VANESSA VIGNA GOULART

**Óbito fetal em gestações únicas com diagnóstico de trissomias
dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Goulart, Vanessa Vigna

Óbito fetal em gestações únicas com diagnóstico de trissomias dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X / Vanessa Vigna Goulart. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Adolfo Wenjaw Liao.

Descritores: 1.Aneuploidia 2.Morte fetal 3.Síndrome de Down 4.Trissomia 5.Monossomia 6.Gravidez 7.Síndrome de Turner 8.Previsões 9.Diagnóstico pré-natal 10.Grupos de risco

USP/FM/DBD-246/14

Aos meus pais, Flair e Sônia, por tudo que sou.

Aos meus irmãos, Andressa e Flair Henrique, pela maravilhosa infância, elo inextinguível que nos une.

Aos seus escolhidos, irmãos que a vida me deu, Sérgio e Dayane.

Ao meu eterno amado amigo, Paulo de Tarso, meu porto seguro.

A Sérgio Henrique, Maria Christina, Louise e Peludos pela inusitada e incrível família que vivenciamos, colorindo meus dias com sorrisos, doçura e paz.

Ao pequeno Davi, grande presente que Deus nos deu.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao, por compartilhar seus conhecimentos e sua sabedoria, sendo exemplo constante de persistência e paciência durante nossa convivência, minha admiração e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo apoio e oportunidade em aprender em tão sólida casa do saber.

Aos professores, Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, Prof. Dr. Marco Antônio Borges Lopes, Prof.Dr. Roberto Eduardo Bittar, Prof. Dr. Rodrigo Ruano, Profa. Dra. Roseli M. Y. Nomura, Profa. Dra. Rossana Pulcinelli Vieira Francisco, Prof. Dr. Seizo Miyadahira, Prof. Dr. Soubhi Kahhali e Prof. Dr. Vitor Bunduki pela sua inigualável entrega a produção e difusão do conhecimento, sinto-me imensamente honrada em ter tido acesso a fonte tão seleta e profícua de ensinamentos.

Aos membros da banca de qualificação, Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade, Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho e Prof. Dr. Wagner Jou Hisaba, pela atenção e valiosas considerações, indispensáveis na elaboração desta dissertação.

Aos amigos da pós-graduação, doutores Douglas Bandeira, Helenice Kang, Julianny C. Nery Nakano, Lorena Mesquita Batista Caldas, Rimena Melo, Rita Alan Machado, Rogério Caixeta e Tatiana Bernath Liao pelo convívio agradável e encorajador que trouxe muitas e somente coisas boas.

Aos demais docentes, médicos-assistentes, preceptores, residentes, enfermeiras, funcionários e colegas da Clínica Obstétrica que no dia a dia tornam nossos afazeres mais fáceis e alegres com sua sempre solícita presença.

A Sérgio Henrique Goulart Calux , sobrinho tão querido, que auxiliou na revisão gramatical da língua inglesa e por quem, a despeito da juventude, tenho tanta admiração e respeito.

A Reginaldo Fázio, por ajudar na elaboração e ordenação do banco de dados.

A Paulo de Tarso Liberalesso Filho pelas incontáveis vezes em que me ajudou, das mais diversas formas, na elaboração desta dissertação.

À Adriana Regina Festa por sua constante e paciente disponibilidade em me esclarecer sobre a pós-graduação.

Ao binômio mãe-filho objetivo príncipe de todos nossos esforços na busca de conhecimento científico na seara obstétrica, sem os quais este trabalho não faria sentido.

“É preciso estudar a miséria dos homens, incluindo entre essas misérias as ideias que eles têm quanto aos meios para combatê-las”.

Friedrich Wilhelm Nietzsche

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Óbito fetal: definição e frequência.....	8
3.2 Óbito em fetos aneuploides	10
3.2.1 Óbito em fetos com trissomia do 21	14
3.2.2 Óbito em fetos com trissomias dos cromossomos 13 e 18.....	18
3.2.3 Óbito em fetos com monossomia do cromossomo X.....	20
4 MÉTODOS.....	23
4.1 Ética.....	23
4.2 Casuística	23
4.2.1 Critérios de inclusão	23
4.2.2 Identificação dos casos e coleta de dados	24
4.2.3 Armazenamento dos dados	24
4.3 Variáveis do estudo	24
4.3.1 Dados epidemiológicos maternos e clínicos gestacionais	24
4.3.2 Dados perinatais	27
4.4 Análise estatística	27
5 RESULTADOS	29
5.1 Caracterização da amostra	29
5.1.1 Idade materna.....	30
5.1.2 Histórico obstétrico	32
5.1.3 Idade gestacional do diagnóstico.....	32

5.1.4 Procedimento invasivo	33
5.1.5 Indicação do procedimento invasivo	33
5.1.6 Malformações <i>major</i>	34
5.1.7 Alterações ecocardiográficas	35
5.1.8 Hidropisia fetal	36
5.1.9 Sexo fetal	36
5.1.10 Óbito intrauterino	37
5.2 Análise de regressão logística <i>Stepwise</i> para predição do óbito fetal	37
6 DISCUSSÃO.....	40
7 CONCLUSÃO.....	51
8 ANEXOS.....	53
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética	53
ANEXO B - Ficha de Coleta de Dados	54
9 REFERÊNCIAS	57

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	por cento
‰	por mil
45X	Monossomia do cromossomo X
AMNIO	amniocentese
BVC	biópsia de vilo corial
CORDO	cordocentese
DNA	ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
IG	idade(s) gestacional(is)
LR	<i>likelihood ratio</i> , razão de verossimilhança
OF	óbito fetal
OMS	Organização Mundial de Saúde
T13	trissomia do cromossomo 13
T18	trissomia do cromossomo 18
T21	trissomia do cromossomo 21
TN	translucência nugal
TPNI	teste pré-natal não invasivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Abrangência do registro civil de mortes de 2005 a 2011 segundo a Organização Mundial da Saúde8
Figura 2	Seleção de pacientes para inclusão no estudo.....29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos referentes à letalidade intrauterina de fetos com anomalias cromossômicas.....	11
Tabela 2	Estudos incluídos na metanálise de Bray and Wright para cálculo da taxa de letalidade intrauterina em fetos com T21, publicada em 1998.	16
Tabela 3	Comparação das taxas de óbito fetal, em gestações com diagnóstico pré-natal de T21, em cinco diferentes estudos e estimativa combinada destes estudos segundo Morris <i>et al.</i> , 1999.....	17
Tabela 4	Características epidemiológicas maternas, clínicas gestacionais e perinatais de 92 gestações com diagnóstico pré-natal de trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13 e monossomia do X no HCFMUSP de maio de 2004 a novembro de 2012	30
Tabela 5	Indicação da pesquisa de cariótipo fetal em 92 gestações com trissomias dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X no HCFMUSP de 2004 a 2012.....	33
Tabela 6	Malformações <i>major</i> em 92 gestações com trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X - HCFMUSP de 2004 a 2012	34
Tabela 7	Achados ecocardiográficos fetais em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012.....	35
Tabela 8	Regressão logística <i>stepwise</i> para predição do óbito fetal em 36 gestações com diagnóstico pré-natal de trissomia do cromossomo 21, e 31 gestações com diagnóstico pré-natal de monossomia do cromossomo X – HCFMUSP de 2004 a 2012.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Taxa de Mortalidade fetal	10
Gráfico 2	Histograma da distribuição da idade materna em 92 gestações com diagnóstico pré-natal de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012	31
Gráfico 3	Gráfico de pontos da idade materna segundo o cariótipo fetal em 92 gestações com diagnóstico pré-natal de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012.....	31
Gráfico 4	Histograma da distribuição da idade gestacional, no momento da realização da pesquisa do cariótipo fetal, em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012.	32
Gráfico 5	Frequência de hidropisia fetal em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 13,18, 21 e monossomia do cromossomo X – HCFMUSP de 2004 a 2012.....	36
Gráfico 6	Ocorrência de óbito fetal em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012.....	37

