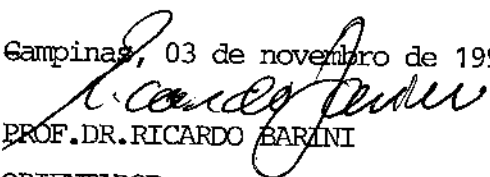


Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado da aluna SARA TOSETTI RIBEIRO, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da FCM/UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Medicina, Área de Tocoginecologia.

Campinas, 03 de novembro de 1998.


PROF.DR.RICARDO BARINI

ORIENTADOR

SARA TOSETTI RIBEIRO

**DESEMPENHO DO ULTRA-SOM PRÉ-NATAL
COMO MÉTODO PARA DIAGNÓSTICO
DE CROMOSSOMOPATIAS FETAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso
de Pós-Graduação em Medicina, área de
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do Título de Mestre em Medicina,
na área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. RICARDO BARINI
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. ANÍBAL FAÚNDES

UNICAMP
1998



99 03618

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	R354d
V.	Ex.
COMBO BC/	36340
PROC.	229/99
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	28/01/99
N.º CPD	

CM-00120437-6

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

R354d Ribeiro, Sara Tosetti
Desempenho do ultra-som pré-natal como método para diagnóstico de cromossomopatias fetais / Sara Tosetti Ribeiro. Campinas, S.P.: [s.n.], 1998.

Orientadores: Ricardo Barini, Aníbal Faúndes
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ultra-som. 2. Anormalidades cromossômicas. 3. Feto.
I. Ricardo Barini. II. Aníbal Faúndes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: SARA TOSETTI RIBEIRO

Orientador: Prof. Dr. RICARDO BARINI

Co-Orientador: Prof. Dr. ANÍBAL FAÚNDES

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 03/11/98

Dedico esta Tese ...

*... aos meus pais Josué e Ivone
que sempre ofereceram apoio irrestrito.*

"... sobretudo o que deves honrar, honra a teu pai e tua mãe ..."
Êxodo 20:12

*Ao meu esposo Sylvio e ao meu filho Renam
pela compreensão e paciência,
sem as quais
eu não teria concluído mais esta etapa de minha formação.*

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Ricardo Barini pela informação e conhecimentos transmitidos.

Ao meu co-orientador Professor Anibal Faíndes pelas valiosas sugestões e pelo interesse demonstrado.

Ao Diretor Clínico da FETUS - Centro de Diagnóstico Pré-Natal e Medicina Fetal, Eduardo V. Isfer, que gentilmente ofereceu acesso aos prontuários de pacientes do serviço.

Ao Serviço de Medicina Fetal do Departamento de Obstetria pelo apoio e acesso aos prontuários.

Ao Professor José Guilherme Cecatti, pela orientação

Às pacientes anônimas que tornaram este estudo possível.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Resumo

1. Introdução.....	1
1.1. Idade Materna e Antecedentes de Risco.....	3
1.2. Rastreamento Bioquímico.....	4
1.3. Ultra-Som.....	6
1.3.1. Sistema Nervoso Central (SNC)	9
1.3.2. Face.....	13
1.3.3. Pescoço.....	15
1.3.4. Tórax.....	18
1.3.5. Abdome.....	20
1.3.6. Genitália.....	26
1.3.7. Sistema músculo-esquelético e membros.....	27
1.3.8. Outras alterações.....	28
1.4. Aplicação do ultra-som no rastreamento de cromossomopatias.....	29
2. Objetivos.....	33
2.1. Objetivo Geral.....	33
2.2. Objetivos Específicos.....	33
3. Casuística e Métodos.....	35
3.1. Desenho do estudo.....	35
3.2. Tamanho amostral.....	35
3.3. Seleção dos sujeitos.....	36
3.3.1. Critérios de inclusão.....	36
3.3.2. Critérios de exclusão.....	36
3.4. Variáveis e Conceitos.....	37
3.5. Técnica.....	39
3.5.1. Ultra-Som.....	39
3.5.2. Obtenção do material para cariótipo fetal.....	39
3.5.3. Cariótipo para cordocentese.....	41
3.5.4. Cariótipo para amniocentese.....	42
3.5.5. Cariótipo para vilos coriais.....	43
3.6. Instrumento de coleta de dados.....	44
3.7. Coleta e processamento dos dados.....	44
3.8. Análise dos dados.....	45
3.9. Aspectos éticos.....	45
4. Resultados.....	46
4.1. Desempenho do ultra-som.....	47
4.2. Características das pacientes segundo o resultado do ultra-som.....	47
4.3. Características das pacientes de acordo com o cariótipo fetal.....	49
4.4. Risco Relativo de cromossomopatia segundo tipo de acometimento ao ultra-som.....	50
4.5. RR de cromossomopatia segundo tipo de malformação fetal.....	52
4.5.1. Face.....	52
4.5.2. Parede abdominal.....	53
4.5.3. Cardiovascular.....	54
4.5.4. Membros.....	55
4.5.5. Pulmão.....	55
4.5.6. Trato urinário.....	56
4.5.7. Sistema Nervoso Central (SNC)	57
4.5.8. Pescoço.....	59
4.5.9. Trato Gastrointestinal.....	59

4.6. Risco de cromossomopatia na presença de alterações volumétricas de líquido amniótico, RCIU e hidropsia não-imune.....	60
4.7. Risco de cromossomopatia segundo a presença de uma ou mais malformações.....	62
5. Discussão.....	64
5.1. Desempenho do ultra-som.....	64
5.2. Risco estimado de cromossomopatia segundo tipo de malformação fetal ao ultra-som.....	68
5.2.1. Alterações morfológicas de face.....	68
5.2.2. Alterações morfológicas de parede abdominal.....	70
5.2.3. Malformações cardíacas.....	71
5.2.4. Anomalias de membros.....	73
5.2.5. Anomalias pulmonares.....	74
5.2.6. Anomalias do trato urinário.....	75
5.2.7. Anomalias de Sistema Nervoso Central.....	75
5.2.8. Anomalias de pescoço.....	79
5.2.9. Anomalias de Trato Gastrointestinal.....	80
5.3. Alterações de líquido amniótico, RCIU e HFNI.....	82
5.4. Risco de cromossomopatia na presença de malformação múltipla.....	83
5.5. Características da amostra populacional segundo o resultado do ultra-som.....	84
6. Conclusões.....	89
7. Summary.....	91
8. Referências Bibliográficas.....	93
9. Bibliografia de Normatizações.....	107
10. Anexos.....	108

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AFP	Alfa-fetoproteína
A.	Artéria
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
E	Especificidade
HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
HFNI	Hidropsia Fetal Não-Imune
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
MF	Malformações Fetais
%	Porcentagem
RCIU	Retardo de Crescimento Intra-uterino
RR	Risco Relativo
S	Sensibilidade
SNC	Sistema Nervoso Central
TN	Translucência Nucal
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

Resumo

Resumo

Com o objetivo de determinar o desempenho do ultra-som para detecção de gestações que apresentem risco de anomalia citogenética fetal, estudou-se retrospectivamente um grupo de 454 pacientes submetidas ao cariótipo fetal nos últimos cinco anos no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas e no Centro de Diagnóstico Pré-Natal e Medicina Fetal (FETUS) em São Paulo. Desta população, 291 gestantes foram submetidas à coleta de material fetal para exame citogenético por ultra-som alterado e 163 por ansiedade parental, apresentando resultado de ultra-som morfológico normal. Avaliou-se a sensibilidade e especificidade do ultra-som utilizando o cariótipo fetal como padrão-ouro. Calculou-se o risco relativo de anomalia citogenética apresentado segundo o sistema acometido e segundo cada malformação fetal diagnosticada ao ultra-som. Compararam-se ainda os riscos de acordo com a presença de uma ou mais malformações. Para análise estatística foi utilizado o Programa EPI-INFO 6.0. Foram utilizados os testes de Qui-Quadrado para tabelas 2x2, além da avaliação de risco relativo. Observou-se que os maiores riscos ocorreram para as malformações de face,

parede abdominal, aparelho cardiovascular e anomalias de membros. Anomalias de pulmão, trato urinário, sistema nervoso central, pescoço e trato gastrointestinal apresentaram riscos semelhantes, pouco inferiores aos primeiros. Alterações morfológicas de genitália, tórax, coluna e músculo-esqueléticas ocorreram em um pequeno número de casos, não sendo possível calcular o risco de cromossomopatia para estas alterações. Sempre que ocorreu associação de alterações morfológicas, o risco de cromossomopatia foi maior. Concluiu-se que o ultra-som apresentou um bom desempenho na detecção de gestações de risco para cromossomopatia.

Introdução

1. Introdução

Com o avanço da saúde pública, melhora das condições socioeconômicas e dos cuidados médicos, a mortalidade infantil vem diminuindo ao longo dos anos na maior parte dos países, inclusive no Brasil (PRETORIUS & NYBERG, 1990; CISNEROS, BAILÃO, PINA-NETO 1997). Entretanto, após uma diminuição significativa destes índices, houve uma estagnação na queda, mesmo em países mais desenvolvidos (CASTILLA et al., 1977). Na investigação das possíveis causas deste fenômeno, observou-se que uma parte destes óbitos ocorre devido a malformações fetais. Cerca de 2%-3% dos recém-nascidos são portadores de uma ou mais malformações congênitas. Além disso, a malformação fetal é responsável por 30%-50% da mortalidade perinatal, contribuindo também com 20% da mortalidade neonatal nos países desenvolvidos (BELMONTE et al., 1996).

As malformações congênitas constituem uma das dez primeiras causas de mortalidade infantil. A posição relativa das anomalias congênitas como causa de óbito é mais elevada quanto menor a mortalidade infantil (PENCHASZDEH, 1993). Estudos de morbidade em crianças indicam que as

enfermidades genéticas e os defeitos congênitos representam 10%-25% das internações em estabelecimentos de assistência terciária em alguns centros urbanos da América Latina. Além disso, uma grande parte dos impedimentos físicos e mentais, tais como retardo mental, surdez, cegueira e outros, têm origem genética ou congênita e afetam cerca de 11% da população (PENCHASZDEH, 1993; PENCHASZDEH, 1995).

Na América Latina, as informações sobre a frequência de defeitos congênitos são ainda fragmentadas por deficiência do diagnóstico e de estatísticas de saúde. Dados oriundos de estudos locais e do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) confirmam que os defeitos congênitos ocorrem nesta região com frequência similar a de outros lugares (CASTILLA et al., 1977; PENCHASZDEH, 1993).

No município de Campinas, os dados notificados ao Banco de Óbitos da Secretaria Municipal de Saúde confirmam a tendência de queda dos índices de mortalidade infantil. Entre julho e dezembro de 1997 foram notificados 253 óbitos infantis entre crianças com mais de 24 horas até 364 dias de vida. A frequência relatada de óbitos por anomalias congênitas foi de aproximadamente 20% entre crianças menores de um ano.

A etiologia das malformações congênitas é considerada desconhecida em cerca de 62% dos casos, em 20% multifatorial, 13% de etiologia gênica e cromossômica e 5% ambiental (KALTER & WARKANY, 1983).

Estima-se que ao redor de 0,6% das gestantes terão um recém-nascido cromossomicamente anormal (CARRERA et al., 1995). Dentre as alterações cromossômicas, a Síndrome de Down é a mais freqüente, com uma prevalência de 1/600 gestações na população geral. Para outras síndromes menos comuns, tais como a trissomia do 13 e a trissomia do 18, a prevalência relatada é de cerca de 1/ 5.000 gestações (KALTER & WARKANY, 1983; PANDYA et al., 1995).

Nos últimos anos tem surgido em todo o mundo o interesse de identificar anomalias cromossômicas fetais por métodos não invasivos. Têm sido utilizados, com mais freqüência, o rastreamento por grupo de risco, bioquímico, e ultra-sonográfico.

1.1. Idade Materna e Antecedentes de Risco

Observou-se em vários estudos a ocorrência de um risco aumentado de anomalias cromossômicas fetais à medida que a idade materna aumenta (HOLMES, 1978). A idade materna maior que 35-37 anos vem sendo utilizada como parâmetro para indicação de investigação do cariótipo fetal. Porém, estudos realizados em diversos países têm demonstrado que a avaliação deste parâmetro, como método de rastreamento, foi capaz de identificar cerca de 30% dos fetos com trissomia do 21, que é a mais prevalente nesta faixa etária. A sensibilidade é considerada baixa para aplicação na população geral (HOLMES, 1978; WALD et al., 1992).

A indicação de procedimentos invasivos baseada neste e em outros fatores de risco (antecedente familiar de cromossomopatia, feto anterior com anomalias estruturais, pais com anomalias cromossômicas balanceadas) defronta-se com o fato de que 80% das cromossomopatias ocorrem em gestações em que estes antecedentes não estão presentes (YOUINGS, GREGSON, JONES 1991; NICOLAIDES et al., 1992).

1.2. Rastreamento Bioquímico

A triagem bioquímica começou a ser investigada no final da década de 70, inicialmente para o rastreamento de defeitos do tubo neural (WALD & CUCKLE, 1977). O primeiro marcador químico utilizado no rastreamento de alterações genéticas foi a dosagem de Alfa-fetoproteína (AFP) no soro materno, sendo constatada associação de níveis baixos de AFP no segundo trimestre e a Síndrome de Down (CUCKLE, WALD, LINDENBAUM, 1984; MERKATZ et al., 1984). A sensibilidade deste método, entretanto, é baixa, e menos de um terço dos fetos com Síndrome de Down são detectados em programas de atendimento pré-natal que o utilizam regularmente. Assim, começaram a ser pesquisados outros possíveis marcadores.

Verificou-se que alterações dos níveis de estriol não conjugado (uE3), Gonadotrofina Coriônica total (HCG) ou de sua fração livre β (β -HCG) também eram encontradas em gestações com Síndrome de Down, associando-se também a algumas outras síndromes genéticas.

A disponibilidade destes marcadores bioquímicos no soro materno propiciou o rastreamento de algumas cromossomopatias pela combinação de dois ou três deles. Estes dados comparados a curvas de normalidade de determinada população, associados ao risco inerente à idade materna permitem o cálculo de estimativas de risco de algumas aberrações cromossômicas (MORON et al., 1994).

Alguns estudos prospectivos realizados nos EUA, Reino Unido, França e Itália avaliaram a eficiência do rastreamento bioquímico na Síndrome de Down com dois (HCG ou β -HCG associados ao E3 ou AFP) ou três (HCG ou β -HCG associado à AFP e E3) marcadores. Seis destes estudos incluíram apenas gestantes de baixo risco com idade inferior a 35-38 anos, enquanto seis outros incluíram gestantes de qualquer idade que optassem pelo rastreamento (90%–95% com menos de 35 anos). A sensibilidade deste tipo de rastreamento variou entre 48%-91%, com uma taxa de falsos-positivos entre 3%-10% (WILLIAMS & WILKINS, 1996).

O uso dos marcadores bioquímicos como método de triagem de cromossomopatias tem sido restringido por alguns fatores, dentre os quais:

- Os resultados alterados dos marcadores bioquímicos são eficientes em detectar principalmente cromossomopatias maiores (trissomias do 13, 18 e 21), excluindo, porém, uma fração significativa de alterações citogenéticas (LEVI, 1996).

- As dosagens bioquímicas podem ter seus resultados alterados por uma série de fatores, tais como peso materno, idade gestacional, origem étnica, tabagismo, diabetes e número de fetos (MORON, 1996).
- O risco estimado pelos programas depende da população estudada, havendo necessidade de construção de curvas normais específicas para as diferentes populações (MORON et al., 1994).
- De 25% a 30% das mulheres com exame alterado recusam amniocentese genética. A porcentagem de recusa é alta mesmo em mulheres com mais de 36 anos, ou seja, em um grupo já considerado de maior risco. A decisão de não se submeter à punção fetal para diagnóstico permanece basicamente a mesma até que o risco dado pelo teste tríplice seja maior do que 1:50 (WALD, KENNARD, HACKSHAW 1995).
- Particularmente no caso do Brasil, este não é um exame disponível em serviços de saúde pública, o que impede sua aplicação a grandes populações.

1.3. Ultra-Som

O ultra-som foi desenvolvido em 1917 com o intuito de detecção de submarinos na Primeira Guerra Mundial. Baseava-se na emissão de pulsos ultra-sônicos de alta frequência e baixa intensidade, cujos reflexos eram mostrados em um osciloscópio. Posteriormente seu uso foi disseminado e diversificado para outras áreas, surgindo a sua aplicação médica.

Inicialmente o ultra-som detectava somente patologias fetais graves, que não ofereciam muita dúvida no diagnóstico. Com a evolução tecnológica, houve um aprimoramento da imagem, revelando uma série de alterações antes

desconhecidas. Após 1983 começou-se verdadeiramente a correlacionar o diagnóstico de malformação e prognóstico do feto (NICOLAIDES et al., 1992; 1993; NICOLAIDES, BRIZOT, SNIJDERS 1994; PANDYA et al., 1994; ISFER, SANCHEZ, SAITO 1996).

A evolução no uso do ultra-som tem resultado em um aumento do número de casos detectados de fetos com anomalias estruturais em populações de baixo risco (CARRERA et al., 1994; BERNASCHEK et al., 1996; CLERICI et al., 1997). Progressivamente, o ultra-som vem se tornando parte da rotina dos cuidados pré-natais na Europa, Inglaterra e em outras partes do mundo. Mais recentemente, o emprego de sondas endovaginais vem permitindo o estudo do feto antes das 12 semanas de gestação, criando a sonoembriologia (DAKER & BOBROW, 1991; BONILLA-MUSOLES, RAGA, BELLESTER 1995; BELMONTE et al., 1996).

No exame ultra-sonográfico pode-se observar as alterações morfológicas individuais, sinais ecográficos indiretos (retardo de crescimento intra-uterino, alterações do volume de líquido amniótico e outras), além das malformações associadas que apresentam correlação com o quadro de síndromes genéticas. Com a maior experiência na identificação da morfologia e o acesso aos estudos de cariótipo, cresceu o conhecimento sobre a correspondência entre achados morfológicos alterados ao ultra-som e alterações específicas de cariótipo (BENACERRAF et al., 1986; BAJO & HAYA, 1994; BABCOOK, GOLDSTEIN, FILLY 1995; CARRERA et al., 1995).

Apesar de haver controvérsias, recomenda-se que o primeiro ultra-som para triagem de anomalias morfológicas seja realizado entre 16-22 semanas de gestação, e os posteriores entre 26-28 semanas e 32-34 semanas. Há uma tendência atual de se incluir um exame entre a 10^a e 14^a semana de gestação para medida de translucência nuchal (quantidade de líquido situada entre a pele e o tecido mole que circunda a coluna cervical). Quando isso não for possível, aconselha-se a realização de pelo menos um exame entre 26-28 semanas, considerado o melhor período para avaliação estrutural fetal, incluindo o diagnóstico de displasias esqueléticas e malformações do trato gastrointestinal (DAKER & BOBROW, 1991; BELMONTE et al., 1996).

O ultra-som de rotina visa a observar o número de embriões ou fetos, a vitalidade dos mesmos, além de estabelecer biometria precisa, apreciar as morfologias fetal e placentária e verificar a quantidade de líquido amniótico. O ultra-som de rotina pode detectar em torno de 35% das malformações fetais, e o especializado de 40% a 95%. A rotina de observação varia de examinador para examinador, porém a sistematização geral é a seguinte: inicialmente, há observação da posição fetal e presença de batimentos cardíacos; em seguida, realiza-se o estudo da placenta e do líquido amniótico e então observa-se a morfologia fetal no sentido crânio-caudal, seguida da biometria fetal (ISFER et al., 1996).

O valor diagnóstico do ultra-som varia de acordo com o tipo de malformação em questão, detectando, por exemplo, praticamente 100% das anencefalias, mas somente 33% das atresias de esôfago. As anomalias

também têm expressão variável em diferentes épocas da gestação. Diante disso, a eficácia do ultra-som está vinculada à orientação do exame, buscando alterações específicas. Outros fatores que influem neste parâmetro são a experiência do ultra-sonografista e a aparelhagem utilizada (BELMONTE et al.,1996; ISFER et al.,1996).

Destaca-se a seguir, algumas alterações morfológicas fetais por região acometida, levando em conta sua relevância quanto à associação com cromossomopatias, frequência e capacidade diagnóstica do ultra-som.

