FATIMA APARECIDA TARGINO SALDANHA

**Acompanhamento pré e pós-natal dos casos
com translucência nuchal fetal aumentada**

Tese apresentada ao Departamento de
Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Obstetrícia e
Ginecologia

Orientadora: Dra. Maria de Lourdes Brizot

SÃO PAULO

2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Saldanha, Fatima Aparecida Targino

Acompanhamento pré e pós-natal dos casos com translucência nucal fetal aumentada / Fatima Aparecida Targino Saldanha. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.PRIMEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ 2.ULTRA-
SONOGRAFIA PRÉ-NATAL/métodos 3.ESTRUTURAS EMBRIONÁRIAS/
ultrassonografia 4.ANÁLISE CITOGENÉTICA/estatística & dados numéricos
5.ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS/ultrassonografia 6.CORAÇÃO
FETAL/ultrassonografia 7.RESULTADOS DA GRAVIDEZ 8.CUIDADO PÓS-
NATAL

USP/FM/SBD-332/04

*“Viemos ao mundo para dar nomes às coisas,
dessa forma nos tornamos senhores delas
ou servos de quem as batizar antes de nós”*
(Lya Luft – escritora)

Dedicatória

*À minha irmã, **Maria do Socorro Targino de Araújo**,
pela alegria esfuziante que nos proporcionaste em vida
(in memória).*

Agradecimento especial

*À **Dra. Maria de Lourdes Brizot**, pela mulher admirável que és e pela confiança, amizade, incentivo, ensinamentos, dedicação e inestimável ajuda, indispensáveis à realização deste estudo.*

Minha eterna gratidão.

*A **Deus**, pela minha existência, e por me permitir realizar mais um sonho...*

*À **minha mãe**, por me trazer ao mundo, e me apoiar em todos os projetos da minha vida.*

*A **Helder**, por ter compartilhado todos os momentos desta jornada, e pela admiração que tens por mim.*

*Aos meus filhos, **Laíss** e **Giuseppe**, razão da minha existência, meu perdão pelos desencontros durante esta caminhada, que sirvam de caminho que se deixa de herança.*

*À **Sâmea** (irmã), **Guilherme** (cunhado), **Thainá** e **Beatriz** (sobrinhas), por confiar no meu potencial, pelo incentivo, apoio e suporte irrestritos, dispensados durante toda esta caminhada.*

Ao **Professor Dr. Marcelo Zugaib**, Titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por permitir a realização deste estudo e conseqüente crescimento científico e profissional.

À **Universidade Federal da Paraíba – U.F.P.B.**, representada pela Direção do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Chefia do Departamento de Saúde Materno Infantil, Pró-Reitoria de Pós-Graduação, e aos colegas e funcionários dessa instituição, por contribuírem direta ou indiretamente com a realização deste projeto.

Aos Professores, **Dr. Jorge de Rezende Filho** e **Dr. Carlos Antônio Barbosa Montenegro**, pelos primeiros ensinamentos em Ultrasonografia, Medicina e Vitalidade Fetal, e pelo respeito, consideração, amizade e incentivo.

Agradecimentos

Ao **Professor Dr. Soubhi Kahhale**, minha gratidão pelo convite inicial para pós-graduação, e por me fazer acreditar nesta possibilidade.

À **Dra. Lílian M. Lopes**, minha profunda gratidão pelas sugestões e avaliações cardíacas pré e pós-natais, sem elas este estudo não seria possível.

Ao **Dr. Edécio Armbruster de Moraes**, pelo acompanhamento clínico-genético pré e pós-natais, indispensáveis à realização desta pesquisa, e pela valiosa contribuição na fase de qualificação.

Ao **Professor Dr. Victor Bunduki**, pelos ensinamentos, pela confiança e oportunidade de trabalharmos juntos, e conseqüente crescimento profissional.

Ao **Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, pela amizade, consideração, ensinamentos, paciência e dedicação na revisão deste estudo.

Ao **Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, pela amizade, consideração e valiosa ajuda na realização deste estudo.

Ao **Professor Dr. Seizo Miyadahira**, pela presteza e atenção dispensadas sempre que argüido.

À **Professora Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, pela preciosa e incondicional contribuição por ocasião da qualificação e na fase final deste estudo.

À **Dra. Rossana Pulcinelli Vieira Francisco**, pela atenção, respeito, confiança, conselhos e incentivos.

À **Dra. Maria Okumura**, pelas preciosas sugestões durante a fase de qualificação.

Ao **Dr. Osvaldo Tsuguyoshi Toma**, pela dedicação, paciência e ensinamentos durante os procedimentos invasivos.

Ao **Dr. Eduardo Sérgio Valério da Fonseca**, pela amizade, apoio, incentivo e força proporcionados durante o nosso convívio.

Ao **Dr. Márcio Pires, Dra. Joelma Queiroz Andrade, Dra. Tânia Regina Schupp, Dra. Estela Naomi Nishie e Dr. Carlos Alberto Maganha**, pela oportunidade da convivência.

Às amigas do Setor de Medicina Fetal, **Dra. Verbênia Nunes Costa, Dra. Aline G. Ricci, Dra. Rita de Cássia Alam Machado, Dra. Carla Bicudo Ramos e Dra. Juliana Limeira**, pela amizade, compreensão e incentivo.

Aos amigos, **Dr. Júlio M. Toyama, Dra. Tatiana Bernath, Dr. Luiz Carlos Watanabe, Dra. Kathia Sakamoto, Dra. Dirce Naomi Okatani, Dr. Lúcio Sato, Dr. Samir Mustafá, Dr. Fábio C. Peralta, Dra. Lenice Fortunato de Oliveira, Dra. Nádia Reis, Patrícia Maganha**, enquanto parte da equipe de Medicina Fetal, pelas valiosas contribuições ao meu desenvolvimento científico e profissional.

Ao **Dr. João Coriolano Rego Barros**, pediatra do Berçário anexo à Maternidade do HC da FMUSP, pelo carinho, amizade e incentivo.

A todos os **amigos**, próximos ou distantes que, de alguma forma, estiveram presentes, motivando, acreditando e torcendo pela realização desse projeto.

À secretária **Inêz Muras F. Jazra**, a **Eliana Vergílio** e a **Cida Domigues**, pela amizade, atenção, compreensão e apoio durante o nosso convívio.

À **Sra. Leda** e a toda **equipe do ambulatório de Assistência Pré-Natal**, pela dedicação, carinho e amizade.

Ao **Alan Garcia**, pela dedicação e paciência no âmbito da informática.

À **Rose, Marina, Mírian, Fátima, Leandro, Ricardo** e demais funcionários, pela atenção e suporte oferecidos durante esta jornada.

À **Sra. Creuza Dal Bó**, pela dedicação na análise estatística.

À **Sra. Mitsuko Miyadahira**, pela correção gramatical.

À **Sra. Rute M. Tomida**, pela dedicação na editoração e arte gráfica final.

Às **gestantes e suas crianças**, pela colaboração e paciência, minha profunda gratidão e admiração.

Esta tese está de acordo com:

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. PROPOSIÇÃO	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1. Translucência nucal fetal e rastreamento de anomalias cromossômicas	11
3.2. Fisiopatologia da translucência nucal fetal aumentada	12
3.2.1. Retardo ou malformação no desenvolvimento do sistema linfático	13
3.2.2. Insuficiência cardíaca associada a anomalias cardíacas e/ou dos grandes vasos	15
3.2.3. Congestão venosa na cabeça e no pescoço	17
3.2.4. Falha na drenagem linfática	18
3.2.5. Composição alterada da matriz extracelular	18
3.2.6. Anemia e hipoproteinemia fetal	19
3.2.7. Infecção congênita	19
3.2.8. Origem familiar	20
3.3. Translucência nucal fetal aumentada e cariótipo normal	20
3.3.1. Malformações e síndromes gênicas	20
3.3.2. Cardiopatias congênitas	23
3.4. Avaliação pré e pós-natal dos casos com translucência nucal fetal aumentada e cariótipo normal	28
4. CASUÍSTICA E MÉTODO	43
4.1. Casuística	44
4.1.1. Seleção das pacientes	45
4.1.2. Tamanho amostral	46
4.2. Tipo de desenho epidemiológico	46
4.3. Método	47
4.3.1. Avaliação ultra-sonográfica do primeiro trimestre da gestação	47
4.3.2. Determinação da idade gestacional	51
4.3.3. Ecocardiografia fetal	51
4.3.4. Cálculo de risco para aneuploidia	52
4.3.5. Aconselhamento genético	52
4.3.6. Avaliação ultra-sonográfica do segundo trimestre da gestação	54
4.3.7. Avaliação ultra-sonográfica do terceiro trimestre da gestação	55
4.3.8. Diagnóstico de anomalias estruturais	55
4.3.9. Resultados gestacionais adversos	56
4.3.10. Avaliação pós-natal	57

4.4. Referente aos dados	58
4.4.1. Dados epidemiológicos	58
4.4.2. Resultado da gestação	58
4.4.3. Armazenamento de dados	59
4.4.4. Análise dos resultados	59
4.4.5. Análise estatística	60
5. RESULTADOS	62
5.1. Análise das variáveis quantitativas	63
5.1.1. Idade materna	63
5.1.2. Translucência nugal	64
5.2. Análise das variáveis qualitativas	65
5.2.1. Cariótipo fetal	65
5.2.2. Achados à ultra-sonografia morfológica	72
5.2.2.1. Alterações morfológicas	72
5.2.2.2. Medida da prega nugal	76
5.2.3. Resultado da ecocardiografia	77
5.2.4. Resultado da gestação	80
5.2.5. Avaliação pós-natal	83
6. DISCUSSÃO	85
6.1. Considerações gerais	86
6.2. Cariótipo alterado	86
6.3. Cariótipo normal	91
6.3.1. Malformações estruturais	91
6.3.2. Ecocardiografia pré e pós-natais	93
6.3.3. Resultado da gestação	96
6.3.4. Avaliação pós-natal	99
6.3.5. Considerações finais	102
7. CONCLUSÕES	104
8. ANEXOS	107
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AB.	abortamento
CCBS	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
CCN	comprimento cabeça-nádega
DNPM	desenvolvimento neuropsicomotor
DP	desvio padrão
Dr.	doutor
Dra.	doutora
DSMI	Departamento de Saúde Materno Infantil
et al.	e colaboradores
FIGO	Federação Internacional de ginecologia e obstetrícia
FMF	Fetal Medicine Foundation
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
IC	intervalo de confiança
IM	idade materna
MF	malformação fetal
n	número de casos
N	número ordinário
OIU	óbito intra-uterino
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONN	óbito neonatal
PN	prega nugal

RESULT. ADV.	resultados adversos
RNA	ácido ribonucleico
T – 10	Trissomia do cromossomo 10
T – 13	Trissomia do cromossomo 13
T – 18	Trissomia do cromossomo 18
T – 20	Trissomia do cromossomo 20
T – 21	Trissomia do cromossomo 21
TN	translucência nucal
TORCH	toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
USG	ultra-sonografia
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

MHz	mega Hertz
mm	milímetro
ml	mililitro
g	grama
%	porcentagem
$\leq$	menor ou igual a
$\geq$	maior ou igual a

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos apresentando a frequência de defeito cardíaco associado à translucência nucal fetal aumentada nos fetos com cariótipos normais	23
Tabela 2	Resumo dos estudos sobre evolução e resultados dos casos com translucência nucal fetal aumentada e cariótipo normal – 1995 a 2002	29
Tabela 3	Distribuição da idade materna nos três grupos: geral, cariótipo alterado e cariótipo normal	64
Tabela 4	Medida da translucência nucal fetal nos três grupos: geral, cariótipo alterado e cariótipo normal	65
Tabela 5	Análise do comprimento cabeça-nádega e frequência cardíaca fetal nos três grupos: geral, cariótipo alterado e cariótipo normal	66
Tabela 6	Porcentagens de cariótipos ou fenótipos avaliados com resultados normais e alterados	67
Tabela 7	Descrição dos achados à ultra-sonografia e ecocardiografia fetal com resultado da gestação dos casos com trissomia no cromossomo 21	68
Tabela 8	Descrição dos achados à ultra-sonografia e ecocardiografia fetal com resultado da gestação dos casos com trissomias nos cromossomos 18, 13, 10 e 20	69
Tabela 9	Descrição dos achados à ultra-sonografia e ecocardiografia fetal com resultado da gestação dos casos com outras anomalias cromossômicas	70
Tabela 10	Frequência e razão de chances de anomalias cromossômicas, de acordo com os diferentes intervalos de medida da translucência nucal fetal	71
Tabela 11	Frequência dos achados à ultra-sonografia morfológica fetal nos três grupos: geral, com cariótipo alterado e com cariótipo normal	72
Tabela 12	Descrição das malformações estruturais maiores detectadas nos períodos pré ou pós-natais, no grupo com cariótipo normal	74
Tabela 13	Frequência e razão de chances de malformação estrutural maior detectada no período pré-natal, nos fetos cromossomicamente normais, de acordo com os diferentes intervalos de medida da translucência nucal fetal	75

Tabela 14	Frequência da prega nuchal normal e aumentada nos três grupos: geral, com cariótipo alterado e com cariótipo normal	76
Tabela 15	Resultado das ecocardiografias pré e pós-natais nos três grupos: geral, com cariótipo alterado e com cariótipo normal	77
Tabela 16	Descrição dos casos com achados à ecocardiografia e/ou avaliação clínica pós-natais, no grupo com cariótipo normal	79
Tabela 17	Resultados gestacionais adversos nos três grupos: geral, com cariótipo alterado e com cariótipo normal	80
Tabela 18	Razão de chances da gestação não evoluir, de acordo com os diferentes intervalos de medida da translucência nuchal fetal, no grupo com cariótipo normal	81
Tabela 19	Razão de chances de nascer vivo com malformação estrutural maior, nos grupos: geral e com cariótipo normal, de acordo com diferentes intervalos de medida da translucência nuchal fetal	82
Tabela 20	Frequência de nascidos vivos e saudáveis, com cariótipo normal ou desconhecido, de acordo com diferentes intervalos de medida da translucência nuchal fetal	84

Resumo

Saldanha FAT. *Acompanhamento pré e pós-natal dos casos com translucência nuchal fetal aumentada* [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 135 p.

Objetivo: analisar o resultado das gestações e pós-natal dos fetos com translucência nuchal (TN) aumentada. **Método:** Duzentos e setenta e cinco fetos com TN aumentada foram avaliados no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, com análise do cariótipo, ultra-sonografia seriada, ecocardiografias fetal e pós-natal e avaliação clínica genética pós-natal. **Resultados:** 14,2% apresentaram cariótipos alterados e 85,8% normais. A ultra-sonografia morfológica esteve alterada em 73,1% dos casos com cariótipo anormal e em 24,7% dos normais, destes, um terço apresentou malformações estruturais maiores, sendo 35,7% cardíacas. Resultados gestacionais adversos, como abortamento, óbitos intra-útero e neonatal ocorreram em 76,5% dos fetos com anomalias cromossômicas e em 10,2% com cariótipos normais. A avaliação pós-natal foi realizada em 72,7% das crianças, mostrando-se alterada em 14,8% dos casos. A frequência de criança viva e saudável diminuiu com a medida da TN, que variou de 37,5%, nos casos com cariótipos normais, a 18,8% com cariótipos desconhecidos, quando a TN foi igual ou maior que 4,5 mm. **Conclusão:** Quanto maior a TN maior o risco de anomalias cromossômicas e, nos casos com cariótipos normais, maior a frequência de malformações estruturais, em especial defeitos cardíacos, resultados gestacionais adversos e alterações à avaliação pós-natal.

Palavras-chave: Translucência nuchal aumentada / Primeiro trimestre / Anomalias cromossômicas / Ultra-sonografia / Cardiopatias congênitas / Síndromes gênicas

Summary

Saldanha FAT. *Prenatal and postnatal Follow-up of cases with increased fetal nuchal translucency thickness* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004. 135 p.

The aim of this study was to evaluate pregnancy and postnatal outcomes in fetuses with increased nuchal translucency thickness (NT). Two hundred seventy five fetuses with increased NT were examined with karyotyping analysis, serial ultrasound scans, ecocardiography and postnatal clinical and genetic evaluation at the Fetal Medicine Unit – Department of Obstetrics – São Paulo University. The karyotype was abnormal in 14.2% of the cases and normal in 85.8%. At the anomaly scan, 73.1% of the abnormal karyotype and 24.7% of the normal fetuses presented structural abnormalities, one third of these were major malformations with 35.7% of cardiac defects. Adverse pregnancy outcome as miscarriages, intrauterine and neonatal deaths occurred in 76.5% of the abnormal karyotype group and in 10.2% of the normal. 72.7% of the infants with normal karyotype had postnatal examination with 14.8% presenting abnormalities. The chances of having a live and healthy child decreased with increased NT thickness. For NT above 4.5mm this varied from 18.8%, for an unknown karyotype result, to 37.5% for a normal karyotype. The chances of abnormal karyotype increased with NT thickness. In addition, when the karyotype was normal, the frequency of fetal malformations, specially heart defects, adverse pregnancy outcome and postnatal abnormalities increased with NT thickness.

Key words: Increased fetal nuchal translucency thickness / First trimester / Chromosomal abnormalities / Ultrasound scan / Congenital heart defect / Genetic syndrome

1. Introdução

Toda gestante, em qualquer idade, apresenta risco de ter um feto portador de anomalia cromossômica, razão essa, diretamente proporcional à idade materna. Essa relação estende-se ao risco de malformações estruturais, funcionais e síndromes gênicas, que contribuem para a elevação dos índices de abortamento, óbito intra-útero, óbito perinatal e deficiências ou limitações na vida pós-natal¹.

No final da década de 1980, a idade materna acima de 35 anos era o critério tradicional para seleção das gestantes de alto risco para anomalias cromossômicas fetais, selecionando 5% dessas pacientes. Todavia, esse critério detecta apenas 30% dos fetos acometidos pela trissomia do cromossomo 21, e mostra-se como método falho, vez que a maioria dos indivíduos portadores de cromossomopatias nasce de gestantes com idade inferior a 35 anos, parcela da população que mais engravida². Além disso, envolve procedimento invasivo, indispensável a coleta de material para estudo citogenético fetal, que gera risco de abortamento em torno de 1%³.

Paralelamente, observa-se motivação na associação da idade materna a novos métodos de rastreamento, no intuito de se obter uma seleção mais efetiva do grupo de risco para anomalias cromossômicas. Entre os métodos introduzidos para rastreamento das aneuploidias, um dos primeiros a se consagrar foi o rastreamento bioquímico, que associa à idade

materna a concentração sérica de proteínas feto-placentárias no soro materno. Na 16ª semana de gestação, as concentrações médias de alfa feto-proteína, estriol e gonadotrofina coriônica humana total e fração β -livre, nas gestantes com fetos portadores de anomalia cromossômica, mostram-se significativamente diferentes, comparadas às gestantes com fetos normais, possibilitando elevação na taxa de detecção de cromossomopatia para 60%. Esse aspecto garantiu a aplicabilidade desse método em vários países do mundo. Entretanto, por ser utilizado no segundo trimestre da gestação, o diagnóstico só é definido por volta da 20ª semana, fase tardia da gestação².

O acúmulo anormal de fluido, embaixo da pele, na região lateral e posterior do pescoço de fetos humanos abortados, foi descrito pela primeira vez no século dezanove⁴. Porém, só no início da década de 1990, Szabo e Gellen⁵ publicam pequena casuística (n = 8), descrevendo uma coleção aumentada de fluido na região da nuca fetal, visibilizada à ultra-sonografia de 11 a 14 semanas, associada à trissomia do cromossomo 21. Dois anos após, Ville et al.⁶, estudando uma casuística de 29 casos, também descrevem a associação do aumento de fluido na região da nuca fetal com anomalias cromossômicas. Ainda, em 1992, Nicolaides et al.⁷ publicam a primeira casuística realmente significativa, com 827 casos, onde correlacionam o aumento de fluido na nuca fetal, no primeiro trimestre da gravidez, com anomalias cromossômicas e denominam esse achado de translucência nuchal (TN)⁷.

Estudos subseqüentes, com casuísticas mais expressivas, consolidam a forte associação entre TN aumentada e anomalias cromossômicas, elegendo a TN como o marcador de maior sensibilidade. Quando combinada com a idade materna, esse marcador, é o método mais efetivo e de menor custo para o rastreamento de cromossomopatias, no primeiro trimestre da gestação, com sensibilidade em torno de 75 - 80%, para falso-positivo de 5%⁸⁻¹².

A TN aumentada, *per se*, não constitui anormalidade fetal, posto que, uma vez excluídos os defeitos cromossômicos, aproximadamente 86%, 77%, 67% e 31% dos fetos com a TN de 3,5 a 4,4 mm, de 4,5 a 5,4 mm, de 5,5 a 6,4 mm e igual ou maior que 6,5 mm, respectivamente, resultam em recém-nascidos vivos e saudáveis. Constitui, de fato, expressão fenotípica comumente encontrada nos fetos portadores de defeitos cromossômicos, malformações estruturais e síndromes gênicas¹³⁻¹⁴.

Vários são os estudos que demonstram a associação entre o aumento da TN e o declínio do bem-estar fetal, não só pela elevada prevalência das aneuploidias^{8-11,15-16}, como pela alta incidência de malformações estruturais, especialmente os defeitos cardíacos^{9,13,17-21}. Dentre as malformações estruturais mais freqüentes, destacamos: defeitos diafragmático, renal, de parede abdominal, larga variedade de displasias esqueléticas, síndromes gênicas raras (em particular, síndrome de Noonan), encontradas em proporção menor que 1:10 mil gestantes, e possivelmente infecção fetal

intra-útero. Essas anormalidades contribuem elevando nitidamente os índices de abortamento e mortalidade perinatal, reduzindo significativamente a taxa de sobrevivência e a prevalência de nascidos vivos sem anormalidades detectáveis^{1,6,13, 20,22-37}.

A literatura é unânime em reconhecer a TN aumentada como um marcador de resultados adversos da gestação, tanto para fetos cromossomicamente alterados, como para aqueles com cariótipos normais. Porém, poucos estudos são dirigidos à evolução das crianças que nascem vivas, com antecedentes de TN fetal aumentada, cariótipo e seguimento ultra-sonográfico normais^{12,38,40-41}. Apesar de alguns autores descreverem, na avaliação pós-natal, resultados adversos, incluindo retardo no desenvolvimento neuropsicomotor³⁸, constata-se carência nos estudos científicos que avaliam essas crianças³⁹, particularmente no seguimento em médio e longo prazo.