RESUMO

Goulart VV. *Óbito fetal em gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Objetivos: Descrever a frequência, e investigar fatores preditivos, de óbito fetal espontâneo (OF), em gestações com anomalias cromossômicas. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo, abrangendo o período de novembro de 2004 a maio de 2012, realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram incluídas gestações únicas com diagnóstico pré-natal de trissomia dos cromossomos 21 (T21), 18, 13 (T13/18) e monossomia do X (45X), realizado até a 26ª semana de gestação. **Resultados:** Foram incluídas 92 gestantes com idade materna média de $32,7 \pm 8,7$ anos. O diagnóstico das anomalias cromossômicas (T21 n=36, T13/T18 n=25, 45X n=31) foi realizado em idade gestacional média de $18,3 \pm 3,7$ semanas, por meio de biópsia de vilo corial (n=22, 24%), amniocentese (n=66, 72%) e cordocentese (n=4, 4%). Malformação *major* estava presente em 45 (49%); e hidropisia foi identificada em 32 (35%) fetos, sendo mais frequente no grupo 45X (n=24/31 (77%) *versus* T21: n=6/36 (17%) e T13/18: n=2/25 (8%), $p < 0,001$). Exame ecocardiográfico fetal especializado foi realizado em 60% (55/92) das gestações. Dessas, 60% (33/55) apresentaram alterações na morfologia e/ou função cardíaca, sendo o achado mais frequente a comunicação interventricular (39%). Fetos com T13/18 apresentaram incidência maior de anomalias cardíacas (60% *versus* 25% (T21) e 29% (45X), $p = 0,01$). Óbito fetal ocorreu em 55 (60%) gestações e foi mais frequente no grupo 45X (n=26/31 (84%) *versus* T21: n=13/36 (36%) e T13/18: n=16/25 (64%), $p < 0,01$). A análise multivariada *stepwise* demonstrou associação entre hidropisia e OF em fetos com trissomia 21 ($LR = 4,29$; $IC95\% = 1,9-8,0$, $p < 0,0001$). Em fetos com monossomia X, a presença de alterações ecocardiográficas esteve associada com menor risco de OF ($LR = 0,56$; $IC95\% = 0,27-0,85$, $p = 0,005$). Não foram identificados fatores preditores no grupo T13/18. **Conclusão:** A letalidade intrauterina de fetos com anomalias cromossômicas é elevada. A presença de hidropisia aumenta o risco de óbito fetal, em gestações com trissomia 21. Enquanto, em gestações com monossomia X, a ocorrência de alterações ecocardiográficas reduz esse risco.

Descritores: Aneuploidia; Óbito fetal; Síndrome de Down; Trissomia; Monossomia; Gravidez; Síndrome de Turner; Previsões; Diagnóstico pré-natal; Grupos de risco.

SUMMARY

Goulart VV. *Intrauterine death in pregnancies with trisomy 21, 18, 13 and X monosomy* [Dissertation]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Objectives: To describe the frequency, and associated factors, of intrauterine fetal death (IUD), in pregnancies with chromosomal abnormality. **Methods:** This was a retrospective (November 2004 to May 2012) performed at the department of obstetrics, Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School. Inclusion criteria were: singleton pregnancies with prenatal diagnosis of trisomy 21 (T21), 18, 13 (T13/18) and X monosomy (45X), performed up to 26 weeks gestation. **Results:** 92 women were included in the study with a mean maternal age of 32.7 ± 8.7 years. Fetal chromosomal abnormalities (T21 n=36, T13/T18 n=25, 45X n=31) were diagnosed at a mean gestational age of 18.3 ± 3.7 weeks, by chorionic villus sampling (n=22, 24%), amniocentesis (n=66, 72%) and cordocentesis (n=4, 4%). Major fetal structural abnormality was present in 45 (49%) cases; hydrops was diagnosed in 32 (35%) fetuses, and was more common in 45X group (n=24/31 (77%) *versus* T21: n=6/36 (17%) and T13/18: n=2/25 (8%), $p < 0.001$). Specialist fetal echocardiography was performed in 55 (60%) pregnancies and showed structural and/or functional abnormalities in 33 (60%) fetuses; ventricular septal defect was the most common finding (39%). T13/18 fetuses showed a higher incidence of cardiac abnormalities (60% *versus* 25% (T21) and 29% (45X), $p = 0.01$). IUD occurred in 55 (60%) pregnancies and was more common in 45X group (n=26/31 (84%) *versus* T21: n=13/36 (36%) and T13/18: n=16/25 (64%), $p < 0.01$). Stepwise logistic regression analysis demonstrated an association between hydrops and IUD in T21 pregnancies ($LR = 4.29$; 95%CI= 1.9-8.0, $p < 0.0001$). In 45X pregnancies, cardiac abnormalities were associated with a lower risk of IUD ($LR = 0.56$; 95%CI = 0.27-0.85, $p = 0.005$). No predictors of IUD were identified in T13/18 group. **Conclusion:** Intrauterine death rate is high in pregnancies with a fetal chromosomal abnormality. Presence of hydrops increases the risk of this complication in trisomy 21 fetuses. Whereas the presence of a cardiac abnormality is protective in X monosomy pregnancies.

Descriptors: Aneuploidy; Fetal death; Down Syndrome; Trisomy; Monosomy; Pregnancy; Turner Syndrome; Forecasting; Prenatal diagnosis; Risk groups.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas fetais é um importante tema da perinatologia moderna. A prevalência de cromossomopatias em abortos clinicamente reconhecidos é de cerca de 50%.¹ Os fetos aneuploides correspondem a 6% dos natimortos e a 11% das mortes neonatais.² As aneuploidias que são compatíveis com a vida, mas que trazem considerável morbidade, ocorrem em 0,65% dos nascidos vivos.^{1,3} As trissomias dos cromossomos 21 (T21), 18 (T18) e 13 (T13), e a monossomia do cromossomo X (45X) são as aneuploidias mais frequentes em recém-nascidos.⁴⁻⁶ Hoje, os programas de rastreamento e diagnóstico pré-natal destas anomalias são bastante difundidos.¹

O rastreamento pré-natal convencional é realizado a partir de parâmetros, como idade materna, e pesquisa de marcadores ultrassonográficos e bioquímicos. Para a gestante estratificada como de alto risco, é oferecida a avaliação do cariótipo fetal, por meio de procedimentos invasivos, como a biópsia de vilo corial e a amniocentese, os quais carregam um pequeno, mas conhecido, risco de perda fetal.⁷

A partir da demonstração da presença de ácidos nucleicos (DNA) fetais livres no plasma materno, em 1997, por Lo *et al.*, abriu-se um leque de possibilidades para o diagnóstico pré-natal não invasivo de diversas doenças fetais, inclusive das aneuploidias.⁸

A grande vantagem do uso de técnicas não invasivas é reduzir o número de procedimentos invasivos, e, conseqüentemente, de perdas de fetos normais.^{8,9} Recentemente, vários estudos têm validado uma tecnologia conhecida como sequenciamento genômico em massa, que quantifica milhões de fragmentos de DNA em amostras biológicas e consegue fornecer o resultado em dias, com acurácia elevada para detectar T13, T18 e T21 em idade gestacional precoce (menos de 10 semanas).^{4,10-12} Outros têm demonstrado uma taxa de detecção de mais de 98%, com uma taxa de falso

positivo de menos de 0,5%.¹³⁻²⁰ Assim, o teste pré-natal não invasivo (TPNI) parece ser o método de rastreamento mais efetivo em mulheres com alto risco. Pacientes com idade materna maior ou igual a 35 anos, achados ultrassonográficos indicando um risco aumentado para aneuploidia, história prévia de um filho acometido, rastreamento bioquímico positivo e translocação balanceada robertsoniana com aumento de risco para T13 ou T21 têm indicação de realizar o TPNI.²¹ O TPNI já está disponível em laboratórios privados no Brasil para rastreamento de aneuploidias autossômicas e sexuais.

Com a melhoria da acurácia tanto dos métodos de rastreamento quanto de diagnóstico pré-natal, observamos um aumento do número de casos de anomalias cromossômicas identificados antes do nascimento.²²⁻²⁴

Em muitos países, a interrupção da gestação de fetos aneuploides é permitida. Nesses, cerca de 60 a 90% dos pais optam por interromper a gestação após receberem o diagnóstico da anomalia.²⁵⁻²⁷ No Brasil, não há, na legislação vigente, permissão para a interrupção da gestação, nos casos de cromossomopatias, sendo tal prática tipificada em nosso Código Penal. Existem decisões judiciais favoráveis para interrupção em casos de anomalias incompatíveis com a vida.²⁸

Sabe-se, também, que muitos desses fetos morrem dentro do útero devido à letalidade espontânea, que é alta para as aneuploidias.²⁹ Na vivência da perda fetal, é elevada a proporção de mulheres que apresentam reações emocionais intensas, muitas vezes, com prejuízos sociais. Segundo Nomura *et al.*, na cidade de São Paulo, a ocorrência de depressão maior atinge 32,5% das mulheres com abortamento.³⁰

O risco de morte fetal para as cromossomopatias numéricas tem sido estimado utilizando-se comparações entre a prevalência nas mulheres que realizaram o cariótipo pré-natal com a prevalência ao nascimento na população que não teve acesso ao diagnóstico pré-natal.³¹ Poucos estudos descrevem a evolução natural de casos com cariótipo anormal, visto que, frequentemente, ocorre a interrupção destas gestações, nos países nos quais é permitida.^{24,28,32,33}

Assim, muitos pais vivenciam, no Brasil, a angústia de saber que o feto é portador de uma anomalia cromossômica, a qual, frequentemente, está associada a elevadas taxas de letalidade intrauterina ou neonatal, tendo como única alternativa esperar o curso natural.