1.3.1. Sistema Nervoso Central (SNC)

O pólo cefálico começa a ser visível ao ultra-som por volta da oitava semana de gestação, embora o estudo da forma e biometria só sejam possíveis a partir da 12ª semana. O sistema ventricular pode ser estudado a partir da 15ª -16ª semana de gestação e estruturas cerebrais tais como o tálamo, fossa posterior e cerebelo, a partir da 17ª -18ª semana. Por outro lado, estruturas como o corpo caloso só são identificáveis em torno da 22ª semana (ISFER et al., 1996).

A coluna vertebral é visível desde a 13ª semana de gestação, porém suas imagens são mais nítidas em torno da 17ª-20ª semana. Neste mesmo período o revestimento cutâneo é mais evidente, bem como a integridade do arco neural. Atualmente, aparelhos de alta resolução permitem distinguir a medula espinhal e suas meninges desde a metade do segundo trimestre (BELMONTE et al., 1996).

As malformações de SNC que mais se associam a aberrações cromossômicas são a microcefalia e a holoprosencefalia. As mais freqüentes são a hidrocefalia (0,12-1,2/1000), as anomalias de fossa posterior e espinha bífida (1-4,5/100), segundo dados de BOOG, GILLARD, CHABAUD (1990) e PLAZA et al. (1994).

As hidrocefalias são diagnosticadas por volta da 24ª semana de gestação. A associação com outras malformações é elevada, atingindo cerca de 37% quando ocorrem outras alterações intracranianas e 52%-63% quando existem anomalias extracranianas. O risco relatado de anomalias cromossômicas varia de 10%-13% (CHEVERNACK et al., 1983; NYBERG et al., 1987; VINTZILEOS et al., 1987; NICOLAIDES et al., 1992).

As alterações de fossa posterior têm valor questionável como indicadores de risco de alterações cromossômicas. Os resultados descritos são discordantes em relação à prevalência de alterações citogenéticas. Enquanto alguns autores relatam prevalência de até 55% de cromossomopatias, outros não encontram resultados significativos (NYBERG et al., 1991; NICOLAIDES et al., 1992; WATSON et al., 1992; CHANG et al., 1994).

A sensibilidade do ultra-som no diagnóstico de espinha bífida é de cerca de 89%. Associa-se freqüentemente com hidrocefalia fetal. A freqüência de anomalias cromossômicas é de cerca de 11% . A associação é maior quando ocorrem outras alterações estruturais (NICOLAIDES et al., 1992). A mielomeningocele está relacionada a uma freqüência de 17% de anomalia

cromossômica, mais comumente a trissomia do 18 e do 13, além de triploidias e translocações (BABCOCK et al., 1995).

A microcefalia é uma malformação de diagnóstico tardio na gestação, sendo freqüentemente associada a outras malformações. A freqüência relatada de anomalias cromossômicas varia entre 16%-60% dos casos (EVRARD et al., 1984; NICOLAIDES et al., 1992; BAJO & HAYA 1994).

A holoprosencefalia é uma alteração rara, cuja prevalência é estimada em 1/16.000 nascimentos. Associa-se a outras malformações em cerca de 69% dos diagnósticos. Quando isso ocorre, a prevalência de alterações cromossômicas pode ser até de 60%. A anomalia citogenética mais associada tem sido a trissomia do cromossomo 13; com menor freqüência também são descritas associações com trissomia do 18, 21, monossomias e translocações (NYBERG et al. 1987; WHITEFORD & TOLMIE, 1996).

Diversas outras anomalias de SNC têm apresentado associação com alterações citogenéticas fetais. A Síndrome de Dandy-Walker tem sido freqüentemente relacionada à trissomia do cromossomo 13, com uma prevalência global de anomalia de cariótipo de até 43% (NYBERG et al, 1991; CHANG et al., 1994).

Uma anomalia cujo significado ainda é controverso é o cisto de plexo coróide (CP). É freqüentemente observado no ultra-som de segundo trimestre. Quando são encontradas alterações estruturais associadas, o risco de

anomalias cromossômicas é suficientemente alto para justificar a indicação de procedimentos invasivos para diagnóstico citogenético.

Entretanto, quando o achado é isolado, a significância clínica é mais difícil de ser estabelecida, uma vez que os cistos de plexo coróide podem ocorrer na gestação normal. A frequência de anomalia cromossômica encontrada é de cerca de 6%, incluindo aqueles associados a outras alterações estruturais fetais. As trissomias dos cromossomos 18 e 21 foram as mais relacionadas (BAJO & HAYA, 1994; PARRA et al., 1997).

Para determinar o significado do cisto de plexo coróide quando achado isolado, GUPTA et al. (1995) realizaram um estudo prospectivo em 524 gestações com esse diagnóstico. Esses casos foram combinados com 1.361 da literatura inglesa e 71 de séries não publicadas. O risco de anomalia cromossômica foi de 1:150 quando não houvesse anomalias anatômicas. O risco aumentou para 1:3 se havia outras anomalias estruturais detectadas ao ultra-som.

O risco não parece alterar se o cisto diminui ou não com o correr da gestação, se é uni ou bilateral e se é pequeno ou volumoso. Assim, o fator determinante parece ser a presença de outras anomalias estruturais fetais associadas. Há consenso entre diversos autores de que a presença de CP no ultra-som deve levar ao estudo cuidadoso de toda a morfologia fetal (KUPFERMINC et al., 1994; GUPTA et al., 1995).

1.3.2. Face

A face pode ser estudada ultra-sonograficamente desde as 12 semanas de gestação, porém antes da 14ª semana a visualização é difícil, pois os tecidos moles são muito delgados. Após essa idade gestacional, a fronte, órbitas, nariz, lábios e orelhas podem ser visualizados detalhadamente. Além da avaliação estática da face, pode-se observar movimentos como a abertura ou fechamento das pálpebras e lábios, movimentos oculares e protrusão da língua (ISFER et al., 1996).

O dismorfismo facial mais freqüente é a fenda palatina, acompanhada ou não de fenda labial; sua freqüência é estimada em um para cada 1.000 nascimentos. Para fendas palatinas isoladas, a freqüência é de um caso para cada 2.000 nascimentos. Associa-se a anomalias genéticas em cerca de 10% dos diagnósticos (ISFER et al., 1996).

SNIJDERS et al. (1995) relatam um estudo de 156 casos diagnosticados de anomalia cromossômica (102 trissomias do cromossomo 13 e 54 do 18). Em 6,9% dos fetos com trissomia do 18 ocorreu fenda palatina e em 40,7% dos fetos com trissomia do 13. Baseado na freqüência de fenda facial em fetos trissômicos, prevalência de fenda facial relatada em fetos no segundo trimestre e na estimativa de prevalência de trissomia do 13 e 18 entre 13 - 20 semanas de gestação, foi calculado que 6,5% dos fetos com fenda facial terão diagnosticada trissomia do cromossomo 13 ou 18. SALTZMAN, BENACERRAF, FRIGOLETTO (1986), referem em sua série que em 83% dos casos ocorreram

malformações associadas à fenda facial. Nestes diagnósticos, o cariótipo apresentou-se anormal em 40% das vezes (trissomias do 13 e 18); resultados semelhantes foram encontrados por TURNER & TWINING (1993) .

Ainda na face, o estudo das órbitas evidencia sua presença, ausência, alterações de tamanho e distância entre as mesmas. A anoftalmia é uma alteração rara, freqüentemente associada a retardo mental, sendo a sua ocorrência quase exclusivamente de causa genética. Na presença do diagnóstico de anoftalmia, sempre devem ser pesquisadas cuidadosamente outras alterações estruturais (BRONSHTEIN et al., 1991).

A microftalmia pode ser detectada intra-útero pela medida do diâmetro da órbita. Pode surgir como achado isolado, porém freqüentemente faz parte de um quadro de síndrome malformativa. As alterações cromossômicas associadas são as do cromossomo 13, mais raramente dos cromossomos 1, 4 e 10 (BENACERRAF et al., 1986).

Outras anomalias de face que também podem vir associadas a aberrações cromossômicas são o hiper ou hipotelorismo. Estas alterações são resultantes do aumento e diminuição da distância orbitária, respectivamente. O hipotelorismo associa-se freqüentemente ao quadro da holoprosencefalia, constituindo-se em importante marcador ultra-sonográfico de anomalias cromossômicas (BENACERRAF et al., 1986).

O hipertelorismo associa-se ao quadro de várias síndromes genéticas, tais como a trissomia 7p, trissomia 8p, deleção do 5p e as anomalias de número

do cromossomo X, além de outras. Quando achado isolado, resulta apenas em alteração da visão binocular, sem associação com aberrações cromossômicas (BENACERRAF et al., 1986; ISFER et al., 1996).

Outra alteração estrutural de face com alta prevalência é a micrognatia. Em uma análise retrospectiva de 24 diagnósticos de anomalias de face, a mais freqüente foi a micrognatia; destas, 38% apresentaram anomalias citogenéticas e 45% displasias esqueléticas. Fenda facial também ocorreu freqüentemente e outras alterações encontradas foram: cebocefalia, hipotelorismo, bossa frontal, exoftalmo e hipertelorismo (TURNER & TWINING, 1993).

O tamanho e a altura de implantação da orelha são também marcadores de síndromes genéticas, principalmente quando as alterações estão associadas a outras anomalias estruturais (LETTIERI et al., 1993).

As alterações estruturais de face parecem estar correlacionadas mais freqüentemente às trissomias do cromossomo 13 e 18. Mais raramente se correlacionam à trissomia do cromossomo 21, monossomias, translocações e deleções (BENACERRAF, MILLER, FRIGOLETTO, 1988).

1.3.3. Pescoço

A investigação ultra-sonográfica do pescoço pode ser realizada a partir da 18ª semana de gestação, devendo ser visualizado seu comprimento, forma, vascularização e presença de massas ou espessamentos (ISFER et al., 1996).

Na investigação de cromossomopatias, uma patologia a ser ressaltada nesta região é o higroma cístico. Esta é uma malformação do sistema linfático, geralmente localizada na região nuchal e mais raramente na região axilar (BAJO & HAYA, 1994; GALINDO et al., 1996).

Sua prevalência gira em torno de 0,5% entre os abortamentos espontâneos e cerca de 1:6.000 gestações. Podem ser transitórios, porém há forte associação com anomalia cromossômica (variando entre 33% até 75% dos casos, segundo alguns estudos), principalmente com a Síndrome de Turner e as trissomias do 13, 18 e 21 (REICHLER & BRONSHTEIN, 1995).

Os resultados mais promissores em termos de rastreamento de aberrações cromossômicas maiores (trissomias 13,18 e 21, monossomia X) têm sido obtidos através da medida da translucência nuchal (TN) fetal. O valor desta medida parte do conhecimento de que os fetos entre 10-14 semanas de gestação possuem uma quantidade de líquido situada entre a pele e o tecido mole que circunda a coluna cervical. O aumento do volume deste líquido pode ser um sinal precoce de hidropsia (NICOLAIDES et al., 1992). A etiologia da prega nuchal aumentada é variada, podendo estar associada não só a cromossomopatias como também a infecções congênitas, cardiopatias e outras.

Em um grande estudo publicado em 1994, NICOLAIDES et al. observaram que 86% das trissomias do 13, 18 e 21 foram diagnosticadas quando a TN foi maior ou igual a 3mm. A especificidade foi de 95,5% e a taxa de falsos-positivos foi de 4,5%. Em outra publicação (1993), os mesmos autores

descrevem 1.015 fetos com TN aumentada e comparam a prevalência de trissomias do cromossomo 13, 18 e 21 em relação àquela calculada pela idade materna na população geral.

Quando a TN foi maior ou igual a 3mm, a prevalência de cromossomopatias foi três vezes maior que aquela esperada para a idade materna; se a $TN \geq 4mm$, 18 vezes maior; $TN \geq 5$, 28 vezes maior e se $TN \geq 6mm$, a prevalência foi 36 vezes maior.

A associação entre o aumento da espessura da TN no primeiro trimestre e as cromossomopatias também tem sido relatada por diversos outros autores. SHULMAN et al. (1992); VAN ZALLEN-SPROCK, VAN VUGT, VAN GEIJN (1992), JOHNSON et al. (1993) encontraram, respectivamente, as seguintes incidências de anomalia cromossômica: 32% (7/22 fetos), 60% (41/68 fetos) e 47% (15/32 fetos). As variações nas prevalências observadas entre os autores provavelmente estão relacionadas ao valor da TN utilizada como ponto de corte, que na literatura varia de 2 a 6mm. A tendência atual é considerar 3mm como ponto de corte, levando a uma taxa de detecção de cerca de 50% (BENACERRAF et al. 1992; BENACERRAF, NADELL, BROMLEY 1994; WATSON et al., 1994).

1.3.4. Tórax

1.3.4.1 Coração

Para a avaliação adequada da anatomia cardíaca fetal é necessário visualizar a posição do coração em relação ao corpo, além de identificar as câmaras cardíacas e verificar as conexões átrio-ventriculares e ventrículo-arteriais. Com estas informações, grande parte das anomalias cardíacas podem ser diagnosticadas (BELMONTE et al., 1996).

As anomalias cardíacas são das mais comuns malformações congênitas, com uma prevalência de 2/1.000 nascidos vivos. A frequência relatada de anomalia cromossômica tem sido estimada entre 10%-32% dos diagnósticos, sendo mais freqüente a trissomia do cromossomo 21, seguida pela trissomia dos cromossomos 13 e 18, além de outras anomalias (COPEL et al., 1988; CRAWFORD, CHITA, ALLAN, 1988; PALADINI et al., 1993).

Quando a malformação cardíaca está associada com outras anomalias, a frequência de cromossomopatia pode atingir 47% , sendo mais elevada ainda se for de origem cerebral (68,8%), de parede abdominal (66,7%) ou de membros (COPEL et al., 1988).

Os defeitos cardíacos mais associados a alterações de cariótipo parecem ser os defeitos septais ventriculares e atrioventriculares (MACHADO, CRAWFORD, ALLAN, 1988; PALADINI et al., 1993).

1.3.4.2 Pulmões

O pulmão fetal é visualizado como uma estrutura sólida ao ultra-som, ocupando o espaço entre o coração e a parede torácica. Os movimentos respiratórios fetais iniciam-se por volta da décima semana de gestação, porém são habitualmente visíveis a partir da 15ª semana (ISFER et al., 1996).

As anomalias pulmonares são facilmente diagnosticáveis ao ultra-som de rotina em 95% dos casos (SANCHEZ, GASPAR, ISFER, 1996). Entretanto, as alterações pulmonares que podem estar associadas a cromossomopatias são pouco freqüentes, devendo ser citadas a malformação adenomatosa cística de pulmão e o hidrotórax.

A malformação adenomatosa cística do pulmão é uma alteração rara, classificada entre os tumores como um hamartoma. Ao ultra-som apresenta-se como imagem cística, única ou múltipla, uni ou bilateral. A ocorrência de anomalias estruturais fetais associadas é pouco freqüente e a prevalência de cromossomopatias é muito rara, não quantificada pela literatura (KULLER et al., 1992).

O termo hidrotórax refere-se ao acúmulo anormal de líquido no espaço pleural. A sua associação com cromossomopatias pode decorrer da hidropsia que ocorre na Síndrome de Down ou na Síndrome de Turner. O quilotórax (acúmulo de líquido devido a alterações linfáticas) é o que mais se associa a cromossomopatias (LABERGE, CROMBLEHOLME, LONGAKER, 1991).

1.3.5. Abdome

1.3.5.1 Parede abdominal

A parede superior da cavidade abdominal é formada pelo diafragma, visto ao ultra-som como uma linha hipoecogênica separando os pulmões das estruturas anatômicas intra-abdominais. A parte inferior é delimitada pela musculatura pélvica, facilmente visível ao ultra-som, porém de pouca importância diagnóstica. A parede abdominal anterior é formada pela pele, subcutâneo e músculos; é essencial a observação da entrada da veia umbilical no abdome durante o exame (ISFER et al., 1996).

Onfalocele é um defeito de fechamento da parede abdominal localizado na inserção do cordão umbilical, por onde herniam vísceras recobertas por uma membrana. Seu volume e conteúdo são variados. A prevalência é de cerca de 1:2400 partos, com sensível preferência pelo sexo masculino. As aberrações cromossômicas podem estar presentes em 20%-54% dos diagnósticos (GILBERT & NICOLAIDES, 1987).

NYBERG et al. (1989), em um estudo de 26 fetos com diagnóstico ultrassonográfico de onfalocele, encontraram cariótipo anormal em 38% dos casos, dentre os quais trissomias do cromossomo 18, trissomias do cromossomo 13 e trissomias do cromossomo 21, além de um caso de Síndrome de Turner (45, X0). A presença exclusiva de alças na onfalocele é mais associada à anomalia cromossômica. GILBERT & NICOLAIDES (1987) realizaram cariótipo em 35 casos de diagnóstico de onfalocele detectados entre 16-36 semanas de

gestação, encontrando anomalia cromossômica em 54% deles. A associação mais freqüente foi a trissomia do cromossomo 18; ocorreu também um caso de Síndrome de Klinefelter. Houve associação freqüente com malformações cardíacas. Outras alterações cromossômicas freqüentes na presença de onfalocele foram as trissomias do 13 e do 18, seguidas pela trissomia do 21, a Síndrome de Turner e as triploidias.

O principal diagnóstico diferencial da onfalocele é a gastrosquise. Nesta patologia ocorre também um defeito da parede abdominal anterior na região para-umbilical, mais freqüentemente à direita do cordão umbilical. Associa-se à evisceração dos órgãos abdominais, ressaltando-se que a inserção do cordão umbilical é normal. A freqüência estimada é de cerca de 1:15.000 nascidos vivos, com maior prevalência no sexo masculino (NIELSON, BANG, NORGARD-PEDERSEN, 1985).

Na gastrosquise não existe saco herniário. As vísceras ficam expostas no líquido amniótico, podendo resultar em atrofia das vilosidades intestinais; devido a alteração da absorção intestinal fetal, a gastrosquise freqüentemente cursa com Retardo de Crescimento Intra-Uterino (RCIU). A freqüência de outras anomalias associadas é variável segundo diversos autores. A presença de aberrações cromossômicas é excepcional e o risco de recorrência é mínimo (BENACERRAF et al., 1990).

Com uma prevalência de cerca de 1:2.200 partos, as hérnias diafragmáticas são as patologias de prognóstico mais grave dentre os defeitos

de parede abdominal, com até 75% de mortalidade. A hérnia diafragmática consiste na protrusão de órgãos abdominais para dentro da cavidade torácica através de um orifício no diafragma. Em 75% das vezes a hérnia localiza-se à esquerda, podendo ser bilateral em 3% dos casos (ISFER et al., 1996). No ultra-som observa-se , além da protrusão dos órgãos, a presença de polidrâmnio, desvio de mediastino e mal posicionamento de estruturas abdominais.

Segundo ADZICK et al. (1989), o achado de hérnia diafragmática ao ultra-som pode se correlacionar à trissomia do cromossomo 18 e a outras alterações de cariótipo em cerca de 13% dos diagnósticos. A hérnia de Morgani e a eventração diafragmática unilateral são os tipos anatômicos que mais apresentam essa associação. O mesmo autor relata 55% de sobrevida quando não ocorre polidrâmnio associado; na presença de polidrâmnio, a sobrevida relatada é de somente 11%.

1.3.5.2 Trato digestivo

No exame do trato digestivo, alguns sinais ecográficos devem chamar a atenção do examinador para um estudo mais detalhado da morfologia, pois podem indicar a presença de malformações sugestivas de alterações cromossômicas. Os principais são o polidrâmnio, crescimento intra-uterino retardado, biometria abdominal fetal anormal, ascite fetal e artéria umbilical única (BAJO & HAYA, 1994).

Quando ocorrem alterações de trato digestivo associadas a anomalias de SNC, alterações cardíacas e higroma cístico, a frequência de

cromossomopatias é mais elevada. O achado de artéria umbilical única tem sido indicado como um possível marcador de anomalias do SNC. São correlacionadas as trissomias do cromossomo 18 e as trissomias do cromossomo 13 (NYBERG et al., 1988).

