos portadores de higroma cístico, encontraram 14 fetos com síndrome de Turner, 2 fetos com trissomia do 21 e 01 feto com trissomia do 18.

NICOLAIDES et al. (1992b) estudaram 52 fetos portadores de higroma cístico e encontraram 67% de defeitos cromossômicos. A síndrome de Turner foi o defeito mais freqüente, com um total de 33 casos dos 52 estudados.

FAVRE (1994) em um estudo prospectivo encontrou 101 fetos portadores de higroma cístico com 37,6% de cariótipos alterados. A síndrome de Turner e a trissomia do 21 foram as anomalias mais freqüentes representando, respectivamente, 34% e 31% do total de anomalias.

3.13 Edema nucal (prega nucal)

Descrito primeiramente por BENACERRAF et al. (1985) o edema nucal é o acúmulo de líquido na região occipital, medida entre 14 e 21 semanas, com valores superiores a 6,0mm.

BENACERRAF et al, em 1992, obtiveram o cariótipo de 82 fetos entre 14 e 21 semanas de gestação e encontraram 42 casos com aumento de prega nugal. Destes 42 fetos, 14 apresentaram cariótipo alterado, 11 deles com trissomia do 21, 2 deles com triploidia e 1 com síndrome de Turner.

WATSON et al. (1994) estudaram 57 fetos com cariótipo alterado e encontraram 27 casos de prega nugal espessada. A trissomia do 21, com 8 casos, foi a mais prevalente.

SNIJDERS & NICOLAIDES (1996) revisaram 9 estudos que incluíam o diagnóstico pré-natal de edema nugal e encontraram, num total de 371 casos, 33% de defeitos cromossômicos. A trissomia do 21 foi o defeito mais comum (85 casos).

BUNDUKI et al. (1998), em seu estudo com 18 fetos portadores da síndrome de Down entre 16 e 24 semanas de gestação, encontraram o espessamento da prega nugal em 44% dos fetos (8 casos).

3.14 Defeitos cardiovasculares

Os defeitos cardíacos apresentam uma incidência de 1% dentre os nascidos vivos. A comunicação inter-ventricular (CIV) é a anomalia mais freqüente entre as anomalias cardíacas, com aproximadamente 75% dos casos. Na trissomia do cromossoma 21, a comunicação inter-ventricular e a comunicação inter-atrial representam aproximadamente 15% das cardiopatias e a tetralogia de Fallot representa 9% (TALMANT, 1990).

NORA & NORA (1978) estudaram fetos portadores de cromossomopatias e encontraram anomalias cardíacas em mais de 99% dos fetos com trissomia do 18, em 90% dos fetos com trissomia do 13 e em 50% dos fetos com trissomia do 21.

Em um estudo que reuniu 158 fetos com defeitos cardíacos SMYTHE et al. (1992) encontraram 28% de defeitos cromossômicos. As trissomias do 21 e do 18 foram as mais comuns, com 16 casos cada uma.

ALLAN et al. (1991) encontraram 16% de defeitos cromossômicos em 467 fetos portadores de anomalias cardíacas. As trissomias dos cromossomas 21 e 18, com 25 casos cada, foram as mais prevalentes enquanto a monossomia do cromossoma X (síndrome de Turner) veio em seguida com 9 casos.

A artéria umbilical única associa-se a malformações fetais múltiplas 7% a 55% dos casos. Alterações cromossômicas são encontradas em 5% a 12% dos casos, na sua maioria associados à presença de outras malformações (PERSUTTE & HOBBS, 1995).

A anomalia cromossômica mais frequentemente associada à artéria umbilical única é a trissomia do 18 e os achados ultrassonográficos mais comuns são as malformações renais, cardíacas e ósseas (NYBERG et al., 1993b).

3.15 Hérnia diafragmática

Apresenta uma incidência em torno de 1 por 3.000 nascimentos, podendo ser diagnosticada ultrassonograficamente pela visualização de estômago, intestino ou fígado, dentro do tórax, ocasionando na grande maioria das vezes o desvio do coração para a direita (dextrocardia). Outros achados ultrassonográficos normalmente associados à hérnia diafragmática são o polihidrânio, ascite e as malformações crânio-espinhais e cardíacas (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

SHARLAND et al. (1992), numa análise retrospectiva de 55 fetos que apresentavam hérnia diafragmática congênita, encontraram anomalias cromossômicas em dois casos (3,6%), uma trissomia do 18 e uma deleção do cromossoma 8. O polihidrânio estava presente em 29% dos 55 fetos estudados. As anomalias ultrassonográficas mais freqüentemente associadas foram os defeitos cardíacos, com 13 casos.

NICOLAIDES et al. (1992b) estudaram 79 casos de hérnia diafragmática. Dentre esses casos, foram encontrados 17 fetos com defeitos cromossômicos, todos portadores de múltiplas malformações. A trissomia do 18 foi o defeito mais comum, com 10 casos.

SNIJDERS & NICOLAIDES (1996), em uma revisão de 173 fetos portadores de hérnia diafragmática, encontraram 18% com anomalias cromossômicas. A trissomia do 18 foi o defeito cromossômico mais comum, com 18 casos.

3.16 Alterações no líquido amniótico

O polihidrâmnio é definido como o aumento do volume de líquido amniótico enquanto o oligohidrâmnio é a diminuição do volume de líquido amniótico. Diversos autores propuseram classificações distintas tanto para o poli quanto para o oligohidrâmnio: PHILIPSON et al., (1983) (avaliação subjetiva); GOHARI et al., (1977) (cálculo do volume total intrauterino); MANNING, (1990) e HILL, (1990) (avaliação do diâmetro do maior bolsão); PHELAN et al., (1987) (técnica dos quatro quadrantes – cálculo do índice de líquido amniótico ou ILA); MOORE & CAYLE, (1990) e BOOG et al., (1989) (correlação do ILA com os percentis 5 e 90 para cada idade gestacional, no diagnóstico de oligo e polihidrâmnio respectivamente).

Uma grande variedade de anomalias congênitas está associada ao polihidrâmnio (LANDY et al, 1987). Vários órgãos podem estar envolvidos na gênese do polihidrâmnio. BARKIN et al. (1987) observaram, estudando fetos com polihidrâmnio grave, o envolvimento dos seguintes sistemas: sistema nervoso central (52%), gastrointestinal (47%), cardiovascular (30%), músculo-esquelético (19%) e genito-urinário (16%).

COUTO (2000), em sua dissertação de mestrado na Universidade Federal de Minas Gerais, estudou 124 fetos portadores de síndrome de Down. O polihidrâmnio esteve presente em 16 fetos e em 14 desses fetos (87%) estava associado a outras anomalias, principalmente malformações cardíacas (5 fetos) e atresia duodenal (7 fetos). O

diagnóstico foi na maioria das vezes tardio, com 67% dos casos de polihidrâmnio diagnosticados após 28 semanas de gestação.

A trissomia do 18 é uma das anomalias mais frequentemente associadas ao polihidrâmnio, com uma prevalência de terceiro trimestre variando entre 29% e 62%. O oligohidrâmnio está normalmente associado ao CIUR porém, na trissomia do 18, é o achado de polihidrâmnio o mais relacionado ao CIUR (HILL, 1996).

Numa série de 46 casos portadores de trissomia do 18 estudados por NYBERG et al. (1993b), foram encontrados 21% dos fetos com CIUR associado ao polihidrâmnio.

CHAMBERLAIN et al. (1984) estudaram 7.562 gestantes de alto risco de acordo com o volume de líquido amniótico e encontraram 9,37% de anomalias congênitas. O CIUR esteve presente em 38,6% das pacientes que tinham oligohidrâmnio.

3.17 Marcadores menores

Há ainda os chamados “soft markers”, também denominados marcadores menores, largamente estudados e descritos. Redução do diâmetro transcerebelar, comprimento da orelha fetal, foco intracardíaco hiperecogênico, bexiga hiperecogênica, hipoplasia da falange média do quinto dedo, são alguns dos principais marcadores menores estudados na atualidade (CHODIRKER et al., 2001; LETTIERI et al,1993; MANNING et al, 1998) . Segundo OGLE & FRACOG (2000), esses marcadores possuem um potencial considerável no diagnóstico das cromossomopatias em populações de alto risco, uma vez que o tempo de realização do exame e as qualidades técnicas do ultrassonografista são fatores fundamentais para esses achados, limitando seu uso na população geral.

SOHL et al. (1999) utilizaram oito marcadores menores num estudo prospectivo realizado entre 14 e 24 semanas que incluiu 2.473 fetos. Concluíram que a aplicabilidade destes marcadores deve ser direcionada para populações de alto risco para defeitos cromossômicos.

Como podemos observar por meio da revisão literária feita até o momento, diversos achados ultrassonográficos são descritos na literatura (alguns sem padronização entre os estudiosos), visando correlacionar as anomalias gênicas e cromossômicas com um padrão de malformações específicas para cada cromossomopatia. No quadro 1 se encontram listadas as alterações ultrassonográficas cuja padronização foi definida antes do início do estudo.

QUADRO 1

Definição dos principais achados ultrassonográficos para cromossomopatias utilizados neste estudo

| | |
|--|---|
| OLIGOHIDRÂMNI (BOOG et al. 1989) | ILA < PERCENTIL 5 PARA A IDADE GESTACIONAL |
| POLIHIDRÂMNI (BOOG et al. 1989) | ILA > PERCENTIL 95 PARA A IDADE GESTACIONAL |
| PREGA NUCAL (BENACERRAF et al, 1992) | ANORMAL $\geq 6\text{mm}$ ENTRE 14 E 21 SEMANAS DE GESTAÇÃO |
| ENCURTAMENTO DE ÚMERO E FÊMUR (RODIS et al. 1991) | COMPRIMENTO DOS OSSOS MENOR QUE O PERCENTIL 5 PARA A IDADE GESTACIONAL |
| DILATAÇÃO VENTRICULAR (SOHL et al. 1999) | DIÂMETRO TRANSVERSO DO CORNO OCCIPITAL DOS VENTRÍCULOS LATERAIS $\geq 10\text{mm}$ |
| HIPOTELORISMO (MAYDEN et al. 1982) | DISTÂNCIA INTERORBITAL INTERNA MENOR QUE O PERCENTIL 5 PARA A IDADE GESTACIONAL |
| DILATAÇÃO DE PELVE RENAL (BENACERRAF et al. 1990b) | DIÂMETRO ANTERO-POSTERIOR DA PELVE RENAL $\geq 4\text{mm}$ ENTRE 15 E 20 SEMANAS, $\geq 5\text{mm}$ ENTRE 20 E 30 SEMANAS E $\geq 7\text{mm}$ ENTRE 30 E 40 SEMANAS DE GESTAÇÃO |
| HIDROPSIA E EDEMA DE PELE (NORTON, 1994) CIUR (SNIJDERS et al. 1993b) | PRESENÇA DE COLEÇÕES LÍQUIDAS PLEURAS, PERICÁRDICAS E PERITONIAIS. EDEMA DE PELE MAIOR QUE 5 mm DE ESPESSURA PESO FETAL < PERCENTIL 5 CA < PERCENTIL 5 |

4 OBJETIVOS

1. Descrever os achados ultrassonográficos observados em 143 fetos estudados no serviço de referência terciário do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG);
2. Correlacionar os achados ultrassonográficos com as principais anomalias cromossômicas;
3. Associar a frequência dos achados ultrassonográficos com a presença de cariótipo normal ou alterado, bem como o tipo de defeito cromossômico;
4. Identificar e correlacionar as alterações ultrassonográficas por sistema com o cariótipo fetal.