Na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), desde 1995, o rastreamento pela medida da translucência nuchal (TN) é oferecido para todas as gestantes que iniciam o pré-natal no serviço ou que são encaminhadas para ultrassonografia do primeiro de trimestre. Como é centro de referência, o Setor de Medicina Fetal recebe também muitos casos com indicação para o diagnóstico pré-natal invasivo, encaminhados devido ao alto risco para anomalias cromossômicas, após rastreamento ultrassonográfico do primeiro e segundo trimestre em outros serviços. Depois do diagnóstico, esses fetos são acompanhados até o final da gestação.

Com o intuito de subsidiar o atendimento a estes casais, nos propomos a examinar a frequência do óbito fetal, em gestações complicadas por aneuploidia fetal, e investigar parâmetros preditivos desta complicação.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo, envolvendo gestações únicas com diagnóstico pré-natal de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X, tem por objetivos:

- descrever a frequência de óbito fetal espontâneo;
- investigar fatores preditivos deste desfecho.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Óbito fetal: definição e frequência

Óbito fetal é a morte do concepto antes de sua expulsão ou extração completa do organismo materno. A Organização Mundial de Saúde (OMS) aplica este termo para o óbito em qualquer período da gestação³⁴, mas muitos autores o utilizam apenas quando a morte conceptual ocorre após as 20 semanas de idade gestacional³⁵⁻³⁷, no HCFMUSP, adota-se este último conceito.³⁸

A incidência de OF é bastante variada na literatura médica, devido à diversidade de definições, bem como, à qualidade de informações referentes às mortes notificadas nos diferentes lugares (Figura 1). Nos países com melhor nível socioeconômico, as informações são mais bem apuradas, e, como as medidas de prevenção e o acesso aos cuidados pré-natais são melhores, nestes países, as taxas de OF são menores.³⁹

Figura 1 – Abrangência do registro civil de mortes de 2005 a 2011 segundo a Organização Mundial da Saúde⁴⁰

MacDorman e Kirmeyer³⁶ referem que cerca de um milhão de mortes fetais ocorrem nos Estados Unidos da América (EUA) todos os anos, independente da idade gestacional, incluindo quase 26.000 mortes com mais de 20 semanas. Neste estudo, baseado em dados do *National Vital Statistics System* dos EUA, os autores apontam uma incidência de OF, com mais de 20 semanas, de 6,22 ‰ nascimentos no ano de 2005.

No Reino Unido, segundo o oitavo relatório anual de mortalidade perinatal do *Confidential Enquire into Maternal and Child Health*, a taxa de mortalidade fetal é de 3,9‰ nascimentos, em 2007, e permanece praticamente inalterada desde 2000.³⁷

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil⁴¹, no banco de dados do departamento de informática do SUS (DATASUS), no ano de 2011, estão notificados 2.913.160 nascidos vivos e 31.613 óbitos fetais em todo o território nacional, o que perfaz uma taxa de mortalidade fetal de 10,7‰ nascimentos (Gráfico 1).

Duarte *et al.*⁴² relatam incidência de OIU de 32,7‰ nascimentos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, entre 1978 e 1982, em estudo que inclui 437 fetos mortos com mais de 20 semanas de gestação. Enquanto Schupp *et al.*⁴³ relatam incidência de OIU de 44,8‰ nascimentos no HCFMUSP, entre 1993 e 1998, em estudo retrospectivo realizado com 526 óbitos fetais em 11.733 nascimentos.

Gráfico 1 – Taxa de mortalidade fetal

Nota: Reino Unido³⁷; EUA³⁶, Brasil⁴¹, HCFMUSP-Ribeirão Preto⁴²; HCFMUSP-São Paulo⁴³.

3.2 Óbito em fetos aneuploides

Com a introdução da amniocentese para o diagnóstico do cariótipo fetal, é constatada a diferença de prevalência das anomalias cromossômicas, entre os estudos baseados no diagnóstico pré-natal e os estudos com nascidos vivos, sugerindo uma alta taxa de morte fetal espontânea nas gestações aneuploides.⁴⁴⁻⁴⁶

Assim, os estudos publicados a respeito das taxas de letalidade intrauterina para anomalias cromossômicas são realizados de duas formas. De forma direta, por meio do acompanhamento da evolução das gestações afetadas. Ou, de forma indireta, pela comparação entre a prevalência em diferentes idades gestacionais e o nascimento (Tabela 1).^{22,47,48}

Tabela 1 – Estudos referentes à letalidade intrauterina de fetos com anomalias cromossômicas

AUTOR	ANO	MÉTODO*	PERÍODO**	ÓBITO INTRAUTERINO, % (N)			
				T13	T18	T21	X0
Hook ⁴⁵	1983	direto	AMNIO	50 (4)	67 (21)	33 (52)	82 (11)
Hook <i>et al.</i> ⁴⁹	1989	direto	AMNIO	33 (3)	68 (15)	27 (37)	50 (4)
Hook <i>et al.</i> ⁵⁰	1995	direto	AMNIO	-	-	35 (168)	-
Halliday <i>et al.</i> ⁵¹	1995	indireto	BVC	-	-	31 (NR)	-
			AMNIO	-	-	18 (NR)	-
Macintosh <i>et al.</i> ⁵²	1995	indireto	BVC	-	-	54 (71)	-
Snijders <i>et al.</i> ⁵³	1995	indireto	BVC	83 (NR)	86 (NR)	47 (NR)	76 (NR)
			AMNIO	71 (NR)	74 (NR)	31 (NR)	52 (NR)
Gravholt <i>et al.</i> ⁵⁴	1996	direto	BVC	-	-	-	40 (5)
			AMNIO	-	-	-	25 (8)
Bray e Wright ⁴⁷	1998	indireto	BVC	-	-	39 (NR)	-
			AMNIO	-	-	12 (NR)	-
Snijders <i>et al.</i> ⁵⁵	1999	indireto	BVC	-	-	30 (NR)	-
			AMNIO	-	-	21 (NR)	-
Morris <i>et al.</i> ⁵⁶	1999	indireto	BVC	-	-	31 (NR)	-
			AMNIO	-	-	24 (NR)	-
Howard Cuckle ⁵⁷	1999	indireto	BVC	-	-	45-46 (NR)	-
			AMNIO	-	-	22-24 (NR)	-
Surerus <i>et al.</i> ⁵⁸	2003	direto	BVC	-	-	-	75 (8)
Won <i>et al.</i> ³³	2005	direto	AMNIO	-	32 (106)	10 (392)	-
Alberman <i>et al.</i> ⁵⁹	2012	direto	AMNIO	21 (NR)	36 (NR)	7 (NR)	-
Yamanaka <i>et al.</i> ²⁴	2006	direto	AMNIO	-	45 (58)	-	-
Morris <i>et al.</i> ²²	2008	direto		47 (19)	70 (80)	-	-
Crider <i>et al.</i> ⁶⁰	2008	direto		50 (20)	63 (57)	-	-
Irving <i>et al.</i> ²⁹	2011	direto		29 (7)	100 (32)	-	-
Lakovschek <i>et al.</i> ⁶¹	2011	direto		67 (3)	87 (15)	-	-
Burke <i>et al.</i> ⁶²	2013	direto		-	61 (23)	-	-
Iyer <i>et al.</i> ⁶³	2012	direto	AMNIO/BVC	-	-	-	40 (20)

AMNIO: amniocentese, BVC: biópsia de vilos coriais, N: número de casos com a anomalia, NR: não relatado

*método utilizado: acompanhamento direto de gestações ou indireto pela comparação de prevalências

**período de início do acompanhamento (após biópsia de vilos coriais ou amniocentese até o termo)

Muitos destes estudos são baseados em dados de mulheres com mais de 35 anos submetidas à BVC ou AMNIO no período de 1970 a 1990, e, posteriormente, em dados de mulheres com indicação de pesquisa do cariótipo fetal após serem caracterizadas como de alto risco pelo rastreamento bioquímico e/ou ultrassonográfico.

A maioria dos programas de rastreamento é desenvolvida para detectar os fetos com T21, já que esta é a cromossomopatia mais frequente em nascidos vivos, e importante causa de déficit mental e incapacidade. Assim, grande parte dos dados referentes às demais aneuploidias é oriunda da pesquisa do cariótipo fetal após o rastreamento bioquímico e/ou ultrassonográfico para T21.