Um total de 12 estudos sobre a avaliação dos fetos com a medida da TN aumentada, com ênfase nos casos cromossomicamente normais, foi publicado na literatura internacional de 1995 a 2004. Pandya et al.²², em 1995, e Souka et al.¹⁴, em 2001, apesar de apresentarem as maiores casuísticas, pouco documentam sobre a evolução pós-natal, a longo prazo, desses casos. Pandya et al.²² avaliam a sorologia materna, os exames ultra-sonográficos e ecocardiográficos fetais, na 20ª semanas, e obtêm os resultados das gestações por meio dos médicos que deram assistência às

pacientes²². Retrospectivamente, Souka et al.¹⁴ avaliam os fetos com ecocardiografia fetal e ultra-sonografia, na 16ª e 20ª semana de gestação, e obtêm os resultados das gestações nas unidades onde os partos ocorreram¹⁴. Já Senat et al.³⁸, em 2002, em estudo retrospectivo com casuística menor avaliam o resultado e o prognóstico pós-natal, do 12º ao 72º mês de vida, de 89 fetos cromossomicamente normais com a TN igual ou maior que 4 mm, observando que 85,3% deles nasceram vivos e foram considerados normais nos exames pediátricos. Desses recém-nascidos, 93,1% realizaram avaliação pós-natal, com 11,1% apresentando deficiência no desenvolvimento, correspondendo 7,2%, destes, a retardo significativo no neurodesenvolvimento³⁸.

Conseqüentemente, frente ao diagnóstico de TN fetal aumentada, nos deparamos com dificuldades para aconselhar os pais, no primeiro trimestre da gestação³⁸, quando deveríamos esclarecê-los quanto ao risco da ocorrência de malformação, discutindo sobre o possível prognóstico fetal e perinatal, no que diz respeito à evolução do feto, resultado do parto, e acompanhamento pós-natal da criança.

Diante dessa lacuna na literatura, referente ao acompanhamento dirigido dessas crianças, por meio de avaliação física supervisionada por geneticista e ecocardiografista, sentimos a necessidade de acompanhar a evolução dos casos, com TN fetal aumentada, rastreados pelo Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP,

com ênfase naqueles cromossomicamente normais. Tal acompanhamento teria como base, rigorosa vigilância na evolução da gestação, no resultado do parto e na avaliação clínica, genética e cardiológica, no pós-natal.

Portanto, o presente estudo visa contribuir com dados adicionais que proverão subsídios para aprimorar as informações e as orientações repassadas ao casal, por ocasião do aconselhamento no primeiro trimestre da gestação, quando detectado aumento da TN fetal. Bem como, permitir um cuidadoso e bem planejado acompanhamento, capacitando o casal a superar os problemas oriundos do aumento da ansiedade, provocado pelo teste de rastreamento positivo²⁰.

2. Proposição

O presente estudo, realizado em gestações cujos fetos apresentaram a medida da TN aumentada, tem por objetivos:

1. Descrever no grupo com anomalias cromossômicas:

- ✓ Freqüência de cromossomopatias;
- ✓ Freqüência de malformações estruturais;
- ✓ Prognóstico fetal e perinatal: abortamento, óbito intra-uterino, óbito neonatal.

2. Descrever no grupo com cariótipo normal:

- ✓ Freqüência de malformação estrutural;
- ✓ Prognóstico fetal e perinatal: abortamento, óbito intra-uterino, óbito neonatal;
- ✓ Acompanhamento das crianças:
 - Avaliação clínica genética;
 - Avaliação cardiológica (ecocardiográfica).

3. Revisão de Literatura

3.1. TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL E RASTREAMENTO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

A idade materna foi o primeiro e, por um longo período, o único método utilizado para rastreamento das anomalias cromossômicas, selecionando um terço dos fetos portadores de trissomia do cromossomo 21. Porém, no final da década de 1980, um novo método foi introduzido, o rastreio bioquímico, levando em conta, além da idade materna, a concentração sérica de várias proteínas feto-placentárias presentes na circulação materna. Uma vez que, na 16ª semana de gestação, a concentração média dessas proteínas (α -fetoproteína, estriol, e gonadotrofina coriônica humana total e fração β -livre) no soro das gestantes, de fetos portadores de trissomia do cromossomo 21, é diferente dos níveis encontrados nas gestantes com fetos normais. Esse método de rastreamento provou ser mais eficiente que a idade materna isolada, identificando aproximadamente 60% dos fetos com trissomia do cromossomo 21, com taxa de falso-positivo de 5%².

Na década de 1990, diante do avanço tecnológico e da crescente melhoria dos aparelhos de ultra-sonografia, tornou-se possível, por meio da identificação de uma gama de marcadores para anomalias fetais, a detecção

mais precoce das malformações congênitas e aberrações cromossômicas⁴²⁻⁴³. Dentre esses marcadores, a translucência nugal combinada à idade materna foi introduzida como método de rastreamento de 10 a 14 semanas de gestação^{22,44-46}, identificando cerca de 75% - 80% dos fetos portadores de anomalias cromossômicas, com falso-positivo de aproximadamente 5%, portanto, melhor que 30% e 60% de sensibilidades alcançadas, utilizando a idade materna isolada ou os marcadores bioquímicos, respectivamente²⁻⁴⁷⁻⁴⁹.

3.2 FISIOPATOLOGIA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL AUMENTADA

A translucência nugal fetal é definida como o acúmulo de fluido entre a pele e os tecidos moles que recobrem a coluna cervical⁷.

Berger⁵⁰, em 1999, referem que a presença da coleção de fluido atrás do pescoço fetal, no primeiro trimestre da gestação, ocorre nesse estágio do desenvolvimento, em parte, pela tendência à frouxidão da pele na região do pescoço⁵⁰.

Durante o início da vida fetal, os vasos linfáticos do feto drenam para dois grandes sacos na área da nuca, os quais estão diretamente conectados ao sistema venoso jugular. Nesta fase o sistema linfático fetal está em desenvolvimento e a resistência periférica da placenta é elevada, resultando

numa breve oportunidade, entre 10 e 14 semanas de gestação, quando a ultra-sonografia pode detectar uma coleção anormal de fluido na nuca fetal. Fato, esse, que não ocorre após a 14^a semana de gestação, quando o sistema linfático, provavelmente, já está desenvolvido o suficiente e juntamente com a resistência placentária diminuída, permitem a drenagem desse excesso de fluido, justificando, após esse estágio, a regressão espontânea da maioria dos acúmulos de fluidos^{8,9,10,51}.

Haak et al.⁵², em 2003, tentam explicar a fisiopatologia da TN aumentada por meio de três teorias, falha cardíaca, alteração da matriz extra-celular e desenvolvimento anormal do sistema linfático⁵². Entretanto, a literatura apresenta vários mecanismos, envolvidos nessa coleção anormal de fluido, os quais estão abaixo relacionados:¹³

3.2.1. Retardo ou malformação no desenvolvimento do sistema linfático

Nos embriões normais, os vasos linfáticos principais se desenvolvem das paredes das veias, perdendo subsequente suas conexões para formar o sistema linfático separado, exceção feita aos sacos júbulo-axilares, que drenam a linfa para o sistema venoso⁵³. A TN aumentada pode ser explicada pela dilatação dos sacos linfáticos jugulares, decorrente do atraso no desenvolvimento da conexão com o sistema venoso, pela dilatação

primária anormal dos mesmos, ou pela proliferação dos canais linfáticos interferindo no fluxo normal entre os sistemas linfático e venoso⁵⁴⁻⁵⁵.

Haak et al.⁵⁶, em 2002, realizam estudo comparando as anormalidades vasculares desenvolvidas em embriões de camundongos normais e portadores de trissomia do cromossomo 16 (largamente aceitos como modelo animal para síndrome de Down), com estudo ultra-sonográfico de 17 fetos humanos com TN aumentada. Observam nos dois grupos, além da distensão dos sacos jugulares bilaterais, uma cavidade mesenquimal dentro da região posterior da nuca, provavelmente resultante da coalescência dos espaços mesenquimais edematosos. Os sacos jugulares distendidos foram encontrados nos fetos com diferentes tipos de trissomias e naqueles com cariótipos normais, demonstrando sua participação no desenvolvimento da TN aumentada. A ultra-sonografia fetal, de 11 a 14 semanas, vem confirmar, por meio da TN aumentada, a persistência dessa cavidade mesenquimal subepitelial, na região posterior da nuca, provável substrato anatômico para a imagem ultra-sonográfica da TN. O retardo na organização e conexão desses sacos linfáticos com a circulação venosa pode explicar a natureza transitória da TN⁵⁶.

3.2.2. Insuficiência cardíaca associada a anomalias cardíacas e/ou dos grandes vasos

Estudos Anatomopatológicos

Observa-se, nos fetos cromossomicamente normais e alterados com a TN aumentada, de 11 a 14 semanas, alta prevalência de anormalidades cardíacas e dos grandes vasos⁵⁷⁻⁵⁸.

Na trissomia do cromossomo 21, as malformações cardíacas mais comumente observadas são os defeitos atrioventriculares e de septo ventricular, na trissomia do cromossomo 18, os defeitos de septo ventricular e as anomalias polivalvares e na trissomia do cromossomo 13, os defeitos do septo atrioventricular, septo ventricular, anomalia das valvas e estreitamento do istmo ou tronco arterioso. A síndrome de Turner encontra-se, geralmente, associada ao estreitamento de todo o arco aórtico. Nessas anomalias cromossômicas, o istmo aórtico apresenta-se, significativamente, mais estreito que nos fetos normais, e o grau do estreitamento é consideravelmente maior nos fetos com TN aumentada⁵⁷. Nas trissomias dos cromossomos 21 e 18, esse estreitamento encontra-se associado ao alargamento da aorta ascendente, explicando o acúmulo anormal de fluido na nuca fetal, vez que o fluxo sanguíneo por se relacionar com o diâmetro do vaso leva a aumento na perfusão dos tecidos da cabeça e pescoço fetal, com conseqüente edema nual. Com o evoluir da gestação, o diâmetro do

istmo aórtico, fisiologicamente, aumenta mais rapidamente que o da valva aórtica e ducto distal, superando a hemodinâmica do estreitamento do istmo e justificando a resolução espontânea da TN⁵⁹⁻⁶⁰. Esse fato é observado na trissomia do cromossomo 21, onde se constata o acúmulo anormal de fluido, durante a 11ª semana de gestação, em 70% dos fetos, e na 20ª semana, em apenas 30% deles¹⁰.

Fortes evidências tentam explicar que muitos defeitos cardiovasculares relacionados à crista neural podem ter base genética⁶¹. No entanto, o mecanismo genético pelo qual diferentes defeitos cromossômicos interferem nas células da crista neural, resultando em anomalias do arco aórtico e defeitos cardíacos, continua indeterminado².

Estudo em Biologia Molecular

O peptídeo atrial natriurético e o peptídeo cerebral natriurético são codificados no cromossomo *um*, e estão envolvidos na homeostase dos fluidos e eletrólitos, com potente efeito diurético, natriurético e vaso-relaxante. A síntese e a secreção do peptídeo atrial natriurético está, quase exclusivamente, confinada ao átrio cardíaco, enquanto a maior parte da produção do peptídeo cerebral natriurético circulante vem do ventrículo cardíaco. Estudo realizado em fetos portadores de trissomia, com TN aumentada, observa aumento do RNA-mensageiro dos peptídeos natriuréticos atrial e cerebral na região cardíaca desses fetos⁶². Baseando-

se nesses resultados, poderia ser postulado que fetos portadores de trissomia demonstram esforço cardíaco, que corrobora os achados sobre a insuficiência cardíaca. Certamente, na vida pós-natal, ocorre um aumento na regulação do peptídeo natriurético, como mecanismo compensatório às mudanças na retenção de sódio e na resistência vascular aumentada⁶³.

3.2.3. Congestão venosa na cabeça e no pescoço

A congestão venosa na cabeça e no pescoço é decorrente da constrição do corpo fetal, frente à seqüência da rotura do âmnio e a compressão do mediastino superior, freqüente na hérnia diafragmática e estreitamento torácico das displasias esqueléticas.

A TN aumentada está presente em cerca de 40% dos fetos com hérnia diafragmática, incluindo mais de 80% dos que evoluem para óbito neonatal, devido a hipoplasia pulmonar, e cerca de 20% dos que sobrevivem. A explicação para TN aumentada nos fetos com hérnia diafragmática, entre 11 e 14 semanas de gestação, seria a possível existência, já nesse estágio, de herniação intratorácica das vísceras abdominais, comprimindo o mediastino e dificultando o retorno venoso, com conseqüente congestão venosa na cabeça e no pescoço fetal⁶⁴.

A grande variedade de displasias esqueléticas com estreitamento da caixa torácica está associada à TN aumentada, e apresentam mecanismo idêntico ao descrito para as hérnias diafragmáticas^{13,64-65}

3.2.4. Falha na drenagem linfática

A falha na drenagem linfática, observada na restrição dos movimentos fetais, pode ser decorrente de uma série de desordens neuromusculares, como na seqüência da acinesia fetal¹⁴.

3.2.5. Composição alterada da matriz extracelular

A matriz extracelular consiste em um grupo de substâncias (mucoproteínas e mucopolissacárides) e fibras de colágeno. Muitos desses componentes protéicos são codificados nos cromossomos 21, 18 ou 13⁶⁶.

Na derme dos fetos com trissomia do cromossomo 21 observa-se abundância de colágeno tipo VI (poderoso substrato para adesão celular) que se liga ao ácido hialurônico, atraindo grande quantidade de solvente na matriz extracelular. Nas trissomias dos cromossomos 13 e 18 existe abundância de colágeno tipo IV e laminina^{66,67}. Podendo a composição alterada da matriz extracelular ser um mecanismo subjacente ao aumento da

TN, nas anomalias cromossômicas e em grande número de síndromes gênicas, associadas com alteração no metabolismo do colágeno, tais como acondrogênese tipo II, síndrome de Nace-Sweeney, osteogênese imperfeita tipo II, e nas anomalias dos receptores do fator de crescimento dos fibroblastos, como acondroplasia e síndrome de Zellweger².

3.2.6. Anemia e hipoproteinemia fetal

A trissomia do cromossomo 21 está associada à diminuição dos níveis séricos de α -fetoproteína. Portanto, é possível que fetos com essa trissomia sejam hipoproteícos, vez que a origem da α -fetoproteína materna é fetal. Entretanto, investigação na expressão do RNA-mensageiro do gene da α -fetoproteína, no fígado dos fetos com trissomia do cromossomo 21, não demonstra diferença significativa quando comparado aos fetos normais⁶⁸.

3.2.7. Infecção congênita

Apesar da insuficiência cardíaca, causada pela infecção do miocárdio, ser um provável mecanismo para hidropsia transitória, estudo envolvendo 426 gestantes, de fetos com TN aumentada e cariótipo normal, evidencia apenas 1,5% de infecção materna recente, sem nenhum feto acometido⁶⁹. Isso sugere que a prevalência de infecção materna, pelo grupo TORCH

(toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes), nas gestantes com fetos apresentando TN aumentada e cariótipo normal, é similar à da população geral².

Quanto à supressão medular, a hipótese é improvável, vez que o maior órgão hematopoiético do feto com 12 semanas é o fígado².

3.2.8. Origem familiar

A recorrência do aumento da TN em gravidez subsequente, fenômeno considerado inexplicável, tem provável origem familiar, sem patologia associada⁴⁰.

3.3 TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL AUMENTADA E CARIÓTIPO NORMAL

3.3.1. Malformações e síndromes gênicas

Vários estudos estabelecem a associação entre feto cromossomicamente normal, com TN aumentada, e grande variedade de malformações fetais e síndromes gênicas^{2,70}.

O maior estudo multicêntrico de rastreamento para trissomia do cromossomo 21, coordenado pela *Fetal Medicine Foundation* - Londres, envolvendo mais de 100.000 gestantes, observa que a TN, de 11 a 14 semanas, apresenta-se acima do 95º percentil para o CCN em 4.116 fetos cromossomicamente normais. Esses fetos foram divididos, conforme os intervalos de medida da TN, em cinco grupos e acompanhados com ultrasonografia, na 20ª semana, exame anátomo-patológico dos produtos das gestações interrompidas, óbitos intra-uterino e neonatal, e avaliação clínica apropriada dos nascidos vivos. Um total de 3,9% (161/4116) dos fetos apresentou grande variedade de malformações estruturais e síndromes gênicas. Observando-se elevação substancial na prevalência das anomalias fetais, em relação à população geral, que aumenta proporcionalmente ao aumento da TN, especialmente defeitos cardíacos maiores, hérnia diafragmática, onfalocele, anomalia de Body-Stalk e seqüência da acinesia fetal¹³.

Revisando a literatura, foram encontradas em associação à TN aumentada, várias malformações estruturais fetais, síndromes gênicas e displasias esqueléticas, descritas a seguir²:

- Sistema cardiovascular:

Tetralogia de Fallot, Hipoplasia de Ventrículo Esquerdo, Transposição dos Grandes Vasos, Coarctação da Aorta, Estenose ou Atresia de Aorta, Defeito de Septo Interventricular ou Atrioventricular.

- Defeito de parede Abdominal e de Diafragma:

Onfalocele, Hérnia Diafragmática.

- Sistema osteomuscular e Síndromes gênicas:

Acondroplasia, Acondrogênese tipo II, Osteocondrodisplasia de Blomstrand, Displasia Campomélica, Osteogênese Imperfeita tipo II, Craniosinostose, Seqüência da Acinesia Fetal, Displasia Tanatofórica, Agnatia-micrognatia, Iniencefalia, Síndrome de Jarcho-Levin, Atrofia Muscular-Espinal I, Distrofia miotônica tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann), Síndrome da Polidactilia Costela-Curta, Síndrome da Trigonocefalia "C", Síndrome da Displasia Ectodérmica-Ectrodactilia-Fenda Palatina, Síndrome de Jeune's (distrofia torácica asfixiante), Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Anomalia de "Body-Stalk" (pedúnculo), Síndrome de Fryn, Síndrome do "Hydroletharus", Síndrome de Joubert, Síndrome de Meckel-Gruber, Síndrome de Nance-Sweeney, Síndrome de Noonan, Síndrome de Perlman, Síndrome de Robert, Síndrome de Smith-lemli-Opitz, Associação VACTERL (defeito vertebral, atresia anal, fístula traqueoesofágica com atresia esofágica, displasia renal e radial), Síndrome de Zellweger, Síndrome de Stickler, Síndrome de Treacher-Collins, GM1-Gangliosidose, Mucopolisacaridose tipo VII, Síndrome de Brachmann de Lange e Síndrome de George.

- Sistemas Renal e outros:

Agenesia Renal, Rins Policísticos, Rins Multicísticos, Síndrome Nefrótica, Megabexiga, Linfedema Congênito, Anemia de Blackfan Diamond, Anemia Diseritropoética, Talassemia Alfa e Infecção por Parvovírus B19.

3.3.2. Cardiopatias Congênitas

A malformação estrutural fetal mais comum é a cardiopatia congênita, com prevalência de 3 - 8 em 1.000⁷¹⁻⁷². A tabela 1 resume os principais estudos publicados sobre a associação entre a TN aumentada, em fetos cromossomicamente normais, e a prevalência de defeitos cardíacos.

TABELA 1- ESTUDOS APRESENTANDO A FREQUÊNCIA DE DEFEITO CARDÍACO ASSOCIADO À TRANSLUCÊNCIA NUCAL AUMENTADA NOS FETOS COM CARIÓTIPOS NORMAIS
mm = milímetro; n = casuística; TN = translucência nual

AUTOR	n	TN mm	PREVALÊNCIA DE DEFEITOS CARDÍACOS	PREVALÊNCIA GERAL
Hyeet et. al., 1999 ¹⁸	27 332 315	< 95° > 99°	0,08% 6,3%	0,17%
Ghi et. al., 2001 ⁷³	722 597	≥95° >99°	2,5% 7%	4,5%
Mavrides et. al., 2001 ²¹	7 081 60	≤ 2,5 ≥ 3,5	0,31% 5,0%	0,35%
Huggon et. al., 2002 ⁷⁴	179	≥ 4 mm	7,8%	3,5%
Lopes et. al., 2003 ⁷⁶	275	≥ 95° ≥ 99°	1% 12,2%	4,7%

O mesmo estudo multicêntrico, há pouco referido, coordenado pela *Fetal Medicine Foundation* - Londres, envolvendo 4.116 gestantes de fetos cromossomicamente normais, com a TN aumentada, encontra prevalência de defeitos cardíacos graves e dos grandes vasos de 10 em 1.000, valor que aumenta exponencialmente com a espessura da TN, alcançando 169 em 1.000 quando a TN apresenta-se igual ou acima de 6,5 mm².

Hyett et al.¹⁸, em 1999, avaliam 29.154 fetos cromossomicamente normais, encontrando 6,2% (1.822/29.154) com a TN acima do 95º percentil e 1,1% (315/29.154) acima do 99º percentil para o CCN. Um total de 50 casos apresentou defeitos cardíacos, no período pré e pós-natal, com prevalência geral de 0,17% (50/29.154), variando de 0,08% (22/27.332), nos fetos com a TN abaixo do 95º, para 6,3% (20/315) naqueles com a TN acima do 99º percentil para o CCN. Entre os fetos com defeitos cardíacos, 56% (28/50) apresentaram a TN acima do 95º percentil para o CCN. A TN aumentada esteve associada com todos os tipos de anomalias graves do coração e dos grandes vasos, especialmente com defeitos do lado esquerdo do coração, como hipoplasia de ventrículo esquerdo e coarctação de aorta. Os autores estimaram valores preditivos positivo (VPP) de 1,5% e negativo (VPN) de 99,9%, e observaram que a prevalência aumenta proporcionalmente ao aumento da TN¹⁸.

Ghi et al.⁷³, em 2001, estudam fetos com cariótipos normais e TN aumentada, no intuito de avaliar a associação com defeitos cardíacos maiores. Um total de 1.319 fetos cromossomicamente normais, com a TN

igual ou maior que 3,5 mm, foi submetido à ecocardiografia detalhada, entre 10 e 23 semanas, de acordo com o nível da TN. Dependendo dos achados à ecocardiografia inicial, repetia-se a avaliação entre 18 e 23 semanas de gestação e no pós-natal. Defeitos cardíacos maiores foram encontrados em 4,5% (60/1.319) dos casos, sem predominância de um defeito específico. A prevalência geral de defeitos cardíacos observada foi de 4.5%, variando de 2,5%, para a TN de 2,5 a 3,4 mm (18/722, 95% IC 1,5-3,9), a 7% com a TN igual ou maior que 3,5 mm (42/597, 95% IC 5,1-9,4%). A média da TN, em relação ao grupo com coração normal, foi significativamente maior no grupo com malformação cardíaca maior, 4,3 e 3,3 mm, respectivamente. A avaliação pós-natal detalhada foi realizada em 21 dos 22 nascidos vivos, confirmando os achados pré-natais, também confirmados nas autópsias realizadas em 16 dos 39 fetos que as gestações não evoluíram⁷³.