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 Estudo

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo dos achados ultrassonográficos observados em 143 fetos portadores de malformações, estudados em serviço de referência terciário do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

5.2 Pacientes

As gestantes, portadoras de fetos malformados, foram encaminhadas ao CEMEFÉ a partir de serviços primários e secundários para o estudo ultrassonográfico, após a detecção de alterações observadas em exames ultrassonográficos prévios, em sua grande maioria. Apenas cerca de 3% dos casos foram encaminhados devido a história obstétrica prévia de feto malformado e/ou idade materna avançada.

5.3 Método

Todos os 143 casos deste estudo foram submetidos a exames ultrassonográficos entre o período de janeiro de 1997 a junho de 2003, realizados por médicos ultrassonografistas especializados em medicina fetal seguindo a rotina do serviço (ANEXOS I e II).

Os equipamentos utilizados durante o estudo foram os aparelhos Siemens Sonoline Prima e Sonoace 8.000 (Medson).

Para a decisão do procedimento invasivo, a fim de se obter células fetais para cariótipo, foram realizados ao menos dois exames ultrassonográficos no CEMEFE com estudo detalhado da biometria e morfologia fetal. Assim, para a realização do cariótipo fetal, cada caso estudado teve que se enquadrar no protocolo estabelecido previamente, além de ter o termo de consentimento assinado pelos pais (ANEXO IV). Esse protocolo foi constituído das seguintes indicações para o procedimento invasivo:

1. No mínimo dois achados ultrassonográficos alterados associados a doença cromossômica (pré-estabelecido pela literatura), ou um achado ultrassonográfico associado a doença cromossômica juntamente com uma idade materna igual ou superior a 35 anos;
2. As cardiopatias e a onfalocele constituem indicação, mesmo que surjam isoladamente;
3. Comprovação de alteração cromossômica nos pais (por exemplo: translocação balanceada).

Todos os exames ultrassonográficos, bem como os principais dados maternos, foram registrados na ficha de acompanhamento do CEMEFE (ANEXO III) e depois incluídos no banco de dados elaborado para este trabalho.

Os marcadores ultrassonográficos foram definidos no início do estudo conforme o quadro 2.

Após a realização do procedimento invasivo no Hospital das Clínicas da UFMG, o cariótipo fetal foi feito no laboratório de citogenética da Faculdade de Medicina (137 casos) e no Núcleo de Pesquisas em Apoio Diagnóstico (6 casos).

QUADRO 2

Achados ultrassonográficos (marcadores)

| |
|--|
| 000 SISTEMA INESPECÍFICO |
| 002 oligoidramnio |
| 003 polidramnio |
| 004 hidropisia |
| 005 CIUR |
| 006 cisto de cordão |
| 007 cisto placentário |
| 008 macrossomia |
| 009 brida amniótica |
| 010 espessamento placentário |
| 100 SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO |
| 101 fêmur curto |
| 102 escoliose |
| 103 polidactilia |
| 104 clinodactilia |
| 105 micrognatia |
| 106 macrognatia |
| 107 braquicefalia |
| 108 hipotelorismo |
| 109 hipertelorismo |
| 110 pé torto |
| 111 mesomelia |
| 112 rizomelia |
| 113 amelia |
| 114 sirenomelia |
| 115 agenesia de rádio |
| 116 hiperlordose |
| 118 pé em cadeira de balanço |
| 119 encurtamento de ossos longos |
| 120 deformidade de mãos |
| 200 SISTEMA CÁRDIO-VASCULAR |
| 201 artéria umbilical única |
| 202 CIV |
| 203 CIA |
| 204 cardiomegalia |
| 205 derrame pericárdico |
| 206 arritmia cardíaca |
| 207 ectopia cordis |
| 208 válvula AV única |
| 209 ventriculo único |
| 210 átrio único |
| 211 hipoplasia de VE |
| 212 hipertrofia de VD |
| 213 hipoplasia de VD |

| |
|---|
| 300 SISTEMA GASTRO-INTESTINAL |
| 301 onfalocele |
| 302 gastrosquise |
| 303 ascite fetal |
| 304 Sinal de dupla bolha (Atresia Duodenal) |
| 305 ausência de bolha gástrica |
| 306 cisto abdominal |
| 307 dilatação de alças intestinais |
| 400 SISTEMA NERVOSO |
| 401 ventriculomegalia cerebral |
| 402 microcefalia |
| 403 holoprosencefalia |
| 404 anencefalia |
| 405 dilatação de fossa posterior |
| 406 cisto intracraniano |
| 407 dilatação de outros ventrículos |
| 408 cisto de plexo coróide |
| 409 meningomielocele |
| 410 espinha bífida- DFTN |
| 411 encefalocele |
| 412 macrocrania |
| 415 cisto de fossa posterior |
| 500 SISTEMA RESPIRATÓRIO |
| 501 derrame pleural |
| 502 cistos pulmonares |
| 503 hérnia diafragmática |
| 505 tórax hipoplásico (encurtamento de tórax) |
| 506 sequestro pulmonar |
| 600 SISTEMA GENITO-URINÁRIO |
| 601 megabexiga |
| 602 rins policísticos |
| 603 rins multicísticos |
| 604 rins displásicos |
| 605 dilatação de pelve renal |
| 606 rim em ferradura |
| 607 genitália ambígua |
| 608 cisto ovariano |
| 609 extrofia de bexiga |
| 610 agenesia renal |
| 700 PELE E TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO |
| 701 edema de pele |
| 702 fenda labial |
| 703 fenda labial bilateral |
| 704 fenda palatina |
| 705 higroma cístico |
| 706 probóscide |
| 707 narina única |
| 708 nariz em sela |
| 709 orelhas malformadas |
| 710 prega nugal espessada |

6 RESULTADOS

Os dados encontrados em nosso estudo referentes ao número de gestações, à idade materna e à idade gestacional (em semanas) da realização do procedimento invasivo, podem ser observados na tabela 7, onde os grupos de fetos com cariótipo normal e alterado são comparados.

A idade das pacientes que participaram deste estudo variou de 16 a 47 anos, apresentando uma média de 28,1 anos. No entanto, a média de idade das pacientes que apresentaram fetos com cariótipo alterado se revelou mais alta (29,9 anos), em relação àquelas que possuíam fetos com cariótipo considerado normal (26,8 anos).

A média geral do número gestações anteriores encontradas em cada paciente foi de 2,5 (com variação de 1 a 14 gestações). As pacientes que apresentavam fetos com cariótipo alterado possuíam uma média de 2,8 gestações, enquanto que as pacientes com fetos de cariótipo considerado normal apresentaram uma média de 2,3.

A idade gestacional a qual os procedimentos invasivos foram realizados apresentou uma média geral de 29,7 semanas (com uma variação de 17 até 40 semanas). A idade gestacional média da realização do procedimento invasivo em fetos com cariótipo alterado foi de 28,4 semanas, enquanto que nos fetos com cariótipo normal a média de idade subiu para 30,8 semanas.

TABELA 7

Médias do número de gestações, idade materna e idade gestacional (em semanas) do procedimento invasivo nos fetos com cariótipo normal e alterado

| | VARIAÇÃO | MÉDIA CARIÓTIPO NORMAL | MÉDIA CARIÓTIPO ALTERADO | MÉDIA GERAL |
|------------------------|----------|------------------------------|--------------------------------|----------------|
| NÚMERO DE GESTAÇÕES | 1-14 | 2,3 | 2,8 | 2,5 |
| IDADE MATERNA | 16-47 | 26,8 | 29,9 | 28,1 |
| IDADE GESTACIONAL | 17-40 | 30,9 | 28,4 | 29,7 |

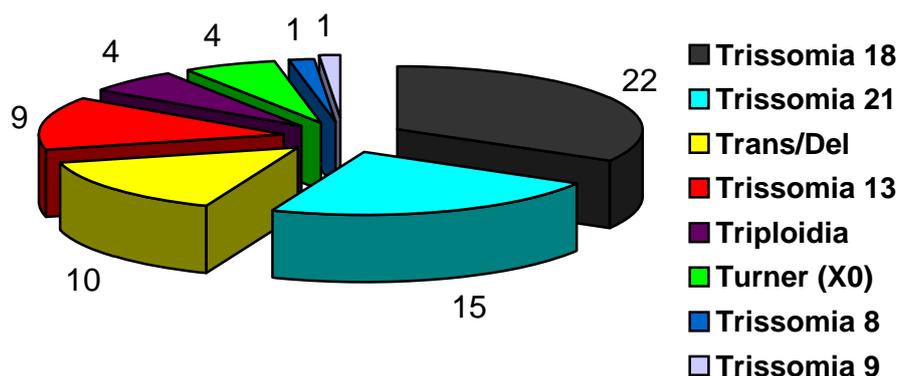
Dos 143 procedimentos invasivos feitos para a obtenção do cariótipo, a cordocentese foi o mais realizado, com 103 punções (foram encontrados 53 fetos com cariótipo normal e 50 fetos com cariótipo alterado). A coleta pós-natal veio em seguida, com 23 procedimentos realizados. Desses, somente cerca de um terço tinha cariótipo alterado. Os resultados dos outros procedimentos realizados (amniocentese, toracocentese, punção de higroma cístico e paracentese fetal) constam na tabela 8.

TABELA 8
Número de fetos com cariótipo normal e alterado segundo o procedimento invasivo realizado

| | CARIÓTIPO NORMAL | CARIÓTIPO ALTERADO | TOTAL DOS CASOS |
|-------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| AMNIOCENTESE | 3 | 4 | 7 |
| CORDOCENTESE | 53 | 50 | 103 |
| PARACENTESE | 2 | 0 | 2 |
| PÓS-NATAL | 17 | 6 | 23 |
| PUNÇÃO DE HIGROMA | 1 | 3 | 4 |
| TORACOCENTESE | 2 | 3 | 5 |

No gráfico 1, foi distribuído o número de casos estudados por tipo de cromossomopatia encontrada. Entre os 66 fetos com cariótipo alterado a anomalia cromossômica mais freqüente foi a trissomia do 18 com 22 casos (33,3%). A trissomia do 21 veio a seguir com 15 casos (22,7%). Depois as translocações, com 10 casos (15,2%), a trissomia do 13, com 9 casos (13,6%), a síndrome de Turner, com 4 casos (6%), as triploidias, com 4 casos (6%) e a trissomia do cromossoma 8 e 9, com um caso cada (1,5%), nessa ordem.