Em 1978, Ernest Hook⁴⁴ compara a prevalência de T21 dos estudos realizados em nascidos vivos e em fetos diagnosticados após AMNIO, e encontra uma diferença de 30%. No mesmo ano, o mesmo autor⁴⁴ publica pequena casuística incluindo gestações com diagnóstico de anomalias cromossômicas após AMNIO, cujos pais optaram por prosseguir a gestação, com o objetivo de avaliar a evolução natural nestes casos. Neste estudo, os autores relatam taxa de letalidade de 21% para T21 e de 67% para T18.

Posteriormente, em 1983, Hook *et al.*⁴⁵, usando dados dos principais laboratórios de diagnóstico citogenético pré-natal da América do Norte, publicam casuística mais ampla com o objetivo de obter estimativas mais precisas da letalidade intrauterina para as anomalias cromossômicas. Em adição, neste estudo, os autores comparam a idade materna média entre os nascidos vivos e as mortes fetais. As taxas de letalidade intrauterina para T21, T18, T13 e 45X, neste estudo, são, respectivamente, de 33% (17 de 52), 67% (14 de 21), 50% (2 de 4) e 82% (9 de 11). Os autores avaliam, também, os casos em conjunto, combinando as amostras dos estudos de 1978 e 1983, e, assim, encontram estimativas de letalidade intrauterina após a AMNIO de: 31% para T21, 68% para T18, 43% para T13 e 75% para 45X. Os autores referem não haver diferença significativa na idade materna média entre os casos em que os fetos com diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas sobrevivem daqueles que morrem dentro do útero.

Hook *et al.*⁴⁹, em 1989, considerando a escassez na literatura médica daquela época, publicam nova casuística com o objetivo de fornecer estimativas mais precisas da letalidade dos fetos aneuploides após a AMNIO, usando dados dos mesmos laboratórios de diagnóstico citogenético do estudo de 1983, mas incluindo somente casos novos. Neste estudo, os autores relatam taxas de OF para T21, T18, T13 e 45X; respectivamente, de 27% (10 de 37), 68% (10 de 15), 33% (1 de 3) e 50% (2 de 4). Os autores combinam dados dos estudos anteriores, de 1978⁴⁴ e de 1983⁴⁵, com os deste estudo de 1989⁴⁹, e encontram letalidade intrauterina para T21, T18, T13 e 45X, respectivamente, de: 29% (32 de 110), 68% (27 de 40), 40% (4 de 10) e 69% (11 de 16). Em nenhum dos estudos acima citados, a idade gestacional do diagnóstico é informada.

Snijders *et al.*, em 1995⁵³, publicam estudo que tem como objetivo estimar o risco de T21 segundo a idade gestacional. Nesse, os dados originam-se de três fontes: a incidência de T21 em nascidos vivos segundo a idade materna é calculada a partir de dados de dois outros estudos com um total de 68.159 nascimentos⁶⁴, os dados de dois estudos multicêntricos após AMNIO entre 16 e 20 semanas de IG, envolvendo 108.569 gestações de mulheres com 35 anos ou mais^{65,66}, e os dados de 15.793 pacientes submetidas ao exame do cariótipo fetal, entre 9 e 14 semanas, tendo como única indicação a idade materna maior ou igual a 35 anos.³¹ Os autores relatam, após comparação de prevalência em diferentes idades gestacionais e ao nascimento, taxas de letalidade entre 10 semanas e o nascimento, e entre 16 semanas e o nascimento, respectivamente, de: 47% e 31% para T21, 86% e 74% para T18, 83 % e 71% para T13 e 76% e 52% para 45X.³¹

Em 2005, Won *et al.*³³ publicam estudo observacional em que 498 mulheres submetidas à AMNIO, indicada pelo rastreamento bioquímico positivo, recebem o diagnóstico de anomalia cromossômica e optam por prosseguir a gestação, com o objetivo de investigar se há uma idade gestacional específica em que ocorre o OF. Os autores não especificam em que idade gestacional ocorre o diagnóstico da anomalia cromossômica. Nesta casuística, há 392 casos de T21 e 106 casos de T18. A letalidade

intrauterina foi de 10% (40 de 392) para T21 e de 32% (34 de 106) para T18. Os autores não relatam a idade gestacional do diagnóstico, apenas a idade gestacional média em que ocorre o OF, após a AMNIO, que é de $28,9 \pm 1,3$ semanas para T21 e $32, \pm 1,2$ semanas para T18, e constataam que não há uma idade gestacional específica para o OF. Para os casos de T21, os autores relatam que há uma maior letalidade antes da viabilidade, com menos de 24 semanas de IG, $p=0,05$.

Em 2012, Alberman *et al.*⁵⁹ publicam estudo baseado em dados do Registro Citogenético Nacional para Síndrome de Down da Inglaterra e País de Gales de 2004 a 2009, incluindo 985 casos de T13, 2.512 casos de T18 e 10.255 casos de T21. Após a exclusão de desfechos perinatais desconhecidos, OF com menos de 20 semanas e interrupções eletivas (76% para T13, 70% para T18 e 48% para T21), a letalidade intrauterina espontânea, com mais de 20 semanas, relatada neste estudo é de 7% para T21, 36% para T18 e 21% para T13. Os autores não relatam a idade gestacional do diagnóstico da anomalia cromossômica.

3.2.1 Óbito em fetos com trissomia do 21

Em 1995, Hook *et al.*⁵⁰ publicam casuística com 168 casos de fetos com diagnóstico pré-natal de T21, com idade gestacional do diagnóstico de 12 a 38 semanas, em que os pais optam por prosseguir a gestação. Neste estudo, os autores relatam taxa de letalidade intrauterina de 35%. Os autores referem que a taxa de letalidade tem relação com a idade gestacional do diagnóstico, variando de 50% no grupo diagnosticado entre 15 e 17 semanas, até 20% no grupo diagnosticado com mais de 27 semanas.

Halliday *et al.*⁵¹, em 1995, encontram, ao comparar a prevalência de T21 em 10.545 mulheres submetidas a BVC ou AMNIO para avaliação do cariótipo fetal, pela indicação de idade materna maior ou igual a 36 anos, com a prevalência em 13.139 mulheres da mesma idade que não se

submeteram ao exame; taxas de letalidade intrauterina para os fetos com cariótipo de T21 de 17% entre o momento de realização da BVC e da AMNIO, de 18% entre a AMNIO e o nascimento, e 31% entre a BVC e o nascimento.

Macintosh *et al.*⁵², em 1995, publicam estudo com 5.927 gestações únicas submetidas à BVC, entre 8 e 12 semanas, com diagnóstico pré-natal de T21 em 71 casos, com dados obtidos do Registro Citogenético Dinamarquês de 1984 a 1992. Neste estudo, são combinados os dados com aqueles obtidos de outros 4 estudos anteriormente publicados (Hook *et al.*, 1988⁶⁷; Leschot *et al.*, 1989⁶⁸; Kratzer *et al.*, 1992⁶⁹; Snijders *et al.*, 1994³¹), totalizando 16.851 gestações, com 231 casos de T21, diagnosticados entre 8 e 14 semanas de gestação. Para estimar a letalidade intrauterina, os autores comparam a prevalência no primeiro trimestre (após BVC) com a prevalência, estimada em estudos prévios, no segundo trimestre (após a AMNIO)⁶⁶ e no termo.⁷⁰ Assim, encontram taxa de letalidade de 32% entre a BVC e o período da AMNIO, e de 54% entre a BVC e o termo. Todos os casos, neste estudo, são de mulheres com idade maior ou igual a 35 anos.

Bray e Wright⁴⁷, em 1998, realizam metanálise de 12 estudos concernentes à prevalência de T21 no momento da BVC, AMNIO e nascimento, com o objetivo de estimar a taxa OF espontâneo em fetos com T21. Os dados de vários estudos são combinados de forma a providenciar informações sobre 258.206 gestações de mulheres com mais de 35 anos. Os autores aplicam a regressão logística para estimar novas taxas de letalidade entre a BVC e o nascimento (39%; IC90%: 32 a 45%), e entre a AMNIO e o nascimento (12%; IC90%: 5 a 18%). Os dados incluídos nesta metanálise são os descritos da Tabela 2.