Atresia de esôfago é uma patologia de diagnóstico tardio na gestação; entretanto, as malformações associadas estão presentes em até 70% das ocorrências. Relata-se associação com cariótipo anormal em 8%-28% das vezes, principalmente trissomias dos cromossomos 18 e 21 (NICOLAIDES, RODECK, GOSDEN, 1986).

A atresia duodenal é a patologia digestiva que mais apresenta associação com aberrações cromossômicas (principalmente trissomias do 18 e 21), podendo ocorrer em até 33% dos diagnósticos segundo alguns estudos. Ao ultra-som observa-se a imagem "em dupla bolha", geralmente após a 24ª semana de gestação (NICOLAIDES et al., 1986).

O achado de hiperecogenicidade de alças intestinais fetais tem sido descrito como uma variante da normalidade. Recentemente, porém, vários autores têm relatado associação com anomalia cromossômica, sendo as mais frequentes a Síndrome de Down, a trissomia do cromossomo 18 e do cromossomo 13, além de outras alterações. O risco de aneuploidia relatado encontra-se em torno de 27%. Mesmo quando ocorre como achado isolado, os estudos referem cerca de 35% de resultado gestacional adverso (SCIOSCIA et al., 1992; NYBERG et al., 1993; SEPULVEDA et al., 1994).

1.3.5.3 Trato urinário

Apesar da possibilidade de se identificar as lojas renais a partir de 10 semanas de gestação, a boa visualização só ocorre após 12 semanas. A análise estrutural só é viável após a 20ª semana. A avaliação deve compreender a situação anatômica, ecogenicidade e volume. Os ureteres normalmente não são identificados em toda a sua extensão. Portanto, se estiverem visíveis já deve estar ocorrendo dilatação. A bexiga pode ser identificada após a 12ª semana de gestação, devendo-se observar forma e volume (SAITO, CABRAL, ISFER, 1996).

A prevalência de patologias urinárias é estimada em cerca de 1:1.000 casos ao nascimento; a prevalência de aberrações cromossômicas frente a alterações morfológicas das vias urinárias gira em torno de 4%-6%. A frequência de cromossomopatias varia conforme a alteração encontrada. No caso de patologias obstrutivas, a frequência relatada é de 7%, enquanto em patologias como agenesia renal ou rim multicístico a prevalência cai para 2%. De um modo geral, quanto mais baixa for a obstrução, maior o risco de anomalia cromossômica. A alteração cromossômica mais frequentemente associada tem sido a Síndrome de Down. (QUINLAN, CRUZ, HUDDLESTON, 1986; REUSS et al., 1988; BENACERRAF et al., 1992).

A agenesia renal bilateral é definida como a ausência completa de ambos os rins. Pode se manifestar isoladamente ou como parte de um quadro sindrômico. NICOLAIDES et al. em 1992 relatam uma prevalência de 13% de anomalias cromossômicas entre 24 diagnósticos de agenesia renal bilateral;

nestes casos, quando a anomalia era isolada, a prevalência de aberrações cromossômicas foi de 5%, e quando havia outras anomalias associadas, 40%. O diagnóstico pode ser dificultado pela presença de oligoâmnio extremo, fato que também pode causar anomalias resultantes da compressão fetal (Síndrome de Potter).

A agenesia renal unilateral é uma malformação que acomete mais freqüentemente o rim esquerdo, predominando levemente no sexo masculino. Na presença de anomalias associadas, observa-se risco de aproximadamente 33% de cromossomopatia (REUSS et al., 1988).

O rim em ferradura é uma patologia com associação freqüente a anomalias cromossômicas, podendo estar presente em 60% dos diagnósticos de Síndrome de Turner e em 20% das ocorrências de trissomia do 18. As anomalias associadas podem estar presentes em 1/3 dos diagnósticos (SAITO et al., 1996).

Das doenças císticas renais, o rim multicístico é o que mais freqüentemente se associa a aberrações cromossômicas. A prevalência relatada por NICOLAIDES et al. (1992) em 175 diagnósticos de rim multicístico foi de 13%.

Outra classe de malformações freqüentemente diagnosticadas no pré-natal, que apresentam associação com alteração citogenética são as uropatias obstrutivas. O risco global de anomalia varia entre 2%-33% (NICOLAIDES et

al., 1992; CANCELO, IGLESIAS, GONZALES, 1994; CANCELLO, GOY, GONZALES, 1995; MARTINEZ-TEN et al., 1997).

1.3.6. Genitália

O desenvolvimento da genitália externa é semelhante em ambos os sexos, sendo que a determinação do sexo masculino pode ser obtida por volta da 15ª semana de gestação. O diagnóstico precoce do sexo fetal é importante para determinação de uma série de patologias genéticas e anomalias cromossômicas (SAITO et al., 1996).

No sexo masculino a hipospádia e a criptorquidia apresentam associação com alterações citogenéticas. A suspeita de hipospádia no ultra-som pode ser sugerida pela alteração na curvatura do pênis. Podem ocorrer anomalias associadas em 2%-12% dos casos e aberrações cromossômicas podem estar presentes em 7%. A criptorquidia associa-se a várias síndromes, dentre elas a trissomia do 13, 18 e 21 (THOMAS, BRATT, CAMACHO, 1993; SAITO et al., 1996).

Genitália ambígua é a dificuldade de identificação da genitália externa. Frequentemente associa-se a alterações do sistema urinário e a aberrações cromossômicas (COOPER et al., 1985).

1.3.7. Sistema músculo-esquelético e membros

Por volta da décima semana de gestação é possível identificar ao ultrassom os ossos, articulações e musculatura. BOOG et al. (1990) relatam que as malformações de esqueleto e membros estão associadas à anomalia cromossômica em 6,4% dos diagnósticos.

A biometria fetal permite o reconhecimento do RCIU. Quando se avaliam recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, observa-se que 3% destes apresentarão alterações cromossômicas. Quando o RCIU ocorre em idade gestacional precoce e sem evidência de danos à circulação placentária, relata-se cariótipo alterado em até 19% dos casos, segundo alguns estudos. As alterações mais encontradas têm sido as trissomias do 13, 18, Síndrome de Turner e triploidias (KIRKINEM, JOUPILA, HERVA, 1983; SNIJDERS et al., 1993).

A baixa estatura é reconhecidamente uma característica da Síndrome de Down. Tem sido proposto que o reconhecimento de gestações de risco para Síndrome de Down possa ser feito através do cálculo da razão entre o tamanho femural observado e o tamanho femural esperado ou da relação entre o diâmetro biparietal e tamanho do fêmur. A presença isolada da alteração destas medidas parece ser ainda insuficiente para indicar cariótipo fetal pelo alto índice de falso-positivo, embora apresente sensibilidade entre 50% e 70% (GRIST et al., 1990).

BENACERRAF, NEUBERG, FRIGOLETTO (1991), estudando casos de trissomia do 21 verificaram encurtamento do úmero em relação ao grupo controle, com uma sensibilidade de detecção de 50%.

A observação da morfologia dos membros tem possibilitado a constatação de que a anomalia dos mesmos pode ser associada à cromossomopatia. Fetos com trissomia do cromossomo 13 podem ter polidactilia pós-axial de mãos e pés; similarmente, fetos com trissomia do cromossomo 18 têm caracteristicamente mãos fechadas, com dedos sobrepostos, sendo incapazes de estender as mãos ou os dedos (WESTON et al., 1993; MORALES et al., 1995).

Anomalias de posição do pé (incluindo pé torto) também são associadas à trissomia do cromossomo 18. Na Síndrome de Down pode ocorrer encurtamento de ossos longos e 6% destes fetos podem ter clinodactilia e hipoplasia da falange média do quinto dedo (ocorre também em até 18% de fetos normais). Aumento do espaço entre o primeiro e segundo dedo do pé (pé em sandália), também tem sido associado a Síndrome de Down (BROMLEY & BENACERRAF, 1995).

1.3.8. Outras alterações

BRIARD, em 1987, verificou que quando ocorriam alterações isoladas de líquido amniótico, a prevalência de anomalia cromossômica foi de 3,7% entre 3117 cariótipos fetais. Se ocorria associação com RCIU, esta prevalência aumentava para 20% a 25% dos diagnósticos.

Na presença de polidrâmnio, 3%-10% dos casos podem estar associados a anomalias cromossômicas. A prevalência calculada de

polidrâmnio é de cerca de 3% das gestações, sendo que entre 18% a 44% dos diagnósticos podem estar associados a outras malformações fetais (LANDY, ISADA, LARSEN, 1987).

Dados estatísticos mostram que a ocorrência de oligoâmnio varia entre 0,4% e 0,8% das gestações, podendo ocorrer malformações associadas em 9% a 33% dos casos. No oligoâmnio isolado, a presença de cromossomopatia é rara; quando ocorrem malformações associadas, a prevalência varia entre zero e 5%(NICOLAIDES et al., 1986).

1.4. Aplicação do ultra-som no rastreamento de cromossomopatias

O rastreamento ultra-sonográfico de cromossomopatias baseia-se na identificação das anomalias estruturais que se relacionam a alterações citogenéticas. A frequência relatada de anomalias cromossômicas em fetos com malformações detectadas pelo ultra-som é estimada em 14% (NICOLAIDES et al., 1992).

Partindo destas observações, vários autores têm-se proposto a relacionar achados morfológicos anormais no ultra-som a alterações citogenéticas.

Um estudo realizado por NICOLAIDES et al. (1992) incluiu 2.086 fetos com anomalias ultra-sonográficas, encontrando 301 diagnósticos de anomalias cromossômicas. A anomalia mais comum foi a trissomia do 18, frequentemente associada a cisto de plexo coróide, defeitos faciais, defeitos cardíacos,

onfalocele, micrognatia, dedos sobrepostos, pé torto e RCIU. Na trissomia do 13 os defeitos incluem a holoprosencefalia, defeitos faciais, defeitos cardíacos, hidronefrose, polidactilia, dedos sobrepostos e o pé torto. Defeitos associados à trissomia do cromossomo 21 foram: edema nual, macroglossia, defeitos septais atrioventriculares, hidronefrose moderada e clinodactilia. A Síndrome de Turner foi associada em muitos casos com higroma cístico, edema generalizado, braquicefalia e defeitos cardíacos.

Na tentativa de determinar quais achados morfológicos fetais alterados ao ultra-som constituem-se em fatores de risco para alterações cromossômicas, tem-se tentado estabelecer um sistema de escore ultra-sonográfico para detecção de anomalias cromossômicas, aplicável a fetos entre 14 e 20 semanas de idade gestacional (BENACERRAF et al., 1992). De acordo com os riscos, para o achado de prega nual e defeitos estruturais maiores foi determinado escore 2; achados de encurtamento de fêmur, úmero e pielectasia, recebem escore de 1 cada. Considera-se que fetos com escore de 2 ou mais teriam risco aumentado de aneuploidia. Posteriormente foi incluído o achado de alças intestinais hiperecogênicas e cisto de plexo coróide com valor de 1 no escore, visando ao aumento da taxa de detecção (BENACERRAF et al., 1994). Este sistema de escore, entretanto, foi criado baseado em dados obtidos de uma população já triada por alto risco.

Em relação à indicação para a realização de cariótipo por idade materna, a literatura mostra que o ultra-som pode melhorar em duas vezes a eficiência do rastreamento para trissomia do 21, em nove vezes para as trissomias do 13

e 18, e em 30 vezes o rastreamento da monossomia do X e triploidias (BOOG et al., 1990).

No rastreamento bioquímico, a frequência esperada de cromossomopatias é de cerca de 1%, contra 14% de frequência esperada no rastreamento ultrasonográfico (NICOLAIDES et al., 1992).

A tendência atual nos países desenvolvidos tem sido a de empregar a associação de métodos para triagem, como vem ocorrendo na França, Itália e Portugal, onde são utilizados marcadores bioquímicos, antecedentes de risco e alterações ultra-sonográficas. Isto, porém, aumenta o custo do rastreamento (LEVI, 1996; AYME et al., 1997).

A inocuidade e a facilidade de repetição fazem do ultra-som um exame adequado para aplicação em grandes populações. Além disso, o exame ultrasonográfico permite seguimento quando ocorre dúvida no diagnóstico, até se firmar a necessidade de procedimento mais invasivo para a realização do cariótipo, à medida que o quadro da síndrome se torna mais claro.

A sensibilidade do ultra-som para detecção de anomalias fetais difere, segundo a literatura, desde valores em torno de 33% até 95%. Vários motivos têm sido apontados como causa desta discordância, tais como o constante aperfeiçoamento do aparato técnico e da experiência dos examinadores, melhorando o desempenho do exame como método diagnóstico (CARRERA et al, 1994; BONILLA-MUSOLES et al. 1995; PLAZA, OLAIZOLA, De La FUENTE, 1995).

As alterações da morfologia normal têm sido detectadas cada vez com mais precisão e em estágios mais precoces da gestação. A descrição dos achados cromossômicos em fetos com morfologia alterada também tem permitido que se acrescentem conhecimentos que demonstrem a correspondência entre eles, aumentando a força de associação com alterações citogenéticas relatada nos diversos estudos.

Sempre que se puder estabelecer quais sinais específicos de uma determinada síndrome cromossômica são detectáveis ao exame ultrassonográfico, este exame ganhará mais impacto, inclusive no sentido de se evitar exames mais invasivos, de maior risco ou mais onerosos.

A proposta deste estudo foi relacionar os achados morfológicos fetais encontrados ao exame ultra-sonográfico e o resultado do cariótipo obtido, visando determinar a sensibilidade e a especificidade deste método para rastrear populações de risco para cromossomopatias. Procurou-se também determinar o risco de alteração citogenética fetal na presença das diversas alterações morfológicas encontradas.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Determinar o desempenho do ultra-som como teste diagnóstico na triagem de gestações de risco para cromossomopatias.

2.2. Objetivos Específicos

1. Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do ultra-som na detecção de anomalias cromossômicas fetais.
2. Descrever algumas características da amostra estudada de acordo com o resultado do ultra-som.
3. Descrever algumas características da amostra estudada conforme o resultado do cariótipo.

4. Estimar o risco de cromossomopatia segundo alterações da morfologia fetal encontradas ao exame ultra-sonográfico.
5. Estimar o risco relativo de cromossomopatias quando estão presentes alterações de líquido amniótico, Retardo de Crescimento Intra-Uterino (RCIU) e hidropsia não-imune.

Casuística e Métodos

3. Casuística e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo para validação do ultra-som como teste diagnóstico.

3.2. Tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado por meio da fórmula proposta por FLEISS (1981) para comparação de taxas e proporções, utilizando como base os dados do estudo de NICOLAIDES et al. (1992), que tinha como objetivo descrever marcadores ultra-sonográficos de anomalias cromossômicas.

Foram participantes do estudo 454 pacientes selecionadas segundo os critérios descritos a seguir, considerando-se alfa de 0,10 e uma precisão de 2,5%.

3.3. Seleção dos sujeitos

3.3.1. Critérios de inclusão

Participaram do estudo 454 pacientes atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e no Centro de Diagnóstico Pré-Natal e Medicina Fetal (FETUS) entre março de 1992 e julho de 1997, submetidas à coleta de material para realização de cariótipo fetal, com idade gestacional variando entre 12 e 38 semanas.

As pacientes foram selecionadas a partir dos registros de medicina fetal dos serviços citados, sendo incluídas todas as pacientes atendidas no período, que se submeteram ao exame citogenético por diagnóstico ultra-sonográfico de alteração morfológica fetal, assim como pacientes com gestações morfolologicamente normais ao ultra-som, submetidas à coleta de material por motivos outros que não envolviam patologias fetais.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Prontuários incompletos que não permitiam adequada coleta de dados.
- Suspeita de infecção congênita, confirmada ou não posteriormente.
- Suspeita de diagnóstico de hidropsia fetal de causa imune, confirmado posteriormente ou não.

3.4. Variáveis e Conceitos

– Achados morfológicos fetais ao exame ultra-sonográfico com as seguintes categorias:

- Alteração morfológica fetal ausente
- Alteração morfológica fetal presente, definida como a presença de uma ou mais das seguintes alterações:
 - 1) *Sistema Nervoso Central*: hidrocefalia, holoprosencefalia, agenesia de corpo caloso, cisto de plexo coróide, microcefalia, síndrome de Dandy-Walker, acrania, anencefalia, espinha bífida, encefalocele, anomalias de fossa posterior.
 - 2) *Face/pescoço*: anoftalmia, microftalmia, hipotelorismo, hipertelorismo, fendas labiais e palatinas, alterações de implantação de orelha, micro-retrognatia, translucência nuchal, higroma cístico.
 - 3) *Segmento torácico*: malformação adenomatosa cística de pulmão, hidrotórax, quilotórax, anomalias das conexões cardíacas, defeitos septais, displasias valvares, anomalias do arco aórtico, defeitos atriais e ventriculares, anomalias de tamanho cardíaco.
 - 4) *Segmento abdominal*: atresia de esôfago, atresia duodenal, obstruções intestinais, atresia de cólon, atresia anorretal, hiperecogenicidade de alças intestinais, hérnia umbilical, hérnia diafragmática, onfalocele, gastrosquise, cisto onfalomesentérico, alterações de cordão umbilical, atresia de estômago, hidronefrose, rim multicístico, agenesia renal, rim em ferradura, uropatias obstrutivas, uronefrose, alterações vesicais.
 - 5) *Genitália*: genitália ambígua, hipospádia, cistos ovarianos.

6) *Membros e ossos*: RCIU, alteração de medidas dos ossos longos, pé torto congênito, clinodactilia, polidactilia, aplasia radial, hexadactilia.

7) *Alterações no líquido amniótico*: oligoâmnio, polidrâmnio.

– Resultado do cariótipo fetal com as seguintes categorias:

- Cariótipo feminino normal.
- Cariótipo masculino normal.
- Cariótipo alterado, definido como a presença de uma das seguintes alterações:
 - 1) Anomalias estruturais.
 - 2) Anomalias numéricas.

– Variáveis de controle:

- Idade materna - em anos completos na data da realização do ultrassom, obtida através da ficha de identificação do prontuário.
- Antecedentes obstétricos - número de gestações, partos e abortos anotados na ficha de prontuário.
- Idade gestacional à época do diagnóstico ecográfico - em número de semanas contadas a partir do último período menstrual, quando fosse conhecido, ou a partir dos dados da primeira ecografia realizada na gestação.

– Tipo de coleta do material fetal para exame citogenético, com as seguintes categorias:

- Biópsia de vilosidade coriônica
- Amniocentese
- Cordocentese

3.5. Técnica

3.5.1. Ultra-Som

Os aparelhos utilizados para realização do ultra-som foram um TOSHIBA® SH140 e TOSHIBA® SSA250. Os exames ultra-sonográficos foram realizados por residentes em treinamento, assistentes e docentes. Entretanto, sempre que se suspeitou de anomalia morfológica fetal, o exame foi conferido pelo assistente ou docente. A rotina de observação seguiu os seguintes passos: observação da posição fetal e presença de batimentos cardíacos, estudo da placenta e do líquido amniótico, observação da morfologia fetal no sentido crânio-caudal, seguida da biometria fetal.

Uma vez identificada a alteração fetal, procedeu-se à realização de ultra-som morfológico para avaliação detalhada da morfologia do feto e dos demais compartimentos.

3.5.2. Obtenção do material para cariótipo fetal

O cariótipo fetal foi obtido a partir de punção intra-uterina, através da cultura de tecido ou sangue de cordão. Utilizou-se uma das seguintes técnicas para a coleta do material:

- *Biópsia de vilosidade coriônica*

Realizada na 12ª semana de gestação. Paciente em decúbito dorsal, sendo o abdome submetido a anti-sepsia cirúrgica e coberto por campos estéreis. A sonda do ultra-som foi envolvida em plástico estéril. Utilizou-se uma agulha raquidiana calibre 18 ou 20, introduzida através da parede abdominal até alcançar o cório frondoso, guiada

pelo ultra-som. Atingida a zona selecionada, o material foi coletado, após a retirada do mandril, realizando-se pressão negativa com uma seringa de 20ml.

– *Amniocentese*

Usualmente realizada entre a 16^a-18^a semana de gestação. Paciente em decúbito dorsal horizontal, sob avaliação ultra-sonográfica. Realizou-se anti-sepsia rigorosa do abdome, com colocação de campos cirúrgicos. O transdutor foi protegido por plástico estéril, utilizando-se como veículo gel estéril. Ocasionalmente, foi realizada anestesia local com lidocaína 2%. Após a escolha do local, introduziu-se a agulha (espinhal calibre 20 ou 22) ao lado do transdutor até a cavidade uterina. Retirou-se então o mandril, e aspirou-se a quantidade de líquido adequada.