GRÁFICO 1
Número de casos segundo a cromossomopatia



A tabela 9 correlaciona a frequência das anomalias cromossômicas e o número de alterações detectadas ao ultrassom. Além disso, também consta na tabela o número de defeitos ultrassonográficos para cada anomalia cromossômica. Dos 143 fetos malformados, 66 fetos com defeitos cromossômicos (46%) possuíam ao menos um defeito detectado ao ultrassom. Com no mínimo 3 alterações ultrassonográficas, o grupo de malformados passou para 111 fetos, 56 deles portadores de anomalias cromossômicas (50%). Já em relação aos fetos que apresentavam pelo menos 6 alterações ultrassonográficas (26 casos), 19 possuíam alteração de cariótipo (73%). Acima de 7 alterações detectadas, somente 9 casos foram encontrados, nos quais 7 eram de fetos com cromossomopatia (78%).

Ao observarmos os defeitos cromossômicos podemos notar que os fetos portadores da trissomia do 13, do 18 e da triploidia possuem, em todos os casos, três ou mais

alterações encontradas ao exame ultrassonográfico. A partir de 5 alterações detectadas ao ultrassom encontramos 5 casos da trissomia do 13 (55,6%), 11 casos da trissomia do 18 (50%), 5 casos da trissomia do 21 (30%) e 2 casos de triploidia (50%). Nenhum caso da síndrome de Turner apresentou 5 ou mais achados ultrassonográficos.

TABELA 9
 Incidência do tipo de anomalia cromossômica correlacionada com o número de alterações ultrassonográficas

| N° DE DEFEITOS | N° COM CARIÓTIPO ALTERADO/ TOTAL DE MALFORMADOS (%) | DEFEITOS AUTOSSÔMICOS | | | | TURNER (X0) | TRIPLOIDIA |
|-------------------|--|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|----------------|------------|
| | | TRISSOMIA DO CROMOSSOMA 13 | TRISSOMIA DO CROMOSSOMA 18 | TRISSOMIA DO CROMOSSOMA 21 | OUTROS* | | |
| ≥1 | 66/143 (46%) | 9 | 22 | 15 | 12 | 4 | 4 |
| ≥2 | 61/135 (45%) | 9 | 22 | 14 | 10 | 3 | 4 |
| ≥3 | 56/111 (50%) | 9 | 22 | 12 | 6 | 3 | 4 |
| ≥4 | 40/73 (55%) | 6 | 16 | 8 | 6 | 1 | 3 |
| ≥5 | 27/40 (67,5%) | 5 | 11 | 5 | 4 | 0 | 2 |
| ≥6 | 19/26 (73%) | 4 | 8 | 3 | 2 | 0 | 2 |
| ≥7 | 7/9 (78%) | 1 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |

OUTROS* - Trissomias dos cromossomas 8, 9 e translocações e deleções

Na tabela 10 podemos observar a frequência dos sistemas alterados pelo tipo e pela incidência da anomalia cromossômica. O sistema nervoso foi o menos associado às alterações de cariótipo, apresentando alterações em 50 fetos, dos quais apenas 22 eram portadores de anomalias cromossômicas (44%). O sistema inespecífico (que incluía as alterações de líquido amniótico, a restrição de crescimento intra-uterino, entre outras) foi o mais prevalente, sendo encontradas alterações em 108 fetos malformados. Apesar disso, apenas 49 fetos (45%) possuíam anomalias cromossômicas. Já o sistema genito-urinário parece ser o mais sensível para a detecção das cromossomopatias, com 29 fetos acometidos (18 deles com anomalias cromossômicas, o equivalente a 62%).

O sistema mais acometido na trissomia do 13 foi o de pele e subcutâneo, com 7 em 9 casos, seguido do sistema inespecífico e do sistema nervoso, com 6 casos cada, sendo que o sistema cardiovascular apareceu em pouco mais do que 50% dos casos (5 em 9 casos).

Na trissomia do 18 o sistema inespecífico, com 19 em 22 casos, foi o mais prevalente, seguido das alterações gastrointestinais, com 13 em 22 casos. O sistema músculo-esquelético, com 12 em 22 casos, e o sistema cardiovascular, com 11 em 22 casos, foram outros sistemas significativamente alterados.

A trissomia do 21 apresentou as alterações ultrassonográficas, em sua grande maioria, acometendo o sistema cardiovascular, com 12 em 15 casos, seguido do sistema inespecífico com 9 em 15 casos, sendo que os outros sistemas foram bem menos prevalentes.

As translocações e as trissomias do 8 e do 9 foram incluídas em um único grupo. Assim como na trissomia do 18, o sistema inespecífico foi o mais incidente, com 8 em 10 casos, seguidos das alterações de pele e subcutâneo, com 6 casos cada.

Na síndrome de Turner não foram encontradas alterações músculo-esqueléticas e genito-urinárias, porém, todos os 4 casos estudados tinham alterações de pele e subcutâneo e 75% (3 em 4 casos) apresentavam alterações inespecíficas.

Nos fetos portadores de triploidia não foram encontradas alterações no sistema respiratório e genito-urinário, mas todos tinham alterações no sistema inespecífico (4 em 4 casos) e 75% (3 em 4 casos) possuíam alterações no sistema gastrointestinal.

TABELA 10
 Frequência dos sistemas alterados pelo tipo e incidência das cromossomopatias

| SISTEMAS ALTERADOS | N° COM CARIÓTIPO ALTERADO/ TOTAL DE MALFORMADOS (%) | DEFEITOS AUTOSSÔMICOS | | | | TURNER (X0) | TRIPLOIDIA |
|---------------------|--|-----------------------|-----|-----|---------|-------------|------------|
| | | T13 | T18 | T21 | OUTROS* | | |
| INESPECÍFICO | 49/108 (45%) | 6 | 19 | 9 | 8 | 3 | 4 |
| MÚSCULO ESQUELÉTICO | 26/52 (50%) | 4 | 12 | 5 | 3 | 0 | 1 |
| CARDIO VASCULAR | 30/52 (58%) | 5 | 11 | 12 | 3 | 1 | 1 |
| GASTRO INTESTINAL | 26/52 (50%) | 1 | 13 | 5 | 2 | 2 | 3 |
| NERVOSO | 22/50 (44%) | 6 | 6 | 3 | 5 | 0 | 2 |
| RESPIRATÓRIO | 10/22 (46%) | 0 | 2 | 5 | 2 | 1 | 0 |
| GENITO URINÁRIO | 18/29 (62%) | 4 | 5 | 4 | 3 | 0 | 0 |
| PELE E SUBCUTÂNEO | 25/46 (54%) | 7 | 1 | 6 | 6 | 4 | 1 |

T13, T18 e T21 – trissomias dos cromossomas 13, 18 e 21

OUTROS* - trissomias dos cromossomas 8, 9 e translocações e deleções

Os principais achados ultrassonográficos encontrados foram divididos na tabela 11 de acordo com o tipo de cariótipo (normal e alterado). O polihidrâmnio foi a alteração mais freqüentemente encontrada, com 67 casos, porém, distribuídos quase que igualmente entre os dois grupos de fetos. O CIUR foi a segunda alteração mais freqüente, no entanto, neste caso, foi muito mais incidente no grupo com cariótipo alterado (28 em 43 casos ou 65,1%). De todos os achados ultrassonográficos alterados, o que demonstrou maior incidência nos fetos portadores de cromossomopatia foi a CIV, com 19 em 21 casos contra os 2 em 21 casos encontrados nos fetos com cariótipo normal. Em relação às outras alterações cardiovasculares (artéria umbilical única e cardiomegalia), a distribuição foi praticamente a mesma entre os dois grupos.

Alguns achados foram menos freqüentes, no entanto, se mostraram significativamente mais incidentes no grupo de fetos com alteração de cariótipo quando comparados ao grupo de fetos com cariótipo normal. O hipotelorismo (100% dos casos), a deformidade de mãos (88,9%), o cisto de plexo coróide (75%), a dilatação de pelve renal (72,2%) e o lábio leporino (61,1%), são os principais exemplos.

Outros achados estiveram mais associados aos fetos com cariótipo normal do que àqueles com defeito cromossômico. A agenesia renal (100% dos casos), o oligohidrâmnio (66,7%), hipoplasia de tórax (71,4%) e ventriculomegalia (64,3%), foram os principais achados nos fetos com cariótipo normal.

TABELA 11
 Frequência dos achados ultrassonográficos nos fetos com cariótipo normal e alterado

| | ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS | 0 | 1 | TOTAL |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|----|-------|
| INESPECÍFICO | OLIGOHIDRÂMPIO | 12 | 4 | 16 |
| | POLIHIDRÂMPIO | 35 | 32 | 67 |
| | HIDROPSIA | 12 | 8 | 20 |
| | CIUR | 15 | 28 | 43 |
| | CISTO DE CORDÃO | 0 | 4 | 4 |
| MÚSCULO ESQUELÉTICO | HIPOTELORISMO | 0 | 6 | 6 |
| | DEFORMIDADE DE MÃO | 1 | 8 | 9 |
| | PÉ TORTO | 9 | 6 | 15 |
| | ENCURTAMENTO OSSOS LONGOS | 5 | 6 | 11 |
| | CARDIO VASCULAR | A. UMBILICAL ÚNICA | 7 | 5 |
| CIV | | 2 | 19 | 21 |
| CARDIOMEGALIA | | 8 | 9 | 17 |
| GASTRO INTESTINAL INTESTINAL | ONFALOCELE | 9 | 10 | 19 |
| | ASCITE | 10 | 13 | 23 |
| | SINAL DA DUPLA BOLHA | 2 | 1 | 3 |
| | AUSÊNCIA DE BOLHA GÁSTRICA | 3 | 6 | 9 |
| | NERVOSO | VENTRICULOMEGALIA | 18 | 10 |
| HOLOPROSENCEFALIA | | 4 | 5 | 9 |
| CISTO PLEXO CORÓIDE | | 1 | 4 | 5 |
| RESPIRATÓRIO | DERRAME PLEURAL | 6 | 8 | 14 |
| | HIPOPLASIA DE TÓRAX | 5 | 2 | 7 |
| GENITO URINÁRIO | DILATAÇÃO PELVE RENAL | 5 | 13 | 18 |
| | RIM MULTICÍSTICO | 0 | 2 | 2 |
| | AGENESIA RENAL | 5 | 0 | 5 |
| PELE E SUBCUTÂNEO | EDEMA PELE | 11 | 5 | 16 |
| | LÁBIO LEPORINO | 7 | 11 | 18 |
| | HIGROMA | 4 | 5 | 9 |
| | PREGA NUCAL | 3 | 5 | 8 |

0 – fetos com cariótipo normal

1 – fetos com cariótipo alterado

Na tabela 12, estão apresentadas as frequências das alterações ultrassonográficas por defeito cromossômico encontrado.

Na trissomia do 13, as alterações mais frequentes foram o lábio leporino (8 em 9 casos ou 88,9%) seguidas do CIUR (5 em 9 casos ou 55,6%) e do hipotelorismo (4 em 9 casos ou 44,4%).