Mavrides et al.²¹, em 2001, avaliam a efetividade da TN como método de rastreamento para defeitos cardíacos maiores, acompanhando 318 fetos cromossomicamente normais, com a medida da TN aumentada, selecionados de uma população de 7.339 gestantes. Um total de 81,1% (258/318) dos fetos apresentou a TN igual ou maior que 2,5 mm, e 18,9% (60/318) igual ou maior que 3,5 mm. Foram identificados 26 fetos com defeitos cardíacos maiores ou defeitos nos grandes vasos, no período pré e pós-natal. Apenas 15,4% pertenciam ao grupo com a TN igual ou maior que 2,5 mm. A prevalência geral de defeitos cardíacos maiores foi de 0,35% (26/7.339), variando de 0,31% (22/7.081) com a TN abaixo de 2,5 mm, para

5% (3/60) com a TN igual ou maior que 3,5 mm, estimando-se VPP e VPN, para TN igual ou maior que 2,5 mm, de 1,6% e 99,7%, respectivamente. A sensibilidade para a detecção de defeitos cardíacos maiores, com a TN igual ou maior que 2,5 mm foi de 15,4% (95% IC 4,4 – 34,9) e 11,5% (95% IC 2,5 – 30,2) para TN igual ou maior que 3,5 mm²¹.

Huggon et al.⁷⁴, em 2002, avaliam a aplicabilidade e a acuracidade da ecocardiografia de 10 a 14 (13⁺⁶) semanas de gestação, estudando 478 fetos encaminhados à ecocardiografia por TN aumentada, suspeita de malformação à ultra-sonografia de rotina, ou história familiar de defeito cardíaco. Os achados nas ecocardiografias foram correlacionados com os anatomopatológicos dos abortamentos e gestações interrompidas, resultados dos cariótipos, ultra-sonografias subseqüentes e avaliação pós-natal. Foi considerado como fator de risco para defeito cardíaco a TN igual ou maior que 4 mm. Um total de 94,7% (393/415) dos fetos foi encaminhado a ecocardiografia por TN aumentada tendo 43,1% (179/415) deles apresentado cariótipos normais. A ecocardiografia detectou ou suspeitou 7,8% (14/179) dos defeitos cardíacos, com prevalência geral de 3,5% (14/393)⁷⁴.

Orvos et al.⁷⁵, em 2002, analisam, retrospectivamente, 39 fetos com defeitos cardíacos congênitos, selecionados entre 209 malformações congênitas detectadas de uma população de 4.309 gestantes. Dos 39 fetos com malformações cardíacas, 89,7% (35/39) foram submetidos à mensuração da TN, tendo 51,4% (18/35) deles apresentado a TN igual ou

maior que 3,0 mm e 48,6% (17/35) menor que 3,0 mm. O predomínio da TN mais espessada ocorreu, principalmente, entre os fetos com defeitos cardíacos de câmaras esquerdas (75%), seguidos pelos defeitos de septos atriais e ventriculares (58,8%). Os casos com transposição dos grandes vasos apresentaram a TN menor que 3 mm. O rastreamento de defeitos cardíacos, utilizando a TN igual ou maior que 3 mm, apresenta sensibilidade de 51,4%, especificidade de 97,6%, VPP de 17,8%, VPN de 99,5% e taxa de falso-positivo de 4,1%⁷⁵.

Lopes et al.⁷⁶, em 2003, avaliam 275 fetos com TN igual ou maior que o 95º percentil para o CCN, no intuito de determinar a acuracidade e a praticidade da ecocardiografia fetal, na identificação das anomalias cardíacas estruturais e funcionais, antes de 16 semanas de gestação. Os defeitos cardíacos detectados foram classificados em estruturais (defeitos cardíacos congênitos) e funcionais (fenômenos transitórios que podem desaparecer posteriormente). Dos fetos analisados, 22,2% (61/275) apresentaram defeitos cardíacos, sendo 13,5% (37/275) estruturais e 8,7% (24/275) funcionais. O cariótipo apresentou-se normal em 35,1% (13/37) dos fetos com defeitos cardíacos estruturais e em 83,3% (20/24) dos fetos com defeitos cardíacos funcionais. A prevalência geral de defeitos cardíacos foi de 4,7%. Nos fetos com cariótipos normais a prevalência foi 1% (2/185) com a medida da TN de 2,5 a 3,4 mm, e 12,2% com a TN igual ou maior que 3,5 mm⁷⁶.

3.4 AVALIAÇÃO PRÉ E PÓS-NATAL DOS CASOS COM TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL AUMENTADA E CARIÓTIPO NORMAL

Na tabela 2, estão resumidos os principais estudos publicados, a partir de 1995, com os seguimentos pré e pós-natais dos casos com TN fetal aumentada e cariótipo normal.

TABELA 2 - RESUMO DOS ESTUDOS SOBRE EVOLUÇÃO E RESULTADOS DOS CASOS COM TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL AUMENTADA E CARIÓTIPO NORMAL – 1995 A 2002

AB = abortamento; Id. Cça = idade da criança na avaliação pós-natal; INT.= interrupção da gestação; mm = milímetro; PN = prega nugal; n = casuística; OIU = óbito intra-útero; ONN = óbito neonatal; TN = translucência nugal; USG = ultra-sonografia

AUTOR	n	TN mm	USG	PN aumentada	AB	INT	OIU	ONN	Id.Cça meses	NASCIDOS VIVOS
PANDYA et al., 1995 ²²	565	≥ 3 mm	30 (5,3%) MF	NR	8 (1,4%)	30 (5,3%)	3 (0,5%)	4 (0,7%)	-	520 (92,0%) vivos - 1 Síndrome de Stickler - 519 (99,8%) saudáveis
CHA'BAN et al., 1996 ³⁹	28	≥ 3 mm	9 (32,1%) MF	NR	NR	9 (32,1%)	NR	NR	4 – 32 meses	19 (67,9%) saudáveis
BRADY et al., 1998 ³⁵	89	≥3,5 mm	9 (10,1%) MF maiores 14 (15,7%) MF menores	14 (15,7%)	NR	NR	NR	NR	6 – 42 meses	67 (75,3%) vivos
VAN VUGT et al., 1998 ³⁷	63	≥ 3 mm	11 (17,5%) MF maiores	NR	2 (3,2%)	5 (7,9%)	2 (3,2%)	2 (3,2%)	7 – 75 meses	52 (82,5%) vivos (2 com MF) 34 (65,4%) avaliação pós-natal: - 29 (85,3%) saudáveis
BILARDO et al.; 1998 ³⁶	47	≥ 3 mm	4 (8,5%) MF 1 (2,1%) Síndrome ECC	NR	3 (6,4%)	NR	1 (2,1%)	NR	-	32 (68,1%) saudáveis - 1 MF - pós-natal - 5 desordens gênicas
ADEKUNLE et. al., 1999 ⁴¹	38	≥ 4 mm	6 (15,8%) MF maiores	NR	NR	1 (2,6%)	5 (13,2%)	1 (2,6%)	12–38 meses	31 (81,6%) vivos: 23 (74,2%) avaliação pós-natal - 16 (69,6%) saudáveis

continua

conclusão

TABELA 2 - RESUMO DOS ESTUDOS SOBRE EVOLUÇÃO E RESULTADOS DOS CASOS COM TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL AUMENTADA E CARIÓTIPO NORMAL – 1995 - 2002

AB = abortamento; Id. Cça = idade da criança na avaliação pós-natal; INT.= interrupção da gestação; mm = milímetro; PN = prega nugal; n = casuística; OIU = óbito intra-útero; ONN = óbito neonatal; TN = translucência nugal; USG = ultra-sonografia

AUTOR	n	TN mm	USG	PN aumentada	AB	INT	OIU	ONN	Id.Cça meses	NASCIDOS VIVOS
MAYMON et al., 2000 ⁴²	42	≥95°	2 (4,8%) MF maiores	NR	NR	2 (4,8%)	NR	NR	12 – 36 meses	38 (90,5%) vivos c/ avaliação pós-natal - 36 (94,7%) saudáveis - 2 MF maiores pós-natal
SOUKA et al., 2001 ¹⁴	1.320	≥3,5 mm	162 (12,3%) MF	82 (6,2%)	68* (5,2%)	154 (11,7%)	*	18 (1,4%)	-	1,080 (81,8%) vivos: - 1,020 (94,4%) saudáveis - 60 com MF maiores
MANGIONE et al., 2001 ¹²	202	≥ 3 mm	23 (11,4%) MF	NR	8* (4,0%)	23 (11,4%)	*	1 (0,5%)	-	141 (69,8%) vivos - 140 saudáveis - 1 Síndrome de Noonan (pós-natal)
SENAT et al., 2002 ³⁸	89	≥ 4 mm	23 (25,8%) MF	NR	NR	15 (16,8%)	2 (2,2%)	NR	12 – 72 meses	68 (76,4%) vivos c/ 10 MF (4 pós-natal) - 54 (79,4%) avaliação pós-natal - 48 (88,9%) saudáveis

NOTA: (*) Foi incluído abortamento e OIU

DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor; MF = malformação estrutural; NR = não referido; RESULT. ADV. = resultado adverso; Sd = síndrome; S. ECC = síndrome da displasia ectodérmica-ectrodactilia-fenda labial.

Pandya et. al.²², em 1995, estudam 706 fetos com TN igual ou maior que 3 mm, submetidos à análise do cariótipo, que se mostrou alterado em 20% (141/706) e normal em 80% (565/706) dos casos. Os 565 fetos, cromossomicamente normais, foram acompanhados com ultra-sonografias morfológicas e ecocardiografias, na 20ª semana, e os resultados das gestações obtidos. Um total de 5,3% (30/565) dos casos apresentou malformações estruturais fetais. Em 92% (520/565) dos casos as gestações evoluíram com recém-nascidos vivos, sendo 519 crianças saudáveis e uma apresentando síndrome de Stickler. A prega nuchal regrediu, antes da 20ª semana, em todos os fetos que sobreviveram. Os resultados gestacionais adversos foram observados em 8% dos casos: 2,7% (15/565) evoluíram para abortamento espontâneo, óbito intra-útero e óbito neonatal, e 5,3% (30/565) interromperam a gestação, frente ao diagnóstico de malformação fetal. Os fetos, cromossomicamente normais, apresentaram incidência de aproximadamente 4% de defeitos estruturais, principalmente defeito cardíaco, diafragmático, renal e de parede abdominal, porcentagem mais elevada que na população geral. A taxa de sobrevida fetal apresentou-se inversamente proporcional ao aumento da TN, variando de 97%, com a TN de 3 mm, para 53% com a TN de 5 mm²².

Cha'Ban et al.³⁹, em 1996, estudam 54 fetos com TN igual ou maior que 3 mm, ênfase naqueles com cariótipos normais. Todos os fetos foram submetidos à análise do cariótipo, que se apresentou normal em 51,9% (28/54) e alterado em 48,1% (26/54) dos casos. As gestantes com fetos

portadores de cromossomopatias optaram por interromper a gestação. Os casos com cariótipos normais foram acompanhados, durante o pré-natal, com ultra-sonografia morfológica e, no pós-natal, com avaliação do desenvolvimento psicomotor dos quatro aos 32 meses. Cinco gestações foram interrompidas por malformação estrutural associada. Dos 23 fetos que inicialmente apresentaram a TN aumentada, isoladamente, dois tiveram as gestações interrompidas e quatro apresentaram malformações fetais, detectáveis apenas no segundo exame (incluindo dois casos de artéria umbilical única). Dos quatro últimos casos, dois também optaram por interromper a gestação. No restante dos casos, 67,9% (19/28), o edema nugal regrediu, antes do segundo exame, e as gestações evoluíram satisfatoriamente, com partos espontâneos de recém-nascidos a termo e saudáveis, apresentando-se com desenvolvimento físico e mental aparentemente normais, na avaliação pós-natal. Os autores observam diferença estatisticamente significativa na espessura da TN, entre os fetos com e sem malformações estruturais, indicando que quanto maior a espessura da TN, maior a incidência de anomalia estrutural, e conseqüente resultado gestacional empobrecido. No entanto, mais da metade dos fetos com a TN igual ou maior que 3 mm, sem anomalia cromossômica associada e sem malformação estrutural fetal, apresentou prognóstico gestacional satisfatório³⁹.

Brady et al.³⁵, em 1998, realizam estudo em 90 fetos cromossomicamente normais, com a TN igual ou maior que 3,5 mm

(99º percentil), no intuito de avaliar a evolução pós-natal dessas crianças. Um total de 98,9% (89/90) dos fetos se submeteu à ultra-sonografia morfológica e ecocardiografia, além de sorologia para infecção materna. Esses fetos foram comparados com 302 fetos cromossomicamente normais, com a TN menor que 3,5 mm, quanto à evolução, resultado da gestação e desenvolvimento psicomotor, dos sexto ao 42º mês de vida pós-natal. Os fetos com a TN igual ou maior que 3,5 mm apresentaram malformações estruturais maiores, principalmente defeito cardiovascular, ou do sistema esquelético, em 10,1% (9/89), e os fetos com a TN menor que 3,5 mm apresentaram malformações estruturais maiores em 1,7% (5/302). As malformações estruturais menores foram encontradas em 15,7% (14/89) dos fetos com a TN igual ou maior que 3,5 mm, e em 8,3% (25/302) dos fetos com a TN menor que 3,5 mm. Em 15,7% (14/89) dos fetos com a TN igual ou maior que 3,5 mm, a PN aumentada persistiu, além da 20ª semana, e em 84,3% (75/89) a PN regrediu, antes da 20ª semana. Apesar de 9,3% (7/75) dos casos em que a PN regrediu terem apresentado malformações estruturais maiores, não foi observado diferença significativa quanto à ocorrência de malformações estruturais maiores, quando comparado aqueles que a PN persistiu. A taxa de nascidos vivos, no grupo com a TN igual ou maior que 3 mm foi de 75,3% (67/89), com duas síndromes gênicas (síndrome de Nance-Sweeney e síndrome de Noonan) e um retardo grave no neurodesenvolvimento. Nos fetos com a TN menor que 3,5 mm foi observado dois casos com defeitos de septos ventriculares, associado à

infecção recorrente das vias respiratórias, um caso de retardo leve no desenvolvimento, associado a laringomalácia, com infecção recorrente das vias respiratórias, e um caso com síndrome de Pierre Robin³⁵.

Van Vugt et al.³⁷, em 1998, estudam 63 fetos com cariótipos normais e TN igual ou maior que 3 mm, com objetivo de avaliar o resultado da gestação e a evolução na primeira infância. Todas as gestantes submeteram-se ao seguimento ultra-sonográfico morfológico. Em 17,5% (11/63) dos casos foram detectadas malformações estruturais fetais, e 14,3% (9/63) evoluíram com resultados gestacionais adversos: 7,9% (5/63) interrupção das gestações, 3,2% (2/63) óbitos intra-uterino e 3,2% (2/63) óbitos neonatais. Dos fetos com malformações estruturais 3,2% (2/63) sobreviveram. Ocorreram dois abortamentos espontâneos inexplicáveis, cujo exame pós-morte não identificou nenhuma malformação estrutural. As gestações evoluíram com nascidos vivos em 82,5% (52/63) dos casos, tendo sido detectado, ao nascimento, um defeito de septo ventricular e uma atresia duodenal. Um total de 65,4% (34/52) dos casos realizou avaliação pós-natal, do 7º ao 75º mês, por meio de questionário enviado aos pais ou por revisão do prontuário médico. Na avaliação pós-natal as crianças apresentaram-se saudáveis em 85,3% (29/34) e 14,7% (5/34) apresentaram problemas de saúde não relacionados à TN aumentada (três desordens brônquicas asmáticas, uma displasia braquial e uma hidronefrose unilateral leve). Em 97,1% (33/34) das avaliações pós-natais, as crianças apresentaram

desenvolvimento neuropsicomotor normal e uma desenvolveu retardo leve na fala³⁷.

Bilardo et al.³⁶, em 1998, avaliam 47 fetos com TN igual ou maior que 3 mm, objetivando analisar a relação entre a TN aumentada e o resultado da gestação. Do total de 74 casos, 33,8% (25/74) apresentou cariótipos alterados e 63,5% (47/74), cariótipos normais. Os 47 fetos cromossomicamente normais foram submetidos à ultra-sonografia morfológica na 20ª semana. As malformações estruturais estiveram presentes em 10,6% (5/47) dos casos, com 80% diagnosticadas durante o pré-natal e 20% no pós-natal. As síndromes gênicas foram detectadas em 4,3% (2/47) dos casos, uma no pré-natal, síndrome EEC (displasia ectodérmica-ectrodactilia e fenda labial) e outra no pós-natal, síndrome de Noonan, diagnosticada no sexto mês de vida. Desordens genéticas isoladas também foram diagnosticadas em 8,5% (4/47) dos casos, três por meio de diagnóstico invasivo pré-natal, indicado pela TN aumentada com antecedentes de desordem gênica (glucomucopolissacaridose - G_{m1} gangliosidose, distrofia miotônica e atrofia muscular vertebral tipo I), e uma por apresentar derrame pericárdico à ultra-sonografia morfológica, confirmando-se, no pós-natal, como síndrome de Zellweger. Resultados gestacionais adversos ocorreram em 8,5% (4/47) dos casos (três abortamentos espontâneos e um óbito intra-uterino). Em 68,1% (32/47) dos casos, os fetos nasceram vivos e saudáveis³⁶.

Adekunle et al.⁴¹, em 1999, estudam 53 fetos com TN maior ou igual a 4 mm, selecionados de uma população de 6.649 gestantes de baixo risco submetidas ao rastreamento pela TN, com o objetivo de avaliar o resultado da gestação, a curto e a longo prazo (12 a 38 meses de vida pós-natal). Todos os fetos com a TN maior ou igual a 4 mm submeteram-se à análise do cariótipo, que se mostrou alterado em 28,3% (15/53) e normal em 71,7% (38/53) dos casos. Os fetos cromossomicamente normais foram acompanhados, prospectivamente, com ultra-sonografia morfológica na 20ª semana e ecocardiografia na 24ª semana. Malformações estruturais foram detectadas, durante o pré-natal, em 15,8% (6/38) dos casos. Os resultados das gestações foram obtidos por revisão de prontuário, observando-se que 18,4% (7/38) dos casos evoluíram com resultados gestacionais adversos: cinco óbitos intra-útero inexplicados, um óbito neonatal por onfalocele, e uma interrupção da gestação por anencefalia. Em 81,6% (31/38) dos casos, as gestações evoluíram com recém-nascidos vivos. Dentre os nascidos vivos, 74,2% (23/31) das crianças submeteram-se à avaliação pós-natal e oito perderam o seguimento. A avaliação pós-natal mostrou-se alterada em 30,4% (7/23) dos casos: duas coarctações de aorta, submetidas a tratamento cirúrgico pós-natal, um caso com pés tortos congênitos bilaterais, uma macrocefalia inexplicada, uma síndrome de Noonan e dois outros casos com retardo significativo no neurodesenvolvimento. Um total de 69,6% (16/23) dos recém-nascidos mostrou-se saudável. A medida da TN igual ou maior que 4 mm mostrou-se associada a pobre prognóstico gestacional,

ocorrendo em 65,1% dos casos, quando associado a anomalias cromossômicas, e em 36,8% dos casos, quando essas anomalias foram excluídas⁴¹.

Maymon et al.⁴², em 2000, avaliam o resultado da gestação e o pós-natal, dos 12 aos 36 meses, de 78 fetos com a medida da TN acima do 95º percentil para o CCN. A análise do cariótipo fetal foi realizada em 94,9% (74/78) dos casos, apresentando-se alterada em 43,2% (32/74) e normal em 56,8% (42/74). Dos casos com cariótipos normais, 4,8% (2/42) apresentaram malformações cardíacas graves, optando por interromper as gestações. Visando avaliar o prognóstico fetal, o grupo cromossomicamente normal foi dividido de acordo com a medida da TN: 32 com a TN menor que 5 mm, e 10 acima de 5 mm. A idade materna também foi dividida em maiores e menores de 30 anos. Um total de 90,5% (38/42) dos casos evoluiu com recém-nascidos vivos, os quais se submeteram à avaliação pós-natal, na qual, 94,7% (36/38) das crianças mostram-se saudáveis, com desenvolvimento mental aparentemente normal. Em 5,3% (2/38) dos casos foram observadas malformações estruturais maiores, um defeito de septo ventricular e um defeito de válvula de uretra posterior, ambas corrigidas cirurgicamente, com sucesso. O resultado da gestação foi satisfatório em 100% dos casos com a TN menor que 5 mm e idade materna inferior a 30 anos, diminuindo para 50%, nos casos com a TN maior que 5 mm e idade materna superior a 30 anos⁴².

Souka et al.¹⁴, em 2001, avaliam, retrospectivamente, os resultados das gestações de 1.320 fetos, cromossomicamente normais com a medida da TN igual ou maior que 3,5 mm. Todos os fetos foram acompanhados com ultra-sonografia morfológica (entre 14 a 16 e 20 a 22 semanas), ecocardiografia fetal e, em casos selecionados, rastreio sorológico para infecção e síndromes gênicas. A prevalência de resultados gestacionais adversos (abortamento espontâneo, óbito intra-útero, óbito neonatal e nascido vivo com retardo mental ou malformação maior) foi calculada de acordo com o nível de corte da TN. Um total de 86,1% (1.137/1.320) dos casos submeteu-se a acompanhamento ultra-sonográfico, com 17,6% (200/1.137) dos fetos apresentando malformações estruturais, sendo 81% (162/200) detectadas durante o pré-natal. Em 7,2% (82/1.137) dos fetos a PN persistiu, observou-se resultados adversos em 18,3% (15/82), incluindo síndrome gênica. Dos 975 fetos com acompanhamento ultra-sonográfico normal, 2,3% (22/975) apresentaram resultados gestacionais adversos. Da casuística geral de 1.320 gestações, 5,2% (68/1.320) evoluíram para abortamento espontâneo ou óbito intra-uterino, 1,4% (18/1320) para óbito neonatal ou na primeira infância, e 11,7% (154/1.320) optaram por interrupção da gestação. Um total de 81,8% (1.080/1.320) dos fetos sobreviveu, com 94,4% (1.020/1.080) sem malformações estruturais e 5,6% (60/1080) com retardo mental ou malformação estrutural (passiva de tratamento clínico ou cirúrgico). A prevalência observada de retardo grave no desenvolvimento neuropsicomotor foi de 1,2% (1/82) e 0,4% (4/980), nos

grupos com PN persistente e com acompanhamento ultra-sonográfico normal, respectivamente¹⁴.