– *Cordocentese*

A posição e a anti-sepsia da pacientes foi realizada da mesma maneira utilizada para a amniocentese, freqüentemente aplicando-se anestesia local. O exame foi realizado sempre por, pelo menos, dois operadores. A agulha utilizada foi previamente “lavada” com anticoagulante. Introduziu-se então a agulha com o mandril até atingir a cavidade amniótica, direcionando-se até a inserção placentária do cordão umbilical. Uma vez atingido o cordão, inseriu-se a agulha (espinhal calibre 20) na veia umbilical, sendo então retirado o mandril e aspirado o volume desejado de sangue (entre 1ml e 10ml, de acordo com exames necessários).

Retirou-se a agulha, observando-se a hemorragia local até ocorrer a parada do sangramento (até dois minutos). Além do sangue enviado para cariótipo, sempre se enviou uma amostra para contagem de hemácias fetais, visando a confirmar a procedência fetal do mesmo. A freqüência cardíaca foi controlada após o procedimento.

Ocasionalmente, realizou-se a imobilização fetal antes da coleta do sangue com Pancurônio na dose de 0,1-0,3mg/kg/peso fetal estimado, através da via endovenosa.

3.5.3. Cariótipo para cordocentese

O material obtido foi enviado na própria seringa de coleta, devidamente vedada, ao laboratório de citogenética. O acúmulo de metáfases foi obtido através do acréscimo de colchicina ao material, numa concentração final de 1µg/ml de meio, durante uma hora a 37°C. A suspensão celular foi centrifugada a 800rpm durante dez minutos e o sobrenadante descartado. Sobre o sedimento acrescentou-se 4ml de solução hipotônica de KCl 0,075M, durante dez minutos.

A seguir, a suspensão celular foi centrifugada a 800rpm por oito minutos, o sobrenadante descartado e o sedimento resultante fixado em uma solução de metanol-ácido ascético (3:1) durante uma hora. A troca de fixador foi feita em três tratamentos sucessivos de homogeneização do material, centrifugação e retirada do sobrenadante. O sedimento resultante foi suspenso em 1ml de fixador recém-preparado, homogeneizado e distribuído em lâminas rigorosamente limpas, geladas e revestida por uma fina camada de vapor de água condensado. As preparações obtidas foram coradas em solução de GIEMSA para coloração convencional e obtenção de bandas-G.

Para o estudo cromossômico avaliou-se um mínimo de 11 células em metáfase, com cromossomos perfeitamente individualizados, para investigação das alterações numéricas e estruturais.

3.5.4. Cariótipo para amniocentese

Do material obtido através da punção, transferiu-se cerca de 10ml para um tubo cônico esterilizado e vedado, o qual foi centrifugado durante 20 minutos a 1000rpm. O líquido sobrenadante, com exceção de 0,5ml, foi aspirado e transferido para outro tubo esterilizado, que foi vedado e guardado para eventual utilização posterior.

O sedimento celular contido em 0,5ml de fluido amniótico foi ressuspenso em 2,5ml de meio de cultura, transferindo-se esta suspensão para dois tubos de leighton que permaneceram cerca de dez dias em uma estufa a 37°. Após dez dias sem que os tubos tivessem sofrido qualquer agitação, foi observado o crescimento celular e avaliado o índice mitótico. O meio de cultura contido nos tubos foi então desprezado repondo-se em seu interior de 1ml a 1,5ml de novo meio, sendo esta troca repetida dois dias depois quando o crescimento celular foi reexaminado. Sendo o crescimento satisfatório, inoculou-se a 0,1ml de colchicina em um dos tubos de leighton, 24-48 horas após esta constatação. No outro tubo apenas o meio foi trocado.

A colchicina atuou sobre as células durante três a quatro horas, findas as quais elas foram tripsinizadas. Após a solução de tripsina atuar durante cinco

minutos, o tubo de leighton foi agitado para que as células se desprendessem do seu fundo, sendo a intensidade do desprendimento verificada ao microscópio. O tubo cônico foi centrifugado a 1000rpm durante dez minutos.

Foi aspirado o sobrenadante do tubo até deixar cerca de 1ml de sobrenadante e realizada homogeneização. Adicionou-se 1ml de cloreto de potássio a 37°C e, novamente homogeneizado, colocou-se em banho-maria a 37°C. Esta operação foi feita por quatro vezes. Na quarta vez, quando decorreram os três minutos, interrompeu-se com 1ml de fixador e homogeneizou-se. Foi realizada então a centrifugação por dez minutos. O sobrenadante foi aspirado, adicionando-se 5ml de fixador, sendo homogeneizado e centrifugado por dez minutos. Esta operação foi realizada por mais quatro vezes.

As preparações obtidas foram coradas em solução de GIEMSA para coloração convencional e obtenção de bandas-G. Para o estudo cromossômico avaliou-se um mínimo de 15 células em metáfase, com cromossomos perfeitamente individualizados, para investigação das alterações numéricas e estruturais.

3.5.5. Cariótipo para vilo corial

O material recebido foi colocado em placa de Petri, sendo os vilos selecionados. Acrescentou-se 0,5ml de meio completo (HAN-F10+ soro fetal bovino 20%), mantendo-se o material em estufa a 37 graus por dois dias. Foi então adicionado 0,1ml de colchicina, deixando-se agir por uma hora. A seguir, foi realizada a hipotonia do vilo e a preparação da lâmina com os vilos já

fixados. Após a lavagem com ácido ascético e água corrente, as preparações obtidas foram coradas em solução de GIEMSA para coloração convencional e obtenção de bandas-Q.

Para o estudo cromossômico avaliou-se um mínimo de 15 células em metáfase, com cromossomos perfeitamente individualizados, para investigação de alterações numéricas e estruturais.

3.6. Instrumento de coleta de dados

As informações obtidas a partir dos prontuários das pacientes foram anotadas em uma ficha de coleta de dados desenhada para o estudo (ANEXO 1).

3.7. Coleta e processamento dos dados

As pacientes foram identificadas a partir do livro de registro de reuniões da medicina fetal em ambos os serviços, assim como através de consulta aos arquivos do Laboratório de Citogenética.

Os dados das pacientes foram coletados a partir dos prontuários pelo investigador principal. Estes prontuários foram preenchidos por residentes, assistentes e docentes envolvidos no atendimento nos respectivos ambulatórios.

As fichas foram revisadas manualmente para conferir a legibilidade e a qualidade da informação, procurando corrigir eventuais erros ou inconsistências. As fichas foram então digitadas por duas pessoas diferentes para corrigir eventuais

Resultados

4. Resultados

Dos 454 casos submetidos ao exame ultra-sonográfico e cariótipo, 291 apresentavam morfologia alterada e 163 eram morfologicamente normais. Ocorreram alterações cromossômicas em 10% das gestações estudadas, sendo que 94% destas alterações concentraram-se no grupo com ultra-som alterado. A frequência de alterações citogenéticas nas pacientes com ultra-som normal foi de 2%, e com ultra-som alterado foi de 14%.

Uma das gestações foi gemelar, porém somente um dos fetos apresentava alteração morfológica, não sendo realizado cariótipo do gemelar normal.

Dos três casos com ultra-som normal e aberração cromossômica presente, um teve cariótipo com trissomia do cromossomo 21 e os outros dois translocações cromossômicas.

Apenas duas pacientes realizaram biópsia de vilo corial, ambas por translucência nuchal aumentada. As restantes foram submetidas à amniocentese ou cordocentese.

4.1. Desempenho do ultra-som

A sensibilidade (proporção de indivíduos com aberração cromossômica que apresentou ultra-som alterado) do exame na amostra estudada foi de 93%. O ultra-som apresentou uma alta capacidade de detecção de gestações com aberração cromossômica, apresentando porém uma alta taxa de falsos-positivos (evidenciada pelo baixo VPP). Os demais dados referentes ao desempenho do método estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Desempenho do ultra-som no diagnóstico de cromossomopatias.

Ultra-Som	Cariótipo		Total
	Alterado	Normal	
Alterado	43	248	291
Normal	3	160	163
Total	46	408	454

Sensibilidade = 93%
Especificidade = 39%
VPP = 14%
VPN = 98%
Prevalência = 10,1%

4.2. Características das pacientes segundo o resultado do ultra-som

Na Tabela 2 observa-se que a proporção de casos com alterações morfológicas fetais foi maior quanto menor a idade da mulher, passando de 100% entre as menores de 20 anos a 32% entre as de 40 anos e mais.

Tabela 2. Distribuição percentual dos resultados do ultra-som segundo a idade da mãe.

Idade	Ultra-Som		Total
	Alterado	Normal	
≤19	100 (30)	0	100 (30)
20-29	86 (141)	14 (23)	100 (164)
30-39	48,6 (108)	51,4 (114)	100 (222)
≥40	32 (12)	68 (26)	100 (38)
Total	64 (291)	36 (163)	100 (454)

$\chi^2 = 89,23$
 $p < 0,0000$

A porcentagem de gestantes com ultra-som morfológicamente alterado foi semelhante no grupo das primigestas, secundigestas e múltiparas (Tabela 3). Entretanto, observa-se na Tabela 4 que quando se comparou esta porcentagem segundo o número de abortos, houve maior proporção de fetos com malformações entre as mulheres que tinham progressivamente menor número de abortos anteriores ($p < 0,0002$).

Tabela 3. Distribuição percentual dos resultados do ultra-som segundo o número de gestações.

Gestações	Ultra-Som		Total
	Alterado	Normal	
1	70,1 (129)	29,9 (55)	100 (184)
2	59,5 (75)	40,5 (51)	100 (126)
≥3	60,4 (87)	39,6 (57)	100 (144)
TOTAL	64 (291)	36 (163)	100 (454)

$\chi^2 = 4,88$
 $p = 0,08$

Tabela 4. Distribuição percentual dos resultados do ultra-som segundo o número de abortos.

Abortos	Ultra-Som		Total
	Alterado	Normal	
0	70,3 (221)	29,7 (93)	100 (314)
1	52,6 (50)	47,4 (45)	100 (95)
2	48,3 (15)	51,7 (16)	100 (31)
≥3	35,7 (5)	64,3 (9)	100 (14)
Total	64 (291)	36 (163)	100 (454)

$\chi^2 = 19,04$
 $p = 0,0002$

4.3. Características das pacientes de acordo com o cariótipo fetal

A Tabela 5 mostra que a proporção de cariótipos alterados se manteve aproximadamente a mesma nos grupos etários. Também não se observaram diferenças significativas na porcentagem de cariótipos alterados segundo número de gestações, nem segundo número de abortos anteriores (Tabelas 6 e 7).

Tabela 5. Distribuição percentual dos resultados dos cariótipos segundo a idade materna.

Idade	Cariótipo		Total
	Alterado	Normal	
≤19	13,3 (4)	86,7 (26)	100 (30)
20-29	11,5 (19)	88,5 (145)	100 (164)
30-39	7,6 (17)	92,4 (205)	100 (222)
≥40	15,7 (6)	84,3 (32)	100 (38)
Total	10,1 (46)	89,9 (408)	100 (454)

$\chi^2 = 3,55$
 $p = 0,31$

Tabela 6. Distribuição percentual dos resultados do cariótipo segundo o número de gestações.

Gestações	Cariótipo		Total
	Alterado	Normal	
1	11,5 (19)	89,5 (165)	100 (184)
2	6,7 (8)	93,3 (118)	100 (126)
≥3	13,1 (19)	86,9 (125)	100 (144)
Total	10 (46)	90 (408)	100 (454)

$\chi^2 = 3,47$
 $p = 0,17$

Tabela 7. Distribuição percentual dos resultados do cariótipo segundo o número de abortos.

Abortos	Cariótipo		Total
	Alterado	Normal	
0	10,1 (32)	89,9 (282)	100 (314)
1	11,5 (11)	88,5 (84)	100 (95)
2	9,6 (3)	90,4 (28)	100 (31)
≥3	0	100 (14)	100 (14)
Total	10 (46)	90 (408)	100 (454)

$\chi^2 = 1,81$
 $p = 0,61$

4.4. Risco Relativo de cromossomopatia segundo tipo de acometimento ao ultra-som

Com exceção das malformações em que o número de diagnósticos foi de seis ou menos (tórax, genitália, coluna e músculo-esqueléticas), todas as demais apresentaram alto risco de cromossomopatia.



Os riscos mais elevados ocorreram para anomalias morfológicas de face, parede abdominal, cardiovasculares e membros. Alterações pulmonares, urinárias, SNC, pescoço e gastrointestinais tiveram também riscos relativos elevados, em torno de dez. Os intervalos de confiança foram amplos, porém mantiveram valores elevados mesmo quando considerado o limite inferior (Tabela 8).

Tabela 8. Risco Relativo (RR) de cromossomopatia segundo o tipo de acometimento no exame ultra-sonográfico.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Face	20 / 33	32,93	10,34 - 104,40
Parede abdominal	9 / 25	19,92	5,78 - 68,64
Cardiovascular	9 / 30	16,30	4,68 - 56,74
Membros	14 / 52	14,63	4,37 - 48,92
Pulmão	3 / 15	10,87	2,40 - 49,21
Trato urinário	7 / 36	10,56	2,87 - 38,90
Sistema Nervoso Central	32 / 176	9,88	3,08 - 31,64
Pescoço	4 / 22	9,88	2,37 - 41,25
Trato Gastrointestinal	7 / 39	9,75	2,64 - 36,02
Tórax	0 / 3	-	-
Genitália	0 / 3	-	-
Coluna	0 / 5	-	-
Músculo-esqueléticas	0 / 6	-	-

4.5. RR de cromossomopatia segundo tipo de malformação fetal

4.5.1. Face

As anomalias de face diagnosticadas ao ultra-som apresentaram o mais alto risco de cromossomopatia; os valores mais elevados foram observados para o diagnóstico de hipotelorismo e fenda facial (Tabela 9).

Nas cromossomopatias associadas ao hipotelorismo, ocorreram quatro trissomias do 18 e uma trissomia do 21. Em todos os casos ocorreram outras anomalias associadas.

Nos sete diagnósticos de cromossomopatia que apresentavam fenda facial, sempre houve múltiplas malformações. As anomalias citogenéticas nestes casos foram quatro trissomias do 13 e três trissomias do 18.

Tabela 9. RR de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia de face*.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Hipotelorismo	5 / 8	33,96	9,80 - 117,70
Fenda facial	7 / 12	31,69	9,73 - 101,23
Hipertelorismo	1 / 4	13,58	1,78 - 103,86
Micrognatia	1 / 4	13,58	1,78 - 103,86
Anoftalmia	1 / 1	-	-
Alteração de orelhas	0 / 1	-	-
Alteração nasal	1 / 1	-	-
Exoftalmo	1 / 1	-	-
Implantação baixa de orelhas	1 / 1	-	-
Microftalmia	1 / 2	-	-
Microstomia	1 / 1	-	-
Probóscide	1 / 1	-	-

*Não foi calculado o risco relativo para as MF que ocorreram em menos de três casos (ANEXO 2).

4.5.2. Parede abdominal

Na Tabela 10 são apresentados os riscos relativos referentes às alterações morfológicas de parede abdominal. Com exceção do diagnóstico de hérnia diafragmática, todas as anomalias encontradas apresentaram alto RR de cromossomopatia, mesmo levando-se em conta os amplos valores de IC.

Cumprasse assinalar que nos diagnósticos de artéria umbilical única e cisto de cordão umbilical as alterações morfológicas não ocorreram de forma isolada em nenhum caso. Em um caso de trissomia do cromossomo 18 a onfalocele foi o único achado morfológico alterado encontrado. Ao todo, nos quatro diagnósticos de onfalocele associada à cromossomopatia, três apresentavam trissomia do cromossomo 18.

Tabela 10. RR de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia de parede abdominal*.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	0,20 - 4,88
Cisto de cordão	2 / 3	36,22	9,14-143,61
Artéria umbilical única	5 / 14	19,40	5,17- 72,87
Onfalocele	4 / 18	12,07	2,93- 49,73
Hérnia diafragmática	1 / 9	6,04	0,70- 52,42
Tumor cordão umbilical	1 / 1	-	-

*Não foi calculado o RR nas malformações que ocorreram em menos de três casos (ANEXO 2).

4.5.3. Cardiovascular

As anomalias fetais cardiovasculares que apresentaram risco mais elevado de cromossomopatia foram o átrio único, ventrículo único e as malformações cardíacas não especificadas. Riscos igualmente elevados foram observados para todas as malformações cardíacas diagnosticadas, com exceção das cardiomegalias (Tabela 11). Nenhuma das malformações cardíacas ocorreu como achado isolado de exame. As cromossomopatias mais freqüentes foram as trissomias do 13 e do 18 (três casos de cada uma delas), seguidas pela trissomia do 21 (um caso) e dois casos de anomalias citogenéticas diversas.

Tabela 11. RR de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia cardiovascular.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Átrio único	2 / 3	36,22	9,14-143,60
Ventrículo único	2 / 3	36,22	9,14-143,60
Não especificada	2 / 3	36,22	9,14-143,60
Hipoplasia Câmara Direita	3 / 5	32,6	8,6-123,20
Hipoplasia Câmara Esquerda	2 / 4	27,17	6,13-120,43
Comunicação interventricular	2 / 5	21,73	4,6-102,60
Anomalia arco aórtico	2 / 6	18,11	3,68- 89,00
Hipertrofia Cardíaca D	1 / 4	13,58	1,78-103,80
Cardiomegalia	0 / 5	-	-

4.5.4. Membros

A Tabela 12 mostra os resultados referentes às malformações de membros. A malformação de mãos ocorreu em apenas um caso, em que foi parte do quadro sindrômico da trissomia do 18.

As malformações de pés apresentaram menor risco de cromossomopatia quando comparadas ao risco relativo das malformações de mão; entretanto, o número de ocorrências de malformação de pés foi maior. Não ocorreu nenhum caso de alteração morfológica de membro como achado isolado em anomalia citogenética.

Tabela 12. Risco Relativo de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia de membros.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Malformação de pés	13 / 53	13,33	3,95-44,99
Malformação de mãos	1 / 1	-	-

*Não foi calculado o RR para anomalias que ocorreram em três casos ou menos (ANEXO 2).

4.5.5. Pulmão

As anomalias de pulmão ocorreram em um pequeno número de casos. O risco relativo foi significativo nos casos de cisto broncogênico e hipoplasia pulmonar. Os diagnósticos citogenéticos, nos dois casos em que ocorreram

estas malformações, foram respectivamente uma trissomia do cromossomo 18 e uma trissomia do 21 (Tabela 13).

Tabela 13. Risco Relativo de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia de pulmão.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Cisto broncogênico	1 / 4	13,58	1,78-103,86
Hipoplasia pulmonar	1 / 4	13,58	1,78-103,86
Derrame pleural	1 / 8	6,79	0,79- 58,25

4.5.6. Trato urinário

Dentre as anomalias de trato urinário, o risco relativo mais elevado de cromossomopatia ocorreu na presença de displasia renal. Em um dos casos de displasia com cromossomopatia, o cariótipo mostrou trissomia do 13. Nenhum dos fetos com anomalia citogenética teve a displasia renal como achado isolado.

A uronefrose fetal também apresentou risco relativo elevado. As agenesias renais, o rim em ferradura, as dilatações pielocaliciais e o rim multicístico não se correlacionaram significativamente a nenhuma cromossomopatia (Tabela 14).

Tabela 14. Risco Relativo de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia de trato urinário*.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Displasia Renal	2 / 3	36,22	9,14-143,61
Uronefroze	2 / 9	12,07	2,30- 63,41
Hidronefroze	2 / 20	5,43	0,97- 30,58
Rim em ferradura	0 / 3	-	-
Agenesia renal bilateral	0 / 5	-	-
Dilatação pielocalicial	0 / 7	-	-
Rim multicístico	0 / 10	-	-
Agên renal unilateral	0 / 2	-	-
Megabexiga	0 / 2	-	-
Duplicação sist coletor	0 / 2	-	-
Rim policístico	1 / 2	-	-

*Não foi estimado do risco relativo para as anomalias que ocorreram em menos de três casos (ANEXO 2).