A trissomia do 18 apresentou o polihidrânio em 16 de 22 fetos (72,7%) e o CIUR 14 em 22 fetos (63,6%) como achados ultrassonográficos mais significativos. As outras alterações, como por exemplo a CIV (9 casos), a deformidade de mãos (8 casos) e a onfalocele (6 casos) foram outros achados ultrassonográficos importantes, porém menos incidentes.

A trissomia do 21, com 15 casos, apresentou a CIV em 7 deles (46,7%) seguida do polihidrânio encontrado em 6 fetos (40%) e da ascite fetal em 5 fetos (30%). A cardiomegalia e o derrame pleural estiveram presentes em 4 casos cada (26,7%).

No grupo formado pelas translocações, deleções e pelas trissomias do 8 e 9, o polihidrânio apareceu em 6 casos (50%) e o CIUR em 4 casos (30%) dos 12 estudados.

Na síndrome de Turner o higroma cístico apareceu em todos os 4 casos do estudo (100%). A hidropsia foi o segundo achado, com 75% de incidência (3 casos).

Nos 4 fetos que apresentavam triploidia, o CIUR foi encontrado em 100% dos casos, a onfalocele em 75% e o polihidrânio em 50%, constituindo os principais achados ultrassonográficos.

TABELA 12
 Frequência das alterações ultrassonográficas por cromossomopatia

| ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS | CROMOSSOMOPATIAS | | | | | |
|-------------------------------|------------------|-----|-----|---------|----|------------|
| | T13 | T18 | T21 | OUTROS* | X0 | TRIPLOIDIA |
| OLIGOHIDRÂMPIO | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| POLIHIDRÂMPIO | 2 | 16 | 6 | 6 | 0 | 2 |
| HIDROPSIA | 1 | 1 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| CIUR | 5 | 14 | 1 | 4 | 0 | 4 |
| CISTO DE CORDÃO | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ENCURTAMENTO DE OSSOS LONGOS | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 |
| HIPOTELORISMO | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| PÉ TORTO | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| DEFORMIDADE DE MÃO | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CIV | 2 | 9 | 7 | 1 | 0 | 0 |
| CARDIOMEGALIA | 1 | 3 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| ONFALOCELE | 0 | 6 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| ASCITE | 1 | 4 | 5 | 2 | 1 | 0 |
| AUSÊNCIA DE BOLHA GÁSTRICA | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| SINAL DA DUPLA BOLHA | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| VENTRICULOMEGALIA | 3 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 |
| HOLOPROSENCEFALIA | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| CISTO DE PLEXO CORÓIDE | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| DERRAME PLEURAL | 0 | 1 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| HIPOPLASIA DE TÓRAX | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| RIM MULTICÍSTICO | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| DILATAÇÃO DE PELVE RENAL | 3 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| AGENESIA RENAL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LÁBIO LEPORINO | 8 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| HIGROMA CÍSTICO | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 |
| PREGA NUCAL | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 |

T13, T18 e T21 – trissomias dos cromossomas 13, 18 e 21, respectivamente
 OUTROS* - trissomias dos cromossomas 8 e 9 e translocação e deleção
 X0 – síndrome de Turner

7 DISCUSSÃO

Quando se pretende descrever achados ultrassonográficos de segundo e terceiro trimestres associando-os aos principais defeitos cromossômicos, deve-se lembrar que há pelo menos 15 anos, centenas de publicações e trabalhos científicos elaboraram estas correlações em vários grupos distintos. Porém, as políticas dos países desenvolvidos, pioneiros na medicina fetal, se direcionaram cada vez mais para um diagnóstico precoce para a possível interrupção da gestação. Quando nos remetemos à realidade brasileira, nos deparamos com um país em desenvolvimento com sérios problemas de ordem econômica e social que, em meio à miséria e à ignorância, tenta aplicar parte dos avanços tecnológicos e científicos relacionados ao estudo do feto. O Hospital das Clínicas da UFMG recebe pacientes de cidades-satélites que, em meio a muitas dificuldades, chegam a percorrer mais de 500km de distância em busca de um diagnóstico, tratamento e possível cura para o problema existente. Desse modo, o CEMEFE, num grande esforço e com uma equipe multidisciplinar, tenta prestar a melhor assistência possível para o grupo de pacientes que consegue chegar até o hospital, transpondo muito mais do que simplesmente os limites entre a suspeita diagnóstica e um complexo tratamento. MACLACHLAN et al. (2000) demonstrou a existência de uma realidade absolutamente contrária à nossa, quando avaliou 179 maternidades na Inglaterra (71% das maternidades de todo o Reino Unido). Dessas, 94% ofereciam um exame de ultrassom morfológico entre 16 e 20 semanas de gestação e 99% disponibilizavam o *screening* para a síndrome de Down. Percentuais esses que nos fazem refletir sobre os 53,9% de mortes por afecções perinatais e da taxa de

mortalidade materna de 45/100.000 nascidos vivos (Ministério da Saúde, 2001), que deixam o Brasil como um dos piores países em saúde reprodutiva da América Latina.

A análise estatística por nós utilizada neste trabalho foi direcionada para uma abordagem descritiva visando, de forma simples e direta, facilitar a compreensão do funcionamento de um centro de medicina fetal em meio a estas várias adversidades.

No presente estudo, a média de idade das pacientes que apresentaram fetos com cariótipo normal e alterado foi 26,8 e 29,9 anos, respectivamente. Esta diferença entre as médias de idade dos dois grupos sugere uma associação entre a incidência dos defeitos cromossômicos e aumento da idade materna. A associação entre a idade materna avançada e o aumento da probabilidade de ser gerado um feto com cromossomopatia foi comprovada por HOOK (1981a). Aos 27 anos, o risco de defeitos cromossômicos, que é estimado em 1/455 aos 30 anos, se eleva para 1/384.

A incidência das anomalias ultrassonográficas nos fetos portadores de cromossomopatias é bastante variável, pois é determinada pela idade gestacional do rastreio ultrassonográfico, a habilidade do ultrassonografista, a qualidade técnica do equipamento e o tipo de população que será estudada (OGLE & FRACOG, 2000). O CEMEFÉ representa um serviço terciário que procura estudar um grupo pré-selecionado de fetos malformados, associando o tipo de achado ultrassonográfico à presença, ou não, de anomalias cromossômicas e ao tipo de cromossomopatia. Um importante fator de influência na detecção dos achados ultrassonográficos foi a idade gestacional tardia na qual a paciente foi admitida no serviço (média geral de 29,7 semanas), uma vez que

o estudo adequado da anatomia fetal é melhor realizado em torno da 20^a semana gestação (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

Para a obtenção do cariótipo fetal nos 143 fetos estudados, a cordocentese, com 103 casos, foi o procedimento mais realizado. Este grande número de casos possui como explicação, o fato deste procedimento invasivo ter sido realizado numa média de idade gestacional tida como tardia (29,7 semanas), fase em que a cordocentese é o procedimento mais indicado. A amniocentese foi realizada em apenas 6 fetos, pois apresenta resultados melhores quando realizada entre 14 e 20 semanas, devido à maior facilidade de se obterem células fetais para o estudo cromossômico (REECE, 1997). Outro aspecto importante está relacionado à obtenção do cariótipo fetal pós-natal. Dos 23 casos submetidos à coleta de sangue para cariotipagem pós-natal, 17 (74%) foram realizados em fetos com cariótipo normal. Esses dados se devem, principalmente, ao fato de os achados ultrassonográficos não seguirem um padrão característico das anomalias cromossômicas mais frequentes. Quando isto ocorre, opta-se pelo seguimento pré-natal na busca de outros achados ultrassonográficos. Além disso, algumas pacientes se negam a ser submetidas ao procedimento invasivo e/ou ocorre o encaminhamento tardio da paciente ao CEMEFÉ do Hospital da Clínicas da UFMG impossibilitando, por motivos de ordem sócio-econômica, a realização do procedimento invasivo antenatal.

Dentre as anomalias cromossômicas estudadas, a trissomia do 18 (22 casos) foi o defeito cromossômico mais encontrado, seguido da trissomia do 21 (15 casos), translocações e deleções (10 casos) e trissomia do 13 (9 casos). Estas incidências, apesar de semelhantes às aquelas encontradas por NICOLAIDES et al., (1992b), onde a

trissomia do 18 foi a mais freqüente, não possuem respaldo consistente na literatura quando se avaliam as prevalências dos principais defeitos cromossômicos na população geral. O que determina esta distorção nas incidências das principais cromossomopatias são os critérios utilizados por cada autor, bem como o grupo de fetos selecionados para o estudo. Uma outra explicação está no aspecto da trissomia do 21, que apesar de ser a cromossomopatia de ocorrência mais freqüente na população geral (HILL, 1996), ela apresenta achados ultrassonográficos, na maioria das vezes, mais sutis e em menor número do que nos outros defeitos cromossômicos (NICOLAIDES et al., 1992b), deixando de ser detectada, muitas vezes, durante o rastreamento ultrassonográfico antenatal. A posição de ISAKSEN et al. (2000) é semelhante. Ao realizarem necrópsias em 98 fetos portadores de defeitos cromossômicos, a trissomia do 21 foi a única síndrome autossômica que apresentou recém-nascidos isentos de defeitos estruturais.

As translocações, deleções e as trissomias do 8 e 9 diagnosticadas no presente estudo foram agrupadas devido à baixa incidência encontrada, uma vez que os achados ultrassonográficos não iriam caracterizar o grupo.

Dos trabalhos científicos envolvendo achados ultrassonográficos em fetos malformados, o trabalho de Nicolaidis et al., em 1992b, constitui o principal deles. Após realizarem o cariótipo de 2.086 fetos que apresentavam alguma malformação ao ultrassom, CIUR ou ambos, foi encontrada uma taxa de anomalia cromossômica de 14% (301 casos). O CIUR foi o parâmetro utilizado por SNIJDERS et al. (1993) ao selecionarem 458 fetos portadores da alteração onde encontraram 19% de fetos com cariótipo alterado. Em nosso estudo, dos 143 fetos submetidos à realização do cariótipo, 66 apresentaram

defeitos cromossômicos (46,2%). Esta alta taxa de detecção não se encontra presente em outros estudos possivelmente pelo fato de nenhum outro autor usar critérios de seleção tão rigorosos quanto aos utilizados no presente trabalho para a realização do cariótipo fetal. Em relação ao CIUR, 65,1% dos fetos que apresentavam esta alteração em nosso estudo possuíam cariótipo alterado. Esse percentual é três vezes superior ao encontrado por SNIJDERS et al. (1993) provavelmente devido a uma grande parte do grupo estudado neste trabalho apresentar outras alterações ultrassonográficas associadas.