Mangione et al.¹², em 2001, estudam, prospectivamente, 252 fetos, com objetivo de avaliar a efetividade da TN igual ou maior que 3 mm, no rastreamento de anomalias cromossômicas no primeiro trimestre da gestação. Todos os fetos foram submetidos à análise do cariótipo, com 19,8% (50/252) apresentando cariótipos alterados e 80,2% (202/252) cariótipos normais. De acordo com o nível de corte da TN os grupos foram divididos de 3 a 5 mm, 5 a 8 mm e acima de 8 mm ou higroma cístico e, conforme a idade materna, inferior a 30 anos, de 30 a 40 anos e superior a 40 anos. As malformações estruturais foram diagnosticadas em 11,4% (23/202) dos fetos com cariótipos normais. Um total de 69,8% (141/202) dos casos evoluiu sem intercorrências, 14,4% (29/202) perdeu o seguimento, 15,8% (32/202) apresentou resultados gestacionais adversos (71,9% interromperam eletivamente as gestações, 25% evoluíram para abortamentos espontâneos e 3,1%, para óbitos neonatais). As interrupções eletivas ocorreram por síndrome de prune-belly, defeito cardíaco, seqüência de VATER (defeito vertebral, atresia anal, fístula traqueoesofágica com atresia esofágica, displasia renal e radial), hérnia diafragmática, agenesia de corpo caloso e displasia tanatofórica. Entre os nascidos vivos, foi diagnosticado um caso (0,7%) com síndrome de Noonan¹².

Michailidis et al.²⁰, em 2001, realizam estudo em 308 fetos cromossomicamente normais, com a medida da TN igual ou maior que o 95º

percentil, objetivando avaliar o uso da TN como marcador de distúrbio no desenvolvimento fetal e de resultados gestacionais adversos. Todos os casos foram submetidos à ultra-sonografia morfológica de 19 a 21 semanas e 90,6% (279/308) dos nascidos vivos foram avaliados pelo pediatra, antes da alta hospitalar. Conforme o nível de corte da TN, foram considerados dois grupos, com 73 e 235 fetos, apresentando a TN igual ou maior que o 99º e 95º percentis, respectivamente. Os fetos com a TN igual ou maior que o 99º percentil evoluíram em 17,8% (13/73) com resultados gestacionais adversos (9,6% com abortamento espontâneo, 2,7% com óbito intra-uterino e 5,5% com interrupção da gestação por malformações estruturais fetais), e em 82,2% (60/73) com nascidos vivos. Os fetos com a TN igual ou maior que o 95º percentil evoluíram em 6,8% (16/235) com resultados das gestacionais adversos (3,4% com abortamento, 1,3% com óbitos intra-uterino e 2,1% com interrupção das gestações por malformações estruturais fetais), e em 93,2% (219/235) com nascidos vivos. A incidência de malformação estrutural maior foi de 8,2%, significativamente mais elevada que na população geral, especialmente às custas dos defeitos cardíacos. A incidência de perda gestacional foi maior (17,8%) nos casos com a medida da TN igual ou maior que o 99º percentil, comparada a 1,5% encontrada nas pacientes com a TN normal. O risco relativo para resultados gestacionais adversos foi de 12,2% (95% - IC = 7,2 – 20,8). A associação entre TN aumentada e abortamento espontâneo foi de 10%, nos fetos com a TN acima do 99º percentil, com risco relativo de 12,8 (95% IC 6 – 27,2)²⁰.

Senat et al.³⁸, em 2002, avaliam o resultado e o prognóstico pós-natal, a médio e a longo prazo, dos fetos com TN igual ou maior que 4 mm, apresentando cariótipos e seguimentos ultra-sonográficos normais. Um total de 160 fetos foi submetido à análise do cariótipo, tendo 44,4% (71/160) dos casos apresentado cariótipos alterados e 55,6% (89/160), cariótipos normais. Os fetos com cariótipos normais submeteram-se a acompanhamento ultra-sonográfico, avaliação neonatal (nos cinco primeiros dias) e avaliação pós-natal seriada (do 12º ao 72º mês de vida). No acompanhamento ultra-sonográfico, 25,8% (23/89) dos casos apresentaram uma ou mais malformações estruturais associadas, e 74,2% (66/89) não apresentaram anormalidades. Um total de 76,4% (68/89) dos casos evoluiu com nascidos vivos, (dez portadores de malformações estruturais, com seis diagnosticadas no pré-natal e quatro no pós-natal) Das malformações estruturais diagnosticadas, apenas no pós-natal (6,5%), três foram corrigidas cirurgicamente, com sucesso, e uma evoluiu para óbito no terceiro mês de vida. Em 19,1% (17/89) dos casos evoluíram com perda fetal ou interromperam a gestação, e em 4,5% (4/89) o resultado da gestação não foi conhecido. Em 85,3% (58/68) dos recém-nascidos vivos o exame neonatal foi normal, tendo 93,1% (54/58) deles submetido-se a avaliação pós-natal, e o restante perdeu o seguimento. Na avaliação pós-natal, seis crianças apresentaram alterações, 3,7% (2/54) com problemas ortopédicos moderados e 7,4% (4/54) com deficiência no desenvolvimento: dois retardos

significantes no neurodesenvolvimento (causas desconhecidas), um não andou até o 28º mês e um apresentou gagueira³⁸.

4. Casuística e Método

4.1 CASUÍSTICA

Do total de 6.991 gestantes com fetos vivos submetidos à medida ultra-sonográfica da translucência nuchal, para rastreamento de anomalias cromossômicas no primeiro trimestre da gravidez, foram selecionados e acompanhados os fetos que apresentaram a medida da TN acima do 95º percentil para o CCN. O estudo foi realizado, nos períodos pré e pós-natais, pelos Setores de Medicina Fetal, Ecocardiografia Fetal e Genética Clínica, da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP, no período compreendido entre novembro de 1995 a fevereiro de 2002.

No período pós-natal, as crianças nascidas dessas gestações foram submetidas à detalhada avaliação clínica genética e ecocardiográfica.

Este estudo foi aprovado pela comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, sob o número 752/01 em 29/11/2001 (ANEXO A).

Todas as avaliações pré e pós-natais foram realizadas após informação e consentimento livre e esclarecido das pacientes (ANEXOS B e C).

4.1.1 Seleção das pacientes

As pacientes foram selecionadas com base nos critérios abaixo relacionados:

Critérios de Inclusão

- ✓ Gestação única;
- ✓ Feto vivo no momento da avaliação da TN;
- ✓ Feto com medida do comprimento cabeça-nádega (CCN) de 38 e 84 mm (idade gestacional entre 10 a 13 semanas e 6 dias);
- ✓ Medida da TN fetal acima do 95º percentil para o CCN²²;
- ✓ Gestantes que consentiram em participar desse estudo.

Critérios de Exclusão

Para avaliação de alguns parâmetros foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

Em relação à análise da frequência das anomalias cromossômicas:

1. Não avaliação do cariótipo fetal por análise citogenética pré-natal ou fenótipo pós-natal.

Em relação às malformações estruturais:

2. Não realização de ultra-sonografia morfológica, anátomo-patológico ou desconhecimento do resultado pós-natal.

Em relação ao prognóstico da gestação:

3. Resultado da gestação desconhecido.

Em relação à avaliação pós-natal:

4. Não comparecimento.

4.1.2 Tamanho Amostral

A amostra foi constituída de 275 gestações únicas que apresentaram fetos com a medida da TN acima do 95^o percentil para o CCN ($275/6.991 = 3,9\%$).

4.2 TIPO DE DESENHO EPIDEMIOLÓGICO

Estudo descritivo, com os dados pré-natais colhidos, retrospectivamente, no período compreendido entre novembro de 1995 a julho de 2000, e, prospectivamente, de agosto de 2000 a fevereiro de 2002.

Quanto à avaliação pós-natal, todas foram realizadas prospectivamente entre janeiro de 2001 a fevereiro de 2002.

4.3 MÉTODO

Os exames ultra-sonográficos foram realizados utilizando-se aparelho da marca Toshiba Corporation, Japão, modelos Ecoccee SSA 340A® e Corevision, com medidas em decimais de milímetro. Os transdutores utilizados foram os curvilíneos, banda larga de 3,5 a 5 MHz e transvaginal de 5 a 7 MHz.

4.3.1 Avaliação ultra-sonográfica de primeiro trimestre da gestação

Na avaliação ultra-sonográfica, foram examinados os seguintes parâmetros:

- ✓ Frequência dos batimentos cardíacos fetais;
- ✓ Comprimento cabeça-nádega (CCN);
- ✓ Medida da translucência nugal (TN);
- ✓ Morfologia fetal.

Frequência cardíaca fetal

Os batimentos cardíacos fetais (BCF) foram registrados utilizando-se o modo Doppler pulsátil, considerando-se para o cálculo da frequência dois ciclos cardíacos.

Medida do CCN

O CCN foi mensurado com o feto em posição neutra, com imagem sagital da coluna e visibilização inteira do feto, realizando-se a medição linear da cabeça às nádegas. As medidas foram obtidas em milímetros.

Medida da Translucência Nucal

A técnica utilizada para mensuração da TN seguiu os critérios recomendados pela “*Fetal Medicine Foundation*” (FMF) – Londres⁷⁷

- ✓ Medida do CCN entre 45 a 84 mm (até 1998 recomendava-se entre 38 a 84 mm, e a partir desse período, entre 45 a 84 mm);
- ✓ Via transabdominal e, frente às dificuldades técnicas devido à obesidade materna, cicatrizes cirúrgicas, miomatose e posição uterina, via transvaginal;
- ✓ Corte sagital e posição neutra do feto;
- ✓ Magnificação da imagem, com feto ocupando 75% da tela do monitor;

- ✓ Distinção entre a pele fetal e a membrana amniótica;
- ✓ Aferição da espessura máxima do espaço anecóico (TN) entre a pele e tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical;
- ✓ Utilização de marcadores em forma de “+”, posicionados de forma que sua linha horizontal coincidisse com a linha limítrofe da TN;
- ✓ Obtenção de, pelo menos, três medidas da TN, consecutivas, considerando a maior entre as mesmas.

Não houve limite de tempo para a realização do exame, garantindo assim uma avaliação adequada da TN e da morfologia fetal. Todos os exames foram realizados pela pesquisadora, orientadora, ou por médicos assistentes e/ou pesquisadores, certificados pela “*Fetal Medicine Foundation*” - Londres.

A medida da TN foi considerada aumentada para um determinado CCN, segundo a curva de Pandya et al., 1995²².

Figura A

Figura B

FIGURA 1 - IMAGENS ULTRA-SONOGRÁFICAS DEMONSTRANDO A MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL COM FETO EM CORTE SAGITAL, POSIÇÃO NEUTRA E IMAGEM MAGNIFICADA, OCUPANDO 70% DA TELA DO MONITOR:

A – TRANSLUCÊNCIA NUCAL NORMAL.

B – TRANSLUCÊNCIA NUCAL AUMENTADA

Avaliação da morfologia fetal no primeiro trimestre

A avaliação da morfologia fetal foi realizada via abdominal. Nos casos de visualização não adequada, o exame foi complementado pela via vaginal. O exame compreendeu a visualização das seguintes estruturas:

- ✓ Integridade da calota craniana e da linha média com a identificação dos hemisférios cerebrais (plexos coróides);
- ✓ Integridade da coluna vertebral;
- ✓ Identificação da face e órbitas oculares;
- ✓ Integridade das paredes torácica e abdominal com verificação da inserção tópica do cordão umbilical;

- ✓ Localização da bolha gástrica;
- ✓ Localização e tamanho da bexiga;
- ✓ Membros superiores e inferiores em todos os seus segmentos.

4.3.2 Determinação da idade gestacional

A idade gestacional foi calculada baseada na data da última menstruação (DUM)⁷⁸⁻⁷⁹ e confirmada pela medida do CCN. Havendo discordância entre elas, superior a sete dias, a datação considerada foi baseada no CCN e mantida durante toda a gestação.

4.3.3 Ecocardiografia fetal

As ecocardiografias pré e pós-natais foram realizadas no Setor de Ecocardiografia da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, sob a supervisão da Dra. Lilian M. Lopes.

Esses exames foram realizados a partir de 12 semanas de gestação, repetidos entre 20 - 24 semanas e em torno de 28 – 32 semanas, ou antes, no caso de alteração cardíaca fetal ser detectada ou suspeitada no primeiro exame. Os exames foram realizados com o aparelho da marca ATL – Advanced Technology, modelo Ultra Mark 9 e 3000, com sondas

transvaginais de 9 - 5 MHz, para os exames de primeiro trimestre, e transdutores cardíacos setoriais de 5 – 3 MHz e 4 – 2 MHz, para as idades gestacionais mais avançadas e avaliação pós-natal.

4.3.4 Cálculo de risco para aneuploidia

O cálculo de risco individual para cromossomopatias foi realizado por meio do programa de risco fornecido pela *Fetal Medicine Foundation* - Londres, tendo como base o risco estimado de trissomia pela idade materna, história prévia de trissomia e corrigindo-se com a medida da TN em relação ao CCN.

4.3.5 Aconselhamento genético

Mediante o diagnóstico de TN aumentada, com risco corrigido maior que o relacionado à idade materna, realizava-se o esclarecimento à paciente sobre o novo risco calculado e a encaminhava para aconselhamento genético com Dr Edécio A. Moraes - chefe do Setor de Genética Clínica da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

O procedimento invasivo para estudo citogenético foi oferecido às gestantes com idade cronológica igual ou maior que 35 anos, bem como

àquelas em que o risco corrigido para trissomia do cromossomo 21 foi superior a 1 em 100.

Procedimento invasivo

Os procedimentos invasivos, realizados para a coleta de material enviado à análise citogenética fetal, incluíram:

- ✓ Biópsia de vilo corial – realizada entre 11 e 14 semanas de gestação;
- ✓ Amniocentese – realizada entre 15 e 20 semanas de gestação;
- ✓ Cordocentese – realizada após 22 semanas, caso a paciente optasse mais tardiamente pela análise do cariótipo fetal, mediante a detecção de novos marcadores à ultra-sonografia morfológica.

Análise do cariótipo fetal

As análises citogenéticas foram realizadas no Laboratório de Citogenética da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

As mães que não optaram por procedimento invasivo para análise do cariótipo, no período pré-natal, tiveram suas crianças avaliadas no período pós-natal, com objetivo de detectar ou descartar alguma alteração fenotípica sugestiva de anomalia cromossômica. Portanto, no presente estudo, foi

considerado cariótipo normal os casos que apresentaram a análise citogenética ou fenótipo pós-natal normais.

4.3.6 Avaliação ultra-sonográfica de segundo trimestre da gestação

Ultra-sonografia fetal entre 16 – 17 semanas

Além da avaliação da biometria fetal, placenta, cordão e líquido amniótico, esse exame teve como objetivo verificar:

- Evolução da TN, denominada de prega nuchal (PN), após 14 semanas:
 - ✓ Regressão → equivalente à espessura da PN normal (menor ou igual a 5,0 mm até 20 semanas, e até 6,0 mm, depois de 20 semanas de gestação)⁸⁰;
 - ✓ Aumento → equivalente à espessura da PN maior que os limites descritos no item anterior⁸⁰;
- Avaliação detalhada para detecção de alterações que justificassem o aumento da TN (malformações estruturais e ou síndromes genéticas).

Ultra-sonografia morfológica entre 20 – 24 semanas

O objetivo desse exame, além de determinar a biometria fetal, avaliar a placenta, cordão umbilical e líquido amniótico, foi, essencialmente,

detalhar a morfologia fetal à procura de marcadores ultra-sonográficos de síndromes gênicas e/ou malformações estruturais maiores e menores.

As malformações estruturais foram classificadas em maiores e menores, as maiores aquelas do tipo letal, incurável ou grave, com alto risco de déficit residual. As menores se reportam aos casos menos graves ou anormalidades benignas, sem nenhum significado cosmético ou funcional⁸¹.

4.3.7 Avaliação ultra-sonográfica de terceiro trimestre da gestação

Ultra-sonografia fetal entre 32 – 34 semanas de gestação

O objetivo desse exame foi avaliar o crescimento e o desenvolvimento fetal, avaliar líquido amniótico, placenta, cordão umbilical, além de examinar os órgãos internos e o possível aparecimento de alterações com manifestações próprias no terceiro trimestre.

4.3.8 Diagnóstico de anomalias estruturais

O diagnóstico dos defeitos anatômicos foi realizado com base nos exames ultra-sonográficos, avaliação pós-natal e estudo anátomo-patológico pós-morte.

4.3.9 Resultados gestacionais adversos

Foi considerado perda natural do produto conceptual pré-natal e neonatal

- ✓ Abortamento – expulsão do concepto antes de 20 semanas de gestação (pesando menos de 500 g, aproximadamente 20 – 22 semanas) – OMS e FIGO, 1976.
- ✓ Óbito intra-uterino – ausência de batimentos cardíacos fetais entre 20 e 40 semanas de gestação⁸².
- ✓ Óbito neonatal – ausência de batimento cardíaco no recém-nascido, nos primeiros 28 dias de vida⁸³.

Abortamento judicial e eletivo

Consideramos abortamento judicial aquele realizado após obtenção do alvará judicial, frente às anomalias incompatíveis com a vida extra-uterina. O abortamento eletivo foi considerado como aquele realizado por vontade própria da paciente, fora do nosso serviço.

4.3.10 Avaliação pós-natal

As pacientes foram convocadas a comparecer com as crianças, que apresentaram a medida da TN fetal aumentada, visando submetê-las à avaliação clínica genética, cardiológica com ecocardiografia pós-natal e, em casos selecionados, testes genéticos e para infecção. O contato com as pacientes foi realizado pela própria pesquisadora, por meio de telefone ou via postal, conforme ANEXO D.

A avaliação clínica genética pós-natal detalhada foi realizada pela pesquisadora e pela orientadora, acompanhadas pelo geneticista clínico do Setor de Genética Clínica da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

Detalhada avaliação física foi realizada, incluindo a determinação do peso, altura, circunferência cefálica, distância interorbitária interna e externa, implantação das orelhas, distância intermamilar, prega palmar, avaliação da pele, ossos longos e face, além da avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor. A ficha de avaliação pós-natal encontra-se em anexo. (ANEXO E)

As avaliações cardíacas e os exames ecocardiográficos das crianças, também foram realizadas pelo Setor de Ecocardiografia Fetal da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

4.4 REFERENTE AOS DADOS

4.4.1 Dados epidemiológicos

Os dados pessoais referentes às pacientes, bem como antecedentes pessoais, obstétricos e passados mórbidos foram colhidos, antes da realização do primeiro exame. Esses dados foram registrados em formulários próprios do Setor de Medicina Fetal, os quais, após esclarecimento e preenchimento, foram assinados pelas pacientes, autorizando a realização da ultra-sonografia. (ANEXO F)

4.4.2 Resultado da gestação

A informação sobre o resultado pós-natal foi obtida por meio de:

- ✓ Carta-resposta entregue à paciente por ocasião do exame para mensuração da TN (ANEXO G);
- ✓ Registro hospitalar, quando o parto ocorreu no Hospital das Clínicas da FMUSP;
- ✓ Contacto telefônico, caso não fosse recebida a carta-resposta, em período superior a três meses, após a data provável do parto.

4.4.3 Armazenamento de Dados

Dados epidemiológicos, avaliações ultra-sonográficas, realização de procedimentos invasivos, resultado do cariótipo fetal, resultado do parto e avaliação pós-natal foram armazenados no Fetal Database, banco de dados utilizado pelo Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Posteriormente, essas informações foram repassadas para planilha eletrônica Excel® (Microsoft®). Cópias escritas dos dados epidemiológicos, fotos das TN e resultados dos exames estão arquivados no Setor de Medicina Fetal.

4.4.4 Análise dos Resultados

Para análise dos resultados, a amostra foi dividida em três grupos:

- grupo geral (cariótipo alterado e normal);
- grupo com cariótipo alterado;
- grupo com cariótipo normal.

4.4.5 Análise Estatística

As variáveis estudadas foram as seguintes:

- Quantitativas
 - ✓ Idade materna;
 - ✓ Medida da TN;
 - ✓ Medida do CCN;
 - ✓ Frequência dos BCF.
- Qualitativas
 - ✓ Resultado do cariótipo fetal (normal ou alterado);
 - ✓ Malformações fetais (presentes ou ausentes);
 - ✓ Medida da prega nuchal (normal ou aumentada);
 - ✓ Resultado da ecocardiografia fetal (normal ou alterada);
 - ✓ Resultado da gestação (abortamento, óbito intra-útero, óbito neonatal, recém-nascido vivo);
 - ✓ Avaliação pós-natal (normal ou alterada).

Análise descritiva

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada por meio da observação dos valores mínimos, máximos, cálculo da média, mediana e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Análise comparativa

Para a comparação entre proporções, fez-se uso do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, indicado quando as frequências esperadas forem abaixo de 5⁸⁴.

Para a comparação entre as médias, foi utilizado o teste t de Student. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney⁸⁴.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%⁸⁴.

5. Resultados

O presente estudo analisou a evolução de 275 gestações únicas de fetos com a medida da TN acima do 95^o percentil para o CCN. As variáveis quantitativas e qualitativas da amostra estudada serão apresentadas em relação aos três grupos estudados: grupo geral (com cariótipos alterados e normais), grupo com cariótipos alterados e grupo com cariótipos normais.

5.1 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

5.1.1 Idade Materna

Na tabela 3, apresentamos a variável idade materna nos três grupos.

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DA IDADE MATERNA NOS TRÊS GRUPOS: GERAL, CARIÓTIPO ALTERADO E CARIÓTIPO NORMAL
n = casuística

GRUPOS	MÉDIA anos	MEDIANA anos	MÍNIMA/ MÁXIMA anos	DESVIO PADRÃO anos
GERAL (cariótipo normal e alterado) n = 275	30,1	30	15 – 46	7
CARIÓTIPO ALTERADO n = 35	33,3*	34	18 – 45	7
CARIÓTIPO NORMAL n = 211	29,6*	29	15 – 46	7

NOTA: *diferença significativa entre estes dois grupos (p= 0,002 - teste t de Student)

Análise estatística

A análise estatística demonstrou que os grupos com kariótipos alterado e normal diferiram significativamente em relação à idade materna. O grupo com kariótipo alterado apresentou idade materna maior que o grupo com kariótipo normal (p = 0,002; teste t de Student).

5.1.2 Translucência Nucal

Na tabela 4, apresentamos a variável medida da TN fetal nos três grupos.