4.5.7. Sistema Nervoso Central (SNC)

Quando foi considerado o risco relativo por categoria de anomalia do SNC, a holoprosencefalia e a microcefalia foram as que mais se correlacionaram ao alto risco de cromossomopatia. Nos quatro casos diagnosticados de microcefalia com cromossomopatia, dois apresentavam trissomia do cromossomo 13. Em nenhuma destas ocorrências o achado de microcefalia ocorreu isolado (Tabela 15).

O segundo maior risco ocorreu para o diagnóstico de holoprosencefalia. Dos seis casos com anomalia citogenética, três apresentavam trissomia do cromossomo 13 e um apresentava trissomia do cromossomo 18. Em dois casos a holoprosencefalia foi a única alteração encontrada. Em dois casos de trissomia do 13 e um caso do 18, a holoprosencefalia foi o único achado fetal alterado.

Em duas das alterações, cisto de plexo coróide e espinha bífida, embora o risco relativo tenha sido elevado, o intervalo de confiança apresentou limite inferior baixo, não permitindo comprovar a significação estatística destes dados.

Tanto no diagnóstico de agenesia de corpo caloso como de encefalocele o risco relativo foi elevado, porém o limite inferior de risco foi de 1,10 (Tabela 15).

Tabela 15. RR de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia do SNC*.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Microcefalia	4 / 7	31,05	8,53-112,98
Holoprosencefalia	6 / 12	27,17	7,74- 95,38
Cisto porencefálico	1 / 4	13,58	1,78-103,86
Alteração calota craniana	2 / 9	12,07	2,30- 63,41
Cisto fossa posterior	4 / 18	12,07	2,93- 49,73
Agnesia corpo caloso	1 / 6	9,06	1,10- 74,80
Encefalocele	1 / 6	9,06	1,10- 74,80
Espinha bífida	1 / 7	7,76	0,92- 65,51
Hidrocefalia	12 / 89	7,33	2,12- 25,28
Mielomeningocele	2 / 15	7,24	1,31- 40,03
Cisto plexo coróide	1 / 9	6,04	0,70- 52,42
Agnesia vérmis cerebelar	0 / 3	-	-
Ventriculomegalia	0 / 5	-	-
Acrania	0 / 6	-	-
Anencefalia	0 / 6	-	-
Agnesia cerebelar	0 / 2	-	-
Hipoplasia cerebelar	1 / 1	-	-
Dolicocefalia	1 / 1	-	-
Inincefalia	0 / 1	-	-

*Não foi estimado o risco relativo para as anomalias que ocorreram em menos de três casos (ANEXO 2).

4.5.8. Pescoço

Higroma cístico e translucência nugal maior ou igual a 3mm tiveram alto risco relativo de cromossomopatia. Nenhuma das duas malformações foi achado isolado no exame quando ocorreu anomalia citogenética. O Higroma cístico ocorreu como parte do quadro da Síndrome de Down e da Síndrome de Turner. A translucência nugal ocorreu em dois casos de cromossomopatia, que foram uma Síndrome de Edwards e uma Síndrome de Patau (Tabela 16).

Tabela 16. Risco Relativo de cromossomopatia segundo anomalias de pescoço*.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Higroma cístico	2 / 9	12,07	2,30-63,41
TN aumentada	2 / 10	10,87	2,04-57,81
Teratoma cervical	0 / 2	-	-

*Não foi estimado o risco relativo para as anomalias que ocorreram em menos de três casos (ANEXO 2).

4.5.9. Trato Gastrointestinal

A Tabela 17 expressa os resultados referentes às alterações de trato gastrointestinal. O maior risco de cromossomopatia ocorreu para o diagnóstico de cisto onfalomesentérico. Nos dois casos em que ocorreu cromossomopatia, diagnosticou-se uma trissomia do 13 e uma trissomia do cromossomo 18. Nestas duas ocorrências ocorreram outras alterações morfológicas associadas ao cisto.

Dos quatro casos que apresentavam alças intestinais hiperecogênicas, houve um diagnóstico de cromossomopatia, que foi uma trissomia do cromossomo 18. Ocorreram múltiplas anomalias associadas.

Tabela 17. Risco Relativo de cromossomopatia segundo o tipo de anomalia de trato gastrointestinal*.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Cisto onfalomesentérico	2 / 5	21,73	4,60-102,63
Alças hiperecogênicas	1 / 4	13,58	1,78-103,86
Agenesia gástrica	0 / 3	-	-
Hepatomegalia	0 / 4	-	-
Atresia de jejuno	0 / 2	-	-
Esplenomegalia	1 / 2	-	-
Gastrosquise	0 / 2	-	-

*Não foi estimado o risco relativo para as anomalias que ocorreram em menos de três casos (ANEXO 2).

4.6. Risco de cromossomopatia na presença de alterações volumétricas de líquido amniótico, RCIU e hidropsia não-imune.

Dentre as outras alterações diagnosticadas ultra-sonograficamente, o Retardo de Crescimento Intra-Uterino apresentou o maior risco relativo de cromossomopatia. As alterações do volume de líquido amniótico também apresentaram alto risco relativo de cromossomopatia. Um dos casos de hidropsia fetal não-imune foi o único achado intra-uterino de um caso de Síndrome de Turner (Tabela 18).

Tabela 18. Risco Relativo de cromossomopatia segundo a presença de alterações de volume de líquido amniótico, RCIU e Hidropsia Fetal Não-Imune.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
RCIU	4 / 10	21,73	5,61-84,17
Polidrâmnio	9 / 42	11,64	3,30-41,12
Oligoâmnio	4 / 20	10,87	2,62-45,10
Hidropsia fetal não-imune	5 / 30	9,06	2,28-35,90

Quando se isolaram os casos em que ocorreu HFNI, RCIU e alterações de líquido amniótico juntamente com alteração morfológica fetal e calculou-se o desempenho do método nestes casos, obteve-se a Tabela 19. A sensibilidade foi menor do que quando se consideraram todos os tipos de alteração, porém a especificidade aumentou. Os demais valores alteraram-se discretamente ou não se modificaram.

Tabela 19. Desempenho do achado ultra-sonográfico de malformação morfológica fetal na presença de RCIU, oligoâmnio, polidrâmnio ou hidropsia fetal não-imune.

Ultra-Som	Cariótipo		Total
	Alterado	Normal	
Alterado	16	62	78
Normal	3	160	163
Total	19	222	241

Sensibilidade = 80%
 Especificidade = 72%
 VPP = 20%
 VPN = 98%
 Prevalência = 6,6%

Quando foram excluídos os casos em que houve RCIU, alterações de LA e HFNI associados a outras malformações, a sensibilidade foi de 90% e a especificidade foi de 48% (Tabela 20).

Tabela 20. Medidas de desempenho para o ultra-som no diagnóstico de cromossomopatias quando não ocorreram alterações de líquido amniótico, RCIU ou hidropsia fetal não-imune associadas a malformação morfológica fetal.

Ultra-Som	Cariótipo		Total
	Alterado	Normal	
Alterado	27	171	198
Normal	3	160	163
Total	30	331	361

Sensibilidade = 90%
Especificidade = 48%
VPP = 13%
VPN = 98%
Prevalência = 7,4%

4.7. Risco de cromossomopia segundo a presença de uma ou mais malformações

Dentre todos os diagnósticos ultra-sonográficos, ocorreram sete casos em que uma anomalia isolada esteve relacionada ao diagnóstico de cromossomopia. As malformações fetais diagnosticadas nestes casos foram:

- Três ocorrências de hidrocefalia, em que houve dois casos de trissomia do 13 e um caso de trissomia do 18.
- Dois casos de holoprosencefalia em que ocorreu uma triploidia e uma translocação.

- Um caso de onfalocele relacionada ao diagnóstico citogenético de trissomia do 18.
- Um caso de Hidropsia Fetal Não-imune relacionado ao diagnóstico citogenético de Síndrome de Turner.

O risco relativo de cromossomopatia foi cerca de quatro vezes maior quando houve diagnóstico de mais de uma anomalia morfológica fetal ao ultra-som (Tabela 21).

Tabela 21. Risco Relativo de cromossomopatia da multiplicidade da anomalia encontrada ao ultra-som.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	-
Múltipla	36 / 163	12	3,77-38,19
Única	7 / 128	2,97	0,78-11,26

Discussão

5. Discussão

5.1. Desempenho do ultra-som

No presente estudo observamos que o ultra-som apresenta-se como um bom método no rastreamento de cromossomopatias na amostra populacional em questão.

Os resultados obtidos mostram que o ultra-som é um exame altamente sensível (capaz de identificar, entre todos os fetos, os realmente afetados) na detecção de diversas anomalias estruturais fetais, as quais se correlacionaram fortemente com risco de anomalias cromossômicas. A especificidade foi baixa, o que resulta em uma alta taxa de falsos-positivos. Os valores de sensibilidade e especificidade encontrados foram semelhantes aos descritos em estudos mais recentes (NICOLAIDES et al., 1992; BAJO & HAYA, 1994; PLAZA et al., 1995; LEVI, 1996; CISNEROS et al., 1997).

Em estudos anteriores, o desempenho foi progressivamente mais baixo quanto mais antigo o estudo. CARRERA et al. (1994), analisando 24 anos de experiência no diagnóstico ultra-sonográfico de alterações morfológicas fetais,

encontraram sensibilidade de 19% em 1974, 39% em 1979, com valores progressivamente maiores ao longo dos anos, até uma sensibilidade de 95% em 1993. Como a detecção de fetos com risco de cromossomopatias baseia-se na identificação das malformações, é natural que a sensibilidade deste método na detecção de aneuploidias venha aumentando, na medida em que o aprimoramento da aparelhagem e o conhecimento científico permitem a identificação mais acurada das malformações fetais.

Observamos ainda um alto valor preditivo negativo, ou seja, uma vez que o exame ultra-sonográfico não detecte anomalia fetal, a possibilidade de ocorrência de cromossomopatia é baixa. O Valor Preditivo Negativo (VPN) provavelmente seria maior em uma população não pré-selecionada por alto risco de cromossomopatia, como é o caso da população deste estudo, cuja prevalência de patologia é alta. Como os valores preditivos de um teste dependem da prevalência da doença na população em questão, o valor preditivo positivo foi variável na bibliografia encontrada, com relatos de valores desde 0,5% até 30% conforme a amostra estudada (CARRERA et al., 1995; PLAZA et al., 1995; CISNEROS et al., 1997).

A presença de alteração morfológica fetal nem sempre está correlacionada à alteração citogenética, havendo diversos outros fatores envolvidos na gênese de malformações fetais (ISFER et al., 1996). Assim, o baixo valor preditivo positivo e a baixa especificidade do exame têm base na própria fisiopatologia da alteração morfológica. Uma vez que, em ambos os casos, os fetos necessitam de cuidados especiais, seja por serem portadores de malformação

de origem genética ou por outras causas, isto não chega a alterar o valor clínico do exame, embora influencie o prognóstico da gestação e do futuro obstétrico.

O objetivo das ações de saúde, em termos de doença genética, não deve diferir daqueles aplicados a outras áreas. Envolve, portanto, a identificação dos possíveis fatores de risco e a seleção de uma população de expostos à patologia. O papel do rastreamento ultra-sonográfico neste contexto é determinar quais anomalias fetais estão associadas ao risco de produzir uma criança geneticamente anormal. Por este motivo, a determinação dos valores de sensibilidade e especificidade são de importância crítica quanto à viabilidade de utilização de um teste com objetivo de selecionar uma população de maior risco.

O ultra-som na triagem destas patologias apresenta, porém, uma característica à parte, uma vez que o seu resultado é descritivo. As alterações encontradas apresentam diferentes riscos de defeitos genéticos. Surge daí a necessidade de determinar o risco apresentado para cada malformação fetal, assim como por um grupo de alterações, ou ainda por determinadas associações específicas delas.

Neste trabalho, da mesma maneira que observado por CARRERA et al.(1994) e PLAZA et al.(1995) as anomalias estruturais fetais mais freqüentes foram as do Sistema Nervoso Central. CISNEROS et al., 1997, relatam estas anomalias como a quarta em freqüência em sua população, porém eram casos de malformações isoladas. Tanto CARRERA et al., 1994, quanto PLAZA et al.,

1995 relatam uma frequência de cerca de 20% destas malformações, enquanto neste trabalho tal valor foi cerca de três vezes maior. Esses autores, entretanto, classificaram os diagnósticos conforme a anomalia principal quando se trataram de múltiplas malformações, enquanto no presente estudo consideramos a alteração sempre que ela ocorreu.

A frequência das demais alterações foi próxima àquela relatada pela literatura, com exceção das malformações de membros. NICOLAIDES et al.(1992) relatam alterações de membros com frequência próxima à encontrada neste estudo. Nos estudos de CARRERA et al. (1994), PLAZA et al. (1995) e CISNEROS et al. (1997), a frequência desta anomalia é menor que a encontrada nesta população. Nestes estudos, porém, não são mencionadas as frequências das malformações de membros de forma isolada, sendo classificadas como malformações de extremidades ou músculo-esqueléticas. Por este motivo, os resultados não são comparáveis aos deste estudo.

O exame ultra-sonográfico, quando utilizado para rastreamento de aberrações cromossômicas, baseia-se na identificação de marcadores morfológicos conhecidos decorrentes das cromossomopatias (NICOLAIDES et al., 1992). A proposta de realização do cariótipo baseia-se no conhecimento do risco decorrente da anomalia diagnosticada.

5.2. Risco estimado de cromossomopatia segundo tipo de malformação fetal ao ultra-som

5.2.1. Alterações morfológicas de face

Em nosso estudo observamos que as anomalias de face apresentaram forte associação com risco de alteração citogenética fetal. Entretanto, quando ocorreram anomalias citogenéticas, o diagnóstico destas alterações sempre se deu como parte do quadro de uma síndrome polimalformativa. De fato, estes resultados encontram-se de acordo com os observados em outros estudos, onde são relatados riscos de alterações cromossômicas de até 40% quando ocorrem múltiplas malformações fetais (BENACERRAF et al., 1986; SALTZMAN et al., 1986).

O alto risco de cromossomopatia apresentado por estas alterações quando ocorrem em associação com outras pode ser explicado por dois fatos. Primeiro, o conhecimento de que a face freqüentemente reflete o estado da calota craniana e de seu conteúdo, em parte porque derivam dos mesmos folhetos embrionários e em parte porque são anatomicamente interligados. Segundo, o dismorfismo facial é parte integrante de diversas síndromes genéticas, inclusive das mais freqüentes, tais como as trissomias do cromossomo 21, 13 e 18, além da Síndrome de Turner (BAJO & HAYA 1994; SERRA et al., 1995; BELMONTE et al., 1996; GALINDO et al., 1997) .

Dentre as alterações faciais, o diagnóstico mais freqüente foi a fenda facial, o que também foi observado por diversos autores (CHIRST &

MEININGER, 1981; SALVODELLI et al., 1982; BENACERRAF et al., 1986). Entretanto, a frequência de anomalia genética associada a este achado na literatura encontra-se em torno de 10%, e a frequência encontrada foi cinco vezes maior que a descrita. O valor encontrado é próximo à prevalência relatada de anomalias cromossômicas em casos com malformações associadas à fenda palatina, que se encontra em torno de 40%.

Estes dados sugerem que as pacientes com diagnóstico de fenda facial encaminhadas para um centro de referência são provavelmente pré-selecionadas em favor daquelas com múltiplas anomalias e, portanto, com uma frequência maior de associação a defeitos cromossômicos. No futuro, com a melhora da qualidade do equipamento de ultra-som para os exames de rotina, cada vez mais diagnósticos de fenda facial como achado isolado serão detectados e, conseqüentemente, a frequência de defeitos cromossômicos deve cair neste grupo.

Os diagnósticos de hipotelorismo, hipertelorismo e micrognatia apresentaram riscos próximos aos relatados em estudos semelhantes, embora tenham ocorrido em um pequeno número de casos (BENACERRAF et al., 1986; SALTZMAN et al., 1986).

Na prática, estas observações nos permitem concluir que, na presença de alterações fetais de face, deve-se pesquisar com cuidado a anatomia fetal, com particular atenção à anatomia craniana. Uma vez constatada a presença de outra alteração ultra-sonográfica, está justificada a indicação do cariótipo fetal.

5.2.2. Alterações morfológicas de parede abdominal

As anomalias de parede abdominal apresentaram o segundo maior risco de cromossomopatia. Neste grupo de patologias, diferentemente do que foi observado em outros estudos, o cisto de cordão umbilical apresentou um elevado risco de cromossomopatia. Esta alteração, entretanto, é uma patologia rara, não havendo grandes séries que possam determinar o risco exato de cromossomopatia. A alteração cromossômica mais associada tem sido a trissomia do cromossomo 18, o que também foi observado neste estudo (FINCK & ROY, 1983; JAUNIAUX et al., 1988).

O diagnóstico de artéria umbilical única também apresentou risco elevado de anomalia cromossômica, fato concordante com o descrito por TORTORA et al., em 1984.

Quando ocorreu onfalocele fetal, o risco encontrado de alteração cromossômica foi menor que o relatado por outros autores, tais como GILBERT & NICOLAIDES e NYBERG et al., em 1987 e 1989, respectivamente. Esses autores observaram uma frequência de alteração cromossômica em torno de 30%-50% na presença deste diagnóstico. No presente estudo, este valor foi em torno de 22%. Uma possível explicação para esta diferença pode ser a idade gestacional ao diagnóstico, que em nossa amostra foi mais tardia em relação a esses trabalhos. Isto poderia ter levado à exclusão dos fetos que evoluíram para óbito intra-uterino, que provavelmente eram aqueles com múltiplas malformações e, portanto, com maior risco de alteração cromossômica, resultando em uma menor frequência de cromossomopatia.

A indicação do estudo citogenético nestas situações é necessária, tanto pelo risco elevado de cromossomopatia, quanto pela necessidade de definição da condução da gestação, parto e atendimento pós-natal. Mesmo em idades gestacionais mais tardias, justifica-se a realização do cariótipo fetal, pois na ausência de cromossomopatia o parto cesárea e a cirurgia pós-natal melhoram o prognóstico para o recém-nato.

Nas hérnias diafragmáticas, a frequência de cromossomopatias relatada pela literatura varia entre 15%-30% (BENACERRAF et al., 1988; NICOLAIDES et al., 1993). Neste estudo, a frequência de alteração cromossômica foi de apenas 11%, porém o número de ocorrências deste diagnóstico foi pequeno. O seguimento pós-natal de fetos com hérnia diafragmática mostra que o prognóstico é pobre, mesmo quando não ocorrem anomalias cromossômicas (ADZICK et al., 1989). Para avaliação do prognóstico de futuras gestações, entretanto, a literatura acima permite-nos indicar a necessidade de exame cromossômico quando ocorrer este diagnóstico.

5.2.3. Malformações cardíacas

A literatura médica descreve as cardiopatias como um dos defeitos congênitos mais comuns ao nascimento (ISFER et al., 1996); em nossa amostra estas anomalias ocuparam o terceiro lugar em frequência.

A ocorrência de anomalia cromossômica, quando existem malformações cardiovasculares, encontrada na literatura é de 5%-10% ao nascimento. Alguns

estudos relatam até 20%-65% de frequência de defeitos cromossômicos no diagnóstico intra-útero (COPEL et al., 1988; CRAWFORD et al., 1988; NICOLAIDES et al., 1993). Na população deste estudo a frequência encontrada foi de 30%, com elevado risco relativo de cromossomopatia. A discrepância entre a frequência dos defeitos genéticos pós natal e intra-útero pode ser explicada em parte pela alta mortalidade intra-uterina de fetos com malformações cardíacas.

O único achado do sistema cardiovascular que não apresentou risco de cromossomopatia foi a cardiomegalia. Não encontramos na bibliografia disponível dados sobre este diagnóstico específico. Uma possível explicação deste risco presumivelmente baixo corresponde a fisiopatologia do aumento da área cardíaca, que frequentemente é resultado de outras alterações sistêmicas fetais, tais como as hidropsias e alterações pulmonares.

Quando considerado o risco global de anomalia citogenética, a detecção de defeito estrutural cardíaco representa um forte indicador para a realização de estudo do cariótipo fetal. Neste caso, como ocorre com a onfalocele, é importante o conhecimento do cariótipo, mesmo em fases tardias da gestação, pela necessidade da determinação de como será conduzido o parto e o atendimento ao recém-nascido.