Tabela 2 – Estudos incluídos na metanálise de Bray and Wright⁴⁷ para cálculo da taxa de letalidade intrauterina em fetos com T21, publicada em 1998

Autor	Grupo	Ano publicação	Trissomia do cromossomo 21, n	Total de gestações, n	Prevalência, o/oo
Jacobs <i>et al.</i> ⁷¹ e Hamerton <i>et al.</i> ⁷²	nascidos vivos	1974, 1975	13	1880	6,9
Hook and Lindsjo ⁷³	nascidos vivos	1978	165	24708	6,7
Lindsten <i>et al.</i> ⁷⁴	nascidos vivos	1981	299	43064	6,9
Koulischer <i>et al.</i> ⁷⁵	nascidos vivos	1991	225,7*	33272	6,8
Halliday <i>et al.</i> ⁵¹	nascidos vivos	1995	71	12920	5,5
Hook <i>et al.</i> ⁶⁷	biópsia de vilo corial	1988	48	3848	12,5
Leschot <i>et al.</i> ⁶⁸	biópsia de vilo corial	1989	18	1051	17,1
Kratzer <i>et al.</i> ⁶⁹	biópsia de vilo corial	1992	86	6147	14,0
Snijders <i>et al.</i> ⁷⁶	biópsia de vilo corial	1994	79	5814	13,6
Halliday <i>et al.</i> ⁵¹	biópsia de vilo corial	1995	39	3041	12,8
Macintosh <i>et al.</i> ^{52,66}	biópsia de vilo corial	1995	71	5927	12,0
Ferguson-Smith e Yates ⁵⁴	amniocentese	1984	613	52955	11,6
Hook <i>et al.</i> ⁶⁵	amniocentese	1984	473	56075	8,4
Halliday <i>et al.</i> ⁵¹	amniocentese	1995	73	7504	9,7
Todos		1974 a 1995	2273,7*	258206	8,8

N: número de casos

*Casa decimal devido ao ajuste feito pela taxa de interrupção seletiva.

Em 1999, Snijders *et al.*⁵⁵, publicam casuística com 57.614 amniocenteses, incluindo 538 casos com cariótipo de T21, sendo que, neste estudo, fazem a correção do aumento da idade gestacional do diagnóstico até o nascimento, encontrando taxas de letalidade de: 30% entre 12 e 40 semanas e 21% entre 16 e 40 semanas.^{55,77}

No mesmo ano, Morris *et al.*⁵⁶, publicam estudo com 2.476 gestações com diagnóstico pré-natal de T21, usando o Registro Citogenético Nacional para Síndrome de Down da Inglaterra e País de Gales. Dessas, 2.035 têm o diagnóstico após AMNIO, entre 16 e 18 semanas de gestação, e 441 têm o diagnóstico após BVC, entre 11 e 13 semanas. Neste estudo, as taxas de letalidade espontânea são de 31% entre a BVC e o termo, e 24% entre a AMNIO e o termo. Taxas semelhantes ao estudo de Snijders *et al.*⁵⁵, acima citado. No mesmo estudo, Morris *et al.* comparam suas estimativas com a de

quatro outros trabalhos: Cuckle *et al.* (1987)⁷⁰; Macintosh *et al.* (1995)⁵²; Halliday *et al.* (1995)⁵¹ e Hook *et al.* (1995)⁵⁰. As estimativas combinadas destes estudos são de 43% entre a BVC e o termo, e 23% entre a AMNIO e o termo (Tabela 3).⁵⁶

Tabela 3 - Comparação das taxas de óbito fetal, em gestações com diagnóstico pré-natal de T21, em cinco diferentes estudos e estimativa combinada destes estudos segundo Morris *et al.*, 1999.

AUTOR, ANO	MÉTODO	FONTE DOS DADOS	ÓBITO FETAL			
			Biópsia de vilo até o nascimento		Amniocentese até o nascimento	
			n	Óbito fetal, % (IC 95%)	n	Óbito fetal, % (IC 95%)
Cuckle <i>et al.</i> (1987)	Comparação de prevalência	Prevalência de T21 da AMNIO ao nascimento	-	-	610	23 (17-29)
Macintosh <i>et al.</i> (1995)	Comparação de prevalência	Prevalência de T21 da BVC ao nascimento	302	48 (41-53)	610	24 (21-39)
Halliday <i>et al.</i> (1995)	Comparação de prevalência	Prevalência de T21 da BVC ao nascimento	39	31 (0-55)	73	18 (0-42)
Hook <i>et al.</i> (1995)	Acompanhamento de gestações	T21 com diagnóstico pré-natal que não foram interrompidas	8	75 (35-97)	168	50 (36-62)
Morris <i>et al.</i> (1999)	Acompanhamento de gestações	T21 com diagnóstico pré-natal	441	31 (13-64)	2035	24 (17-34)
Estimativa combinada	-	-	790	43 (31-54)	3496	23 (19-28)

AMNIO: amniocentese; BVC: biópsia de vilo corial; IC: intervalo de confiança; Dx: diagnóstico n: número de gestações afetadas incluídas no estudo; T21: trissomia do cromossomo 21.

Ainda no mesmo ano, Howard Cuckle⁵⁷ publica metanálise em que avalia quatro estudos anteriores: Cuckle *et al.* (1987)⁷⁰; Hook *et al.* (1994); Hook *et al.* (1996) e Bray and Wright (1998).⁴⁷ Para estimar a taxa de OF, o autor utiliza dezenove diferentes curvas de prevalência de T21 ao nascimento. A taxa de OF varia de acordo com a curva aplicada, mas há dois intervalos principais, os quais são: da BVC ao nascimento de 36 a 40% e 45 a 46%, e da AMNIO ao nascimento, de 10 a 15% e de 22 a 24%.

Segundo o autor, a melhor estimativa de perda para trissomia do 21 foi considerada como a entre 45-46% após BVC e 22-24% após AMNIO.⁵⁷

Leporrier *et al.*⁷⁹, em 2003, publicam estudo com 116 casos diagnosticados após o rastreamento pré-natal bioquímico ou ultrassonográfico, no período de 1987 a 1998. A taxa de letalidade intrauterina é calculada pela comparação da taxa de detecção de T21, após o rastreamento pré-natal, durante três períodos sucessivos de três anos, de 1990 a 1998, com o número de casos de T21 entre os nascidos vivos nos mesmos períodos; e o número de casos esperados de T21 nos mesmos períodos, caso não tivesse ocorrido o rastreamento. Os autores relatam que o rastreamento pré-natal resulta em um decréscimo de 42% na prevalência de T21 no termo da gestação. Concluem, também, que, em cerca de 50% dos 53 fetos com diagnóstico pré-natal de T21 no último período de 3 anos (1996 a 1998), ocorrem o OF espontâneo, se a evolução natural é permitida. Ao compararem o aumento da taxa de detecção pré-natal ao longo dos anos e a manutenção do número de nascidos vivos com T21, concluem que os fetos com diagnóstico pré-natal são mais propensos ao óbito que aqueles não detectados pelo rastreamento.

3.2.2 Óbito em fetos com trissomias dos cromossomos 13 e 18

Em 2006, Yamanaka *et al.*²⁴ acompanham 58 fetos com diagnóstico pré-natal de T18, com idade gestacional do diagnóstico entre 13 e 36 semanas (média de 28,1 semanas), em que 44,8% (26 de 58) evoluem para OF.

Morris *et al.*²², em 2008, publicam casuística com 175 casos de T13 e 475 casos de T18. Dos casos com T13, 11% (19 de 175) optam por prosseguir a gestação. Dos 19 fetos acompanhados, em 47% (9 de 19) ocorre o OF. Dos com T18, 17% (80 de 475) prosseguem com a gestação. Dos 80 fetos acompanhados, em 70% (56 de 80) ocorre o OF. A letalidade

intrauterina dos fetos do sexo masculino com T18 é maior 79% (IC95%: 65-90%) do que a dos de sexo feminino, 67% (IC95%: 52-81%).

Crider *et al.*, em 2008, publicam estudo referente às características populacionais, diagnóstico pré-natal e prevalência de T13 e T18 na região metropolitana de Atlanta de 1994 a 2003. Neste, são incluídos 140 casos com diagnóstico pré-natal de T18 dos quais 57 optam por prosseguir a gestação e, desses, 63% (36 de 57) evoluem para OF. São incluídos, neste estudo, 51 casos com diagnóstico pré-natal de T13, dos quais 20 prosseguem a gestação, com morte intrauterina em 50% (10 de 20).⁶⁰

Irving *et al.*²⁹, em 2011, descrevem 85 gestações com diagnóstico pré-natal de T13, em 7 casos em que os pais optam por permitir a evolução natural, 29% (2 de 7) evoluem para OF. Neste mesmo estudo, são descritas 234 gestações com diagnóstico pré-natal de T18. Dessas, em 32 gestações, os pais optam por prosseguir e ocorre o OF em todas.