TABELA 4 - MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL NOS TRÊS GRUPOS: GERAL, CARIÓTIPO ALTERADO E CARIÓTIPO NORMAL

mm = milímetro; n = casuística

GRUPOS	TRANSLUCÊNCIA NUCAL			
	MÉDIA anos	MEDIANA anos	MÍNIMA/ MÁXIMA anos	DESVIO PADRÃO anos
GERAL (cariótipo normal e alterado) n = 275	3,6	3.0	2,5 – 21,5	2
CARIÓTIPO ALTERADO n = 35	5,8	4,3*	2,5 – 21,5	4,3
CARIÓTIPO NORMAL n = 211	3,3	2,8*	2,5 – 20,2	1,7

NOTA = * diferença significativa entre estes dois grupos ($p < 0,001$ - Mann-Whitney)

Análise estatística

A análise estatística demonstrou que os grupos com cariótipos alterado e normal diferiram significativamente em relação à medida da TN. O grupo com cariótipo alterado apresentou o valor da medida da TN maior que o grupo com cariótipo normal ($p < 0,001$; teste de Mann-Whitney).

Na tabela 5, apresentamos os BCF e o CCN nos três grupos.

TABELA 5 - ANÁLISE DO COMPRIMENTO CABEÇA-NÁDEGA E FREQUÊNCIA CARDÍACA FETAL NOS TRÊS GRUPOS: GERAL, CARIÓTIPO ALTERADO E CARIÓTIPO NORMAL

CCN = comprimento cabeça-nádega; BCF = batimentos cardíaco fetal; bpm = batimentos por minutos; mm = milímetro; n = casuística

GRUPO	CCN			BCF		
	MÉDIA (DP) mm	MEDIANA mm	MÍNIMA E MÁXIMA mm	MÉDIA (DP) bpm	MEDIANA bpm	MÍNIMA E MÁXIMA mm
GRUPO GERAL (cariótipo normal e alterado) n = 275	65,4 (11)	65,0	38-84	150,2 (41)	160	139-205
GRUPO CARIÓTIPO ALTERADO n = 35	59,9 (11,4)	58,0	44-84	156 (29)	160	144-188
GRUPO CARIÓTIPO NORMAL n = 211	66,3 (10,6)	66,9	38-84	149,2 (42)	160	139-205

5.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUALITATIVAS

5.2.1 Cariótipo fetal

Na tabela 6, apresentamos a porcentagem de cariótipos avaliados na amostra estudada, com resultados normais e alterados.

TABELA 6 – PORCENTAGENS DE CARIÓTIPOS OU FENÓTIPOS AVALIADOS COM RESULTADOS NORMAIS E ALTERADOS

CARIÓTIPO OU FENÓTIPO PÓS-NATAL		
CONHECIDO		NÃO CONHECIDO
89,5% (246/275)		10,5% (29/275)
NORMAL 85,8% (211/246)	ALTERADO 14,2% (35/246)	-

Do total de casos com cariótipo ou fenótipo conhecidos, 60,2% (148/246) das pacientes submeteu-se, durante o período pré-natal, a procedimento invasivo para análise citogenética. O cariótipo fetal não foi obtido em 10,5% (29/275) dos casos devido a abortamento espontâneo (n= 8), interrupção eletiva da gestação (n = 1) e resultado da gestação desconhecido (n= 20).

As tabelas 7, 8 e 9 apresentam os casos com trissomias dos cromossomos 21, outras trissomias e demais cromossomopatias, respectivamente.

TABELA 7 - DESCRIÇÃO DOS ACHADOS À ULTRA-SONOGRAFIA E ECOCARDIOGRAFIA FETAL COM RESULTADO DA GESTAÇÃO DOS CASOS COM TRISSOMIA NO CROMOSSOMO 21

BCF = batimento cardíaco fetal; bpm = batimentos por minuto; CCN = comprimento cabeça-nádega; ECO = ecocardiografia; IM = idade materna; N = número ordinário; PN = prega nugal; TN = translucência nugal; USG = ultra-sonografia

N	CARIÓTIPO	IM anos	CCN mm	TN mm	BCF bpm	PN mm	USG	ECO FETAL	RESULTADO GESTAÇÃO
1	Tr 21	43	47,3	2,5	160	6,0	"golf-ball"	DVSVD	ab. eletivo
2	Tr 21	37	51,7	2,5	160	6,4	CIV	Tetralogia Fallot	Vivo
3	Tr 21	31	51,0	2,9	172	NA	NR	NR	abortamento
4	Tr 21	35	64,0	3,1	153	5,5	Normal	NR	ONN
5	Tr 21	39	44,1	3,2	160	4,5	pé torto unilateral	CIV+CIA	Vivo
6	Tr 21	38	46,7	3,4	180	4,0	CIUR + CIV	DSAV	abortamento
7	Tr 21	30	61,0	3,5	166	4,3	"golf-ball"	Normal	Vivo
8	Tr 21	32	57,0	3,6	152	6,0	"golf-ball"	CIV	OIU
9	Tr 21	38	78,0	3,8	160	3,8	Normal	Normal	OIU
10	Tr 21	39	46,5	3,9	176	6,0	Rins displásicos	Disp. válvula tricúspide	ONN
11	Tr 21	33	62,5	4,3	156	4,0	Normal	Normal	ab.eletivo
12	Tr 21	34	74,0	4,9	147	NA	NR	NR	ab. eletivo
13	Tr 21	40	62,7	6,0	156	6,9	DSAV	DSAV	ONN

NOTA = ab = abortamento; CIA = comunicação interatrial; CIUR = crescimento intra-uterino restrito; CIV = comunicação interventricular; Disp. = displasia; DSAV = defeito de septo átrioventricular; DVSVD = dupla via de saída do ventrículo direito; "golf-ball" = foco ecogênico intracardíaco; NA = não avaliado; NR = não realizado; OIU = óbito intra-uterino; ONN = óbito neonatal; Tr 21 = trissomia do cromossomo 21

TABELA 8 - DESCRIÇÃO DOS ACHADOS À ULTRA-SONOGRAFIA E ECOCARDIOGRAFIA FETAL COM RESULTADO DA GESTAÇÃO DOS CASOS COM TRISSOMIAS NOS CROMOSSOMOS 18, 13, 10 E 20

BCF = batimento cardíaco fetal; bpm = batimentos por minuto; CCN = comprimento cabeça-nádega; ECO = ecocardiografia; IM = idade materna; N = número ordinário; PN = prega nuchal; sem. = semanas; TN = translucência nuchal; USG = ultra-sonografia

N	CARIÓTIPO	IM anos	CCN mm	TN mm	BCF bpm	PN mm	USG 20 – 24 sem.	ECO FETAL	RESULTADO GESTAÇÃO
1	Tr 18	38	60,2	2,7	170	NA	NR	NR	int. judicial
2	Tr 13	40	62,0	3,0	NA	NA	NR	CIV	abortamento
3	Tr 20	35	49,0	3,6	168	7,0	cisto fossa posterior+ Dandy-Walker+agenesia renal	NR	ONN
4	Tr 20	44	72,0	4,3	160	NA	NR	NR	abortamento
5	Tr 18	23	57,0	4,6	169	3,5	pé-torto+retrognatia +CIV+ mãos fletidas e fixas+AUU	CIV	OIU
6	Tr 10	18	57,0	5,7	149	10,0	Retrognatia+pés tortos +CIUR+oligodramnio	DVSVD	OIU
7	Tr 18	28	69,0	6,0	151	5,8	micrognatia+sobrep.digitos+ CIV+derrame pleural	CIV	int. judicial
8	Tr 18	33	58,4	8,8	152	NA	NR	NR	abortamento
9	Tr 18	36	58,0	9,1	153	NA	NR	NR	int. judicial
10	Tr 18	26	78,6	13,0	44	NA	NR	SHCE	abortamento

NOTA = AUU = artéria umbilical única; CIV = comunicação interventricular; CIUR = crescimento intra-uterino restrito; DVSVD = dupla via de saída do ventrículo direito; int. = Interrupção; NA = não avaliado; NR = não realizado; OIU = óbito intra-uterino; ONN = óbito neonatal; SHCE = síndrome da hipoplasia do coração esquerdo; sobrep.= sobreposição; Tr 10 = trissomia do cromossomo 10; Tr 13 = trissomia do cromossomo 13; Tr 18 = trissomia do cromossomo 18; Tr 20 = trissomia do cromossomo 20

TABELA 9 - DESCRIÇÃO DOS ACHADOS À ULTRA-SONOGRAFIA E ECOCARDIOGRAFIA FETAL COM RESULTADO DA GESTAÇÃO DOS CASOS COM OUTRAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

BCF = batimento cardíaco fetal; bpm = batimentos por minuto; CCN = comprimento cabeça-nádega; ECO = ecocardiografia; IM = idade materna; N = número ordinário; PN = prega nugal; sem. = semanas; TN = translucência nugal; USG = ultra-sonografia

N	CARIÓTIPO	IM anos	CCN mm	TN mm	BCF bpm	PN mm	USG 20 – 24 sem.	ECO FETAL	RESULTADO GESTAÇÃO
1	T bal	36	52,0	3,0	172	5,6	cisterna magna alargada	PCA*	Vivo
2	Der 18/21	39	45,5	3,1	164	4,4	Cisto plexo coróide +“golf-ball”	CIV	Int. judicial
3	46,XY, qh+	35	62,0	3,1	160	3,5	Normal	Normal	Vivo
4	46,XY,Yqh+	29	56,5	3,8	167	4,6	Normal	Disp.pulmonar mínima s/ gradiente	Vivo
5	46,XYinvY*	30	59,9	4,3	144	5,0	pés tortos	Normal	vivo
6	47,XXY	45	54,8	4,8	169	4,2	Normal	Normal	s/ seguimento
7	45, X0	31	49,2	6,3	170	Higroma	hidropsia+fêmur curto	SHCE	OIU
8	45, X0	22	54,9	6,5	144	Higroma	Hidropsia+hidronefrose +oligodramnio	NR	OIU
9	45, X0	25	45,0	6,5	172	11	Normal	Normal	Vivo
10	45, X0	24	80,0	13,0	169	NA	NR	Coarctação AO	abortamento
11	45, X0	34	84,0	17,0	155	Higroma	Hidropsia+microcefalia +femur curto	Normal	OIU
12	45, X0	24	84,0	21,5	173	Higroma	derrame pleural+ ascite	SHCE	ONN

NOTA = *Paciente fez uso de misoprostol no primeiro trimestre da gestação, diagnóstico pós-natal de Síndrome de Moebius. AO = aorta; CIV = comunicação interventricular; Disp. = diaplasia; Der = derivação; int. = interrupção; “golf-ball” = foco ecogênico intracardíaco; inv Y = inversão do cromossomo Y; NA = não avaliado; NR = não realizado; OIU = óbito intra-uterino; ONN = óbito neonatal; PCA* = persistência do canal arterial pós-natal; s/ = sem; SHCE = hipoplasia do coração esquerdo; T.bal = translocação balanceada; Yqh⁺ = heterocromatina de tamanho aumentado no cromossomo “Y”.

A porcentagem de ocorrência de anomalia cromossômica aumentou em cada nível de corte da TN ($p < 0,001$; teste exato de Fisher).

Na tabela 10, apresentamos a frequência e a razão de chances de ocorrer anomalias cromossômicas, de acordo com os diferentes intervalos de medida da TN.

TABELA 10 – FREQUÊNCIA E RAZÃO DE CHANCES DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS, DE ACORDO COM OS DIFERENTES INTERVALOS DE MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL
IC = intervalo de confiança; $\geq$ = igual ou maior; mm = milímetro; 95° = nonagésimo quinto percentil; n = número de casos; p: nível descritivo da regressão logística; TN = translucência nual

NÍVEL DE CORTE DA TN	n	ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS	RAZÃO DE CHANCES	IC (95%)	p
$\geq 95^\circ$ a $\geq 2,9$ mm	123	4 (3,3%)	1	-	-
3,0 – 3,4 mm	57	7 (12,3%)	4,2	1,2 – 14,9	0,0279
3,5 – 4,4 mm	34	9 (26,5%)	10,7	3,1 – 37,5	0,0002
$\geq 4,5$ mm	32	15 (46,9%)	26,3	7,8 – 88,4	0,0001

5.2.2 Achados à Ultra-sonografia morfológica

5.2.2.1 Alterações morfológicas

Na tabela 11, apresentamos o número de casos submetidos a exame ultra-sonográfico morfológico em cada grupo e as proporções dos achados alterados e normais. O exame morfológico fetal não foi realizado em 19,3% (53/275) dos casos do grupo geral. No grupo com cariótipo normal, três malformações foram detectadas no nascimento, sendo dois pés tortos (uni e bilateral), uma microtia unilateral com agenesia do conduto auditivo e um caso de lábio leporino, associado à fenda palatina, diagnosticado no exame morfológico e acompanhado em outro serviço.

TABELA 11 - FREQUÊNCIA DOS ACHADOS À ULTRA-SONOGRAFIA MORFOLÓGICA FETAL NOS TRÊS GRUPOS: GERAL, COM CARIÓTIPO ALTERADO E COM CARIÓTIPO NORMAL
USG = ultra-sonografia; n = casuística

GRUPO	USG MORFOLÓGICA		
	TOTAL AVALIADOS	NORMAL	ALTERADA
GERAL (cariótipo normal e alterado) n = 275	80,7% (222/275)	72,1% (160/222)	27,9% (62/222)
CARIÓTIPO ALTERADO n = 35	74,3% (26/35)	26,9% (7/26)	73,1% (19/26)
CARIÓTIPO NORMAL n = 211	88,2% (186/211)	75,3% (140/186)	24,7% (46/186)

As alterações observadas à ultra-sonografia morfológica foram: prega nuchal aumentada; cisto de plexo coróide; cisterna magna aumentada; agenesia parcial de vermis cerebelar; ventriculomegalia; microcefalia; encefalocele; holoprosencefalia; iniencefalia; micrognatia; hiperrefringência do músculo cardíaco papilar (“golf-ball”); comunicação interventricular (CIV); defeito de septo átrio-ventricular (DSAV); transposição dos grandes vasos; síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (SHCE); onfalocele; displasia renal; hidronefrose; agenesia renal; hidropisia; artéria umbilical única; agenesia sacral; pé torto; fêmur curto; mãos encrespadas; defeitos de extremidades, tais como, encurtamento de rádio, ulna e ausência de mão direita; oligodrâmnio; crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e pterígio múltiplo.

No grupo com cariótipo anormal, em 25,7% (9/35) dos casos não foram realizadas avaliações morfológicas, por terem evoluído com abortamento.

No grupo com cariótipo normal, dos 46 casos com alterações morfológicas, 30,4% (14/46) apresentaram malformações maiores, detectadas no período pré ou pós-natal, sendo destas, 35,7% (5/14) malformações cardíacas, conforme descritas na tabela 12. A avaliação morfológica não foi realizada em 11,8% (25/211) dos casos: oito evoluíram para abortamento, 13 não compareceram ao exame e em quatro o seguimento da gestação não foi obtido.

TABELA 12 - DESCRIÇÃO DAS MALFORMAÇÕES ESTRUTURAIS MAIORES DETECTADAS NOS PERÍODOS PRÉ OU PÓS-NATAIS, NO GRUPO COM CARIÓTIPO NORMAL

CCN = comprimento cabeça-nádega; ECO = ecocardiografia fetal; mm = milímetro; N = número ordinário; PN = prega nuchal; TN = translucência nuchal; USG = ultrassonografia

N	TN mm	CCN mm	USG	PN mm	ECO	RESULTADO POS-NATAL
1	3,1	53,0	TGV	Normal	TGV	ONN
2	2,5	60,0	holoprosecefalia+ agenesia sacral	Normal	CIV	int. judicial
3	2,5	65,0	encurt. radio+ulnar D+ag.mão direita D	Normal	NR	OIU
4	4,3	57,0	ventriculomegalia	Normal	Normal	Vivo
5	7,5	70,7	onfalocele+CPC	Normal	CIV	OIU
6	5,1	75,1	SHCE	6,4	TGV+SHCE	ONN
7	20,0	72,7	Pterígio múltiplo	20	Normal	Int. judicial
8	3,9	53,0	encefalocele	NA	Normal	Vivo
9	17,7	81,2	NA	NA	DSAV	Abortamento
10	3,0	63,5	iniencefalia	NA	NR	Abortamento
11	3,9	78,0	fenda lábio-palatina	NA	Normal	vivo
	3,0	84,0	Normal	Normal	Normal	Vivo com pé torto congenito
13	2,6	49,0	Normal	Normal	Normal	Vivo com pé torto congenito bilateral
14	3,4	84,0	Normal	Normal	Normal	vivo+microtia unilateral+ agenesia conduto auditivo direito+apêndiceauricular

NOTA: ag. = agenesia; CPC = cisto de plexo coróide; CIV = comunicação interventricular; D = direita (os); DSAV = defeito de septo atrioventricular; encurt. = encurtamento; SHCE = hipoplasia de ventrículo esquerdo; int. = interrupção; NA = não avaliado; NR = não realizado; OIU = óbito intra-uterino; ONN = óbito neonatal; TGV = transposição dos grandes vasos

Quanto à presença de malformação estrutural maior, observou-se que o grupo com TN igual ou maior a 4,5 mm apresentou valores percentuais maiores que os demais, sendo que essas porcentagens cresceram de acordo com o aumento nos níveis de corte da TN ($p = 0,005$; teste exato de Fisher).

Na tabela 13, apresentamos a frequência e a razão de chances de ocorrer malformação estrutural maior, em cada nível de corte da TN, no grupo com cariótipo fetal normal.

TABELA 13 - FREQUÊNCIA E RAZÃO DE CHANCES DE MALFORMAÇÃO ESTRUTURAL MAIOR DETECTADA NO PERÍODO PRÉ-NATAL, NOS FETOS CROMOSSOMICAMENTE NORMAIS, DE ACORDO COM OS DIFERENTES INTERVALOS DE MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL

IC = intervalo de confiança; $\geq$ = igual ou maior; mm = milímetro; 95° = nonagésimo quinto percentil; MF= malformação estrutural fetal; n = casuística; p = nível descritivo da regressão logística; TN = translucência nuchal

NÍVEL DE CORTE DA TN	TOTAL n	MF MAIOR	RAZÃO DE CHANCES	IC (95%)	p
$\geq 95^{\circ}$ a $\geq 2,9$ mm	108	3 (2,8%)	1	-	-
3,0 – 3,4 mm	49	4 (8,2%)	3,1 (0,7; 14,5)	0,7 – 14, 5	0,148
3,5 – 4,4 mm	20	3 (15%)	6,2 (1,2; 33,2)	1,2 – 33,2	0,034
$\geq 4,5$ mm	17	4 (23,5%)	10,8 (2,2; 53,6)	2,2 – 53,6	0,004

NOTA = teste exato de Fisher

Quanto à presença de malformação estrutural menor, na avaliação pós-natal, os grupos não apresentaram diferença ($p = 0,976$ – teste exato de Fisher).

5.2.2.2 Medida da Prega Nucal

A prega nucal foi avaliada em 212 casos. Na tabela 14, apresentamos as frequências da medida da prega nucal normal e aumentada à ultrasonografia morfológica, nos três grupos.

TABELA 14 - FREQUÊNCIA DA PREGA NUCAL NORMAL E AUMENTADA NOS TRÊS GRUPOS: GERAL, CARIÓTIPO ALTERADO E CARIÓTIPO NORMAL
DP = desvio padrão; mm = milímetro; PN = prega nucal; USG = ultrasonografia

GRUPO	PN A USG MORFOLÓGICA				
	AUMENTADA	NORMAL	MÉDIA (DP) mm	MEDIANA mm	MÍNIMA/ MÁXIMA mm
GERAL (cariótipo normal e alterado) n = 212	14,2% (30/212)	85,8% (182/212)	5,0 (2,4)	5,0	2 - 20
CARIÓTIPO ALTERADO n = 26	34,6%* (9/26)	65,4% (17/26)	7,0 (4,6)	5,5	3,5 – 20
CARIÓTIPO NORMAL n = 186	11,3%* (21/186)	88,7% (165/186)	4,9 (2,1)	4,7	2 – 20

NOTA = * diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,04$; teste exato de Fisher)

No grupo em que a prega nugal apresentou-se aumentada, sem malformação estrutural associada, a média da medida foi de 7,8 mm e a mediana de 7,0 mm, com mínima de 6,2, máxima de 20,0 mm e desvio padrão de 2,9 mm.

5.2.3 Resultado da Ecocardiografia

Na tabela 15, apresentamos o resultado e o número de casos submetidos à avaliação ecocardiográfica pré e pós-natal nos três grupos.

TABELA 15 - RESULTADO DAS ECOCARDIOGRAFIAS PRÉ E PÓS-NATAIS NOS TRÊS GRUPOS: GERAL, CARIÓTIPO ALTERADO E CARIÓTIPO NORMAL

CARIÓTIPO	ECOCARDIOGRAFIA		
	TOTAL AVALIADO	NORMAL	ALTERADA
GRUPO GERAL (cariótipo normal e alterado) - n = 275	67,3% (185/275)	89,2% (165/185)	10,8% (20/185)
GRUPO COM CARIÓTIPO ALTERADO – n = 35	71,4% (25/35)	40% (10/25)	60%* (15/25)
GRUPO COM CARIÓTIPO NORMAL - n = 211	74,9% (158/211)	96,8% (153/158)	3,2%* (5/158)

NOTA = *diferença significativa entre os dois grupos (p = 0,001; teste exato de Fisher)

No grupo com cariótipo normal, um total de 7,0% (11/158) dos casos apresentou ecocardiografia pós-natal normal. Todavia, ao exame foram observados forame oval pérvio, displasia mitral mínima competente, dentre outros, considerados leves e sem repercussões clínicas. Esses casos encontram-se descritos na tabela 16, juntamente com a descrição dos casos que apresentaram alguma alteração física na avaliação pós-natal.