5.2.4. Anomalias de membros

Estas malformações apresentaram um alto risco de cromossomopatia em nosso estudo. Possivelmente isto ocorre porque, embora estas sejam anomalias menores quando isoladas, diversas síndromes genéticas apresentam, entre outras alterações, malformações de extremidades. Os dados obtidos neste estudo são semelhantes àqueles referidos pela literatura, com uma frequência global de anomalia cromossômica de cerca de 25% quando ocorrem anomalias associadas (CARRERA et al., 1995; BAJO & HAYA, 1994).

Nesse trabalho não foi possível identificar individualmente os diagnósticos das malformações de extremidades, pela grande variabilidade de critérios de descrição entre os diversos examinadores. Entretanto, deve-se ressaltar que algumas alterações de extremidades apresentam riscos bastante elevados de cromossomopatia, tais como encurtamento de fêmur e úmero para Síndrome de Down e outras. (BENACERRAF et al., 1986; NICOLAIDES et al., 1993; BAJO & HAYA, 1994).

Portanto, se ocorrerem malformações associadas a alterações de extremidades, os resultados deste estudo, assim como os dados da literatura médica, permitem-nos indicar a necessidade da realização de cariótipo fetal. Se, entretanto, a malformação de extremidade foi achado isolado, deve-se realizar um ultra-som morfológico detalhado para busca de possíveis alterações associadas.

5.2.5. Anomalias pulmonares

Das anomalias pulmonares, o maior risco relativo de cromossomopatia ocorreu para os diagnósticos de cisto broncogênico e hipoplasia pulmonar.

As anomalias do sistema respiratório em geral têm diagnóstico fácil ao ultrassom, podendo ser diagnosticadas precocemente na gestação. Não encontramos na literatura dados quanto ao achado de hipoplasia isolada associada a cromossomopatia. Neste estudo sempre ocorreu associada a outras alterações, e, portanto, o risco apresentado de cromossomopatia provavelmente é secundário à anomalia associada à hipoplasia pulmonar (tais como alterações renais que cursem com oligoâmnio, hérnia diafragmática e outras).

Encontramos também referência bibliográfica escassa para o achado de cisto broncogênico. Em duas descrições de caso (YANGUAS et al., 1994; SHERER et al., 1992) não ocorreu anomalia citogenética fetal. Acreditamos que o elevado risco de alteração citogenética em nossa casuística se deva ao pequeno número de casos com estas anomalias e pela presença de malformações associadas. Ainda assim, o achado destas alterações denota a necessidade de investigar cuidadosamente os demais sistemas. Além disso, pela precocidade do diagnóstico das anomalias pulmonares e por sua facilidade, acreditamos ser este um sinal de alerta para a procura de outras possíveis alterações.

5.2.6. Anomalias do trato urinário

Conforme observado por diversos autores, as anomalias do trato urinário apresentaram uma prevalência estimada de 0,3%-0,7% na vida intra-uterina, com uma ocorrência de cromossomopatias em torno de 2%-33% (NICOLAIDES et al., 1992; BAJO & HAYA, 1994; CARRERA et al., 1994) . Neste estudo, a frequência encontrada esteve dentro do esperado, mais próxima do limite superior, embora tenha ocorrido um número pequeno de casos. Observamos ainda que quatro dos seis casos com cromossomopatia ocorreram relacionados ao diagnóstico de displasia renal e uronefrose, que têm frequência relatada de cromossomopatia em torno de 13% e 33% respectivamente, sendo justamente estas as patologias com maior risco de anomalia citogenética (NICOLAIDES et al., 1992).

5.2.7. Anomalias de Sistema Nervoso Central

Conforme observado por diversos outros autores, observamos uma alta frequência destas alterações no presente estudo, sendo este o diagnóstico mais prevalente (NICOLAIDES et al., 1992; PLAZA et al., 1995; CISNEROS et al., 1997).

Na literatura relata-se uma alta frequência de associação com alterações morfológicas, fato que também pudemos observar em nosso estudo (PLAZA et al., 1995). Os maiores riscos de cromossomopatias ocorreram para os diagnósticos de microcefalia e holoprosencefalia, sendo estes resultados

concordantes com o descrito por outros autores (NICOLAIDES et al., 1992; BAJO & HAYA, 1994).

A holoprosencefalia associa-se a defeitos cromossômicos com uma frequência de cerca de 20%-50%, segundo dados de diversos estudos (NICOLAIDES et al., 1992; BAJO & HAYA, 1994). Frequentemente ocorrem malformações de face e outras, sendo que nestas ocorrências a prevalência de cromossomopatia fica próxima do limite superior. No presente estudo estas anomalias sempre se acompanharam de outras, justificando o alto risco de cromossomopatia apresentado por esta patologia.

Da mesma maneira que nos estudos de NICOLAIDES et al.(1992) e BAJO & HAYA, (1994), a microcefalia foi a malformação de sistema nervoso central que apresentou maior risco relativo de cromossomopatia. A frequência de cromossomopatias encontrada neste estudo foi discretamente maior do que a relatada pela literatura, que situa este valor entre 16%-50%. O achado destas duas alterações sempre deve levar à indicação de estudo citogenético fetal.

Conforme observado na revisão de literatura, neste estudo a hidrocefalia também foi a anomalia morfológica de SNC mais frequente. Em parte, isso pode ocorrer pela alta sensibilidade do ultra-som na detecção das hidrocefalias. Entretanto, a frequência de cromossomopatias relatada varia extremamente, com valores que vão de 2%-29% (NYBERG et al., 1987; VINTZILEOS et al., 1987; BAJO & HAYA, 1994).

Neste estudo, a frequência de cromossomopatias foi de 13%. A hidrocefalia foi achado isolado em cerca de 17% de todos os casos, porém nunca ocorreu como achado isolado de cromossomopatia. Estes resultados são também compatíveis com os descritos pela literatura, concluindo-se que o achado de hidrocefalia deve levar a uma pesquisa cuidadosa da presença de outras malformações.

As espinhas bífidas apresentaram alto risco relativo de cromossomopatia; entretanto, no limite inferior do intervalo de confiança este valor foi baixo. Os dados da literatura permitem-nos especular que este valor deva estar realmente mais próximo ao limite inferior do intervalo de confiança, já que observamos uma pequena prevalência de anomalias cromossômicas nestes casos (NICOLAIDES et al., 1992).

A ocorrência de anomalias associadas, sem dúvida, influencia quanto a decisão de se realizar ou não o cariótipo fetal. NYBERG et al. (1993) relatam 13% de prevalência de cromossomopatias na ocorrência de mielomeningocele associada a artéria umbilical única. Outros estudos chegam a referir até 17% de cromossomopatias quando ocorreu anomalia associada. A frequência de anomalia cromossômica neste estudo foi semelhante à descrita pela literatura. Do exposto, podemos concluir que, quando for feito o diagnóstico de espinha bífida, a presença de qualquer outra anomalia ultra-sonográfica deve levar à realização de cariótipo fetal.

As anomalias de fossa posterior encontradas neste estudo incluem a agenesia de vérmis cerebelar, a Síndrome de Dandy-Walker, o cisto de fossa posterior e a agenesia cerebelar. O risco de cromossomopatia foi elevado, compatível com os relatados pela literatura, que descreve uma frequência de até 46% de defeitos cromossômicos para estes diagnósticos. (BAJO & HAYA, 1994; CARRERA et al., 1995). A detecção de um defeito de fossa posterior, independente do seu tamanho, deve levar a uma pesquisa cuidadosa de outras alterações e ao oferecimento da realização do cariótipo fetal à gestante.

Assim como descrito por outros autores, observamos que a presença de cisto de plexo coróide associado a outras alterações morfológicas tem alto risco de cromossomopatia, embora isto seja ainda questionável quando o cisto ocorre de forma isolada. A frequência relatada de anomalias cromossômicas é de 7%-10% (BAJO & HAYA, 1994; PARRA et al., 1997). No presente estudo encontramos uma frequência discretamente superior à descrita pela literatura. Embora o risco relativo encontrado tenha sido alto, o limite inferior do intervalo de confiança foi baixo.

Podemos supor que isto ocorreu pelo pequeno número de casos que apresentavam cisto de plexo coróide neste estudo, não permitindo conclusão quanto ao risco de cromossomopatia.

Em nossa casuística não houve registros de diagnóstico de cisto de plexo coróide como alteração isolada. Os dados da literatura acima referem, porém, que a presença de cisto de plexo coróide isolado deve levar à pesquisa

cuidadosa de outras malformações. Se ocorrerem malformações associadas, há indicação para estudo genético de feto (KUPFEMINC et al., 1994).

5.2.8. Anomalias de pescoço

Diversos trabalhos vêm mostrando uma grande associação entre edema nuchal e higroma cístico com cromossomopatias. O risco relativo para as anomalias de pescoço foi alto para estas duas alterações neste estudo.

PANDYA et al. (1994) relatam sensibilidade de 86% no diagnóstico de cromossomopatias para a translucência nuchal superior a 3mm. A frequência de anomalia cromossômica foi de 20% na presença deste achado, porém ocorreram poucos casos para que se possa concluir as implicações deste achado. A translucência nuchal, entretanto, tem sido apontada como um método promissor no rastreamento de cromossomopatias, com cerca de 70%-90% de sensibilidade para detecção de alterações (NICOLAIDES et al., 1992; BAJO & HAYA, 1994; CARRERA et al., 1995; MORALES et al., 1995).

O presente estudo teve o enfoque principal nas anomalias ultrassonográficas detectadas no segundo e terceiro trimestre por características da pré-seleção da amostra, referida no Serviço de Medicina Fetal da UNICAMP. Além da realidade de que as pacientes são atendidas em idade gestacional avançada e, tecnicamente, o Laboratório de Procedimentos Especializados do CAISM não dispõe de estrutura que permita a realização de exames citogenéticos em material que não seja sangue fetal. Os poucos casos incluídos

com alteração de translucência nuchal foram avaliados na Clínica FETUS. Contudo, por se tratar também de alterações morfológicas ultra-sonográficas não foram excluídos deste estudo.

Embora o higroma cístico seja um achado comum em abortos de primeiro trimestre, ao nascimento a prevalência é de cerca de 1/6.000 partos. Diversos estudos apontam a alta frequência de associação com cromossomopatias em até 75% dos casos (BAJO & HAYA, 1994; CARRERA et al., 1995). Entretanto, são descritos casos em que ocorre regressão espontânea do higroma, com bons resultados perinatais. Em nosso estudo correu um risco relativo alto, com uma frequência de cromossomopatia que foi aproximadamente a metade daquela descrita pela literatura. Entretanto, uma parte significativa dos casos do estudo ocorreu como achado isolado, o que talvez explique esta diferença.

Na presença de alteração da espessura da prega nuchal e de higroma cístico, os dados de literatura permitem-nos inferir que há necessidade de estudo citogenético do feto.

5.2.9. Anomalias de Trato Gastrointestinal

As duas alterações com maior risco de anomalia citogenética no presente estudo ocorreram em um pequeno número de casos.

Em relação ao cisto onfalomesentérico encontramos escassa literatura, composta por relato de caso, não permitindo conclusões quanto à frequência de cromossomopatia. Em um relato de TOULOUKIAN & HOBBS (1980) o

cariótipo foi normal, com boa evolução pós-parto. Como em nossa casuística este diagnóstico ocorreu em poucos casos, acreditamos que são necessárias investigações com maior número de casos para esclarecer qual o real risco de anomalia citogenética para este diagnóstico.

Recentemente, vários estudos têm mostrado a importância da hiperecogenicidade de alças intestinais como indicador da presença de trissomias. Ocasionalmente, este achado pode ser encontrado como uma variação da normalidade, porém o risco descrito de aneuploidia varia entre 7% e 32% (SCIOSCIA et al., 1992; NYBERG et al., 1993; CARRERA et al., 1995). O risco relativo neste estudo encontra-se próximo aos mais baixos descritos pela literatura. Uma possível explicação é que o diagnóstico de hiperecogenicidade de alças é qualitativo e uma série de fatores pode afetar a interpretação da imagem, tais como o aparelho utilizado e a experiência do examinador. Mesmo com o risco descrito no presente estudo, o achado de alças intestinais hiperecogênicas ao ultra-som justifica a indicação de estudo citogenético fetal.

Do que foi revisto na literatura e dos dados deste estudo, podemos concluir que na presença de alterações de trato gastrointestinal deve ser recomendada a cuidadosa pesquisa da morfologia fetal em busca de outras anomalias. Na presença de outras malformações está indicada a pesquisa citogenética. Além disso, nestas anomalias é importante o seguimento evolutivo da gestação, pois, na ausência de patologia genética, algumas apresentam boa evolução com cirurgia neonatal.

5.3. Alterações de líquido amniótico, RCIU e HFNI

Os resultados referentes ao Retardo de Crescimento Intra-Uterino (RCIU) confirmam as observações prévias, com uma frequência de anomalia cromossômica para este achado em torno de 40%, quando ocorrem anomalias associadas (BENACERRAF et al., 1988; CARRERA et al., 1995;). Este estudo também observa que o risco de anomalias cromossômicas é maior na presença de anomalias associadas e alterações de líquido amniótico.

Para o diagnóstico de polidrâmnio, valores encontrados em nosso estudo estiveram dentro dos limites descritos por outros autores, com uma frequência relatada entre 3%-10% de anomalia cromossômica; para oligoâmnio esta frequência é de cerca de 1%-5% (CARRERA et al., 1995).

O risco de anomalia citogenética na presença de alterações de volume de líquido amniótico deve ser interpretada no contexto da presença de outras possíveis causas destas alterações volumétricas. Particularmente, o achado de oligoâmnio descrito neste estudo, e também na literatura, refere-se a casos de oligoâmnio precoce, sem evidência de danos à circulação placentária.

O oligoâmnio tardio, com outras possíveis causas de sua origem raramente se associa à anomalia citogenética.

5.4. Risco de cromossomopatia na presença de malformação múltipla

Semelhante ao descrito por diversos autores (BENACERRAF et al., 1991;1992; NICOLAIDES et al.,1992; PLAZA et al.,1995; CISNEROS et al.,1997), o risco de cromossomopatia quando ocorreu anomalia morfológica fetal múltipla foi quatro vezes maior do que quando a anomalia foi isolada. Este resultado nos leva a duas observações.

A primeira é que, uma vez identificada uma anomalia isolada, é importante procurar atentamente por outras alterações porque que a ocorrência de uma segunda malformação aumenta muito o risco de alteração citogenética fetal.

A segunda observação é que a importância do achado da anomalia isolada reside não só no seu próprio valor como achado individual, mas também pela alteração do enfoque dado ao exame, ainda que seja o diagnóstico de uma malformação menor.

Por outro lado devemos, acrescentar que, quando uma malformação fetal ocorre isoladamente, tem maior probabilidade de passar despercebida ao exame ultra-sonográfico. Isto nos permite especular que o verdadeiro risco de cromossomopatia, quando ocorre malformação isolada, na realidade não é conhecido.

5.5. Características da amostra populacional segundo o resultado do ultra-som

Ao contrário do que foi observado por diversos autores (ISFER et al., 1996), encontramos neste estudo que a proporção de casos com alterações morfológicas fetais foi progressivamente maior quanto menor a idade da mulher.

Uma possível explicação encontra-se na observação de que as pacientes que se submeteram ao exame invasivo para diagnóstico fetal quando o ultra-som morfológico era normal, o fizeram por ansiedade parental. Embora esta ansiedade não tivesse nenhum motivo clinicamente valorizado como causa de um maior risco de malformação fetal, ela provavelmente era proveniente, dentre outros fatores, da idade materna mais elevada neste grupo.

Não observamos diferença entre os grupos com ultra-som alterado e normal quanto ao número de gestações e abortos. Da mesma forma, a frequência de anomalias citogenéticas em fetos malformados encontrada neste estudo é similar à encontrada na literatura, que situa este valor entre 14%-20% de cromossomopatias em fetos com alterações morfológicas ao ultra-som (NICOLAIDES et al., 1992; CISNEROS et al., 1997).

Um resultado inesperado na amostra foi que, mesmo em pacientes com maior número de abortos, a proporção de cariótipos alterados se manteve a mesma que aquela observada em pacientes com menor número de abortos. Dados da literatura referem que amostras de embriões e fetos abortados no

primeiro trimestre apresentam até 50% de malformados e aberrações cromossômicas foram identificadas em cerca de 60% das perdas pré-natais. Avaliando-se os fatores etiológicos destas malformações, estima-se que em 17% dos abortos deva haver risco de recorrência aumentado em relação à prole futura (OHNO, MAEDA, MATSUNOBU, 1991).

Novamente nos deparamos com a característica da população que apresentou ultra-som morfológico normal. Se estas pacientes estavam ansiosas quanto ao resultado gestacional, a ponto de se submeterem ao exame citogenético mesmo com ultra-som normal, é de se supor que, em parte, esta ansiedade fosse advinda de um maior número de abortos anteriores, o que poderia explicar o resultado contrário ao descrito na literatura.

Apesar das observações acima quanto a alguns resultados inesperados na amostra, há alguns pontos positivos na maneira como foi selecionada. O primeiro é que como o grupo com ultra-som alterado é proveniente de um serviço universitário, foram seguidas padronizações de exame (tanto para o ultra-som quanto para o cariótipo) mais homogêneas do que aquelas que se realizam fora de um centro de ensino, o que é importante devido ao longo período envolvido. Além disso, a equipe de supervisão responsável pelo laudo final do ultra-som e cariótipo permaneceu a mesma no período de estudo, o que de certa maneira uniformizou os resultados obtidos.

Por outro lado, a população de mulheres com ultra-som normal foi proveniente de um serviço particular, que foi procurado por iniciativa

espontânea. De outra forma seria difícil obter gestantes que se submetessem ao cariótipo fetal com exame ultra-sonográfico normal, ou seja, seria impossível testar a validade diagnóstica do ultra-som pela ausência de informações sobre os resultados negativos.

A prevenção e o tratamento da doença genética são campos relativamente novos na área da medicina. Entretanto, o aconselhamento genético vem se tornando um componente importante no cuidado da saúde. Com o aperfeiçoamento do aparato técnico e da experiência dos examinadores, o exame ultra-sonográfico vem tendo seu desempenho melhorado como método diagnóstico. As alterações da morfologia normal podem ser detectadas cada vez com mais precisão e em estágios mais precoces da gestação, possibilitando a diminuição da necessidade de exames mais invasivos ou mais caros para triagem de alterações citogenéticas fetais.

Ainda que no Brasil o objetivo do rastreamento pré-natal não possa ser orientado primariamente no sentido de oferecer interrupção da gestação, por motivos jurídicos, atualmente tem-se obtido autorização judicial para este procedimento em diversas situações, o que salienta a necessidade do diagnóstico precoce de alterações morfológicas e citogenéticas fetais, ou seja, é necessário que a gestante submeta-se ao ultra-som já no início da gestação (FAÚNDES et al., 1997).

O cariótipo fetal é um padrão-ouro com características peculiares, por ser um exame cujo resultado confirma com grande exatidão a presença da

patologia. Isto aumenta a validade dos dados referentes às alterações morfológicas que apresentaram risco elevado de anomalias citogenéticas, pois uma vez que seja encontrada alteração cromossômica no cariótipo, ela de fato ocorre no feto. A descrição dos achados cromossômicos em fetos com morfologia alterada tem permitido que se acrescentem conhecimentos que demonstrem a correspondência entre eles, aumentando a força de associação relatada em outros estudos.

Embora diversos autores tenham estudado a correlação entre os achados morfológicos alterados e a frequência da ocorrência de cromossomopatias, não encontramos na literatura latino-americana nenhum estudo com a proposta de avaliar a sensibilidade e especificidade deste método na triagem de gestações de risco de anomalia citogenética. Reconhecemos que para uma boa capacidade de generalização dos resultados obtidos seria necessário a realização de estudos com uma amostra realmente advinda de uma população de baixo risco. Entretanto, há limitações a este tipo de estudo por duas dificuldades básicas.

A primeira é que o estudo do cariótipo fetal exige procedimentos não isentos de risco para a gestação, o que torna a realização deste procedimento, unicamente com o objetivo de estudo, eticamente inaceitável.