A incidência de anomalias múltiplas em fetos portadores de defeitos cromossômicos diagnosticadas no período pré-natal é extremamente variável. VERDIN, em 1998, selecionando sua amostra a partir do rastreio bioquímico para a detecção de fetos com a trissomia do 21, encontrou uma incidência de anomalias múltiplas em 54,5% dos casos, número bem distinto dos achados de VINTZILEOS et al., (1996), que encontraram uma incidência de anomalias múltiplas, também em fetos portadores da trissomia do 21, de 92%. Em sua publicação, BENACERRAF et al. (1988) encontraram, em fetos portadores da trissomia do 13 e do 18, mais de dois achados ultrassonográficos em 87,5% dos fetos estudados. Esses achados de BENACERRAF et al. (1988) são compatíveis com os achados encontrados por LEHMAN et al. (1995), nos quais 91% dos 36 fetos portadores da trissomia do 13 possuíam mais de uma alteração ultrassonográfica. Foi, entretanto, NICOLAIDES et al. (1992b) que constataram que quanto maior o número de defeitos detectados ao ultrassom, maior a possibilidade do feto ser portador de anomalia cromossômica. Desta forma, com duas ou mais anomalias ultrassonográficas, o percentual de fetos com cariótipo alterado foi de 29%, já o grupo

que possuía seis ou mais anomalias ultrassonográficas, apresentava 72% de fetos com cariótipo alterado. Esses dados se assemelham muito aos encontrados em nosso estudo onde, dos 143 fetos que possuíam mais de uma alteração ultrassonográfica, 66 (46%) tinham alteração de cariótipo, enquanto que, dos 26 fetos que possuíam mais de 6 anomalias ultrassonográficas, 19 (73%) eram portadores de defeitos cromossômicos. Em 2003, em uma grande revisão dos principais marcadores ultrassonográficos para as aneuploidias, CÍCERO et al. enfatizaram a importância do número de achados ultrassonográficos na estimativa do risco para anomalias cromossômicas.

Nenhum dos trabalhos científicos revisados agrupou os achados ultrassonográficos em sistemas. No presente estudo, nenhum sistema nos pareceu indicar com segurança dentro de um grupo de fetos malformados, aqueles com anomalias cromossômicas. No entanto, ao analisar as frequências dos sistemas alterados por anomalia cromossômica, pode-se notar uma associação de alguns sistemas com as principais cromossomopatias. São eles: as alterações de pele e subcutâneo na trissomia do 13 e na síndrome de Turner, as alterações inespecíficas na trissomia do 18 e nas triploidias e o sistema cardiovascular na trissomia do 21.

Em nosso estudo, os achados ultrassonográficos mais associados aos defeitos cromossômicos encontrados foram a CIV, o hipotelorismo, a dilatação de pelve renal e o CIUR. Estes achados estiveram mais presentes nos fetos com cariótipo alterado do que no grupo com cariótipo normal. O CIUR foi encontrado em 43 fetos, 65% deles tinham anomalias cromossômicas; a dilatação de pelve renal esteve presente em 18 casos, 72,2% dos fetos portavam cromossomopatias; a CIV foi um achado presente em

21 fetos, onde 90,5% desses fetos possuíam defeitos cromossômicos e o hipotelorismo, apesar da baixa incidência (6 casos), apresentou cromossomopatias em todos os casos. O cisto de plexo coróide teve uma prevalência relativamente baixa (5 casos) porém, 80% dos casos eram fetos portadores de anomalias cromossômicas.

Em seu estudo de 1992b, NICOLAIDES et al. encontraram os achados ultrassonográficos semelhantes aos nossos, porém com uma incidência menor do que as encontradas em nosso trabalho. De forma diferente do nosso protocolo, os defeitos cardíacos foram reunidos em um único grupo e foram detectados em 152 fetos. Desses, 101 (66%) apresentaram defeitos cromossômicos. Os defeitos renais (dilatação de pelve renal, rim multicístico, agenesia renal e outros) também foram englobados pelos autores em um único grupo e estavam presentes em 360 fetos, sendo que 87 deles eram portadores de anomalias cromossômicas (24%). O cisto de plexo coróide esteve associado a defeitos cromossômicos em 46% dos fetos que apresentaram essa alteração. O CIUR e a holoprosencefalia apresentaram incidência nos fetos portadores de cromossomopatia de 31% e 29%, respectivamente. De forma concordante, SNIJDERS et al., (1993) estudaram 458 fetos com CIUR e concluíram que 28 casos tinham defeitos cardíacos. Destes casos, 23 (82%) possuíam anomalia cromossômica. A dilatação de pelve renal esteve presente em 20 casos, com 9 fetos (45%) portadores de anomalias cromossômicas. O cisto de plexo coróide, presente em 13 fetos, apresentou uma incidência de 85% nos fetos com cromossomopatia. A holoprosencefalia não foi abordada neste trabalho.

Nosso estudo está de acordo com os achados ultrassonográficos encontrados nos principais trabalhos publicados envolvendo fetos malformados. Contudo, os percentuais

de frequência das alterações ultrassonográficas por nós encontrados são superiores àqueles presentes nos outros estudos. Possivelmente, o fato de trabalharmos com um grupo rigorosamente pré-selecionado para a realização do cariótipo fetal e previamente encaminhado de outros serviços, tenha elevado de forma sensível a frequência dos achados ultrassonográficos nos fetos portadores de anomalias cromossômicas.

Nossos dados estão de acordo com os outros estudos quando se discute os achados ultrassonográficos específicos de cada defeito cromossômico. Dos nove casos de fetos portadores da trissomia do 13, o lábio leporino (8 casos ou 88,9%), o CIUR (5 casos ou 55,6%), o hipotelorismo (4 casos ou 44,4%) e a holoprosencefalia, juntamente com a dilatação de pelve renal (3 casos cada ou 33,3%), foram os achados ultrassonográficos mais frequentes. Já o estudo de LEHMAN et al. (1995), que incluía 33 fetos portadores dessa cromossomopatia, o CIUR foi a alteração mais frequente, presente em 48% dos fetos. A holoprosencefalia (39%), o lábio leporino (36%), o hipotelorismo (30%) e a dilatação de pelve renal (12%) foram os outros achados mais encontrados em relação a essa anomalia cromossômica. Diferente de LEHMAN et al. (1995) e dos nossos achados, no estudo de NICOLAIDES et al., (1992b), as anomalias de extremidade e os defeitos renais foram os mais incidentes, com 67,7% e 64,5%, respectivamente, presentes nos 31 fetos portadores da trissomia do 13. O lábio leporino e o CIUR foram detectados em 15 casos (48,4%) e a holoprosencefalia em 11 casos (35,5%).

BULLEN et al. (2001) em sua investigação epidemiológica de fetos portadores de holoprosencefalia, ressaltaram a alta incidência da trissomia do 13 associada a essa malformação.

BENACERRAF & MULLIKEN (1993), chamaram a atenção para a associação do lábio leporino com a trissomia do 13. Dos 32 fetos portadores de lábio leporino presentes em seu estudo, 5 eram portadores da trissomia do 13. A holoprosencefalia, as alterações renais e os defeitos cardíacos estavam presentes em todos os 5 fetos.

Apesar de vários autores descreverem a polidactilia e a holoprosencefalia como os principais achados da trissomia do 13 (HILL, 1996; LEHMAN et al., 1995; SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996), com uma incidência esperada de 80% e 50%, respectivamente; em nosso estudo, a polidactilia não teve a importância citada por estes autores, ocorrendo apenas em dois fetos portadores da trissomia do 13 (22,2%). Esta incidência relativamente baixa deve ser atribuída à idade gestacional tardia do exame ultrassonográfico, onde a taxa de detecção se encontra reduzida devido a dificuldade técnica para a realização do exame.

Em relação à trissomia do 18, a mais prevalente em nosso estudo, com 22 casos, o polihidrâmnio (16 casos ou 72,7%) associado ao CIUR (14 casos ou 63,3%), foram as alterações ultrassonográficas mais frequentemente encontradas. A CIV, com 9 casos (41%), deformidade de mão, com 8 casos (36,4%), onfalocele, com seis casos (27,3%) e a dilatação de pelve renal, com 5 casos (22,7%), foram os outros achados encontrados com maior incidência. Esses dados são compatíveis com os padrões de anomalias estruturais presentes na trissomia do 18 previamente descritos na literatura, embora como podemos ver a seguir, exista uma variação enorme de incidência dos achados ultrassonográficos de acordo com os estudos de cada autor.

HILL (1996) enfatiza a importância do polihidrâmnio associado ao CIUR, secundário à presença de atresia duodenal (ausência de bolha gástrica). Em seu estudo, a incidência do polihidrâmnio associado ao CIUR oscila entre 29% e 62% dos casos. NYBERG et al., (1993b) revisaram 47 casos de trissomia do 18 e encontraram 21% dos casos com CIUR associado ao polihidrâmnio. A importante associação do CIUR às cromossomopatias levou autores como NICOLAIDES et al. (1992b) e SNIJDERS et al. (1993) a utilizarem esta alteração como modo de triagem para a realização do cariótipo fetal. Num estudo que reuniu 83 fetos com trissomia do 18, NICOLAIDES et al. (1992b) encontraram a anormalidade das extremidades (71 casos) como principal achado ultrassonográfico, seguido do CIUR (48 casos), das malformações cranianas (43 casos), dos defeitos cardíacos (37 casos) e da onfalocele (32 casos). SNIJDERS et al. (1993) encontraram a trissomia do 18 como principal anomalia autossômica em seu estudo com fetos portadores de CIUR. Da mesma forma KHOURY et al. (1988) encontraram 83,7% de CIUR num estudo que incluiu 43 fetos com a trissomia do 18. A importante associação dos defeitos de fechamento de parede abdominal com a trissomia do 18, foi comprovada por ST-VIL et al. (1996) que revisou 83 casos de onfalocele e encontrou 9 casos de defeitos cromossômicos. Desses, 6 eram de fetos portadores da trissomia do 18.

Apesar do cisto de plexo coróide não estar entre os achados ultrassonográficos mais prevalentes da trissomia do 18 encontrados neste estudo, a sua presença em apenas 3 casos (13,6%) é semelhante aos 8% de associação do cisto de plexo coróide com a

trissomia do 18 encontrados por Snijders e Nicolaides, em 1996, após revisarem 27 trabalhos científicos.

No presente estudo foram analisados 15 fetos com a trissomia do 21. Destes, 7 fetos (46,7%) apresentaram a CIV como principal alteração ultrassonográfica. O polihidrâmnio, com 6 casos (40%), foi o segundo achado mais freqüente seguido da ascite fetal, com 5 casos (33,3%) e o derrame pleural e a cardiomegalia com 4 casos cada (26,7%). De fato, os defeitos cardíacos estão entre as malformações mais freqüentes encontradas na trissomia do 21, variando entre 40% e 60% no período neonatal (ROTMENSCH et al., 1997).

Em 2000, Couto, em sua dissertação de mestrado na qual reuniu um número expressivo de fetos portadores da síndrome de Down (124 casos), encontrou os defeitos cardíacos como principal achado ultrassonográfico, presente em 27 casos. O espessamento da prega nugal, o polihidrâmnio e a hidropsia foram os outros achados mais incidentes.

Os achados de COUTO (2000) estão de acordo com os de NYBERG et al. (1990b), que ao estudarem 92 fetos entre o segundo e o terceiro trimestre de gestação, encontraram os defeitos cardíacos como principal achado ultrassonográfico, seguido do espessamento da prega nugal, da atresia duodenal e do CIUR. NICOLAIDES et al., (1992b) encontrou o edema nugal como o achado mais freqüente, porém, o achado mais sensível para a detecção da trissomia do 21 foram os defeitos cardíacos. De 152 fetos portadores de defeitos cardíacos, 21 fetos possuíam a trissomia do 21.