Em 2011, Lakovschek *et al.*⁶¹ descrevem 15 casos de T18 e 3 casos de T13 com diagnóstico pré-natal e evolução natural. Dos 15 casos de T18, 13 evoluem para OF. Dos 3 casos de T13, em 2 ocorrem o OF.⁶¹

Burke *et al.*, em 2013, publicam estudo referente à história natural de 23 gestações com diagnóstico pré-natal de T18. Neste estudo, ocorre a morte intrauterina de 61% (14 de 23) dos fetos. Os fetos com diagnóstico com menos de 20 semanas têm uma letalidade de 88%, já a letalidade dos fetos diagnosticados com mais de 20 semanas é de 47%, mas essa diferença não é estatisticamente significativa ($p = 0,06$). Neste estudo, a explicação para a maior letalidade dos casos com idade gestacional mais precoce é a presença de hidropisia, anomalias estruturais mais graves e malformações cardíacas.⁶²

3.2.3 Óbito em fetos com monossomia do cromossomo X

Em 1996, Gravholt *et al.*⁵⁴ publicam estudo a partir do banco de dados do Centro de Registro Citogenético Dinamarquês, abrangendo o período de 1970 a 1993, com 100 casos com diagnóstico pré-natal de 45X. Dos 29 casos diagnosticados por BVC, apenas 5 optam por prosseguir com a gestação, sendo a letalidade intrauterina, neste grupo, de 40% (2 de 5). Dentre os 71 casos com diagnóstico pré-natal por AMNIO, 29 optam por prosseguir a gestação e a letalidade intrauterina para esses é de 8%, se considerados apenas os casos sem mosaico, é de 25%. Segundo os autores, probabilidade de um feto mosaico para síndrome de Turner sobreviver até o termo é significativamente maior ($p < 0,0001$).⁵⁴

Em 2003, Forrester e Merz⁸⁰ publicam estudo referente ao resultado gestacional e diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas sexuais no Hawaii de 1986 a 1999. Neste estudo, são incluídos 74 casos com diagnóstico de 45X, dentre esses, 39% (29 de 74) evoluem para OF com menos de 20 semanas de IG e 19% (14 de 74) evoluem para OF com mais de 20 semanas de IG.

Surerus *et al.*⁵⁸, em 2003, relatam o desfecho de 53 gestações com diagnóstico pré-natal de 45X, sendo que, dessas, 4 são mosaicos. A idade gestacional do diagnóstico é inferior a 14 semanas e todos os fetos são submetidos à ecocardiografia precoce, sendo que 62% (33 de 53) têm alguma alteração ecocardiográfica. Após o diagnóstico, 85% (45 de 53) dos pais optam por interromper a gestação. Dos 8 que prosseguem, ocorre o OF em 75% (6 de 8). Os dois que nascem vivos são mosaicos.

No ano de 2012, Iyer *et al.* publicam estudo retrospectivo a partir do banco de dados do Registro Nacional de Anomalias Congênitas do País de Gales, que inclui o seguimento de 66 gestações com diagnóstico pré-natal 45X, no período de 1998 a 2007, 28 dos quais por BVC e 38 por AMNIO. Desses, 20 optam por prosseguir a gestação e 40% (8 de 20) evoluem para OF. Neste estudo, eles encontram uma maior proporção de cariótipos não mosaicos, hidropisia, malformações cardíacas *major* e TN aumentada nos

casos que evoluem para OF do que entre os nascidos vivos, sugerindo esses achados como preditores do óbito. A taxa de OF, após a viabilidade (24 semanas), neste estudo, é de 17%.⁶³

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Este foi um estudo retrospectivo envolvendo gestações únicas com diagnóstico pré-natal de T21, T18, T13 e 45X, acompanhadas no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no período de 2004 a 2012.

4.1 Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (Anexo A).

Por se tratar de estudo retrospectivo e não envolver riscos físicos ou psicológicos às pacientes, o termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado.

O nome e informações referentes às pacientes foram mantidos em sigilo, tendo tido acesso a estes dados apenas as pessoas diretamente envolvidas em sua análise.

4.2 Casuística

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão:

- gestações únicas;
- diagnóstico pré-natal de T21, T18, T13 e 45X no HCFMUSP, no período entre 01/11/2004 e 31/05/2012;
- idade gestacional do diagnóstico inferior a 26 semanas completas;
- gestantes que não optaram pela interrupção judicial;
- desfecho perinatal conhecido.

4.2.2 Identificação dos casos e coleta de dados

Os casos foram identificados por consulta nos livros de registro de procedimentos invasivos para diagnóstico do cariótipo fetal do Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Todos os resultados anormais dos cariótipos foram confirmados por meio de consulta eletrônica do Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia (SILOG) que é utilizado no setor de Medicina Fetal para descrição de laudos dos exames ultrassonográficos, procedimentos invasivos, resultados de exames fetais e da gestação.

Para cada caso identificado, foram coletados dados epidemiológicos maternos, gestacionais e perinatais a partir da consulta eletrônica no SILOG e prontuários hospitalares. Pacientes cujo desfecho final ocorreu em outros hospitais foram contatadas por telefone para obtenção das informações pertinentes.

4.2.3 Armazenamento dos dados

Os dados coletados foram registrados em ficha de coleta de dados (Anexo B) e, posteriormente, transferidos para planilha eletrônica (*Microsoft Excel*[®]).

4.3 Variáveis do estudo

4.3.1 Dados epidemiológicos maternos e clínicos gestacionais

Para cada gestante, foram colhidos os dados assim identificados:

- a) idade materna, expressa em anos;

- b) histórico obstétrico: número de gestações prévias, número de partos prévios (sendo chamada múltipara aquela que já teve dois ou mais partos) e número de abortamentos prévios;
- c) idade gestacional (IG), calculada no momento da pesquisa do cariótipo fetal, expressa em semanas. Na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, a IG é calculada a partir da data da última menstruação (DUM), se concordante com a ultrassonografia realizada no primeiro trimestre da gestação. Na discordância da DUM, a IG é calculada pela primeira ultrassonografia, quando esta é realizada no primeiro trimestre (comprimento craniocaudal), ou por duas ultrassonografias efetuadas entre 12 e 20 semanas;⁸¹
- d) indicação da pesquisa do cariótipo fetal que foi registrada e categorizada, conforme a conceituação utilizada na Clínica Obstétrica do HCFMUSP:⁸²
 - d1) translucência nuchal aumentada: medida da TN realizada segundo a padronização preconizada pela *Fetal Medicine Foundation* (FMF), acima do percentil 95 para a IG;⁸³
 - d2) outros marcadores: constituído por alterações inespecíficas, algumas vezes transitórias e, geralmente, insignificantes em relação às repercussões fetais, que estão associadas a um maior risco para anomalias cromossômicas, tais como ventriculomegalia leve, cisto de plexo coroide, face plana, hipoplasia ou não visualização do osso nasal, edema nuchal, foco cardíaco hiperecogênico (*golf ball*), pieloectasia, intestino hiperecogênico, úmero curto, clinodactilia ou hipoplasia da falange média do quinto dígito, afastamento do hálux;⁸⁴⁻⁸⁸
 - d3) malformação *major*: na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, são consideradas malformações maiores ou anomalias estruturais aquelas que necessitam de correção cirúrgica pós-natal ou que deixam sequelas graves, incluindo-se, entre elas, a holoprosencefalia, hidrocefalias, higroma

- cístico, cardiopatias, atresia esofágica, atresia duodenal, onfalocele, malformações renais, entre outras;⁸²
- d4) hidropisia fetal definida como a presença de dois ou mais dos seguintes achados: edema de pele, derrame pleural, ou pericárdico e ascite.⁷⁶
- e) tipo de procedimento invasivo realizado: biópsia de vilo corial (BVC), amniocentese (AMNIO) ou cordocentese (CORDO);
- f) cariótipo fetal: resultado que constava no livro de procedimentos invasivos do Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP e que foi confirmado no SILOG, agrupados em T21 (47, XX +21; 47, XY +21); T13/18 (47, XX +13; 47, XY +13 e 47, XX +18; 47, XY +18) e 45X (45, X);
- g) achados ultrassonográficos: foram tabulados todos aqueles descritos nos exames realizados durante o acompanhamento no serviço. A seguir, esses foram ordenados da seguinte forma:
- g1) malformações *major*: foram registradas as malformações *major* presentes no exame ultrassonográfico realizado no serviço no momento do procedimento invasivo para coleta do cariótipo fetal, que foram agrupadas como 0 (nenhuma malformação *major*), 1 (malformação *major* isolada), 2 (duas malformações *major*) e 3 (3 ou mais malformações *major*);
- g2) alterações ecocardiográficas: malformações estruturais e alterações funcionais identificadas na ecocardiografia realizada no serviço. No HCFMUSP, a ecocardiografia fetal especializada (nível II) é indicada para todos os casos com diagnóstico de anomalia cromossômica;
- g3) hidropisia fetal: presença ou ausência no momento da coleta do cariótipo fetal;
- g4) outros achados: translucência nuchal aumentada e outros marcadores ultrassonográficos.

4.3.2 Dados perinatais

O desfecho gestacional foi registrado como OF espontâneo ou nascido vivo.

No presente estudo, o OF foi definido como a morte do produto conceptual antes do nascimento, independente da idade gestacional.

4.4 Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa estatístico Minitab 16 (versão 16.2.4, Estados Unidos).