Se optássemos pela realização de cariótipo em recém-nascidos que houvessem realizado ultra-som na gestação, ocorreria uma segunda dificuldade. Embora este procedimento seja eticamente aceitável, pois não

implica em risco para a gestação, os fetos que chegam ao termo de uma gestação, possivelmente terão uma menor incidência de cromossomopatias do que de fato ocorre intra-útero, já que fetos cromossomicamente anormais têm maior probabilidade de evoluir para óbito ou aborto antes do término da gestação (WESTON et al., 1993; CARRERA et al., 1994; CISNEROS et al., 1997). Isto levaria a desvios dos resultados tanto naqueles fetos alterados quanto nos normais ao ultra-som, uma vez que mesmo um feto com exame normal pode apresentar cariótipo alterado.

Para resultados fidedignos quanto ao desempenho do exame ultra-sonográfico seriam interessantes estudos com amostras populacionais selecionadas ao início da gestação, acompanhadas ultra-sonograficamente nas idades gestacionais adequadas, sendo realizado o cariótipo do produto gestacional em qualquer época em que ocorresse o término da gestação.

São ainda necessários estudos que confrontem o achado pós-natal com o ultra-som gestacional, com avaliação dos resultados segundo a idade gestacional.

Existem novas perspectivas de triagem surgindo, como o diagnóstico em células fetais e o ultra-som tridimensional. Estes métodos, entretanto, ainda necessitam de altos insumos com aparelhagem e laboratórios especializados. No futuro, possivelmente estes métodos permitirão um diagnóstico mais preciso e mais sensível para a detecção das gestações com risco de anomalia citogenética.

Conclusões

6. Conclusões

1. O ultra-som apresentou um bom desempenho na triagem de gestações de risco para cromossomopatia, com uma sensibilidade de 93% e especificidade de 39%. A prevalência de cromossomopatias na população estudada foi de 10%, com um valor preditivo positivo do exame de 14% e um valor preditivo negativo de 98%.
2. A proporção entre pacientes com ultra-som normal e alterado manteve-se a mesma segundo idade e número de gestações nas mulheres estudadas. Entretanto, em relação ao número de abortos, houve maior proporção de fetos com malformações ao ultra-som nas gestantes que tinham progressivamente menor número de abortos anteriores.
3. A proporção de cariótipos alterados manteve-se a mesma segundo a idade, paridade e número de abortos da gestante.

4. Os maiores riscos de cromossomopatia foram estimados para as anomalias de face, parede abdominal, cardiovascular e membros. Alterações de pulmão, trato urinário, sistema nervoso central, pescoço e trato gastrointestinal tiveram risco relativo elevado, em torno de dez. Nos diagnósticos de alterações de tórax, coluna, genitália e músculo-esqueléticas, ocorreu um pequeno número de casos, não sendo possível o cálculo do risco relativo.
5. Quando ocorreram anomalias múltiplas, o risco de cromossomopatia foi quatro vezes maior do que quando a anomalia morfológica foi isolada. A presença de Retardo de Crescimento Intra-Uterino, Hidropsia fetal não-imune e alterações de líquido amniótico quando ocorrem malformações fetais associadas apresenta um elevado risco de cromossomopatia; entretanto, quando avaliados isoladamente não melhoram o desempenho do exame.

Summary

7. Summary

The objective of this study was to determine the performance of ultrasound in detecting risk pregnancies as to fetal cytogenetical abnormality. A group of 454 patients was retrospectively studied. They underwent ultra-sound and fetal karyotype over the last five years. A total of 291 women presented abnormal ultrasound and 163 presented normal ultrasound. Ultrasound specificity and sensitivity were determined in order to identify fetal abnormal karyotype, having fetal karyotype as the gold standard. The relative risk of cytogenetical abnormality was estimated for each anomalous fetal system and for each fetal malformation diagnosed by ultra-sound. The risks were estimated by the presence of one or more fetal malformation diagnosed by ultrasound. Statistical analysis was performed with the software EPI-INFO 6.0 (Public domain). The highest risks were observed in the case of fetal facial malformations, abdominal wall malformations, cardiovascular and limb abnormalities. Malformations in lungs, urinary tract, central nervous system, neck and gastrointestinal tract, presented similar risks but inferior to the first ones mentioned. Genitalia, thorax, spinal column, skeleton and muscle

malformations occurred in small numbers and their relative risks were not estimated. The risk of fetal chromosomal abnormalities was always higher in the presence of multiple anomalies detected by ultrasound. It was concluded that ultrasound had a good performance in detecting risk pregnancies as to fetal cytogenetical abnormalities.

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

ADZICK, N.S.; VACANTI, J.P.; LILLEHEI, C.W.; O'ROURKE, P.O.; CRONE, R.K.; WILSON, J.M. - Fetal diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis and clinical outcome in 38 cases. **J. Ped. Surg.**, **24**:654-8, 1989.

AYME, S.; MORICHON, N.; GOJJARD, J.; NISAND, R. - Prenatal diagnosis in France. **Eur. J. Hum. Genet.**, **5**:26-31, 1997.

BABCOCK, C.J.; GOLDSTEIN, R.B.; FILLY, R.A. - Prenatally detected fetal myelomeningocele: is karyotype analysis warranted? **Radiology**, **194**:491-4, 1995.

BAJO, J.M. & HAYA F.J. - Indicadores ultrasonográficos de técnicas de cariótipo. **Progr. Diag. Prenatal**, **6**:51-62, 1994.

BELMONTE, P.L.; SFENDRYCH, R.R.; SANCHEZ, R.C.; ISFER, E.V. - Ultrasonografia obstétrica morfológica. **Rev. Bras. Med. Gin. Obstet.**, **7**:328-36, 1996.

BENACERRAF, B.R.; FRIGOLETTO, F.D.; GREENE, M.F. - Abnormal facial features and extremities in human trisomy syndromes: prenatal US appearance. **Radiology**, **159**:243-6, 1986.

- BENACERRAF, B.R.; MILLER, W.A.; FRIGOLETTO, J.R. – Sonographic detection of fetuses with trisomies 13 and 18: accuracy and limitations. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **158**:404-9, 1988.
- BENACERRAF, B.R.; SALTZMAN, D.H.; ESTROFF, J.A.; FRIGOLETTO, F.D. – Abnormal karyotype of fetuses with omphalocele: prediction based on omphalocele contents. **Obstet. Gynecol.**, **75**:317-9, 1990.
- BENACERRAF, B.R.; NEUBERG, D.; FRIGOLETTO, F.D. – Humeral shortening in second trimester fetuses with Down syndrome. **Obstet. Gynecol.**, **77**:223-7, 1991.
- BENACERRAF, B.R.; NEUBERG, D.; BROMLEY, B.; FRIGOLETTO, F.D. – Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. **J. Ultrasound. Med.**, **11**:449-58, 1992.
- BENACERRAF, B.R.; NADELL, A.; BROMLEY, B. – Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. **Radiology**, **193**:135-40, 1994.
- BONILA-MUSOLES, F.; RAGA Jr. F.; BELLESTER, M.J. – Diagnóstico con endosonografía vaginal de las malformaciones embrionárias: comparación con los hallazgos cromosómicos. **Progr. Diag. Prenatal**, **7**:139-63, 1995.
- BOOG, G.; GILLARD, P.; CHABAUD, J.J. – Les signes d'appel échographiques des anomalies chromosomiques. In: GILLET, J.Y.; BOOG, G.; DUMEZ, Y.; NISAND, I.; VALLENTE, C. **Échographie des malformations fœtales**. Paris: Éditions Vigot, 1990. p.377-93.
- BRIARD, M.L. – Les anomalies chromosomiques dans les malformations réno-urinaires. In: FREZAL, J.; BRIARD, M.L.; PELLERIN, D.; HENRION, R.; DUMEZ, Y. – **Séminaire de diagnostic antenatal des malformations**. 1987. p.63-9.

- BROMLEY, B. & BENACERRAF, B. - Abnormalities of the hands and feet in the fetus: sonographic findings. **Am. J. Radiology**, **165**:1239-43, 1995.
- BRONSHTEIN, M.; ZIMMER, E.; GERSHONI-BARRUCH, R.G.; YOFFE, N.; MEYER, H.; BLUMENFELD, Z. - First and second trimester diagnosis of fetal ocular defects associated anomalies: report of eight cases. **Obstet. Gynecol.**, **77**:443-9, 1991.
- CANCELO, M.J.G.; IGLESIAS, E.; GONZÁLEZ, A.G. - Diagnóstico prenatal, pronóstico y tratamiento de las uropatías obstructivas. **Progr. Diagn. Prenatal**, **6**:518-25, 1994.
- CANCELO, M.J.G.; GOY, E.I.; GONZÁLEZ, A.G. - Evaluación ecográfica prenatal de signos pronósticos en las malformaciones nefrourológicas. **Progr. Diagn. Prenatal**, **7**:98-104, 1995.
- CARRERA, J.M.; TORRENTS, M.; MUÑOZ, A.; DEVESA, R.; COS, T.; CUSÍ, V.; MORTERA, C. - Control ecográfico sistemático para el diagnóstico de malformaciones fetales: 24 años de experiencia. **Progr. Diagn. Prenatal**, **6**: 379-89, 1994.
- CARRERA, J.M.; TORRENTS, M.; MUÑOZ, A.; DEVESA, R.; COS, T. - Screening prenatal ecográfico de las anomalías cromosómicas. **Progr. Diagn. Prenatal**, **7**:281-90, 1995.
- CASTILLA, E.E.; VILLALOBOS, H.; ORIOLI-PARREIRAS, I.; PAZ, J.E. - Estudio de malformaciones asociadas. I. Epidemiología. Fondo de Publicaciones de La Unidad de Genética Médica, Universidad de Zulia, Maracaibo, 1977.
- CHANG, M.C.; RUSSELL, S.A.; CALLEN P.W.; FILLY, R.A.; GOLDSTEIN, R.B. - Sonographic detection of inferior vermian agenesis in Dandy-Walker malformations: prognostic implications. **Radiology**, **193**:765-70, 1994.

- CHEVERNACK, F.A.; BERKOWITZ, R.L.; ROMERO, R.; TORTORA, M.; MAYDEN, K.; DUNCAN, C.; MAHONEY, M.J.; HOBBS, J.C. – The diagnosis of fetal hidrocephalus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **147**:703-16, 1983.
- CHIRST, J. & MEININGER, M. – Ultrasound diagnosis of cleft lip and cleft palate before birth. **Plast. Reconstr. Surg.**, **68**:854-9, 1981.
- CISNEROS, G.L.F.; BAILÃO L.A.; PINA-NETO, J.M. – Estudo genético-clínico das malformações fetais diagnosticadas por ultra-sonografia pré-natal: estimativa da sensibilidade e especificidade. **Progr. Diag. Prenatal**, **9**:200-8, 1997.
- CLERICI, G.; DONTI, E.; ZACUTTI, A.; DI-RENZO, C.G. – Prenatal diagnosis in Italy. **Eur. J. Hum. Genet.**, **5**:42-7, 1997.
- COOPER, C.; MAHONY, B.S.; BOWIE, J.D.; POPE, I.I. – Prenatal ultrasound diagnosis of ambiguous genitalia. **J. Ultrasound Med.**, **4**: 433-4, 1985.
- COPEL, J.A.; CULLEN, M.; GREEN, J.J.; MAHONEY, M.J.; HOBBS, J.C.; KLEINMAN, C.S. – The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **158**:409-13, 1988.
- CRAWFORD, D.C.; CHITA, S.K.; ALLAN, L.D. – Prenatal detection of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **159**: 352-6, 1988.
- CUCKLE, H.S.; WALD, N.J.; LINDENBAUM, R.H. – Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: A screening test for Down syndrome. **Lancet**, **1**:926-9, 1984.

DAKER, M. & BOBROW, M. – Screening for genetic disease and fetal anomaly during pregnancy. In: DAKER, M. & BOBROW, M - **Effective care in pregnancy and childbirth**. 2nd Ed Oxford University Press, 1991. p.366-81.

DECLARACION DE HELSINKI - **Bol Of Sanit Panam**, **108**:626-37, 1990.

EVARD, P.H.; BELPAIRE, M.C.; BPPG, G.; ELKHAZEN, N.; GADISSEUX, J.S.; LeMARREC, B.; MISSION, J.P.; SANTINI, J.J.; VAN LIERDE, M. – Diagnostique anté-natal des affections dusystème nerveux central: résultats préliminaires d'une séries multicentrique européenne de 350 cas. **J. Fr. Ech.**, **2**:123-5, 1984.

FAÚNDES, A.; DUARTE, G.A.; OSIS, M.J.D.; BENTO, S.F. - Normas e procedimentos jurídico-legais utilizados para a obtenção do aborto legal nos serviços de saúde no Brasil. **Rev. Bras. Gin. Obstet.**, **19**:171-6, 1997.

FINK, I.J. & ROY, R.A – Omphalocele associated with umbilical cord allantois cyst sonographic evaluation in utero. **Radiology**, **149**: 473-6, 1983.

FLEISS, J.L. – Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed., New York, John Wiley & Sons, 1981. 321p.

GALINDO, A.; PASCUAL, M.; GUILLÉN, C.; MORENO, A.; OLAIZOLA, J.I.; DE LA FUENTE, P. – Higroma quístico fetal: diagnóstico prenatal, asociación a cromosomopatias y evolución. **Progr. Diag. Prenatal**, **8**:119-126, 1996.

GALINDO, A.; PÉRAMO, B.; GÓMEZ, M.J.; MARTÍN, V.; ALBA, C.; OLAIZOLA, J.I.; DE LA FUENTE, P. – Hallazgos ecográficos prenatales de la trisomía 18: análisis retrospectivo de 40 casos. **Progr. Diag. Prenatal**, **9**:423-42, 1997.

- GILBERT, W.M. & NICOLAIDES, K.H. – Fetal omphalocele: associated malformations and chromosomal defects. **Obstet. Gynecol.**, **70**: 633-35, 1987.
- GRIST, T.M.; FULLER, R.W.; ALBIEZ, K.L.; BOWIE, J.D. – Femur length in the US prediction of trisomy 21 and other chromosomal abnormalities. **Radiology**, **174**:837-9, 1990.
- GUPTA, J.K.; CAVE, M.; LILFORD, R.J.; FARRELL, T.A.; IRVING, H.C.; MASON, G.; HAU, C.M. - Clinical significance of fetal choroid plexus cysts. **Lancet**, **346**:724-9, 1995.
- HOLMES, L.B. – Genetic counseling for the older pregnant woman: New data and questions. **N. Engl. J. Med.**, **298**:1419, 1978.
- ISFER, E.V.; SANCHEZ, R.C.; SAITO, M. – Ultra-som e sua importância na medicina fetal. In *Medicina Fetal – Diagnóstico e Conduta*. 1996. p.72-82.
- JAUNIAUX, E.; DONNER, C.; THOMAS, C.; FRANCOTTE, J.; RODESCH, F.; AVNI, F.E. – Umbilical cord pseudocyst in trissomy 18. **Pren. Diag.**, **8**:557-63, 1988.
- JOHNSON, M.P.; JOHNSON, A.; HOLZGREVE, W.; ISADA, N.B.; WAPNER, R.J.; TREADWELL, M.C.; HEEGER, S.; EVANS, M.I. – First trimester simple hygroma: cause and outcome. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **161**:156-61, 1993.
- KALTER, H. & WARKANY, J. – Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. **N. Eng. J. Med.**, **308**:424-31, 1983.
- KIRKINEM, P.; JOUPILA, P.; HERVA, R. – Intrauterine growth and fatal fetal abnormality. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **62**:43-7, 1983.

- KULLER, J.A.; YANKOWITZ, J.; GOLDBERG, J.D.; HARRISON, M.R.; ADZICK, S.; FILLY, R.A.; CALLEN, P.W.; GOLBUS, M.S. – Outcome of antenatally diagnosed cystic adenomatoid malformations. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **167**:1038-41, 1992.
- KUPFERMINC, M.J.; TAMURA, R.K.; SABBAGHA, R.E.; PARILLA, B.V.; COHEN, L.S.; PERGAMENT, E. - Isolated choroid plexus cyst(s): an indication for amniocentesis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **171**:1068-71, 1994.
- LABERGE, J.M.; CROMBLEHOLME, T.M.; LONGAKER, M.T. – The fetus with pleural efusions In: HARRISON, M.R.; GOLBUS, M.S.; FILLY, R.A. – **The unborn patient. Prenatal diagnosis and treatment**. Saunders Company, 1991. p.314-9.
- LANDY, H.J.; ISADA, N.B.; LARSEN, J.W. – Genetic implications of idiopathic hidramnios. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **157**:114-7, 1987.
- LETTIERI, L.; RODIS, J.F.; VINTZILEOS, A.M.; FEENEY, L.; CIARLEGLIO, L.; CRAFTY, A. – Ear length in second trimester aneuplois fetus. **Obstet. Gynecol.**, **81**:57-60, 1993.
- LEVI, S. – Relación coste-eficacia del screening prenatal. **Progr. Diag. Prenatal**, **8**:384-418, 1996.
- MACHADO, M.V.L.; CRAWFORD, D.C.; ALLAN, L.D. – Atrioventricular septal defect in prenatal life. **Br. H. J.**, **59**:352-5, 1988.
- MARTÍNEZ-TEN, P.; MONTALVO, J.; BARRÓN, E.M.; CORONADO, P.; MORENO, A.; ARMADA, I.; RIVILLA, F.; JIMENO, J.M.; ESCUDERO, M. – Diagnóstico ecográfico antenatal de las uropatías obstructivas. **Progr. Diag. Prenatal**, **9**:175-92, 1997.

- MERKATZ, I.R.; NITOWSKI, H.M.; MACRI, J.N.; JOHNSON, W.E. – An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **148**:886-94, 1984.
- MORALES, P.; MATEO, M.; FONSECA, M.; LETE, I.; GUERRA, I.; ATARES, B.; MARI, A. – Hallazgos ecográficos prenatales en la trisomia 18. **Progr. Diag. Prenatal**, **7**:416-24, 1995.
- MORON, A.F.; ABRAHÃO, A.R.; GARCIA M.; SANTANA, R.M.; PARES, D.B.S.; AZEVEDO, A.R.; KULAY, J.R.L.; CAMANO, L. – Alfa-fetoproteína no soro materno – Proposição de uma curva de normalidade para a população brasileira entre 14 e 20 semanas de gestação. **Rev. Bras. Gin. Obstet.**, **6**: 149-52, 1994.
- MORON, A.F. - Medicina Fetal: Diagnóstico e Assistência. In: NEME, B. - **Obstetrícia Básica**. São Paulo, Sarvier, 1994. p.706-8.
- MORON, A.F. – Rastreamento pré-natal (dosagens maternas). In: ISFER, E.V.; SANCHEZ, R.C.; SAITO, M. - **Medicina fetal – diagnóstico e conduta**. 1ª ed. Rio de Janeiro, Revinter, 1996. p.361-4.
- NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H.; GOSDEN, C.M. – Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations. **Lancet**, **1**:283-6, 1986.
- NICOLAIDES, K.H.; SNIJDERS, R.J.M.; GOSDEN, C.M.; BERRY, C.; CAMPBELL, S. - Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. **Lancet**, **340**:704-7, 1992.
- NICOLAIDES, K.H.; SHAWWA, L.; BRIZOT, M.L.; SNIJDERS, R.J.M. – Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. **Ultrassound Obstet. Gynecol.**, **3**:59-9, 1993.

- NICOLAIDES, K.H.; BRIZOT, M.L.; SNIJDERS, R.J.M. – Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trissomy in the first trimester of pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **84**:420-3, 1994.
- NIELSON, L.B.; BANG, J.; NORGARD-PEDERSEN, B. – Prenatal diagnosis of omphalocele e gastroschisis by ultra-sonography. **Prenat. Diagn.**, **5**:381-92, 1985.
- NYBERG, D.A.; MACK, L.A.; HIRSCH, J.; PAGON, R.O.; SHEPARD, T.H. – Fetal hidrocephalus: sonographic detection and clinical significance of associated anomalies. **Radiology**, **163**:187-91, 1987.
- NYBERG, D.A.; SHEPARD, T.; MACK, L.A.; HIRSCH, J.; LUTHY, D.; FITZSIMMONS, J. - Significance of a single umbilical artery in fetuses with central nervous system malformations. **J. Ultrasound Med.**, **7**:265-73, 1988.
- NYBERG, D.A.; FITZSIMMONS, J.; MACK, L.A.; HUGHES, M.; PRETORIUS, T.H.; HICKCOK, D.; SHEPARD, T.H. - Chromosomal abnormalities in fetuses with omphalocele. **J. Ultrasound Med.**, **8**:299-308, 1989.
- NYBERG, D.A.; MAHONY, B.S.; HEGGE, F.N.; HICKOK, D.; LUTHY, D.A.; KAPUR, R. – Enlarged cisterna magna and Dandy-Walker malformations associated with chromosome abnormalities. **Obstet Gynecol.**, **77**:436-42, 1991.
- NYBERG, D.A.; DUBINSKY, T.; RESTA, R.G.; MAHONY, B.S.; HICKOK, D.E.; LUTHY, D.A. – Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. **Radiology**, **188**:527-31, 1993.
- OHNO, M.; MAEDA, T.; MATSUNOBU, A. - A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. **Obstet. Gynecol.**, **77**: 394-8, 1991.