É importante ressaltar que o polihidrâmnio, a ascite fetal e o espessamento de prega nugal são, muitas vezes, secundários a um defeito cardíaco já existente que só poderá ser detectado com exame ultrassonográfico cuidadoso, realizado numa idade gestacional mais avançada (SNIJDERS & NICOLAIDES, 1996).

A prega nugal foi encontrada, no presente estudo, em apenas 3 fetos (20%). Sabendo-se que este achado ultrassonográfico é avaliado numa fase gestacional entre 14 e 21 semanas (BENACERRAF et al., 1992), a média de idade gestacional tardia com que os fetos chegam ao CEMEFE, foi o principal determinante deste achado.

A hidropsia fetal é outro achado comumente encontrado, com uma variação apresentada pela literatura de 7,1% a 13% (VINTZILEOS et al., 1996; ROETMENSCH et al., 1997; COUTO, 2000). No presente estudo, os achados ultrassonográficos de ascite fetal (33,3%) e do derrame pleural (26,7%) estão freqüentemente associados à hidropsia fetal que, em nosso estudo, representou 20% dos casos.

HILL (1996) enfatiza a correlação do aumento da incidência de polihidrâmnio em fetos portadores da trissomia do 21, com atresia duodenal. Em nosso estudo 6,7% dos fetos portadores da trissomia do 21 apresentaram atresia duodenal, achado este comparável ao encontrado por Couto, em 2000, no qual a atresia duodenal esteve presente em 6% dos fetos com síndrome de Down. DONNENFELD & MENNUTI (1988) estabeleceram uma relação na qual 30% de fetos portadores de atresia duodenal apresentarão cariótipo compatível com a trissomia do 21, no entanto, apenas 15% de fetos portadores da trissomia do 21, irão apresentar atresia duodenal. Já a extensa revisão feita por

SNIJDERS & NICOLAIDES (1996) estimou a associação da atresia duodenal com a trissomia do 21 em torno de 21%. Esta revisão, porém, não levava em consideração a idade gestacional do exame ultrassonográfico e incluiu uma casuística pequena.

No presente estudo, a dilatação de pelve renal e a dilatação ventricular, com 3 casos cada (20%), apresentam uma incidência comparável à descrita na literatura. Em seus trabalhos, BENACERRAF et al., (1994), CARLSON & PLATT (1993) e COUTO (2000), encontraram uma incidência de dilatação ventricular que variava entre 6% e 42% nos fetos portadores de trissomia do 21. Já SOHL et al., (1999) e BUNDUKI et al., (1998) encontraram uma variação entre 1,9% e 38,9% de dilatação de pelve renal nos fetos portadores de trissomia do 21. Novamente, a falta de padronização entre os estudos no que se refere às medidas da pelve renal e a idade gestacional na qual o exame é realizado, são os principais fatores que levam a uma variação tão extensa destes achados ultrassonográficos.

A síndrome de Turner apresentou uma incidência de 4 casos em nosso estudo. Seus principais achados ultrassonográficos foram: o higroma cístico (4 casos ou 100%), a hidropsia fetal (3 casos ou 75%), cardiomegalia, onfalocele e ascite fetal (1 caso cada ou 25%). NICOLAIDES et al., (1992b) encontraram em seu estudo 52 casos de fetos portadores de higroma cístico, onde a síndrome de Turner foi o defeito cromossômico mais freqüente, encontrado em 63,5% (33 casos) dos fetos. A média de idade gestacional de 19 semanas para este achado ultrassonográfico foi a mais precoce de todas as alterações encontradas nos 2.086 fetos estudados.

CHERVENAK (1983) estudou 15 casos de higroma cístico, em 13 deles havia sinais de hidropsia. Desses 15 casos, 9 eram fetos portadores de síndrome de Turner e um caso era portador de mosaicismo.

Os achados ultrassonográficos encontrados nos fetos com síndrome de Turner no presente estudo são coerentes com os achados contidos na literatura estudada, destacando o fato de que um percentual grande de fetos evolui para o abortamento, portanto, não chegam a tempo de um diagnóstico precoce em nosso serviço.

A triploidia esteve presente em 4 fetos portadores de anomalias cromossômicas. O CIUR esteve presente em todos os casos (100%), em seguida, a onfalocele com 3 casos (75%) e o polihidrâmnio com 2 casos (50%) foram os achados ultrassonográficos mais encontrados nos fetos com triploidia. Esses achados estão de acordo com a casuística literária. Os estudos com maior casuística de fetos triplóides são os de SNIJDERS et al., (1993) e NICOLAIDES et al. (1992b). Esses autores, ao utilizarem o CIUR para rastreio ultrassonográfico e realização do cariótipo fetal, encontraram 78 fetos com esta cromossomopatia. Este alto número de achados se deveu justamente à total adequação do marcador escolhido para a detecção de anomalias cromossômicas.

A onfalocele, encontrada em 75% dos fetos com triploidia em nosso estudo, não aparece como achado ultrassonográfico encontrado nesta anomalia cromossômica nos estudos de SNIJDERS et al. (1993). No mesmo estudo realizado por Snijders et al., em 1993, onde o CIUR esteve presente em 36 fetos portadores de triploidia, nenhum desses 36 fetos apresentou onfalocele. NICOLAIDES & SNIJDERS (1996) não citaram a

onfalocele como achado ultrassonográfico encontrado em fetos triplóides, apesar do estudo realizado por eles em 1992 ter detectado um caso de onfalocele entre os 42 fetos com esta cromossomopatia. Do mesmo modo SERMER et al., (1987), estudando 25 casos de defeito de parede abdominal, encontraram como anomalias cromossômicas apenas as trissomias do 13 e do 18, não detectando nenhum feto com triploidia. No entanto, de forma análoga ao nosso estudo, BLACKBURN et al., (1982), analisando 55 fetos portadores de triploidia, encontram defeitos de parede abdominal em 23% dos casos e JAUNIAUX et al. (1997), após realizarem um estudo ultrassonográfico em 58.862 gestantes (com idade gestacional entre 10 e 14 semanas), encontraram 18 fetos com triploidia. Desses 18 casos, 10 apresentavam CIUR, 4 apresentavam holoprosencefalia e 3 tinham onfalocele.

8 CONCLUSÕES

1. Dentro do um grupo de fetos portadores de malformações, os fetos com anomalias cromossômicas tendem a apresentar um número maior de alterações ultrassonográficas quando comparados a fetos com cariótipo normal;
2. As principais anomalias cromossômicas tendem a apresentar alterações morfológicas detectáveis ao exame ultrassonográfico;
3. Não foi encontrado nenhum achado ultrassonográfico que identifique com segurança um tipo específico de anomalia cromossômica;
4. Os critérios rigorosos utilizados no CEMEFE para a realização do cariótipo fetal apresentam uma alta taxa de detecção de fetos com anomalias cromossômicas;
5. Dentro do grupo de malformados, ao se agruparem os achados ultrassonográficos por sistemas, nenhum se mostrou significativo para a detecção de fetos portadores de defeitos cromossômicos;
6. A idade gestacional na qual é realizado o exame ultrassonográfico parece influenciar diretamente a incidência dos achados ultrassonográficos.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERMAN, E. D.; CREAZY, M. R. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. **Journal of Medical Genetics**, v. 14, p. 313, 1977;
- ALLAN, L. D. et al. Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. **Ultrasound Obstetric and Gynecology**, n. 1, p. 8-11, 1991;
- BAIARD, A.; SANDOVNICK, A.D. Life expectancy in Down syndrome adults. **Lancet**, p. 11354-1356, 1988;
- BAIRD, P. A.; MACDONALD, E. C. An epidemiologic study of congenital malformations of the anterior abdominal wall in more than half a million consecutive live births. **American Journal of Human Genetics**, v. 33, n. , p. 470-478, 1981;
- BAKOS, O.; MOEN, K. S.; HANSSON, S. Prenatal karyotyping of choroid plexus cysts. **European Journal of Ultrasound**, v. 8, n. 2, p. 79-83, 1998;
- BARKIN, S. Z. et al. Severe polyhydramnios: incidence of anomalies. **American Journal Radiology**, n. 148, p. 155-159, 1987;
- BARISIC, I. et al. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. **Ultrasound Obstetrics and Gynecology**, v. 18, p. 309-316, 2001;
- BENACERRAF, B. R et al. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 151, n. 8, p. 1078-1079, 1985;
- BENACERRAF, B. R. et al. Abnormal karyotype of fetuses with omphalocele: prediction based on omphalocele contents. **Obstetrics and Gynecology**, v. 75, n.3, p. 317-319, 1990a;
- BENACERRAF, B. R. et al. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, v. 76, n.1, p. 58-61, 1990b;
- BENACERRAF, B. R.; FRIGOLETTO, F. D.; GREEN, M. F. Abnormal facial features and extremities in human trisomy syndromes: prenatal US appearance. **Radiology**, v. 159, n. 159, p. 243-246, 1986;
- BENACERRAF, B. R.; LABODA, L. A. Cyst of the fetal choroid plexus: a normal variant? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 160, n. 2, p. 319-321, 1989;
- BENACERRAF, B. R.; LABODA, L. A.; FRIGOLETTO, F. D. Thickened nuchal fold in fetuses: not a risk for aneuploidy. **Radiology**, v. 184, n.1, p. 239-242, 1992;

BENACERRAF, B. R.; MILLER, M. A.; FRIGOLETTO, F. D. Sonographic identification of second trimester fetuses with trisomies 13 and 18: accuracy and limitations. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 158, n. 2, p. 404-408, 1988;

BENACERRAF, B. R.; MULLIKEN, J. B. Fetal cleft lip and palate. Sonographic diagnosis and postnatal outcome. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 92, n. 6, p. 1045, 1993;

BLACKBURN, W. R., et al. Comparative studies of enfants with mosaic and complete triploidy: an analysis of 55 cases. **Birth Defects**, v. 18, n. 38, p. 251-274, 1982;

BOOG, G.; GILLARD, P.; CHABAUD, J. J. **Les nouveaux signes échographiques dans le dépistage des anomalies chromosomiques: diagnostic et prise en charge des affections foetales III**. 1. ed. Paris: Vigot, 1989. v. 3, p. 161-189;

BROMLEY, B.; FRIGOLETTO, F. D.; BENACERRAF, B. R. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 164, n.3, p. 863-867, 1991;

BRONSHTEIN, M.; ZIMMER, E. Z.; BLAZER, S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 188, n. 4, p. 1016-1020, 2003;

BULLEN, P. J.; RANKIN, J. M.; ROBSON, S. C. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the north of England. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 184, n. 6, p. 1256-1262, 2001;

BUNDUKI, V. et al. Rastreamento da síndrome de Down com uso de escore de múltiplos parâmetros ultrassonográficos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 20, n. 9, p. 525-531, 1998;

CALZOLARI, E. et al. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. **American Journal of Medical Genetics**, v. 58, p. 187-194, 1995;