Os resultados foram descritos segundo a média, desvio-padrão, e frequências absolutas e relativas. As comparações entre os grupos foram realizados pelos testes de Kruskal-Wallis e qui-quadrado, ou exato de Fisher, quando apropriado.

A análise de regressão logística multivariada *stepwise* foi utilizada para investigar os fatores preditores significantes do OF e incluiu: idade materna, paridade, multiparidade (dois ou mais partos prévios), ocorrência prévia de abortamentos, idade gestacional do diagnóstico, grupo por cariótipo, presença de malformação *major*, presença de alteração ecocardiográfica, sexo fetal e presença de hidropisia fetal. O nível de significância estatístico foi definido como 0,05. Para as variáveis significantes na análise multivariada, foram calculados o *likelihood ratio* e o intervalo de confiança de 95%.

Foi realizada a regressão *stepwise* para cada grupo de cariótipo. Para o grupo de 45X, não foi incluído o sexo fetal na análise.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

No período de novembro de 2004 a maio de 2012, foram identificadas 181 gestações únicas com diagnóstico pré-natal de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do cromossomo X, atendidas no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Destas, o desfecho perinatal era desconhecido em 54 (29,8%) casos, e, em 30 (16,6%) gestações, o diagnóstico foi realizado após 26 semanas de idade gestacional. Das 97 (53,6%) gestantes que realizaram a pesquisa do cariótipo fetal com idade gestacional inferior a 26 semanas completas, cinco casos foram interrompidos após autorização judicial. Assim, a casuística final do presente estudo incluiu 92 gestações (T21 n=36, T18 n=15, T13 n=10; 45X n=31; Figura 2), cujas características epidemiológicas maternas, clínicas gestacionais e perinatais estão resumidas na Tabela 4.

Figura 2 – Seleção de pacientes para inclusão no estudo

T21: trissomia do cromossomo 21, T13/18: trissomia dos cromossomos 13 ou 18, 45X: monossomia do cromossomo X.

Tabela 4 - Características epidemiológicas maternas, clínicas gestacionais e perinatais de 92 gestações com diagnóstico pré-natal de trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13 e monossomia do X no HCFMUSP de maio de 2004 a novembro de 2012

	todos	T21	T13/18	45X	P*
N	92	36	25	31	
Idade materna em anos, média $\pm$ DP	32,7 $\pm$ 8,7	37,8 $\pm$ 5,4	33,4 $\pm$ 8,9	26,2 $\pm$ 7,5	<0,001 45X<T21; 45X<T13/18
Primigesta, n (%)	43 (47)	12 (33)	12 (48)	19 (61)	0,07
Múltipara, n (%)	27 (29)	11 (31)	10 (40)	6 (19)	0,24
abortamento prévio, n (%)	3 (3)	1 (3)	1 (4)	1 (3)	0,97
Idade gestacional em semanas, média $\pm$ DP	18,3 $\pm$ 3,7	17,9 $\pm$ 4	19,7 $\pm$ 3,5	17,6 $\pm$ 3,2	0,08
Procedimento, n (%)					
Biópsia de vilos corial	22 (24)	11 (31)	6 (24)	5 (16)	0,28
Amniocentese	66 (72)	25 (70)	18 (72)	23 (74)	
Cordocentese	4 (4)	-	1 (4)	3 (10)	
Malformação <i>major</i> n (%)					
nenhuma	47 (51)	24 (67)	9 (36)	14 (45)	0,045** T21<T18
1	31 (34)	12 (33)	3 (12)	16 (52)	
2	6 (6)	-	5 (20)	1 (3)	
≥ 3	8 (9)	-	8 (32)	-	
Alteração ecocardiográfica, n(%)	33 (36)	9 (25)	15 (60)	9 (29)	0,01 T13/18>T21; T13/18>45X
Hidropisia, n (%)	32 (35)	6 (17)	2 (8)	24 (77)	<0,001 45X>T21; 45X>t13/18
Feto masculino, n (%)	25 (27)	20 (56)	5 (20)	-	<0,001 45X<T21; 45X<T13/18
Óbito intrauterino, n (%)	55 (60)	13 (36)	16 (64)	26 (84)	<0,01 45X>T21 ; 45X>T13/18

*Testes de Kruskal Wallis ou Qui-quadrado. DP: desvio-padrão, N: número de casos, P: nível de significância estatístico.

**Comparação entre frequências de, pelo menos, uma malformação *major*.

5.1.1 Idade materna

A idade materna variou de 14 a 46 anos, com média de 32,7 $\pm$ 8,7 anos. Das pacientes incluídas, 48% (44 de 92) tinham mais de 35 anos, sendo que 29% (27 de 92) tinham mais que 40 anos (Gráfico 2).

5.1.2 Histórico obstétrico

Na população estudada, 43 (47%) mulheres eram primigestas. A média da paridade foi de $1,2 \pm 1,6$ partos (intervalo: 0 a 7) e 29% (27 de 92) eram multíparas (dois ou mais partos anteriores). Três (3%) mulheres referiram antecedente de abortamento.

5.1.3 Idade gestacional do diagnóstico

A idade gestacional no momento da realização do procedimento diagnóstico variou de 11,9 a 26,9 semanas, com média de $18,3 \pm 3,7$ semanas (Gráfico 4). Vinte e sete (29,3%) investigações foram realizadas em idade gestacional menor ou igual a 16 semanas, e, em 38 (41,3%) casos, a punção foi realizada abaixo de 20 semanas (Gráfico 4). Não houve diferença significativa quanto à idade gestacional entre os grupos de acordo com o cariótipo fetal.

Gráfico 4 – Histograma da distribuição da idade gestacional, no momento da realização da pesquisa do cariótipo fetal, em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012

5.1.4 Procedimento invasivo

Das gestações incluídas neste estudo, 24% (22 de 92) foram submetidas à biópsia de vilo corial, 72% (66 de 92) à amniocentese, e 4% (4 de 92) à cordocentese. Os subgrupos T21, T13/18 e 45X não diferiram entre si quanto à distribuição dos tipos de procedimentos invasivos.

5.1.5 Indicação do procedimento invasivo

As principais indicações para a pesquisa do cariótipo fetal foram: a presença de malformação *major* em 49% (45 de 92) dos casos, a presença de marcadores ultrassonográficos em 38% (35 de 92) dos casos e a presença da hidropisia fetal em 35% (32 de 92) dos casos. Oito casos tinham malformação *major* associada a outros marcadores e 13 casos tinham malformação *major* associada à hidropisia fetal como indicação da pesquisa do cariótipo fetal. Os achados que levaram à indicação do procedimento diagnóstico invasivo estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Indicação da pesquisa de cariótipo fetal em 92 gestações com trissomias dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X no HCFMUSP de 2004 a 2012

	todos	Trissomia do 21	Trissomias do 13 e 18	Monossomia do X
n	92	36	25	31
Malformações <i>major</i> , n (%)	45 (49)	12 (33)	16 (64)	17 (55)
Marcadores ultrassonográficos, n (%)	35 (38)	25 (70)	9 (36)	1 (3)
translucência nucal, n (%)	23 (25)	16 (44)	6 (24)	1 (3)
outros marcadores, n (%)*	12 (13)	9 (25)	3 (12)	
Hidropisia fetal, n (%)**	32 (35)	6 (17)	2 (8)	24 (77)
Idade materna avançada, n (%)	1 (1)	1 (3)	-	-

n = número de casos

*outros marcadores: cisto de plexo coroide, edema de nuca, ausência ou hipoplasia do osso nasal, *golf ball*, pieloectasia bilateral, hipoplasia da falange média do quinto dedo. Oito casos tinham como indicação a presença de malformação *major* associada a marcadores ultrassonográficos, 6 destes com cariótipo de trissomia do 21 e 2 com trissomia do 13/18.

** 13 casos tinham hidropisia associada a presença de malformação *major*, 11 com cariótipo 45X e 2 com trissomia do 21, em todos os 13 era o higroma cístico a malformação *major*, sendo que, em 1 destes, além do higroma, havia a presença de cardiopatia.

5.1.6 Malformações *major*

No presente estudo, 49% (45 de 92) dos fetos apresentavam malformação *major* no exame ultrassonográfico realizado no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP precedendo a coleta do material para a pesquisa do cariótipo fetal. Verificou-se que 34% (31 de 92) tinham apenas uma malformação, 6% (6 de 92) tinham duas malformações e 9% (8 de 92) tinham 3 ou mais malformações (Tabela 6).