TABELA 16 – DESCRIÇÃO DOS CASOS COM ACHADOS À ECOCARDIOGRAFIA E/OU AVALIAÇÃO CLÍNICA PÓS-NATAIS, NO GRUPO COM CARIÓTIPO NORMAL

ECO = ecocardiografia; mm = milímetro; N = número ordinário; PN = prega nugal; sem = semanas; TN = translucência nugal; USG = ultra-sonografia

N	TN mm	PN mm	USG 20 – 24 sem.	ECO PÓS-NATAL	AVALIAÇÃO CLÍNICA PÓS-NATAL
1	2,5	NA	NR	Normal	Macrocrania
2	2,5	4,9	Normal	Normal	hiperplasia de adrenal+prega epicântica +ptose olho E+prega palmar única E
3	2,5	7,0	CPC	Escape mitral s/ prolapso	Normal
4	2,5	5,1	Normal	Normal	Orelha de implantação baixa
5	2,5	6,0	Normal	Normal	Prega palmar única
6	2,5	4,0	Normal	Disp.pulmonar leve s/ gradiente transvalvar	Normal
7	2,5	4,5	Normal	FOP	mancha hiperocrômica em nuca
8	2,6	4,1	Normal	Normal	Hemangiona retro-auricular
9	2,6	5,1	Normal	Normal	2 dedos sobrepostos sobre o hálux
10	2,6	5,6	Normal	Normal	Pé torto bilateral
11	2,7	7,0	Normal	FOP	Normal
12	2,7	6,0	Normal	PCA+shunt E-D	T3 elevado
13	2,7	Normal	Normal	Esp. discreto de valva pulmonar s/ gradiente	Normal
14	2,7	4,8	Normal	FOP	Normal
15	3,0	4,0	Normal	Normal	Prega palmar única
16	3,0	5,2	“golf-ball”	Disp. pulmonar mínima s/ gradiente	Normal
17	3,0	5,4	Normal	Normal	Pé torto congênito esquerdo
18	3,1	3,1	“golf-ball”	Insuf. mitral s/ repercussão	Normal
19	3,1	5,3	Normal	Normal	Prega epicântica
20	3,1	4,5	Normal	Normal	Orelha implant. baixa+cela+filtro nasal largos+pr. palmar única bilat+pr.epicântica
21	3,3	5,5	Normal	Normal	costelas salientes
22	3,4	5,0	Normal	Normal	Ausência pavilhão auricular+conduto auditivo direitos + apêndice auricular *
23	3,9	4,3	Normal	Normal	Orelha esquerda de implantação baixa
24	4,0	5,5	Ag. Parcial vermis cerebelar	Disp. mitral leve+EPV s/ repercussão	calcanhar proeminente + pé mata- borrão + narinas antevertidas + filtro nasal alto
25	6,2	8,0	Normal	Disp. mitral mínima Competente	Normal

NOTA: Ag = agenesia; bilat. = bilateral; CPC = cisto de plexo coróide; Disp. = displasia; E-D = esquerda para direita; Esp. = espessamento; E = esquerda; EVP = estenose valvar pulmonar; FOP = forame oval pérvio; “golf-ball” = foco ecogênico intracardiaco; Insuf. = insuficiência; Implant. = implantação; NA = não avaliada; NR = não realizada; PCA = persistência do canal arterial; pr. = prega; s/ = sem.

5.2.4 Resultado da Gestação

Na tabela 17, apresentamos os resultados gestacionais adversos nos três grupos.

TABELA 17 – RESULTADOS GESTACIONAIS ADVERSOS NOS TRÊS GRUPOS: GERAL, CARIÓTIPO ALTERADO E CARIÓTIPO NORMAL
 AB. = abortamento; AB. ELET. = abortamento eletivo; AB. JUD.= abortamento judicial; n = casuística; OIU = óbito intra-uterino; ONN = óbito neonatal

GRUPOS	TOTAL OBTIDOS	NÃO EVOLUÍRAM				VIVOS
		PRÉ-NATAL			PÓS-NATAL	
		AB.	AB.ELETIVO E AB.JUDICIAL	OIU	ONN	
GRUPO GERAL (cariótipo normal e alterado) n = 275	87,3% (240/275)	10% (24/240)	5% (12/240)	4,2% (10/240)	3,7% (9/240)	77,1% (185/240)
GRUPO COM CARIÓTIPO ALTERADO n = 35	97,1% (34/35)	20,6% (7/34)	20,6% (7/34)	20,6% (7/34)	14,7% (5/34)	23,5% (8/34)
GRUPO COM CARIÓTIPO NORMAL n = 211	92,9% (196/211)	4,6% (9/196)	2,0% (4/196)	1,5% (3/196)	2,1% (4/196)	89,8% (176/196)

Na tabela 18, apresentamos a razão de chances da gestação não evoluir, apresentando perda fetal ou neonatal.

TABELA 18 – RAZÃO DE CHANCES DA GESTAÇÃO NÃO EVOLUIR, DE ACORDO COM OS DIFERENTES INTERVALOS DE MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL, NO GRUPO COM CARIÓTIPO NORMAL

IC = intervalo de confiança; $\geq$ = igual ou maior; mm = milímetro; 95° = nonagésimo quinto percentil; p = nível descritivo da regressão logística; TN = translucência nucal

NÍVEL DE CORTE DA TN	GESTAÇÃO NÃO EVOLUIR (perda fetal ou neonatal)		
	Razão de chances	IC (95%)	p
$\geq 95^{\circ}$ a $\geq 2,9$ mm	1	-	-
3,0 – 3,4 mm	3,7	0,8 – 17,3	0,0959
3,5 – 4,4 mm	5,8	1,1 – 31,1	0,0386
$\geq 4,5$ mm	61,7	13,4 – 28,4	0,0001

Na análise estatística, observou-se que os grupos diferiram significativamente, em relação ao resultado da gestação, a partir da medida da TN acima de 3,5 mm. O grupo com a TN igual ou maior que 4,5 mm apresentou valores percentuais de gestações não evolutivas maiores que os

demais, sendo que essas porcentagens cresceram de acordo com o aumento dos níveis de corte da TN - ($p < 0,001$; teste exato de Fisher).

Na tabela 19, apresentamos a razão de chances de nascidos vivos com malformações maiores nos grupos geral e com cariótipo normal.

TABELA 19 – RAZÃO DE CHANCES DE NASCER VIVO COM MALFORMAÇÃO MAIOR, NOS GRUPOS GERAL E COM CARIÓTIPO NORMAL, DE ACORDO COM DIFERENTES INTERVALOS DE MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL

IC = intervalo de confiança; MFM = malformação estrutural maior; mm = milímetro; $\geq$ = igual ou maior; mm = milímetro; 95° = nonagésimo quinto percentil; p = nível descritivo da regressão logística; TN = translucência nuchal

NÍVEL DE CORTE DA TN	MFM - grupo geral			MFM - Cariótipo Normal		
	Razão de chances	IC (95%)	p	Razão de chances	IC (95%)	p
$\geq 95^\circ$ a $\geq 2,9$ mm	1	-	-	1	-	-
3,0 – 3,4 mm	4,1	1,6 – 10,5	0,0026	3,4	1,0 – 11,9	0,0513
3,5 – 4,4 mm	9,3	3,4 – 25,0	0,0001	9,0	2,6 – 31,5	0,0006
$\geq 4,5$ mm	52,5	17,2 – 160,5	0,0001	36,3	9,4 – 140,4	0,0001

5.2.5 Avaliação Pós-natal

A avaliação pós-natal foi realizada apenas no grupo com cariótipo normal. A idade média da criança, por ocasião dessa avaliação, foi de 19,7 meses, mediana de 15 meses, desvio padrão de 15,3 meses, com variação de 29 dias a 72 meses.

Um total de 72,7% (128/176) dos casos realizou avaliação pós-natal, tendo 14,8% (19/128) das crianças apresentado alguma alteração, seja de ordem morfológica ou funcional. Em 85,2% (109/128) dos casos, a avaliação pós-natal apresentou-se normal. Em 48 casos, não foi possível o contato telefônico após o nascimento, ou o foi, porém as crianças não compareceram para a avaliação.

Na tabela 16, anteriormente apresentada, descrevemos os casos com alterações detectadas na avaliação pós-natal.

Na tabela 20, apresentamos a frequência de nascer vivo e saudável, de acordo com a medida da TN fetal, com cariótipo fetal normal ou desconhecido.

TABELA 20 – FREQUÊNCIA DE NASCIDOS VIVOS E SAUDÁVEIS, COM CARIÓTIPO NORMAL OU DESCONHECIDO, DE ACORDO COM DIFERENTES INTERVALOS DE MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL FETAL
 $\geq$ = igual ou maior; mm = milímetro; mm = milímetro; n = casuística; TN = translucência nual

NÍVEL DE CORTE DA TN	TOTAL (n)	VIVO E SAUDÁVEL	
		Cariótipo normal	Geral (Cariótipo normal e alterado)
$\geq 95^{\circ}$ a $\geq 2,9$ mm	123	109 (95,6%)	109 (92,4%)
3,0 – 3,4 mm	57	38 (86,4%)	38 (74,5%)
3,5 – 4,4 mm	34	17 (70,8%)	17 (56,6%)
$\geq 4,5$ mm	32	6 (37,5%)	6 (18,8%)

6. Discussão

6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O presente estudo corrobora outros achados da literatura, que demonstram a associação da TN aumentada com as anomalias cromossômicas, as malformações estruturais fetais e os resultados gestacionais adversos, reafirmando a grande importância da TN, no rastreamento do primeiro trimestre da gravidez, como marcador validado para população de alto e baixo risco^{8,11,15,26,33}.

Discutiremos, separadamente, cada associação com a TN aumentada.

6.2 CARIÓTIPO ALTERADO

Em nosso estudo, a frequência de anomalias cromossômicas foi de 14,2%. A razão de chances aumentou proporcionalmente ao incremento da medida da TN, quando comparada aos casos com a TN do 95º percentil a 2,9 mm, sendo de 4,2 com a TN de 3,0 mm a 3,4 mm, 10,7 com a TN de 3,5 mm a 4,4 mm e 26,3 com a TN igual ou maior que 4,5 mm. A porcentagem

observada em nosso estudo apresentou-se um pouco abaixo das referidas na maioria das publicações, que variam de 19,1%²² a 68%²⁶, provavelmente, devido as diferentes populações estudadas. As populações de gestantes com risco maior, como idade materna avançada e número maior de casos com TN mais espessadas, apresentam maior associação com anomalias cromossômicas. Muitos estudos utilizam níveis de corte acima de 3,0 mm, uns, acima de 3,5 e outros de 4,0 mm. Utilizamos, como nível de corte, o percentil 95º, que também pode explicar a menor porcentagem de anomalias cromossômicas encontrada em nossa casuística.

Pandya et al.²², em 1995, envolvendo casuística de 1.015 fetos com TN aumentada, utilizam um nível de corte da TN igual ou maior que 3,0 mm, e determinam, baseado no número esperado de anomalias cromossômicas para a idade materna, que a frequência de trissomia passa a ser três vezes, 18 vezes, 28 vezes e 36 vezes maior, quando a TN se apresenta igual ou maior que 3,0 mm, 4,0 mm, 5,0 mm e 6,0 mm, respectivamente²².

No presente estudo observou-se que a frequência de anomalias cromossômicas aumenta com a idade materna e a espessura da TN. A média da idade materna no grupo com cariótipo alterado foi maior, 33,3 anos, que no grupo normal, 29,6 anos, e a média da espessura da TN, também, foi maior no grupo com cariótipo alterado, 5,8 mm, quando comparada ao grupo com cariótipo normal, 3,3 mm. Estes achados não nos surpreendem, vez que concordam com a maioria dos estudos disponíveis na literatura, os quais mostram que o risco de anomalias cromossômicas

aumenta com o avançar da idade materna e com a maior espessura da TN. Portanto, no cálculo de risco para anomalias cromossômicas, a medida da TN não deve ser utilizada como parâmetro isolado, e sim em associação à idade materna, diminuindo assim os valores falsos-positivo^{8,10}.

Ao analisar os 35 fetos com cromossomopatias e TN aumentada, observou-se que as medidas das TN mais espessadas estavam entre as anomalias cromossômicas de maior gravidade e letalidade intra-uterina. A média da TN nas trissomias do cromossomo 18 foi de 7,4 mm; nas síndromes de Turner, de 11,8 mm, e nas trissomias do cromossomo 21, de 3,7 mm.

Sabe-se que os casos com monossomias (45,X0) diagnosticados intra-útero diferem dos que apresentam diagnóstico pós-natal, vez que a maioria daqueles realizado intra-útero são letais, sinalizando, na maioria das vezes, com aumento da TN bastante expressivo.

Em nossa casuística, dos seis casos com síndrome de Turner, diagnosticados no primeiro trimestre da gravidez, sobreviveu apenas o que apresentou a menor medida da TN, 6,5 mm. Dos 10 fetos portadores de trissomia do cromossomo 21, que não interromperam voluntariamente a gestação, 60% nasceram vivos, mas apenas 30% sobreviveram. As perdas intra-uterina ocorreram em 40% dos casos, 20% evoluíram com abortamento e 20% com óbito intra-útero, demonstrando uma seleção natural e evolutiva da trissomia do cromossomo 21, que pode ocorrer em qualquer fase da vida

intra-uterina ou pós-natal². Isso confirma os dados da literatura que estimam, aproximadamente, 30% de perdas fetais da 12^a à 40^a semana de gestação, ocorrendo cerca de 10% até a 16^a semana¹⁰. Em nossa casuística, observou-se que, de todas as anomalias cromossômicas, apenas 23,5% dos casos evoluíram com nascidos vivos, comparado a 89,8% no grupo com cariótipo normal.

No seguimento ultra-sonográfico, constatou-se que as alterações detectadas, marcadores ou defeitos estruturais fetais, foram mais freqüentemente encontradas, 73,1%, no grupo com anomalias cromossômicas, comparado ao grupo normal, com 24,7%. Esse aspecto também já é descrito na literatura, que aponta a associação da maioria das anomalias cromossômicas com marcadores ou malformações estruturais fetais³².

A medida da prega nuchal, no segundo trimestre da gestação, é um dos marcadores mais sensível de anomalias cromossômicas. Sabe-se que alguns casos com TN aumentada, no primeiro trimestre, não regredem e evoluem com prega nuchal aumentada no segundo trimestre. Em nossos dados, a freqüência da prega nuchal aumentada foi maior no grupo com cariótipo alterado, 34,6%, quando comparado ao grupo normal, 11,3%, em concordância com os achados de Bunduki et al.⁸⁰, em 2001, que encontram 54,5% de PN aumentada nos fetos portadores de trissomia do cromossomo 21, e apenas 4,9% nos fetos com cariótipos normais.

A nítida elevação da associação entre as alterações cardiovasculares e as anomalias cromossômicas, consagrada na maioria dos estudos, também esteve presente em nossa casuística, com 60% dos fetos com cariótipos anormais apresentando ecocardiografia alterada, porcentagem maior que as referidas na literatura. Apesar de Huggon et al.⁷⁴, em 2002, encontrarem associação de defeitos cardíacos com anomalias cromossômicas, em 123 dos 415 fetos (393 com TN aumentada) submetidos a ecocardiografia ⁷⁴.

Quanto aos resultados gestacionais adversos, observou-se, em nossos dados, a ocorrência em 76,5% nos fetos cromossomicamente alterados, valor próximo ao encontrado por Adekunle et al.⁴¹, em 1999, que estudam 53 fetos com TN igual ou maior que 4 mm, selecionados de uma população de 4.975 gestantes submetidas à medida da TN, e observam resultados gestacionais adversos em 65,1% dos fetos com cariótipos alterados⁴¹.

6.3 CARIÓTIPO NORMAL

6.3.1 *Malformações estruturais*

Em nosso seguimento ultra-sonográfico, aproximadamente um quarto dos casos apresentou marcadores ou malformações estruturais fetais, dos quais um terço foi considerado como malformação maior, com 35,7% correspondendo a defeitos cardíacos. Essa frequência de defeito cardíaco é consideravelmente maior que a descrita na população geral, cerca de 0,8% entre os nascidos vivos⁷¹. Todavia, corrobora os estudos que avaliam a TN aumentada, em fetos com cariótipo normal, que encontram variação na associação com malformações estruturais, especialmente defeitos cardíacos, de 4,8% a 32,1%^{22,35-36,41-42}.

A média das medidas da TN foi maior no grupo com malformações estruturais, quando comparado ao grupo sem malformações, concordando com os dados da literatura^{13-14,22,35-36,41-42}.

No presente estudo, a razão de chances de ocorrer malformação estrutural maior, detectada no período pré-natal, também aumentou com o aumento da TN, quando comparado aos casos com as medidas da TN do 95º percentil a 2,9 mm, sendo de 3,1, com a TN de 3,0 a 3,4 mm, 6,2 com a TN de 3,5 a 4,4 mm e 10,8 com a TN igual ou maior que 4,5 mm. Souka et

al.¹³, em 1998, observam prevalência de anomalias estruturais de 2,4% com a TN de 3 mm, 7,1% com 4 mm, 12,3% com 5 mm, 16,7% com 6 mm e 35,6% com 7 mm. Os mesmos autores, em estudo posterior, referem diminuição na frequência do feto nascer vivo, sem malformação estrutural, à medida que a TN aumenta, sendo de 86%, com a TN de 3,5 a 4,4 mm, 77% com a TN de 4,5 a 5,4 mm, 67% com a TN de 5,5 a 6,4 mm e 31% com a TN igual ou maior que 6,5 mm¹⁴.

Em nosso estudo, três malformações estruturais maiores foram detectadas após o nascimento. Fato já descrito na literatura por Maymon et al.⁴², em 2000, que detectam duas malformações estruturais maiores no pós-natal, ao estudarem 42 fetos com a TN igual ou maior que o 95º percentil. Bilardo et al.³⁶, em 1998, também encontram uma malformação estrutural no pós-natal, estudando 47 fetos com a TN igual ou maior que 3,0 mm.

A prega nucal aumentada foi observada em 11,3% dos fetos cromossomicamente normais, cuja média das medidas foi maior quando associada à malformação estrutural fetal. Das malformações maiores, 14,3% apresentaram a PN aumentada. No estudo de Brady et al.³⁵, em 1998, a PN aumentada, além da 20ª semana de gestação, esteve presente em 15,7% dos fetos avaliados, com 14% apresentando malformação estrutural maior. Em contrapartida eles detectam 9% de malformações estruturais maiores nos fetos que apresentam regressão do edema nucal. Os autores concluem que não há diferença significativa no número de malformações estruturais

fetais, entre os grupos que apresentam ou não regressão da PN, antes de 20 semanas. No entanto, Souka et al.¹⁴, em 2001, estudando fetos com TN igual ou maior que 3,5 mm, observam PN aumentada, isolada e persistente, em 6,2% dos casos, dos quais 18,3% evoluem com resultados adversos, apresentando uma prevalência de 0,4% de retardo grave no desenvolvimento, além de síndromes gênicas¹⁴. Em nossa casuística, tivemos dois casos de síndromes gênicas, um pterígio múltiplo e uma encefalocele, tendo o primeiro apresentado higroma cístico no segundo trimestre da gravidez.

6.3.2 Ecocardiografia pré e pós-natais

A prevalência de defeitos cardíacos maiores aumenta exponencialmente com o aumento da espessura da TN fetal⁵⁸. Em nossos dados se observou defeitos cardíacos congênitos em 3,2% dos casos, incidência mais elevada que na população geral, cerca de 1%, porém, próxima as porcentagens encontradas por Pandya et al.²², em 1995, 4%, e Ghi et al.⁷⁴, em 2001, 2,5%, que utilizam nível de corte da TN igual ou maior que o 95º percentil para o CCN.

Vários estudos foram realizados em fetos cromossomicamente normais, no intuito de avaliar a associação entre TN aumentada e defeitos cardiovasculares. Destacamos o estudo de Hyett et al.¹⁸, em 1999, que

encontram prevalência geral de defeitos cardíacos maiores de 2%, semelhante à porcentagem encontrada nas gestantes portadoras de diabetes melitus, filho anterior com história de cardiopatia, ou exposição a drogas. Concluindo, os autores, que a medida da TN, tradicionalmente utilizada para identificar os fetos de risco para anomalias cromossômicas, pode também identificar uma grande proporção de fetos com malformações cardíacas maiores e dos grandes vasos. Dessa forma, sugerem utilizá-la como método de rastreio para defeitos cardíacos, na população geral¹⁸.

O maior estudo com fetos cromossomicamente normais, com TN aumentada, envolvendo 4.116 casos, encontra prevalência de defeitos cardíacos graves e dos grandes vasos de 10 em 1.000, valor que aumenta exponencialmente com a espessura da TN, sendo a proporção a cada 1000 nascidos vivos de 4 com a TN do 95º percentil a 3,4 mm; 27 com a TN de 3,5 mm a 4,4 mm; 43 com a TN de 4,5 a 5,4 mm; 63 com a TN de 5,5 a 6,4 mm e 169 com a TN igual ou acima de 6,5 mm¹³.

No presente estudo a mediana da medida da TN, no grupo com cardiopatia foi de 5,1 mm, acima do 99º percentil para o CCN. No estudo de Michailides et al.²⁰, em 2001, das 11 malformações cardíacas maiores diagnosticadas, a TN apresentou-se maior que o 99º percentil em 27,3% e maior que o 95º percentil em 36,4% dos casos. Apresentando sensibilidade de 27%, especificidade de 98,9%, VPP de 4,1% e VPN de 99,9%, se considerado nível de corte igual ou maior que o 99º percentil, quando igual ou maior que o 95º percentil, a sensibilidade foi de 36,3%, especificidade de

96,5%, VPP de 1,7% e VPN de 99,9%. Mavrides et al.²¹, em 2001, estudando fetos com a TN igual ou maior que 3,5 mm concluem que este nível de corte representa risco, significativamente elevado, de defeitos cardíacos maiores.

Portanto, diante da concordância da literatura, quanto ao risco de defeito cardíaco aumentar com o incremento da TN, estudos subseqüentes passam a investigar a acuracidade da ecocardiografia fetal, realizada em fase mais precoce da gestação, no intuito de detectar os defeitos cardíacos em idade gestacional mais precoce. Hugon et al.⁷⁴, em 2002, sugerem a realização da ecocardiografia por ocasião da medida da TN, possibilitando com o diagnóstico precoce, o aconselhamento e o prognóstico fetal, visto que os defeitos cardíacos são as malformações estruturais fetais mais freqüentes e intimamente associadas a morbiletalidade neonatal⁷⁴.

Em nossa avaliação pós-natal observou-se, em 7,0% das crianças, alterações cardíacas discretas, sem repercussões clínicas. Esses achados apesar de não apresentar importância clínica, não pode ser totalmente descartado, vez que existe a possibilidade da associação dessas alterações com um dos possíveis mecanismos fisiopatológicos (alterações cardiovasculares) da TN fetal aumentada. Obviamente, para confirmação dessa hipótese, seria necessário que todos os casos com esse tipo de achado, a ecocardiografia pós-natal, tivesse sido avaliado em relação à medida da TN.

6.3.3 Resultado da Gestação

Em nossa casuística se observou 89,8% de recém-nascidos vivos, e 10,2% de resultados adversos, com 6,6% de abortamento, 1,5% de óbito intra-útero e 2,1% de óbito neonatal. A razão de chances da gestação não evoluir, aumentou proporcional ao aumento da TN. No entanto, esse risco passou a ser mais expressivo com a TN acima de 3,5 mm. A razão de chances, quando comparado aos casos com a medida da TN do 95º percentil a 2,9 mm, foi de 5,8 com a TN de 3,5 a 4,4 mm e 61,7 com a TN igual ou maior que 4,5 mm. Também foi observado que, a medida da TN apresentou-se igual ou maior que 4,0 mm, associada à malformação estrutural ou marcadores de malformação, em aproximadamente 40% dos fetos que evoluíram com resultados gestacionais adversos, especialmente abortamento espontâneo.