CARLSON, D. E.; PLATT, L. D. The association of isolated early second trimester fetal ventriculomegaly and Down syndrome: an indication for placental biopsy. **American Journal of Human Genetics**, p. 553, 1993;

CARTER, P. E. et al. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counseling and clinical paediatrics. **Clinical Genetics**, n. 27, p. 59-61, 1985;

CHAMBERLAIN, P. F. et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 150, p. 245-249, 1984;

CHERVENAK F. A. et al. Diagnosis and management of fetal holoprosencephaly. **Obstetrics and Gynecology**, v. 66, n. 3, p. 322-326, 1985a;

CHERVENAK F. A. et al. Fetal cystic hygroma: cause and natural history. **The New England Journal of Medicine**, v. 309, n. 14, p. 822-825, 1983;

CHERVENAK F. A. et al. The management of fetal hydrocephalus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 151, n. 7, p. 933-942, 1985b;

CHODIRKER, B. N. et al. Canadian guidelines for prenatal diagnosis: genetic indications for prenatal diagnosis. **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical Practice Guidelines**, n. 105, p. 1-7, 2001;

CHUDLEIGH, P. M. et al. The association of aneuploidy and mild fetal pyelectasis in a unselected population: the results of a multicenter study. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, n. 17, p. 197-202, 2001;

CICERO, S. et al. Sonographic markers of fetal aneuploidy – a review. **Placenta**, v. 24, p. 88-98, 2003;

COTEVILLE, J. E.; DICKE, J. M.; CRANE, J. P. Fetal pyelectasis and Down Syndrome: is genetic amniocentesis warranted? **Obstetric and Gynecology**, v. 79, p. 770-772, 1992;

COUTO, J. C. L. **Marcadores ultrassonográficos da síndrome de Down: uma análise retrospectiva de 124 casos diagnosticados no período pré-natal**. Belo Horizonte, 2000. 102 p.;

CROEN, L. A.; SHAW, G. M.; LAMMER, E. J. Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. **American Journal of Medical Genetics**, n. 64, p. 465-472, 1996;

DAFFOS, F.; CAPELLA-PAVLOVSKY, M.; FORESIER, F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound: report of 66 cases. **Prenatal Diagnosis**, n. 3, p. 271-277, 1983;

DICKE, J. M.; CRANE, J. P. Sonographic recognition of major malformations and aberrant fetal growth in trisomic fetuses. **Journal of Ultrasound Medicine**, n. 10, p. 433-438, 1991;

DONNENFELD, A. E.; MENNUTI, M. T. Sonographic findings in fetuses with common chromosomal abnormalities. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 31, p. 80-96, 1988;

DOWN, J. L. H. Observations on an ethnic classification of idiots. **Clinical Lectures and Reports, London Hospital**, v. 3, p. 259-262, 1866;

DUAILIBI, R. et al. Acompanhamento psicológico de mães de fetos malformados no centro de medicina fetal da Universidade Federal de Minas Gerais. **Femina**, n. 31, p. 27-30, 2003;

EDWARDS, J. H. et al. A new trisomic syndrome. **Lancet**, n. 1, p. 787, 1960;

EYDOUX, P. et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities afeter ultrasound assesment. **Prenatal Diagnosis**, n. 9, p. 255-268, 1989;

FAVRE, R. Malformations foetales et anomalies chromosomiques. **Medicine Foetal et Echographie en Gynecologie**, v. 20, p. 48-50, 1994;

FERGUSON-SMITH, M. A.; YATES, J. R. Maternal age specific rates for chromosomal aberrations: a collaborative European study on 52.965 amniocentesis. **Prenatal Diagnosis**, n.4, p. 5-44, 1984;

GERMAN, J. C.; MAHOUR, G. H.; WOOLEY, M. M. Esophageal atresia and associates anomalies. **Journal Pediatric Surgery**, n. 11, p. 299-306, 1976;

GHIDINI, A. et al. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 182, n. 4, p. 972-977, 2000;

GOHARI, P.; BERKOWITZ, R. L.; HOBBS, J. C. Prediction of intrauterine growth retardation by determination of total intrauterine volume. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 127, p. 255-260, 1977;

GROSS, S. J. et al. Isolated fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: a review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 172, n.1, part 1, n. 172, p. 83-87, 1995;

HAHNEMANN, N.; MOHR, J. Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extra-embryonic membranes. **Bull European Human Genetics**, n. 2, p. 23, 1968;

HILL, L. M. **Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: text and atlas**. Chicago: Year Book Medical, cap 3, p. 38-66, 1990;

HILL, L. M. The sonographic detection of trisomies 13, 18 and 21. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 39, n. 4, p. 831-850, 1996;

HOBBS, J. C.; MAHONEY, M. J. In utero diagnosis of haemoglobinopathies. Technique for obtaining fetal blood. **New England Journal of Medicine**, n. 290, p. 1065, 1974;

HOGGE, W. A. et al. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 189, n. 2, p. 397-400, 2003;

HOOK, E. B. Chromosome abnormalities: prevalence, risk and recurrences. In: Brock DJH, Rodeck CH & Ferguson-Smith MA (eds). **Prenatal Diagnosis and Screening**. Edinburgh: Churchill, 1998. p. 351-392;

HOOK, E. B. Down syndrome. Frequency in human populations and factors pertinent to variation in rates of trisomy 21. **Research Perspectives**, n. 3, p. 67, 1981a;

HOOK, E. B. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. **Obstetrics and Gynecology**, v 58, n. 3, p. 282, 1981b;

HOOK, E. B. Rates of 47, + 13 and 46 translocation D/13 Patau syndrome in live births and comparison with rates in fetal deaths and at amniocentesis. **American Journal Human Genetics**, v. 32, p. 849-858, 1980;

HOOK, E. B.; WOODBURY, D.F.; ALBRIGHT, S.G. Rates of trisomy 18 in livebirths, stillbirths and at amniocentesis. **Birth Defects**, v.15, p. 81-93, 1979;

ISAKSEN, C. V. et al. A correlative study of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with an abnormal karyotype. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 16, p. 37-45, 2002;

JAUNIAUX, E. et al. Early prenatal diagnosis of triploidy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 176, n. 3, p. 550-554, 1997;

JAUNIAUX, E. et al. Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. **Obstetrics and Gynecology**, v. 75, p. 568-572, 1990;

JOHNSON, M. P. et al. Combining humerus and femur length for improved ultrasonographic identification of pregnancies at increased risk for trisomy 21. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 172, n. 4, part 1, p. 1229-1235, 1995;

JONES, K. L. **Smith's recognizable patterns of human malformation**. 4. ed. London: W. B. Saunders, 1988. p. 10-19;

KHOURY, M. J. et al. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. **Pediatrics**, v. 82, n.1, p. 83-90, 1988;

LANDY, H. J.; ISADA, N. B.; LARSEN, J. W. Genetic implications of idiopathic hidramniotic. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, n. 157, p. 114-117, 1987;

LEHMAN, C. D. et al. Trisomie 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. **Radiology**, v. 194, n.1, p. 217-222, 1995;

LEPERCQJ, J.; LEWIN, F.; BARGY, F. **Diagnostic et prise en charge des affections foetales IV**. 1 ed. Paris: Association Saint-Vicent-de-Paul Prénatal, 1996. p. 3-104;

LETTIERI, L. et al. Ear length in second trimester aneuploid fetuses. **Obstetrics and Gynecology**, n. 81, p. 57-60, 1993;

LOUHIMO, L.; LINDAHL, H. Esophageal atresia: primary results of 500 consecutively treated patients. **Journal Pediatric Surgery**, n.18, p. 217-229, 1983;

LOCKWOOD, C.; BENACERRAF, B. R.; LYNCH, L. A sonographic screening method for Down syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 157, p. 803-808, 1987;

MACLACHLAN, N.; ISKAROS, J.; CHITTY, L. Ultrasound markers of fetal chromosomal abnormality: a survey of policies and practices in UK maternity ultrasound departments. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 15, p. 387-390, 2000;

MAGENIS, R. E.; HECHT F.; MILHAM, S. Jr. Trisomy 13 (D) syndrome: studies on parental age, sex ratio, and survival. **Journal of Pediatrics**, n. 73, p. 222-228, 1968;

MALDONADO, M. T. **Psicologia da gravidez: parto e puerpério**. 16 ed. São Paulo: Saraiva, 2002. 229 p.;

MANNING, F. A. The fetal biophysical profile score: current status. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, n. 17, p. 147-162, 1990;

MANNING, J. E. et al. Significance of fetal intracardiac foci to trisomy 21: a prospective sonographic study of high-risk pregnant women. **American Journal of Roentgenology**, n. 170, p. 1083-1084, 1998;

MARDEN, P. M.; SMITH, D. W.; McDONALD, M. J. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. **The Journal of Pediatrics**, n. 64, p. 357-371, 1964;

MASSONETO, J. C. et al. Holoprosencefalia. **Femina**, v. 31, n. 9, p. 705-801, 2003;

MAYDEN, K. L. et al. Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and dating. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 6, p. 144-289, 1982;

MERATI, R. et al. Prevalence of fetal left ventricular hyperechogenic foci in a low risk population. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 103, p. 1102-1104, 1996;

MILUNSKY, A.; ALBERMAN, J. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment. **Johns Hopkins University Press**, 1992, ed 3;

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica da Saúde da Mulher. **Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 199 p.;

MOERMAN, P. et al. Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. **Journal Genetic Human**, v. 30, p. 17-38, 1982;

MOORE, T. R.; CAYLE, J. E. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 162, p. 1168-1173, 1990;

MORAN, C. J.; TAY, J. B.; MORRISON, J. J. Ultrasound detection and perinatal outcome of fetal trisomies 21, 18 and 13 in the absence of a routine fetal anomaly scan or biochemical screening. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 20, p. 482-485, 2002;

NADEL. A. S. et al. Isolated choroid plexus cysts in the second-trimester fetus: is amniocentesis really indicated? **Radiology**, v. 185, p. 545-548, 1992;

NAVA, S. et al. Significance of sonographically detected second trimester choroid plexus cysts: a series of 211 cases and a review of the literature. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 4, p. 448-451, 1994;

NELSON, L. H. et al. Value of serial sonography in the in utero detection of duodenal atresia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 59, p. 657-660, 1982;

NICOLAIDES, K. H. et al. Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. **Fetal Diagnosis Therapy**, v.8, p. 1-9, 1993;

NICOLAIDES, K. H. et al. Fetal gastrointestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal defects. **Fetal diagnostic therapy**, n.7, p. 102-115, 1992a;

NICOLAIDES, K. H. et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. **Lancet**, v. 340, p. 704-707, 1992b;

NICOLAIDES, K. H. Screening for chromosomal defects. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 21, p. 313-321, 2003;

NORA, J. J.; NORA, A. H. The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart disease. **Circulation: an Official Journal of the American Heart Association**, v. 57, n. 2, p. 205, 1978;

NORTON, M. E. Nonimmune hydrops fetalis. **Seminary Perinatology**, v. 18, n. 4, p. 331-332, 1994;