- PALADINI, D.; CALABRÓ, R.; PALMIERI, S.; D'ANDREA, T. - Prenatal diagnosis of congenital heart disease and fetal karyotyping. **Obstet. and Gynecol.**, **81**:679-82, 1993.
- PANDYA, P.P.; BRIZOT, M.L.; KUHN, P.; SNIJDERS, R.J.M.; NICOLAIDES, K.H. - First trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. **Obstet. Gynecol.**, **84**: 420-23, 1994.
- PANDYA, P.P.; KONDILOS, A.; HILBERT, L.; SNIJDERS, R.J.M.; NICOLAIDES, K.H. - Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, **5**:15-9, 1995
- PARRA, J.; AURA, M.; VANRELL, C.; SALAMERO, F.; ORMO, F.; AMENEDO, M. - Quistes de plexos coroideos aislados: estudio de 42 casos diagnosticados prenatalmente. **Progr. Diag. Prenatal**, **9**: 564-9, 1997.
- PENCHASZDEH, V.B. - Genética y Salud Pública. **Boletín de la Organización Panamericana de la Salud**, **115**:1-11, 1993.
- PENCHASZDEH, V.B. - Aspectos éticos del diagnóstico prenatal. **Progr. Diag. Prenatal**, **7**:545-50, 1995.
- PLAZA, J.; MORENO, A.; GÓMEZ, M.J.; OLAIZOLA, I.; GARRIDO, C.; GALINDO, A.; AZNARES, M.; De La FUENTE, P.; BARREIRO, E.; PERALTO, J.L.R. - Incidencias de cromosomopatías en 159 fetos diagnosticados ecográficamente de malformación congénita. **Progr. Diagn. Prenatal**, **6**:390-4, 1994.
- PLAZA, F.J.; OLAIZOLA, I.; DE LA FUENTE, P. - Eficacia del diagnóstico ecográfico de screening en las malformaciones fetales. **Progr. Diag. Prenatal**, **7**:573-8, 1995.

PRETORIUS, D.H. & NYBERG, D.A – An overview of congenital malformations.
In: NYBERG, D.A.; MAHONY B.S.; PRETORIUS. D.H. **Diagnostic ultrasound of fetal anomalies**. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1990. p.21-37.

QUINLAN, R.W.; CRUZ, A.C.; HUDDLESTON, J.F. – Sonographic detection of fetal urinary tract anomalies. **Obstet. Gynecol.**, **67**:558-65, 1986.

REICHLER, A. & BRONSHTEIN, M. - Early prenatal diagnosis of axillary cystic hygroma. **J. Ultrasound Med.**, **14**:581-4, 1995.

REUSS, A.; WLADIMIROFF, J.W.; SCHOLTMEIJER, R.J.; STEWART, P.; SAUER, P.J.J.; NIERMEIJER, M.F. – Prenatal evaluation and outcome of fetal obstructive uropathies. **Prenat. Diagn.**, **8**:93-102, 1988.

SAITO, M.; CABRAL, A.C.V.; ISFER, E.V. – Trato gênito-urinário normal e patológico. In: ISFER, E.V.; SANCHEZ, R.C.; SAITO, M – **Medicina fetal: diagnóstico pré-natal e conduta**. Rio de Janeiro, Revinter, 1996. p.164-206.

SALTZMAN, D.H.; BENACERRAF, B.R.; FRIGOLETTO, F.D. – Diagnosis and management of fetal facial clefts. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **155**:377-9, 1986.

SALVODELLI, G.; BINKERT, F.; ACHERMAN, J.; SCHIMID, W. – Ultrasound screening for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy. **Pren. Diag.**, **13**: 513-8, 1993.

SANCHEZ, R.C.;GASPAR JR, J.C.; ISFER, E.V. – Malformações de face, tórax e partes moles. In: ISFER, E.V.; SANCHEZ, R.C.; SAITO, M. - **Medicina fetal: diagnóstico e conduta**. Rio de Janeiro, Revinter, 1996. p240-50.

- SCIOSCIA, A.L.; PRETORIUS, D.H.; BUDORICK, N.E.; CAHILL, T.C.;
AXELROD, F.T.; LEOPOLD, G.R. - Second trimester echogenic bowel and
chromosomal abnormalities. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **167**:889-94, 1992.
- SECRETARIA MUNICIPAL/PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE CAMPINAS/
LABORATÓRIO DE APLICAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA/DMPS/FCM/
UNICAMP. **Mortalidade em Campinas**. Boletim nº 22 - Julho a dezembro
de 1997.
- SEPULVEDA, W.; HOLLINGSWORTH, J.; BOWER, S.; VAUGHAN, J.I.; FISK,
N.M. - Fetal hiperecogenic bowel following intra-amniotic bleeding. **Obstet.
Gynecol.**, **83**:947-50, 1994.
- SERRA, H.; FELGUEIRA, E.; BARBOSA, A.; VALENTE, F.; DELGADO, T. –
Trissomia 18. Marcadores ecográficos. **Progr. Diag. Prenatal**, **7**:105-8, 1995.
- SHERER, D.M.; ABRAMOVICZ, J.S.; METLAY, L.A.; ROBERTS, M.; WOODS,
J.R. – Nonimmune fetal hidropsi caused bilateral type III congenital cystic
adenomatoid malformation of the lung. **Am. J. Obstet.**, **167**:503-5, 1992.
- SHULMAN, L.P.; EMERSON, D.S.; FELKER, R.E.; PHILLIPS, O.P.; SIMPSON,
J.L.; ELIAS, S. – High frequency of cytogenetic abnormalities in fetuses with
cystic hygroma diagnosed in the first trimester. **Obstet. Gynecol.**, **80**:80-2,
1992.
- SNIJDERS, R.M.J.; SHERROD, C.; GOSDEN, C.M.; NICOLAIDES, K.H. - Fetal
growth retardation: Associated malformations and chromosomal
abnormalities. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **168**:547-55, 1993.
- SNIJDERS, R.M.J.; SEBIRE, N.J.; PSARA, N.; SOUKA, A.; NICOLAIDES, K.H.
– Prevalence of fetal facial cleft at different stages of pregnancy.
Ultrasound Obstet. Gynecol., **6**:327-9, 1995.

- THOMAS, D.; BRATT, M.; CAMACHO, E. – Hypospadias. **Fetus**, 3:1-3, 1993.
- TORTORA, M.; CHERVERNAK, F.A.; MAYDEN, K.; HOBBS, J.C. – Antenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery. **Obstet. Gynecol.**, 63:693-6, 1984.
- TOULOUKIAN, R.J. & HOBBS, J.C. – Maternal ultrasonography in the antenatal diagnosis of surgically correctable fetal abnormalities. **J. Pediatr. Surg.**, 15: 373-7, 1980.
- TURNER, G.M. & TWINING, P. – The facial profile in the diagnosis of fetal abnormalities. **Clin. Radiol.**, 47: 389-95, 1993.
- VAN-ZALEN-SPROCK, R.M.; VAN VUGT, M.G.; VAN GEIJN, H.P. – First-trimester diagnosis of cystic hygroma – course and outcome. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 167:94-8, 1992.
- VINTZILEOS, A.M.; CAMPBELL, W.A.; NOCHINSON, D.J.; WEINBAUM, P.J. – Antenatal evaluation and management of ultrasonically detected fetal anomalies. **Obstet. Gynecol.**, 69:640-60, 1987.
- WALD, N. & CUCKLE, H. – Collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. **Lancet**, 1:1323-, 1977.
- WALD, N.J.; KENNARD, A.; DENSEM, J. W.; CUCKLE, H.S.; CHARD, T.; BUTLER, L. – Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. **Br.Med.J.**, 305:391-4, 1992.
- WALD, N.J.; KENNARD, A.; HACKSHAW, A.K. – First trimester serum screening for Down's syndrome. **Prenat. Diagn.**, 15:1227-40, 1995.
- WATSON, W.J. – The cisterna magna in second trimester fetuses with abnormal karyotypes. **Obstet. Gynecol.**, 79:723-5, 1992.

- WATSON, W.J.; MILLER, R.C.; MENARD, M.K.; CHESCHEIR, N.C.; KATZ, V.L.; HANSEN, W.F.; WOLF, E.J. - Ultrasonographic measurement of fetal nuchal skin to screen for chromosomal abnormalities. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **170**:583-6, 1994.
- WESTON, M.J.; PORTER, H.J.; ANDREWS, H.S.; BERRY, P.J. - Correlation of antenatal ultrasonography and pathological examinations in 153 malformed fetuses. **J. Clin. Ultrasound**, **21**:387-92, 1993.
- WHITHEFORD, M.L. & TOLMIE, J.L. - Holoprosencephaly in the west of Scotland 1975-1994. **J. Med. Genet.**, **33**:578-84, 1996.
- WILLIAMS & WILKINS - Guide to Clinical Preventive Services Task Force. Screening for Down syndrome. 2nd edition., 1986.
- YANGUAS, J.I.; PÉREZ, J.; MARTÍNEZ, I.; YAGÜE, H.; TIEMPO, M.P.; LÓPEZ, E.; RUIZ, Y. - Malformación adenomatosa quística del pulmón. Diagnóstico prenatal. **Progr. Diag. Prenatal**, **6**:82-5, 1994.
- YOUINGS, S.; GREGSON, N.; JONES, P. - The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. **Prenat. Diag.**, **11**:419-25, 1991.

Bibliografia de Normatizações

9. Bibliografia de Normatizações

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/ PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

Anexos

ANEXO 1

Ficha de coleta de dados

Desempenho do ultra-som pré-natal como método para diagnóstico de cromossomopatias

Ficha _____

HC: _____

1 - Dados e antecedentes pessoais:

1.1 - Idade: ____

DN: ____/____/____

1.2 - Antecedente Patológicos

- ____(0) Ausente
- ____(1) Presente
- ____(9) Ignorado

2 - Antecedentes Obstétricos:

2.1 - G ____ P ____ A ____ FV ____

2.2 - Evolução das gestações anteriores:

- ____(0) Normal
- ____(1) Abortamento precoce em pelo menos uma gestação
- ____(2) Outras complicações
- ____(9) Ignorada

2.3 - Observações: _____

3- Dados da gestação atual:

3.1 - DUM: ____/____/____

3.2 - Idade gestacional em que foi realizado o primeiro ultra-som:

_____ Semanas _____ Dias

3.3 - Indicação do ultra-som:

____(0) Rotina pré-natal

____(1) Idade materna

____(2) Antecedente familiar de cromossomopatia

____(3) Antecedente de filho anterior com anomalia cromossômica

____(4) Retardo de Crescimento Intra-Uterino

____(5) Outros _____

3.4 - Data realização ultra-som alterado: ____/____/____

4 – Resultado do ultra-som

4.1 – Malformação:

____(0) Única

____(1) Múltipla

4.2 – Codificação da malformação:

(A) _____

(D) _____

(G) _____

(J) _____

(B) _____

(E) _____

(H) _____

(C) _____

(F) _____

(I) _____

4.3 - Laudo do ultra-som morfológico alterado:

5 – Resultado do cariótipo fetal

5.1 - Idade Gestacional na punção para cariótipo:

_____ Semanas _____ Dias (data ____/____/____)

5.2 - Tipo de punção:

- _____ (0) Cordocentese
- _____ (1) Amniocentese
- _____ (2) Punção de vilo corial

5.3 - Resultado do cariótipo:

- _____ (0) Feminino normal
- _____ (1) Masculino normal
- _____ (2) Alterado
- _____ (9) Ignorado

5.4 – Anotar resultado do cariótipo fetal: _____

ANEXO 2

Anomalias que ocorreram em menos de três casos na amostra.

Tabela 1. Risco Relativo de cromossomopatia para alterações ultra-sonográficas que ocorreram em menos de 3 casos.

Anomalia	Prevalência	Risco Relativo	IC 95%
Ausente	3 / 163	1	0,20 - 4,9
Agenesia cerebelar	0 / 2	-	-
Hipoplasia vérmis cerebelar	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Dolicocefalia	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Inincefalia	0 / 1	-	-
Macrocrania	0 / 2	-	-
Agenesia renal unilateral	0 / 2	-	-
Megabexiga	0 / 2	-	-
Duplicação sistema coletor	0 / 2	-	-
Rim policístico	1 / 2	27,12	4,6-161,5
Atresia jejuno	0 / 2	-	-
Esplenomegalia	1 / 2	27,12	4,6-161,5
Gastrosquise	0 / 2	-	-
Anoftalmia	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Alteração de orelhas	0 / 1	-	-
Alteração nasal	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Exoftalmo	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Implantação baixa orelhas	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Microftalmia	1 / 2	27,12	4,6-161,5
Microstomia	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Probóscide	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Tumor cordão umbilical	1 / 1	54,33	17,7-166,7
Teratoma cervical	0 / 2	-	-

ANEXO 3

Distribuição da idade gestacional nos grupos com ultra-som normal e alterado.

Tabela 2. Distribuição percentual da idade gestacional segundo o resultado do exame ultrassonográfico.

Idade gestacional (semanas)	Ultra-Som		Total
	Alterado	Normal	
10-20	17,5 (51)	91,5 (149)	44,2 (200)
21-30	51 (149)	8,5 (14)	35,8 (163)
31-40	31,5 (91)	0 (0)	20 (91)
Total	64 (291)	36 (163)	100 (454)

n = 453

Média Idade Gestacional = 23 semanas.

Média de idade gestacional no grupo com ultra-som alterado = 26,7

Média de idade gestacional no grupo com ultra-som normal = 16,6

ANEXO 4

Tabela 3. Resumo dos casos em que foi identificada alteração de cariótipo fetal

Caso	Idade	G	P	A	FV	IG	Alteração ao US	Punção	Cariótipo
3	31	1	0	0	0	28	Alteração forma de calota craniana/Cisto onfalomesentérico/Hipertelorismo/micrognatia/A. umbilical única/ MF cardíaca/Polidrâmnio	Cordo	47,XY,+13
18	40	2	0	1	0	26	Agnesia corpo caloso/ Hipotelorismo/ Clinodactilia/ Cisto onfalomesentérico/ Polidrâmnio/Hidrocefalia/Fenda palatina	Cordo	47,XX,+18
20	21	1	0	0	0	17	Oligoâmnio/Uronefrose	Amnio	47,XX,M.A.R
31	26	1	0	0	0	29	Displasia renal/ hidronefrose/Holoprosencefalia/ MF cardíaca/Fenda palatina/Deformidade nasal/A. umbilical única	Cordo	47,XX,+13
41	22	3	2	2	0	26	MF pés/Pé torto/ Displasia renal/microcefalia/ Anoftalmia/Proboscide/ Microstomia/MF cardíaca/A. umbilical única	Cordo	46,XY,-14,+T
42	39	1	0	0	0	16	Hidrocefalia	Amnio	47,XX,+13LIVR
57	38	4	2	1	2	25	Hidrocefalia/Polidrâmnio/A. umbilical única/ HFNI	Ign	46,XY,T8/17Q
58	31	1	0	0	0	32	Polidrâmnio/RCIU	Amnio	46,XX,DEL 4P
62	18	1	0	0	0	31	Holoprosencefalia	Cordo	69,XXX
69	19	3	2	0	2	Ign	Microcefalia/Oligoâmnio/RCIU	Cordo	46,XX/92XXXX
85	45	9	6	2	6	Ign	Hidronefrose/MF de pés/MF cardíaca	Cordo	47,XX,+18
88	36	1	0	0	0	28	Cisto fossa posterior/Onfalocele/ Cisto cordão umbilical/Pé torto/ Polidrâmnio	Ign	47,XY,+18
97	24	2	1	0	0	32	Dolicocéfalia/Espinha bífida/hidrocefalia	Cordo	46,XX,2P+
98	22	1	0	0	0	20	Hidrocefalia/Rim policístico	Cordo	47,XX,+21
106	23	3	1	1	0	22	Hidrocefalia /Oligoâmnio/Higroma cístico/ HFNI	Amnio	45,X0
109	29	4	3	0	3	19	Alteração forma de calota craniana/ hidrocefalia/ tumor cordão umbilical/MF cardíaca	Cordo	47,XY,+13
110	29	1	0	0	0	30	Hipoplasia pulmonar/HFNI/Polidrâmnio	Ign	47,XY,+21
127	27	2	0	1	0	30	Holoprosencefalia /MF pés/ Polidrâmnio	Cordo	47,XX,+18
131	22	3	1	1	1	30	Fenda palatina/ Microcefalia	Cordo	47,XX,+13
132	24	1	0	0	0	28	Cisto fossa posterior/Cisto cordão umbilical/ TN aumentada/onfalocele/ RCIU	Cordo	46,XY, 3Q+
137	25	1	0	0	0	12	Onfalocele	BV	47,XX,+18
139	33	4	3	0	3	28	TN aumentada/ MF pés/MF cardíaca/ Hipotelorismo/ Holoprosencefalia	Cordo	47,XX,+13
140	29	5	4	0	4	30	Fenda palatina/MF pés/MF cardíaca/ RCIU	Cordo	47,XY,+18
142	18	2	0	1	0	30	Hipoplasia vérmis cerebelar/ Exoftalmia/ Hipotelorismo	Cordo	47,XX,+18
143	29	2	1	0	1	32	Fenda palatina/Hérnia diafragmática/MF cardíaca	Cordo	47,XX,+18
156	39	3	2	0	2	35	Onfalocele/MF pés	Ign	47,XX,+18
157	35	3	0	2	0	30	MF pés/ hidrocefalia	Ign	47,XY,+18
160	33	2	0	1	0	25	Hipotelorismo/RCIU/Cisto broncogênico/ MF pé	Cordo	47,XY,+18
166	41	2	1	0	1	34	Derrame pleural / hipotelorismo	Ign	47,XY,+21
167	43	1	0	0	0	29	MF cardíaca / Cisto fossa posterior	Ign	47,XY,+21
182	35	1	0	0	0	36	MF pés	Ign	47,XX,+18
188	24	1	0	0	0	27	HFNI	Ign	45,X0,T13Q14Q
192	23	1	0	0	0	23	MF pés / encefalocele / Meningocele	Ign	46,XY,15P+
197	31	3	1	1	1	34	Hidrocefalia	Cordo	47,XX,+18
219	38	3	2	0	2	31	Microcefalia/ Holoprosencefalia/ microftalmia/ Fenda palatina	Cordo	47,XX,+13
223	29	1	0	0	0	29	Hidrocefalia	Cordo	47,XX,+13
225	33	3	2	0	2	27	MF pés/Oligoâmnio	Cordo	69XXX
228	28	8	6	1	6	37	Cisto fossa posterior/Alças intestinais hiperecogênicas	Cordo	47,XX,+18
232	30	1	0	0	0	24	Hidrocefalia /Polidrâmnio/Hipotelorismo	Cordo	47,XY,+18
233	41	1	0	0	0	21	Higroma cístico	Amnio	47,XX,+21
265	35	4	3	0	3	22	Hidrocefalia /HFNI	Cordo	47,XY, +21
266	24	3	1	1	1	36	Holoprosencefalia	Cordo	46,XX,t5;22P13
286	19	3	1	1	1	34	TN aumentada/Cisto porencefálico	Cordo	47,XX,+18
339	35	1	0	0	0	16	Ausente	Ign	47,XY,+21
411	37	2	1	0	1	16	Ausente	Ign	46,XY,INV9
440	43	5	4	0	4	19	Ausente	Ign	46,XY(22S+)