Em revisão da literatura, observamos que à exceção dos estudos de Cha'Ban et al.³⁹, em 1996, e Van Vugt et al.³⁷, em 1998, a maioria encontra porcentagens significativas de resultados adversos, entre os fetos cromossomicamente normais com TN aumentada. Pandya et al.²², em 1995, encontram 13% de perda fetal, em 565 fetos cromossomicamente normais, com a medida da TN igual ou maior que 3 mm, demonstrando que as taxas de perda fetal e de sobrevivência decrescem, proporcionalmente ao aumento da espessura da TN, em especial, quando associadas a malformações estruturais. Esses autores sugerem, diante dos fetos com a TN igual ou

maior que 3 mm, monitorar o feto, ultra-sonograficamente, e redobrar os critérios quando avaliar o prognóstico gestacional²².

Pajkrt et al.⁸⁵, em 1999, estudam 64 fetos com TN igual ou maior que 3 mm e encontram taxas de abortamento espontâneo de 9,4% e de óbito neonatal (por prematuridade) de 1,6%. No restante dos casos, 89%, as gestações evoluíram sem intercorrências, observando-se uma probabilidade de abortamento espontâneo de 3,1%, com a TN de 3,0 a 3,9 mm, e 6,8%, com a TN igual ou maior que 4 mm. Os autores demonstram que o risco de abortamento espontâneo cresce proporcionalmente ao aumento da TN, mas não observam aumento de outros resultados adversos na gestação, talvez por terem sido excluídas as anomalias estruturais fetais, com diagnóstico após a 16ª semanas de gestação⁸⁵.

Van Vugt et al.³⁷, em 1998, evidenciam a associação entre o aumento da TN e o risco de abortamento. No entanto, reconhecem que os fetos com TN aumentada e cariótipo normal, sem malformações estruturais ao seguimento ultra-sonográfico, têm um bom prognóstico para gestação, parto e primeira infância³⁷.

Souka et al.¹⁴, em 2001, observam que a taxa de nascidos vivos decresce à medida que aumenta a espessura da TN fetal, com forte associação entre a TN aumentada e as perdas fetais, observando 18,3% de perdas entre os fetos avaliados, com cariótipos normais e TN igual ou maior que 3,5 mm. Esses autores estimam que, apenas um em cada três fetos

com a TN igual ou maior que 6,5 mm tenha chance de evoluir para recém-nascido vivo sem malformação estrutural, e concluem que o resultado da gestação depende da espessura da TN e da associação com defeitos estruturais fetais. Eles, também, apresentam a chance dos fetos cromossomicamente normais, sem defeitos estruturais até a 20ª semana, nascerem vivos e sem malformações estruturais, sendo de 86%, com a TN de 3,5 a 4,4mm, de 77%, com a TN de 4,5 a 5,4mm, de 67% com a TN de 5,5 a 6,4mm, e de 31%, com a TN igual ou maior que 6,5mm¹⁴.

Michailides et al.²⁰, em 2001, comparam os resultados das gestações dos fetos com TN normal e com TN aumentada. Resultando em 82,2% de nascidos vivos, com a TN acima do 99º percentil, e 93,2% com a TN acima do 95º percentil, apresentando incidência de perda gestacional de 17,8% e 6,8%, respectivamente. Portanto, maior que 1,5% de perda fetal encontrada no grupo com TN normal. Os autores observam que 10% dos fetos com a TN acima do 99º percentil evoluem com perda gestacional espontânea precoce, estimando um risco relativo para resultados gestacionais adversos de 12,2% (IC = 95% de 7,2 a 20,8)²⁰.

Bilardo et al.³⁶, em 1998, reconhecem a TN aumentada como um marcador de resultados adversos, estimando 68% de chance do feto nascer saudável, excluídas as anomalias cromossômicas, e 43,2% quando essas são inclusas. Os autores recomendam vigilância intensiva diante do aumento da TN, vez que se trata de sinal não específico de distúrbio no processo do desenvolvimento fetal³⁶.

6.3.4 Avaliação Pós-natal

Apenas seis estudos avaliam, após os resultados gestacionais, a evolução das crianças que apresentaram a TN fetal acima do 95º percentil para o CCN.

No presente estudo, 85,2% das crianças se apresentaram normais e 14,8% com alguma alteração, seja de ordem morfológica ou funcional, porcentagem de alterações próxima à obtida por Senat et al.³⁸, que avaliam os fetos com a medida da TN igual ou maior que 4 mm. No entanto, diferentemente dos achados encontrados por Senat et al.³⁸, em 2002, em nossos achados não se observou retardo no neurodesenvolvimento, na avaliação pós-natal. Isso, provavelmente, por termos utilizado o 95º percentil como nível de corte para TN, obtendo-se apenas 19,1% dos casos com TN igual ou maior que o 99º percentil para o CCN.

Cha'Ban et al.³⁹, em 1996, estudando fetos cromossomicamente normais, avaliam dos quatro aos 32 meses de vida, 19 crianças que nasceram normais e não encontram nenhuma alteração no desenvolvimento psicomotor das mesmas. Van Vugt et al.³⁷, em 1998, em estudo semelhante, avaliam 34 crianças, do sétimo ao 75º mês, encontrando apenas uma criança com pequeno retardo na fala. Os achados de ambos estudos se devem, provavelmente, à pequena casuística analisada e ao nível de corte, igual ou maior que 3 mm, considerado para TN aumentada.

Nesse estudo não foi classificada nenhuma síndrome gênica nas crianças avaliadas, provavelmente, devido ao pequeno percentual de casos, 11,4%, com a TN igual ou maior que 4 mm, comparado às porcentagens de algumas séries que avaliam o pós-natal dos fetos com TN igual ou maior que 4 mm^{38,41}. Todavia, foram observadas alterações dérmicas, tais como manchas hiperocrômicas, associadas ou não a outras características dismórficas leves, que não configuraram nenhuma síndrome específica.

Pandya et al.²², em 1995, mesmo analisando casuística maior, encontram apenas uma síndrome gênica, nos 520 fetos com a TN igual ou maior que 3 mm. Maymon et al.⁴², em 2000, avaliam 36 crianças dos 12 aos 36 meses, utilizando nível de corte para TN aumentada, igual ou maior que o 95º percentil, e não detectam nenhuma desordem genética. Enquanto, Adekunle et al.⁴¹, em 1999, estudando 38 fetos com a TN igual ou maior que 4 mm, encontram um caso de síndrome de Noonan e dois retardos no neurodesenvolvimento.

Brady et al.³⁵, em 1998, comparam 89 fetos com a TN igual ou maior que 3,5 mm, a 302 fetos apresentando a TN menor que 3,5 mm, encontrando dois casos com síndromes gênicas e um com retardo grave no neurodesenvolvimento. Esses autores enfatizam a necessidade de aconselhar os pais desses fetos, não apenas quanto ao risco aumentado para anomalia cromossômica, mas também quanto ao risco de malformações maiores, principalmente defeitos cardiovasculares e do sistema esquelético³⁵. Ainda, em 1999, Bilardo et al.³⁶, avaliam 47 fetos com

TN igual ou maior que 3,0 mm, e encontram seis casos com síndromes gênicas (uma no pré-natal e cinco no pós-natal). A investigação pré-natal dos três casos de erros inatos do metabolismo foi indicada frente à história familiar. Os autores salientam a importância, sempre que a TN se apresentar aumentada, de colher o histórico familiar e procurar outros estigmas que possam sugerir alguma desordem gênica. Dados que podem ser importantes para o aconselhamento e o seguimento de gestações futuras³⁶.

Mangione et al.¹², em 2001, encontram no pós-natal de 141 fetos com a TN igual ou maior que 3 mm, uma síndrome de Noonan. Souka et al.¹⁴, em 2001, utilizam um nível de corte da TN igual ou maior que 3,5 mm e encontram 0,4% de retardo no neurodesenvolvimento. Esses autores alertam a possibilidade do comprometimento no neurodesenvolvimento ser subdiagnosticado, ao se limitar à avaliação pós-natal até o terceiro ano de vida¹⁴.

No estudo de Senat et al.³⁸, em 2002, cerca de 54 crianças com a TN igual ou maior que 4 mm, apresentando exame neonatal sem anormalidades, submeteram-se à avaliação pós-natal, detectando 3,7% delas com problemas ortopédicos moderados (torcicolo) e 7,4% com deficiência no desenvolvimento: duas com retardo significativo no neurodesenvolvimento (causa desconhecida), uma criança que não andou até o 28º mês de vida e outra que apresentou gagueira até os seis anos. Concluem, os autores, que a TN igual ou maior que 4 mm está associada a risco aumentado, tanto para anomalias cromossômicas, como para

anomalias não cromossômicas, incluindo comprometimento neuropsicomotor³⁸.

Portanto, nossos dados permitiram, frente a um casal com feto apresentando a TN aumentada, conhecendo ou não o cariótipo, avaliar a chance da criança nascer viva e saudável, de acordo com a medida da TN. De modo a viabilizar uma adequada monitorização da gestação, parto, pós-natal, e sempre que possível, tranquilizar o casal. Tal chance diminui à medida que a TN aumenta, seja o cariótipo normal ou desconhecido, sendo de 95,6% ou 92,4%, com a TN do 95º percentil a 2,9 mm, de 86,4% ou 74,5%, com TN de 3,0 a 3,4 mm, de 70,8% ou 56,6%, com a TN de 3,5 a 4,4 mm e de 37,5% ou 18,8% com a TN igual ou maior que 4,5 mm, respectivamente.

6.3.5 Considerações Finais

Nosso estudo vem reafirmar a necessidade de um acompanhamento dirigido, durante o pré-natal e a avaliação pós-natal, frente aos fetos cromossomicamente normais com a medida da TN aumentada, vez que, semelhante à maioria dos estudos disponíveis na literatura^{9,13,17,19,18}, observamos maior incidência de resultados gestacionais adversos, malformações estruturais fetais e alterações na avaliação pós-natal. No entanto, reconhecemos as limitações que permeiam o aconselhamento

adequado aos pais desses fetos⁸⁶, ao concordar com os estudos^{85,87} que demonstram a impossibilidade de se excluir, totalmente, a associação com alguma anormalidade fetal, visto que, mesmo na ausência de malformação estrutural à ultra-sonografia, ainda existe o risco aumentado de perda da gestação, de alguma síndrome gênica ou de doença metabólica, condições que podem não sinalizar durante a gestação. Endossando a profunda admiração de Bilardo et al.³⁶, em 1998, - em relação aos casais que, “diante de um feto com TN aumentada e o cariótipo normal, conseguem conviver com a incerteza”.

7. Conclusões

O presente estudo, com fetos apresentando a medida da TN aumentada, permitiu as seguintes conclusões:

1. No grupo com anomalias cromossômicas

- ✓ A frequência de anomalias cromossômicas foi de 14,2%, elevando-se com o aumento da TN fetal;
- ✓ A frequência de malformações estruturais fetais foi de 73,1%, e os defeitos cardíacos foram detectados em 60% dos casos avaliados;
- ✓ O prognóstico da gestação piorou com o aumento da TN fetal. A perda fetal foi de 61,8%, com dois terços ocorrendo na primeira metade da gestação;
- ✓ O prognóstico perinatal foi bastante reservado, devido à elevada letalidade e a freqüente associação com malformação estrutural maior, inerentes às anomalias cromossômicas.

2. No grupo com cariótipo normal

- ✓ A frequência de malformação estrutural foi de 24,7%, elevando-se com o aumento da TN fetal. Um terço correspondeu a malformações maiores, com 3,2% de defeitos cardíacos;
- ✓ O prognóstico da gestação piorou com o aumento da TN fetal, que se apresentou mais espessada quando associada à malformação estrutural;
- ✓ O prognóstico perinatal foi satisfatório na ausência de malformações estruturais, piorando na presença dessas e a depender da gravidade das mesmas;
- ✓ A ausência de malformação estrutural não assegura a hígidez fetal, nem isenta totalmente o risco de perda gestacional;
- ✓ Quanto ao acompanhamento das crianças
 - A avaliação clínica genética foi normal em mais de 85% das crianças, com alguma alteração, morfológica ou funcional, em aproximadamente 15% delas;
 - A avaliação ecocardiográfica detectou alterações cardíacas discretas, sem repercussões clínicas.

8. Anexos

ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3671

SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em sessão de 29.11.01 **APROVOU** Protocolo de Pesquisa nº 752/01 intitulado: "Acompanhamento evolutivo pré pós-natal dos casos com translucência nugal aumentada", apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

- Pesquisadora Responsável: Dra. Maria de Lourdes Brizot
- Pesquisadora Executante: Dra. Fátima A Targino Saldanha

CAPPesq, 29 de Novembro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO

Presidente da Comissão Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

ANEXO B – FOLHETO DE ESCLARECIMENTO

1

**ULTRA-SONOGRAFIA NO PRIMEIRO
TRIMESTRE DA GESTAÇÃO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

*Rastreamento e Diagnóstico
de Malformações Fetais e
Anomalias Cromossômicas
na 11^a - 13^a semana de gestação*

Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica
Hospital das Clínicas da FMUSP
Serviço do Prof. Dr. Marcelo Zugaib
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
Instituto Central 10º Andar
São Paulo, SP - 05406-000
Tel. 3069-6209, 3069-6355

2

*A **maioria dos bebês nasce normal** independentemente da idade dos pais.

* **Todas** as mulheres, em qualquer idade, têm risco de dar à luz a um bebê com defeitos mentais ou físicos.

* **Alguns** desses defeitos são devidos à anomalias cromossômicas, como a Síndrome de Down (mongolismo).

* Para saber com certeza se o bebê tem alguma anomalia cromossômica, é necessário um exame invasivo, como a biópsia de vilo corial (biópsia da placenta) ou a amniocentese (coleta de líquido amniótico). Entretanto esses exames **têm** um risco de abortamento ao redor de 1%.

* Antes de você se decidir por fazer um teste invasivo, você pode desejar ter mais informações sobre o risco real do feto ter alguma anomalia cromossômica.

* O risco de uma mulher dar à luz a um bebê com anomalia cromossômica aumenta com a idade materna. Por exemplo: uma mulher de 20 anos tem um risco em torno de 1 em 1500, o que significa que dentre as 1500 gestantes uma dará à luz a um bebê com mongolismo; em uma mulher de 37, anos o risco é 1 em 190 e em uma mulher de 40 anos o risco é de 1 em 97.

* O risco do bebê ter uma anomalia cromossômica está associado à idade materna (veja tabela abaixo).

Idade materna	Risco de Síndrome de Down (Mongolismo)	
	Ao nascimento	11-13 semanas
20	1/ 1527	1/ 898
25	1/ 1352	1/ 795
30	1/ 895	1/ 526
32	1/ 659	1/ 388
34	1/ 446	1/ 262
36	1/ 280	1/ 165
38	1/ 167	1/ 98
40	1/ 97	1/ 57
42	1/ 55	1/ 32
44	1/ 30	1/ 18

3

Baseando-se na Síndrome de Down, esta tabela mostra como o risco de anomalias cromossômicas aumenta com a idade materna. Entre 11 e 13 semanas de gestação, o risco de um feto ter uma anomalia cromossômica é maior (coluna direita) que o risco ao nascimento (coluna centro). Isto deve-se ao fato de muitos fetos com anomalias cromossômicas falecerem naturalmente durante a gestação.

ULTRA-SONOGRAFIA NA 11ª-13ª SEMANAS DE GESTAÇÃO

O feto é avaliado por um exame ultra-sonográfico que é feito através do abdome. Ocasionalmente quando não se obtém uma imagem boa, é também necessário realizar uma ultra-sonografia via vaginal. Durante a ultra-sonografia mede-se o tamanho do feto e checam-se quaisquer outros problemas que ele possa ter, como malformações. Ao mesmo tempo, é verificado a quantidade de líquido acumulado na nuca do feto (**TRANSLUCÊNCIA NUCAL**). Combinando-se o risco baseado na sua idade (materna), com a medida da translucência nual, será calculado seu risco para anomalia cromossômica nesta gestação.

Se a quantidade de líquido acumulado na nuca do feto estiver aumentada, ou se você considerar que seu risco individual, após a ultra-sonografia é alto, você pode desejar submeter-se a uma biópsia de vilo corial (BVC) para obter uma resposta definitiva. Na maioria dos casos o resultado da BVC é normal. Entretanto, é importante que você tenha uma ultra-sonografia detalhada com 20 semanas de gestação, para verificar se a translucência nual está regredindo e também para excluir outros defeitos não relacionados às anomalias cromossômicas.

Se a quantidade de líquido acumulado na nuca do feto for normal, ou se você achar que seu risco individual após a ultra-sonografia é baixo, você pode decidir por não submeter-se a um exame invasivo, evitando assim o risco de abortamento associado a este exame. É importante saber que a ultra-sonografia não exclui completamente a possibilidade de uma anomalia cromossômica.

Outra opção de exame não invasivo:

Ultra-sonografia detalhada com 20 semanas (ULTRA-SONOGRAFIA MORFOLÓGICA): Nesta ultra-sonografia são investigados mais de 20 sinais de anomalias cromossômicas, e se nenhum deles estiver presente no bebê, o risco de anomalia cromossômica, como o mongolismo, está diminuído. Este exame permitirá a detecção de aproximadamente 80% dos fetos com anomalias cromossômicas.

A vantagem de um exame invasivo é que este lhe dará uma resposta definitiva sobre a presença de anomalias cromossômicas. A desvantagem é que este teste tem risco de abortamento de aproximadamente 1%.

SE VOCÊ DECIDIR SUBMETER-SE A UM EXAME INVASIVO AS OPÇÕES SÃO:

1. Biópsia de vilos corial (BVC)

BVC é o exame das vilosidades coriônicas (fragmentos de placenta). A placenta e o bebê originam-se das mesmas células e portanto os cromossomos presentes nas células da placenta podem ser usados para examinar os cromossomos do feto. Este exame é realizado no período entre a 11ª e 14ª semana de gestação.

2. Amniocentese

No útero, o bebê está envolto pelo líquido amniótico. A maior parte deste líquido é formada através da urina do bebê, portanto qualquer quantidade de líquido removida é logo repostada. O líquido amniótico contém células de descamação da pele fetal e estas células serão cultivadas e terão os seus cromossomos analisados. Este exame é usualmente realizado entre a 15ª e 20ª semana de gestação.

3. Cordocentese

5

Neste exame colhe-se sangue do feto, através da punção do cordão umbilical, e este sangue é utilizado para a análise dos cromossomos. A cordocentese é realizada a partir da 20ª semana de gestação

Como estes exames são realizados?

Faz-se a limpeza no local escolhido para punção abdominal. A anestesia local é realizada, uma fina agulha é introduzida através do abdome, no útero materno, e são colhidos fragmentos de placenta (BVC), líquido amniótico (amniocentese), ou sangue fetal (cordocentese). Durante todo o procedimento a agulha é visualizada através da ultra-sonografia para certificar de que o feto não está sendo prejudicado. O procedimento leva de 2 a 10 minutos para ser realizado, e após o teste os batimentos do coração do bebê são novamente examinados.

Sintomas após o teste

Nos primeiros dois dias você pode sentir desconforto abdominal, dor tipo cólica ou discreto sangramento. Estes sintomas são relativamente frequentes e na maioria dos casos a gestação prossegue sem qualquer problema. Se necessário você pode tomar algum analgésico simples como o 'Buscopan'. Entretanto, se você apresentar cólicas intensas e sangramento moderado ou temperatura (febre), você deverá informar seu médico, este Serviço ou o seu hospital.

6

Com relação aos resultados

Os resultados da BVC e da amniocentese ficarão prontos após 3 ou 4 semanas. Em aproximadamente 1% dos casos, o teste terá que ser repetido, pois as células podem não crescer no laboratório ou os resultados podem ser inconclusivos. Os resultados da cordocentese ficam prontos em torno de 15 dias.

Risco de abortamento

Qualquer um desses três procedimentos tem risco de abortamento de cerca de 1%, e o mais frequente é que o abortamento aconteça dentro da primeira ou segunda semana após o exame.

RESUMO

Testes não invasivos: avaliam o risco para uma anomalia cromossômica

11 a 13 sem —> ultra-sonografia para avaliar a translucência da nuca do feto.

20 a 24 sem —> ultra-sonografia detalhada para detecção de anomalias fetais

Testes invasivos: resposta definitiva da presença de anomalia cromossômica, porém com risco de abortamento ao redor de 1%.

11 a 14 sem —> biópsia de vilo corial (BVC)

15 a 20 sem —> amniocentese

mais de 20 sem —> cordocentese

É MUITO IMPORTANTE QUE FIQUEMOS SABENDO O RESULTADO DE SUA GESTAÇÃO PARA QUE POSSAMOS AVALIAR NOSSOS PROCEDIMENTOS E CONDUTAS, TENTANDO MELHORAR O ATENDIMENTO PRÉ-NATAL. PORTANTO, PARA SEU E NOSSO BENEFÍCIO, FICAREMOS GRATOS SE APÓS O NASCIMENTO DO BEBÊ VOCÊ PREENCHER E NOS ENVIAR O FORMULÁRIO QUE LHE SERÁ ENTREGUE APÓS A ULTRA-SONOGRAFIA. CASO VOCÊ PREFIRA PODERÁ NOS TELEFONAR OU TRAZER O SEU BEBÊ PARA UM EXAME.

Este folheto foi adaptado com permissão da Fetal Medicine Foundation - Londres.