NYBERG, D. A. et al. Chromosomal abnormalities in fetuses with omphalocele: significance of omphalocele contents. **Journal Ultrasound Medicine**, n. 8, p. 299-308, 1989;

NYBERG, D. A. et al. Femur length shortening in the detection of Down syndrome: is prenatal screening feasible? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 162, n. 5, p. 1247-1252, 1990a;

NYBERG, D. A. et al. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. **Obstetrics and Gynecology**, v. 76, n. 3, part 1, p. 370-377, 1990b;

NYBERG, D. A. et al. Role of prenatal ultrasonography in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 173, p. 1031-1035, 1995;

NYBERG, D. A.; KRAMER, D.; RESTA, R. G. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases. **Journal Ultrasound Medicine**, n. 12, p. 103-113, 1993b;

NYBERG, D. A.; RESTA, R. G.; WILLIAMS, M. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v.168, p. 534-538, 1993a;

NYBERG, D. A. Ultrasound markers of fetal Down syndrome. **JAMA**, n. 285, p. 2856, 2001;

OGLE, R. F.; FRACOG, C. G. Second trimester markers of aneuploidy. In: **Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 14, n.4, p. 595-610, 2000;

OLSEN, C. L. et al. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State. **American Journal of Medical Genetics**, n. 73, p. 217-226, 1997;

PASHAYAN, H. M. What else to look for in a child born with a cleft of the lip or palate. **Cleft Palate Journal**, v.20, p. 54-82, 1983;

PATAU, K. et al. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. **Lancet**, n. 1, p. 790, 1960;

PEARCE, M. J.; GRIFFIN, D.; CAMPBELL, S. The differential prenatal diagnosis of cystic hygromata and encephalocele by ultrasound examination. **Journal of Clinical Ultrasound**, n. 13, p. 317-320, 1985;

PEDREIRA, D. A. L.; Zugaib, M. Malformações do sistema nervoso central. In: Zugaib, M. et al. **Medicina Fetal**, 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1999. 709 p, cap. 15, p. 175-195;

PERSUTTE, W. H.; HOBBS, J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, n.6, p. 216-229, 1995;

PHELAN, J. P. et al. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation. **Journal Reproductive Medicine**, n. 35, p. 540-542, 1987;

PHILIPSON, E. H.; SOKOL, R. J.; WILLIAMS, T. Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, n. 146, p. 271-278, 1983;

PLACHOT, M. Chromosome analysis of oocytes and embryos. In: Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation Genetics. **Plenum Press**, 1991; p. 103;

REECE, E. A. **Diagnóstico e tratamento fetal**. Tradução de Deniza Omena Futuro. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. v. 1, 201 p.;

RODIS, J. F.; VINTZILEOS, A. M.; WOODS, J. R. Comparison of humerus length with femur length in fetuses with Down syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 165, n. 4, p. 1051-1056, 1991;

ROTMENSCH, S. et al. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. **Prenatal diagnosis**, n. 17, p. 1001-1009, 1997;

SERMER, M. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital defects of the anterior abdominal wall. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 156, n. 2, p. 308-312, 1987;

SHARLAND, G. K. et al. Prognosis in fetal diaphragmatic hernia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 166, n. 1, part 1, p. 9-13, 1992;

SKUPSKI, D. W. et al. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low risk population. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, n. 175, p. 1142-1145, 1996;

SMYTHE, J. F.; COPEL, J. A.; KLEINMAN, C. S. Outcome of prenatally detected cardiac malformations. **The American Journal of Cardiology**, v. 69, p. 1471-1474, 1992;

SNIJDERS, R. J. M. et al. Fetal growth retardation: associates malformations and chromosomal abnormalities. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 168, n. 2, p. 547-555, 1993b;

SNIJDERS, R. J. M.; JOHNSON, S.; NICOLAIDES, K. H. First trimester ultrasound screening for chromosomal defects. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, n. 7, p. 216-226, 1996a;

SNIJDERS, R. J. M.; NICOLAIDES, K. H. **Ultrasound markers for fetal chromosomal defects.** London: Parthenon Publishing, 1996. p. 2-109;

SNIJDERS, R. J. M. **Screening by ultrasound for chromosomal abnormalities.** Thesis presented at the Harris Birthright Research Centre for fetal medicine, King's College Hospital Medical School, London, UK, 1993;

SNIJDERS, R. J. M.; SHAWWA, L.; NICOLAIDES, K. H. Fetal choroids plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. **Prenatal diagnosis**, v. 14, p. 1119-1127, 1994;

SNIJDERS, R. J. M.; SEBIRE, N. J.; NICOLAIDES, K. H. Maternal age and gestational age – specific rates for chromosomal defects. **Fetal Diagnosis and Therapy**, n. 10, p. 349-355, 1995;

SOHL, B. D. et al. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 181, n. 4, p. 898-903, 1999;

ST-VIL, D. et al. Chromosomal anomalies in newborns with omphalocele. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 31, n. 6, p. 831-834, 1996;

TALMANT, C. Apport de l'ecographie au diagnostic antenatal de la trisomie 21. **Medecine Foetale et Echographie en Gynecologie**, v. 1, p. 9-20, 1990;

TAYLOR, A. I. Autosomal trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edward's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. **Journal of Medical Genetics**, n. 5, p. 227-252, 1968;

VERDIN, S. M. The role of ultrasonographic markers for trisomy 21 in women with positive serum biochemistry. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 105, n. 1, p. 63-67, 1998;

VINTZILEOS, A. M.; CAMPBELL, W.; EGAN, J. F. The use of second trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomie 21. **Obstetrics and Gynecology**, v. 87, p. 948-952, 1996;

WATSON, W. J. et al. Ultrasonographic measurement of fetal nuchal skin to screen for chromosomal abnormalities. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 170, n. 2, p. 583-586, 1994;

WAX, J. R. et al. Efficacy of community-based second trimester genetic ultrasonography in detecting the cromosomally abnormal fetus. **Journal of Ultrasound Medicine**, n. 19, p. 689-694, 2000;

YODER, P. R. et al. The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21. **Obstetrics and Gynecology**, v. 93, n. 5, part 2, p. 869-872, 1999;

ZELOP, C.; BENACERRAF, B. R. The causes and natural history of fetal ascites. **Prenatal Diagnosis**, n. 14, p. 941-946, 1994;

ZOLL, B. et al. Trisomy 13 (Patau syndrome) with an 11-year survival. **Clinical Genetics**, n. 43, p. 46-50, 1993;

ZUGAIB, M. et al. **Medicina Fetal**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1997. 709 p.

10 ANEXOS

10.1 Anexo I

Laudo de ultrassonografia obstétrica do Hospital das Clínicas da UFMG.



UNIDADE FUNCIONAL
GINECOLOGIA/OBSTETRÍCIA/NEONATOLOGIA

Nome: Registro:

Data:/...../.....

D.U.M.:/...../..... Ig cronológica:

JSG anterior:

Feto:

Situação: Apresentação: Posição:

ICF:

Biometria Fetal:

DBP: DOF: CC: IC:

fêmur: Úmero

CA: Relação CC/CA:

Peso Fetal Estimado:

Placenta: Grau: Espessura Placentária:

Volume Líquido Amniótico: ILA

Cordão Umbilical:

Perfil Biofísico Fetal:/8

Movimento Fetal: () presente () ausente

Tonus Fetal: () preservado () ausente

Movimento Respiratório: () presente () ausente

Maior Bolsão:

Morfologia Fetal:

.....
.....
.....
.....

Conclusão:

.....
.....
.....

**FAVOR TRAZER ESTE EXAME NA PRÓXIMA CONSULTA E NO PRÓXIMO EXAME DE
ULTRASSONOGRAFIA.**

Av. Alfredo Balena, 110 - 4º andar - Santa Efigênia - BH - CEP 30.130-100

Telefone: 2348-94121/9422/9423

Revisado em 26/07/2002

AAD 20/10/1999

USG

10.2 Anexo II

Laudo de ultrassom obstétrico morfológico do Hospital das Clínicas da UFMG.



USG - MORFOLÓGICO

Nome:

Registro:

Data:

Indicação:

DUM:

Cronologia:

USG anterior:

Feto:

Situação:

Apresentação:

Posição:

BCF:

Morfologia Fetal:

SNC n a
Calota craniana n a
Cerebro n a
Septo pelúcido n a
Cerebelo n a

DBP:

DOF:

CC:

IC:

Ventriculo lateral(como posterior):

Diâmetro cerebelar transverso:

Cisterna magna:

FACE n a

Lábio superior n a

Distância binocular: n a
Distância interocular:

Distância interorbital:

PESCOÇO n a

Prega nucal:

COLUNA n a

TÓRAX n a

Pulmões n a

Coração: n a

 ritmo cardíaco n a

 4 câmaras n a

 saída dos grandes vasos n a

Diafragma n a

Circunferência torácica:

DBVE:



SERVIÇO DE GINECOLOGIA/ OBSTETRÍCIA E NEONATOLOGIA

ABDÔMEN n a
Parede abdominal n a
Fígado n a
Estômago n a
Rins n a
Alças intestinais n a
Inserção do cordão n a
Bexiga n a
Circunferência abdominal:

MEMBROS SUPERIORES n a
Mãos n a
Comprimento do úmero:
Comprimento do rádio:

Comprimento da ulna:

MEMBROS INFERIORES n a
Pés n a
Comprimento do fêmur:
Comprimento da tibia:

Comprimento da fibula:

GENITALIA EXTERNA n a

Placenta:
Espessura placentária:
Líquido Amniótico:
Medida do maior bolsão:
Cordão umbilical:

Grau:

ILA:

CONCLUSÃO:

10.3 Anexo III

Modelo da ficha utilizada no CEMEFE no acompanhamento das gestantes incluídas nesse estudo.

| DATA | Cr | US | DBP | CC | CA | Cr | VIA | IC.F.A. 31 |
|------|----|----|-----|----|----|----|-----|------------|
| | | | | | | | | |

>>>> RESOLUÇÃO:

PROCEDIMENTOS:

RESULTADOS:

CARIÓTIPO:

TERAPIA FETAL:

10.4 Anexo IV

Termo de consentimento pré-informado.

TERMO DE CONSENTIMENTO PRÉ-INFORMADO

Centro de Medicina Fetal – CEMEFE (HC/UFMG)

Eu, _____, declaro estar devidamente informada sobre o procedimento invasivo (amniocentese, cordocentese, outras punções fetais) ao qual concordei em me submeter, para que seja realizada a coleta de células fetais por meio da introdução de uma agulha dentro da cavidade uterina. O objetivo deste procedimento é a realização do cariótipo fetal, bem como o estudo de infecções intrauterinas que possam trazer sérias conseqüências ao feto. Sei que este procedimento invasivo pode trazer riscos à gestação, como o descolamento da placenta, trabalho de parto prematuro e/ou a rotura prematura de membranas.

Estou informada sobre a técnica a ser utilizada bem como a não obrigatoriedade para me submeter a ela caso não concorde com os termos.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

PACIENTE: _____

TESTEMUNHA: _____

MÉDICO: _____