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA = ACOMPANHAMENTO EVOLUTIVO PRE E POS-NATAL DOS CASOS COM TRANSLUCENCIA NUCAL AUMENTADA

PESQUISADOR: FATIMA APARECIDA TARGINO SALDANHA

CARGO/FUNÇÃO: MEDICA POS-GRADUANDA – NIVEL DOUTORADO

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N: CREMESP = 101612

UNIDADE DO HCFMUSP: DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA DA FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO X
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4 DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 A 4 ANOS -

2

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

- Sabemos que a maioria dos bebês nasce normal, independente da idade dos pais. E que todas as mulheres, em qualquer idade, tem risco de ter um bebê com defeitos mental ou físico, mas que este risco aumenta à medida que sua idade aumenta. Alguns desses defeitos são devido a um erro genético nas células do bebê, como por exemplo: a síndrome de Down, também chamada de mongolismo. Por isto lhe oferecemos um exame chamado de Translucência Nucal (TN) – que significa medir a nuca do bebê, através da ultra-sonografia, realizada nos três primeiros meses de gravidez - (entre a 11ª e a 14ª semana da gestação). Esta medida procura saber se o risco do seu bebê ter problemas nas células aumentou ou diminuiu. Quando a medida da nuca dá aumentada o risco também aumenta, significando que a chance do bebê nascer com problemas nas células genéticas também está aumentada. Caso a medida da nuca seja aumentada e você queira ter a certeza se as células do seu bebê são ou não normais, ou no caso da sua idade ser maior que 35 anos, podemos dar certeza através do exame das células do bebê, retiradas da placenta (chamado de Biopsia de Vilo Corial), ou do líquido da bolsa d'água - (chamado de Amniocentese). Estes exames só serão realizados se você decidir de livre e espontânea vontade, após explicarmos detalhadamente como o exame é feito, se dói, se tem perigo, chance de dar errado e o que ele pode trazer de vantagem para você e pro bebê. O exame é realizado da seguinte forma: - a paciente vem ao ambulatório normalmente, sem precisar se internar, nem de algum preparo prévio; - aplica-se um pouco de anestésico local na sua barriga, (botão anestésico), exatamente no lugar que a agulha irá ser introduzida, para que você não sinta dor ou se sentir seja mínima; - guiado pela visão da ultra-sonografia introduzimos uma fina agulha até chegar ao útero, de onde iremos retirar uma quantidade muito pequena de células da placenta ou do líquido da bolsa para o exame; - as recomendações após o exame são apenas para evitar grandes esforços e tomar uma medicação para cólica, se tiver necessidade. Não se preocupe que acompanhado pela visão da ultra-sonografia nada vai machucar, nem prejudicar você nem seu bebê, mas só dessa forma poderemos lhe dar certeza quanto a existência de algum problema que seu bebê possa ter. Neste exame existe um risco muito pequeno, pois quando 100 (cem) pacientes fazem esse exame, só uma tem perigo do bebê não suportar e morrer (abortar), ou seja, o risco é de 1% além do risco que normalmente toda grávida tem de abortar, mesmo sem ter feito qualquer tipo de exame. Menor ainda é o risco do exame das células não dá certo e não esclarecer quanto a existência ou não de algum problema no bebê. Mesmo que você não queira realizar o exame das células do bebê, podemos lhe acompanhar, durante toda gravidez, com ultra-sonografias e exame próprio para o coração do bebê (eco fetal), tentando descobrir algum problema que ele possa ter. Estes exames que você terá necessidade de fazer são: ultra-sonografia vaginal (exame através da vagina) e ultra-sonografia abdominal (através da barriga), que irão examinar o corpo e os órgãos do bebê, medir a nuca dele (TN) e calcular a idade gestacional, além do eco fetal que é uma ultra-sonografia que examina detalhadamente o coração do bebê. Nenhuma dessas ultra-sonografias provocam risco ou desconforto pra você e pro bebê. A vantagem para você é descobrir se seu bebê tem problemas nas células ou outro tipo de problema, como por exemplo: no coração, nos rins, nos ossos, etc., tomando possível realizar algum tratamento ainda na gravidez, planejar se o parto pode ou não ser normal, se precisa de alguma cirurgia na criança logo após o nascimento, ou até se é um caso que não recomenda a paciente continuar tendo filhos, lhe orientando para as futuras gravidezes. Além de, sempre que necessário, você poder ser acompanhada por um médico especialista nesses problemas que afetam as células dos bebês, que é o geneticista, e também por um psicólogo, que lhe ajudará a entender e aceitar melhor toda a situação.

2

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. O paciente terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, dirigindo-se ao setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. O paciente ou seu representante legal terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Os pesquisadores responsáveis salvaguardam a confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados.
4. Haverá a disponibilidade de assistência para o tratamento pré-natal e pós-natal no Serviço de Obstetria e Ginecologia do HCFMUSP, e na dependência de disponibilidade tanto do sujeito quanto do serviço, o atendimento obstétrico.
5. Não há previsão de danos à saúde decorrentes da pesquisa, que justifiquem indenização de qualquer tipo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

PRONTO SOCORRO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP

Rua Dr. ENEAS C. DE AGUIAR, S/N

CERQUEIRA CESAR

TEL.; 3069-6000

FATIMA APARECIDA TARGINO SALDANHA

(011) 3666-7397 ou 9152-7876

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, 03 de agosto de 2001

4

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo/ou nome Legível)

ANEXO D – CARTA DE CONVOCAÇÃO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

SÃO PAULO, de _____ de 200__

Prezada Senhora,

Solicitamos por gentileza, a sua presença junto com o seu bebê, no HOSPITAL DAS CLÍNICAS, pelos motivos que vou lhe explicar:

Estamos acompanhando todos os bebês que no exame de Ultra-sonografia do início da sua gestação, no ano de _____, apresentaram a medida da nuca aumentada, como foi seu caso.

A maioria dos bebês que apresentam o exame da nuca aumentado não tem nenhum tipo de problema. Mas para confirmarmos o pleno estado de saúde do(a) seu(a) filho(a) gostaríamos de realizar uma avaliação mais detalhada, com exame especializado do coração do bebê e avaliação clínico-genética.

Portanto, estamos pedindo que a senhora traga seu(a) filho(a) para realizar tal avaliação no dia ____ de _____ de 200__ – ____-feira às _____h, no 5º andar do PRÉDIO DOS AMBULATÓRIOS – Setor de Pré-natal.

Para confirmar seu comparecimento e/ou esclarecer quaisquer dúvidas, favor ligar para o telefone: 3666-7397 – falar com Dra. FATIMA TARGINO.

Esperamos poder contar com você para colaborar com esta investigação, ressaltando mais uma vez que, esses dados serão importantes para podermos orientar outras mulheres grávidas, que poderão apresentar a medida da nuca do bebê aumentada, semelhante ao seu.

Mais uma vez agradecemos a sua colaboração.

Atenciosamente,

Dra. Fatima Targino
Dra. Maria de Lourdes Brizot

ANEXO E – FICHA DE AVALIAÇÃO PÓS-NATAL

AVALIAÇÃO DAS CRIANÇAS QUE APRESENTARAM TN AUMENTADA NA U.S.
DE 1º TRIMESTRE

MÃE:.....ID:.....
NOME:.....SEXO:.....IDADE:.....
TEL.....END:.....
.....
GRAVIDEZ:.....PARTO.....DATA.....PESO.....
DESENVOLVIMENTO:
APGAR:.....
AMAMENTAÇÃO: SIM () NÃO () TEMPO:.....F.FONTANELA:.....
SENTOU / ENGATINHO: SIM () NÃO () IDADE:.....
DEAMBULAÇÃO.....
FALA:.....AUDIÇÃO:.....VISÃO:.....
D.PSICOMOTOR:.....
EXAME FÍSICO:
PESO:.....ALTURA:.....C.CEFÁLICA:.....IMP.CABELOS:.....
ORELHAS:.....TESTA:.....FACE:.....D.INTERORB.I=.....E=.....
NARIZ:.....PALATO:.....ARC.DENTÁRIA.....NUCA:.....
COLUNA.....TORAX.....D.INTERMAM:.....COSTELAS:.....
ANTEBRAÇO:.....BRAÇO:.....MÃOS.....
PREGA:.....DEDOS/UNHAS:.....
COXA:.....PERNA:.....PÉS:.....DEDOS/UNHAS:.....
PELE.....MANCHAS.....HEMATOMAS.....
AR.....
PERISTALSE:.....
FÍGADO.....BAÇO.....
GENITÁLIA.....
.....
ACOMP. PEDIÁTRICO:.....
PATOLOG./TRATAMENTO:.....
.....
ACV:.....
ECO.....
.....

ANEXO F- FICHA COM DADOS PESSOAIS E ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Setor de Ultra-Sonografia da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço Professor Marcelo Zugaib.

Nome Completo: _____
Data do Nascimento: ____/____/____ Idade _____ Registro HC: _____
Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____ CEP _____
Telefone: _____ Profissão: _____ Tel. Serviço: _____
Grau de Escolaridade: _____
Se você tiver parceiro: Nome Completo: _____
Profissão: _____ Tel. Local de Trabalho: _____
Hospital onde você vai ter o bebê: _____
Posto de saúde e nome do Médico que faz seu pré-natal: _____

Data da última menstruação: ____/____/____

Ciclos menstruais: ☐ Regulares a cada ____ dias.
☐ Irregulares.
☐ Menos de 3 ciclos menstruais desde a última gestação
☐ Menos de 3 ciclos menstruais desde a última pílula.

Como você engravidou? ☐ Espontaneamente
☐ Uso de medicação para ovulação
☐ Inseminação Artificial

Apresentou sangramento vaginal nesta gestação? ☐ Não ☐ Sim desde ____/____/____ até ____/____/____

Sua Raça: ☐ Branca ☐ Parda ☐ Negra ☐ Amarela ou Oriental Peso: ____ Kg. Altura ____ cm.

Você fuma? ☐ Não ☐ Sim ____ por dia.

Faz uso de bebida alcoólica? ☐ Não ☐ Sim ____ copos por dia.

Quantas vezes você já engravidou? _____
Quantos filhos nascidos vivos com 9 meses (de tempo)? _____
Quantos filhos nascidos vivos com menos de 9 meses (prematuro)? _____ De quantos meses? _____
Quantos filhos nascidos vivos com 9 meses e morreram depois do parto? _____
Quantos filhos nascidos vivos com menos de 9 meses e morreram depois do parto? _____
Quantos filhos nasceram mortos? _____ De quantos meses? _____
Quantas gravidezes perdeu (abortou) com menos de 4 meses? _____
Quantas gravidezes perdeu (abortou) com mais de 4 meses? _____
Quantos abortos provocou com menos de 4 meses? _____
Quantos abortos provocou com mais de 4 meses? _____

Alguns de seus filhos nasceram com algum problema? Caso sim descreva-os: _____

Você tem alguma doença ou teve cirurgias ou curetagens anteriores? ☐ Não ☐ Sim _____

Você faz uso de medicação? Qual? _____

Eu gostaria de ser submetida ao Exame Ultra-Sonográfico. Estou ciente de que os dados obtidos poderão servir para futuras pesquisas.

Assinatura

Data

Eu gostaria de ter conhecimento de qualquer malformação diagnóstica pela Ultrassonografia.

Assinatura

Data

ANEXO G – CARTA-RESPOSTA

Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Serviço do Prof. Dr. Marcelo Zugaib
Tel.: 3067-6209, 3067-6355

FORMULÁRIO DE RESULTADO DA GESTAÇÃO

Ficaremos gratos se você puder completar este formulário após o nascimento de seu bebê. Por favor, coloque no correio este impresso (o selo já está pago). Este resultado contribuirá para a avaliação de nossas condutas com benefícios para sua próxima gestação ou de outra mãe gestante.

Nome completo _____ RGHC _____

Data de nasc. da mãe _____ Tel. p/contato _____

Data do parto _____ Idade gestacional do parto (em semanas ou meses): _____

Hospital em que você deu à luz _____

Marque o tipo de parto:

- ☐ Normal
☐ Cesárea
☐ Aborto (com _____ meses de gestação)
☐ Morreu dentro do útero (com _____ meses de gestação)
☐ Morreu após o nascimento

Sexo do bebê: ☐ Masculino ☐ Feminino

Peso do bebê ao nascer: _____

Nome do bebê: _____

O bebê é perfeito e saudável? ☐ Sim ☐ Não

Para a resposta negativa - Por favor descreva quais problemas o bebê apresenta _____

Você apresentou algum problema durante a gravidez? ☐ Sim ☐ Não

Se a resposta for "sim" - Descreva que problemas ocorreram:

Se você tiver algum comentário a fazer sobre o atendimento recebido neste serviço, ou alguma sugestão, por favor faça-o.

CLÍNICA OBSTÉTRICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP

Setor de Medicina Fetal

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 / 10º Andar - Instituto Central - Sala 10083
Hospital das Clínicas - São Paulo - SP - 05403-000

Endereço

Remetente:

9. Referências

-
- 1 - Pandya PP, Snijders RJM, Sara NP, Hilbert L, Nicolaides KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:170-3.
 - 2 - Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. O exame ultra-sonográfico entre 11 - 14 semanas - Diagnóstico de anomalias fetais. Cosenza - Itália: Editoriale BIOS s.a.s.; 2000. Cap. 1, p. 6-7.
 - 3 - Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet.* 1986;i:1287-93 apud Nicolaides KH. 2000, p.55.²
 - 4 - Steinwirker J. Elephantiosis congenita cystica. [Inaugural dissertation]. Halle, Germany; 1872 apud Maymon R. 2000, p.2023.⁴²
 - 5 - Szabó J. and Gellen J. Szemere G. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet.* 1990;336:1133 apud Maymon R. 2000, p.2023.⁴²
 - 6 - Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S, Daffos F, Frydman R, Oury JF, Dumez Y. First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:314-16.
 - 7 - Nicolaides KH, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J.* 1992;304:867-89.
 - 8 - Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot ML, Nicolaides KH. Screening for fetal trissomies by maternal age and fetal nuchal translucency

thickness at 10 to 14 weeks of gestation. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1995a;102:957-62.

9 - Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, et al. First trimester ultrasound screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynaecol. 1996;7:216-66.

10 - Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK Multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet. 1998;351:343-6.

11 - Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. N. Engl. J. Med. 1997;337:1654-8.

12 - Mangione R, Guyon F, Taine L, Wen ZQ, Roux D, Vergnaud A, et al., Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. Fetal Diagn Ther. 2001;16:360-3.

13 - Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11:391-400.

14 - Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:9-17.

-
- 15 - Van Vugt JMG, van Zalen-Sprock RM, Kostense PJ. First trimester nuchal translucency: a risk analysis on fetal chromosome abnormality. *Radiology*. 1996;200:537-40.
- 16 - Pajkrt E, van Lith JMM, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gyneacol*. 1998;12:163-9.
- 17 - Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hidrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;90:321-5.
- 18 - Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10 – 14 weeks of gestation: population based cohort study. *Brit Med J*. 1999;318:81-5.
- 19 - Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10 - 14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:307-10.
- 20 - Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17:102-5.
- 21 - Mavrides E, Cobian S, Tekai A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, Carvalho JS. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gyneacol*. 2001;17:106-10.
- 22 - Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995b;5:15-19.

-
- 23 - van Zalen-Sprock MM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First trimester diagnosis of cystic hygroma course and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:94-8.
- 24 - Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, Heeger S, Evans M. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gyneacol*. 1993;168:156-61.
- 25 - Hewitt B. Nuchal translucency in the first trimester. *Aust NZ Obstet Gynaecol*. 1993;33:389-91.
- 26 - Nadel A, Bromley B, Benacerraf BR. Nuchal thickening or cystic hygroma in first and early second-trimester fetuses: prgnosis and outcome. *Obstet Gynecol*. 1993;82:43-8.
- 27 - Trauffer ML, Anderson CE, Johnson A, Heeger S, Morgan P, Wapner RJ. The natural history of euploid pregnancies with first-trimester cystic hygromas. *Am J Obstet Gyneacol*. 1994;170:1279-84.
- 28 - Shulman LP, Emerson DS, Grevengood C, Felker Re, Gross Sj, Phillips OP, et al. Clinical course and outcome of fetuses with isolated cystic nuchal lesions and normal karyotypes detected in the first trimester. *Am J Obstet Gyneacol*. 1994;171:1278-81.
- 29 - Salvesen DR, Goble O. Early amniocentesis and fetal nuchal translucency in women requesting karyotype for advanced maternal age. *Prenat Diagn*. 1995;15:971-4.
- 30 - Moselhi MTB. Nuchal translucency: a marker for the antenatal diagnosis of aortic coarctation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:1044-5.

-
- 31- Thilaganathan B, Slack A, Wathen NC. Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gyneacol.* 1997;10:261-4.
- 32 - Reynders CS, Pauker SP, Benacerraf BR. First trimester isolated fetal nuchal translucency: significance and outcome. *J. Ultrasound Med.* 1997;16:101-5.
- 33 - Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4,233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn.* 1998;18:29-34.
- 34 - Fukada Y, Yasumizu T, Takizawa M, Amemiya A, Hoshi K. The prognosis of fetuses with transient nuchal translucency in first and early second trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;76:913-6.
- 35 - Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet.* 1998;35:222-4.
- 36 - Biilardo CM, Pajkrt E, Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gyneacol.* 1998;11:401-06.
- 37 - Van Vugt JMG, Tinnemans BWS, van Zalen-Sprock, RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:407-9.

-
- 38 - Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2002;22:345-49.
- 39 - Cha'Ban FK, van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW. Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Prenat Diagn.* 1996;16:537-41.
- 40 - Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:18-22.
- 41 - Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol.* 1999;72:457-60.
- 42 - Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod.* 2000;15:2023-7.
- 43 - Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3:56-69.
- 44 - Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RMJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994;101:782-6.
- 45 - Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, et al. First trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency; a

prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gyneacol.* 1995;5:9-14.

46 - Comas C, Martinez JM, OJUEL J, Casals E, Puerto B, Borrell A, et al. First trimester nuchal edema as a marker of aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gyneacol.* 1995;5:26-9.

47 - Charasson T, Ko-Kivok-Yun P, Martin F, Sarraon MF. Dépistage de la trissomie 21 par mesure de la clarté nucale au premier trimestre de la grossesse. *Gynécol Obstét Biol Reprod.* 1997;26:671-78.

48 - Zimmermann R, Hucha A, Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Grudzinkas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1009-14.

49 - Rozenberg P, Philippe H, Perdu M, Nisand I. Dépistage de la trissomie 21 par association des marqueurs biologiques et échographiques. *J Gynécol Obstét Biol Reprod.* 1997;26:187-89.

50 - Berger A, Science comentary: what is fetal nuchal translucency? *Brit Med. J.* 1999;318:85.

51 - Nicolaides KH, Sebere NJ, Snijders RJM. The 11-14 weeks scan: the diagnosis of fetal abnormalities. New York: Parthenon; 1999.

52 - Haak MC, John MG, van Vugt, Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Human Reprod.* 2003;9:175-84

-
- 53 - van der Putte SCJ, van Limborgh J. The embryonic development of the main lymphatics in man. *Acta Morphol Neerl-Scand*. 1980;8:323-35 apud Nicolaides KH. 2000, Cap. 3.²
- 54 - van der Putte SCJ. Lymphatic malformation in human fetuses. *Virchows Arch*. 1977;376:233-46 apud Nicolaides KH. 2000, p.117.²
- 55 - von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod*. 1999;14:823-6.
- 56 - Haak MC, Bartelings MM, Jackson DG, Webb S, John MG, van Vugt, et al. Increased nuchal translucency is associated with jugular lymphatic distension. *Hum Reprod*. 2002;17:1086-92.
- 57 - Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalidades of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet*. 1997a;69:207-16.
- 58 - Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10 - 14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gyneacol*. 1997b;10:242-6.
- 59 - Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Morphometric analysis of the great vessels in early fetal life. *Hum Reprod*. 1995a;10:3045-8.
- 60 - Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trissomy 21 fetuses: relation to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod*. 1995b;10:3049-51.
- 61 - Halford S, Wandey R, Roberts C, Daw SC, Whiting JA, O'Donnell H, et al. Isolation of a putative transcriptional regulator from the region of 22q11

deleted in DiGeorge syndrome, Shprintzen syndrome and familial congenital heart disease. *Hum Mol Genet.* 1993;2:2099-107.

62 - Hyett JA, Brizot L, von Kaisenberg CS, Mckie AT, Farzaneh F, Nicolaides KH. Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trissomic fetuses. *Obstet Gynecol.* 1996;87:506-10.

63 - Tsuchimochi H, Kurimoto F, Ieki K, Koyama H, Takaku F, Kawana M, et al. Atrial natriuretic peptide distribution in fetal and failed adult human hearts. *Circulation.* 1988;78:920-7 apud Nicolaides KH. 2000, p.116.

64 - Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides K.H. Fetal nuchal translucency thickness at 10 - 14 weeks of gestation and congenital diaaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol.* 1997a;90:943-6.

65 - Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJM, Nicolaides KH. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gyneacol.* 1997;10:416-8.

66 - von Kaisenberg CS, Brandi-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides KH. Collagen type VI gene expression in the skin of trissomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol.* 1998;91:319-23.

67 - McDevitt CA, Marcelino J, Tucker L. Interaction of intact type VI collagen with hyaluronan. *FEBS Lett.* 1991;294:167-70.

68 - Brizot ML, McKie AT, von Kaisenberg CS, Farzaneh F, Nicolaides KH. Fetal hepatic AFP mRNA expression in fetuses with trissomy 21 and trissomy 18 at 12-15 weeks of gestation. *Early Hum Dev.* 1996;44:155-9.

-
- 69 - Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *Br J Obstet Gynaecol.* 1997b;104:212-15.
- 70 - Benacerraf BR, Greene MF, Holmes LB, The prenatal sonographic features of Noonan's syndrome. *Ultrasound Med.* 1989;8:59-63 apud Brady AF. 1998, p.223.³⁵
- 71 - Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995;16:103-13.
- 72 - Hay E, *Cell Biology of extracellular Matrix*, 2nd edn. New York: Plenum Press, 1991:163 apud Nicolaides KH. 2000, p.116.²
- 73 - Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:610-4.
- 74 - Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gyneacol.* 2002;20:22-9.
- 75 - Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pal A, Szabo J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses. The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;1012:124-8.
- 76 - Lopes LM, Brizot ML, Lopes MAB, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gyneacol* 2003;22:470-8.

-
- 77 - Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal tranlucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:872-6.
- 78 - Campbell S, Warsof SL, Little D, Cooper DJ. Routine ultrasound screening for the orediction of gestation age. *Obstet Gyneacol.* 1985;65:613-20 apud Pandya PP. 1995, p. 961⁸.
- 79 - Bergsio P, Denman III DW, Hoffman J, Meirik O. Duration of human singleton pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69:197-207 apud Pandya PP. 1995, p. 961⁸.
- 80 - Bunduki, Victor. Rastreamento antenatal da Síndrome de Down utilizando parâmetros ultra-sonográficos no segundo trimestre [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.
- 81 - Rottem S. Irofan: new time-oriented malformation work-up and classification of fetal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:373-4.
- 82 - Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics.* 21th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2001. pp.855-882.
- 83 - Rezende J. *Obstetrícia.* 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. Cap.55.
- 84 - Rosner B, *Fundamentals of Biostatistics.* 2th ed. Boston. PWS; 2000.

-
- 85 - Pajkrt E, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn.* 1999;19:1104-8
- 86 - Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, et al. Detection of fetal structural abnormalities at the 11 – 14 weeks ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22:1- 4.
- 87 - Snijders R, Eric S. The role of fetal nuchal translucency in prenatal screening. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002; 14:577-85.