Tabela 6 – Malformações *major* em 92 gestações com trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X - HCFMUSP de 2004 a 2012

	Todos	T21	T13/18	45X
Número de casos	92	36	25	31
Malformação <i>major</i>				
nenhuma	47 (51)	24 (67)	9 (36)	14 (45)
1	31 (34)	12 (33)	3 (12)	16 (52)
2	6 (6)	-	5 (20)	1 (3)
≥ 3	8 (9)	-	8 (32)	-
Higroma cístico	23	1	5	17
Cardiopatia	12	6	5	1
Membros mal posicionados	8	3	5	-
Hidrocefalia	5	2	3	-
Fenda labiopalatina	4	-	4	-
Holoprosencefalia	3	-	3	-
Espinha bífida	3	-	3	-
Onfalocele	2	-	2	-
Anoftalmia	2	-	2	-
Probóscide	1	-	1	-
Hérnia diafragmática	1	-	1	-

n = número de casos; T21: trissomia do cromossomo 21; T13/18: trissomias dos cromossomos 13 e 18; 45X: monossomia do X

Dos casos com diagnóstico de T21, 33% (12 de 36) apresentavam malformação *major*, sendo que, em todos estes, foi constatada apenas uma malformação. No grupo com T13/T18, 64% (16 de 25) apresentavam alguma malformação *major*, sendo que 20% (5 de 25) tinham duas malformações e 32% (8 de 25) tinham três ou mais malformações. Dos fetos com 45X, 55% (17 de 31) apresentavam malformação *major*, sendo o higroma cístico a malformação constatada em 100% deles, e um apresentava cardiopatia associada à higroma cístico.

Na comparação entre os grupos, a frequência de, pelo menos, uma MF *major* no grupo T21 foi significativamente menor que T13/18: T21 (12/36) vs T13/T18 (16/25) vs 45X (17/31); $p=0,045$ (Tabela 4).

5.1.7 Alterações ecocardiográficas

Cinquenta e cinco gestantes realizaram exame ecocardiográfico fetal especializado e, destas, 33 (60%) apresentaram alterações na morfologia e/ou função cardíaca. A anomalia cardíaca mais frequente foi a comunicação interventricular, que correspondeu a 39% dos diagnósticos alterados (Tabela 7).

Fetos com trissomia 13/18 apresentaram incidência significativamente maior de anomalias cardíacas (60% *versus* 25% (T21) e 29% (45X), $p=0,01$).

Tabela 7 – Achados ecocardiográficos fetais em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012

Achado ecocardiográfico	TODOS	T21	T13/18	45X
n	92	36	25	31
Não realizado, n (%)	37 (40)	11 (31)	7 (28)	19 (61)
Ecocardiografia normal, n (%)	22 (24)	16 (44)	3 (12)	3 (10)
Alteração ecocardiográfica, n (%)	33 (36)	9 (25)	15 (60)	9 (29)
comunicação interventricular	13	2	8	3
defeito do septo atrioventricular	4	3	1	-
insuficiência cardíaca congestiva	4	-	1	3
tetralogia de Fallot	2	2	-	-
hipertrofia do ventrículo esquerdo	2	-	2	-
coarctação da aorta	2	-	-	2
insuficiência tricúspide	2	1	-	1
dupla saída de ventrículo direito	1	-	1	-
<i>truncus arteriosus comunis</i>	1	-	1	-
displasia tricúspide	1	-	1	-
cardiopatia de Ebstein	1	1	-	-

n = número de casos; T21: trissomia do cromossomo 21; T13/18: trissomias dos cromossomos 13 e 18; 45X: monossomia do X

5.1.8 Hidropisia fetal

Hidropisia foi identificada em 32 (35%) fetos, e sua ocorrência foi significativamente maior em fetos com síndrome de Turner (24/31, 77%, $p < 0,001$, gráfico 5), quando comparados com fetos dos grupos T21 (6/36, 17%) e T13/18 (2/25, 8%).

Gráfico 5 – Frequência de hidropisia fetal em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 13,18, 21 e monossomia do cromossomo X – HCFMUSP de 2004 a 2012

5.1.9 Sexo fetal

No grupo de estudo, 67 (72,8%) fetos eram do sexo feminino, e 25 (27,2%) masculinos. Dentre fetos com trissomia 21 e 13/18, 44% (16/36) e 80% (20/25) eram do sexo feminino, respectivamente. Todos os fetos com cariótipo 45X foram considerados do sexo feminino.

5.1.10 Óbito intrauterino

Óbito fetal ocorreu em 55 (60%, IC95: 49-70) fetos, e este desfecho foi significativamente mais frequente no grupo 45X (n= 26/31, 84%, IC95: 66-95%) quando comparado com o grupo T21 (n=13/36, 36%, IC95: 21-54%, $p<0,0001$). A frequência de óbito fetal no grupo T13/T18 foi de 64% (n=16/25, IC95: 43-82%).

Gráfico 6 – Ocorrência de óbito fetal em 92 gestações com diagnóstico de trissomia dos cromossomos 21, 18, 13 ou monossomia do X – HCFMUSP de 2004 a 2012.

5.2 Análise de regressão logística *Stepwise* para predição do óbito fetal

Em gestações com trissomia do cromossomo 21, a presença de hidropisia foi a variável que se correlacionou significativamente com a ocorrência de óbito fetal ($p< 0,0001$; $LR= 4,29$; IC95%= 1,9-8,0, Tabela 6).

Em fetos com trissomia 13/18, a análise de regressão logística *stepwise* não identificou variáveis preditoras de óbito fetal.

Para o grupo de 45X, a presença de alterações ecocardiográficas foi associada a menor risco de óbito fetal ($p= 0,005$; $LR= 0,56$; IC95% = 0,27; 0,85, Tabela 8).

Tabela 8 - Regressão logística *stepwise* para predição do óbito fetal em 36 gestações com diagnóstico pré-natal de trissomia do cromossomo 21 e 31 gestações com diagnóstico pré-natal de monossomia do cromossomo X – HCFMUSP de 2004 a 2012

	coeficiente	erro padrão	<i>p</i> *	LR	IC 95%
Trissomia 21					
Constante	0,23	0,07	0,003		
Hidropisia fetal	0,77	0,18	<0,001	4,29	1,87-7,99
Monossomia X					
Constante	0,96	0,07	<0,001		
anomalia ecocardiográfica	-0,40	0,13	0,005	0,56	0,27-0,85

*nível de significância de 0,05; LR: *likelihood ratio*, IC: intervalo de confiança.

6 *DISCUSSÃO*

6 DISCUSSÃO

As anomalias cromossômicas são alterações congênitas incuráveis. As que são objeto deste estudo são as mais frequentes em nascidos vivos, portanto, as que têm maior impacto nos âmbitos social, econômico e familiar. A incidência das trissomias aumenta com a idade materna.^{31,53,60,70,89-91} Devido às mudanças socioculturais do último século, tais como a introdução do planejamento familiar e a inclusão da mulher no mercado de trabalho, as mulheres passaram a engravidar cada vez mais tarde e, com isso, a prevalência das trissomias têm aumentado nas últimas décadas.^{29,92-95}

Com o advento dos métodos de coleta de material genético fetal por meio dos procedimentos invasivos, tornou-se possível o diagnóstico pré-natal das anomalias cromossômicas. Progressivamente, esses métodos foram sendo aprimorados, reduzindo as taxas de perda de fetos normais em decorrência dos procedimentos.^{68,96-101} Em paralelo, ocorreu o desenvolvimento de programas de rastreamento que objetivam identificar as mulheres com maior risco para anomalias cromossômicas.^{3,90,102-104} Até que chegamos a hoje, em que o diagnóstico pré-natal de fetos aneuploides faz parte do dia a dia dos obstetras.

Em muitos países, a interrupção da gestação após o diagnóstico da aneuploidia fetal é legalmente permitida e é a escolha da maioria dos pais frente ao diagnóstico.^{25,26,93,105} Em nosso país, tal prática não tem respaldo legal, exceto após autorização judicial quando a aneuploidia é incompatível com a vida extrauterina. Na casuística do presente estudo, em apenas 5% (5 de 97) dos casos, os pais realizaram a interrupção da gestação após a autorização judicial. Ainda que consideremos a prática clandestina da interrupção e que 54 casos inicialmente identificados não tiveram seu desfecho conhecido devido à perda do acompanhamento destas gestantes,

a taxa de interrupção da gestação em nosso estudo foi muito aquém da descrita na literatura, que é de 60 a 90%.^{25,26,105}

Não obtivemos, no presente estudo, informação de nenhum caso em que a interrupção da gestação tenha sido realizada sem a solicitação judicial prévia. Em 2009, Saldanha *et al.*³², em estudo realizado na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, relata o desfecho gestacional de 34 gestações com TN aumentada e cariótipo anormal, e, dentre estas, 9% (3 de 34) gestações realizam a interrupção, em outros hospitais, sem solicitação judicial.

Os estudos sobre a letalidade intrauterina dos fetos aneuploides utilizam dados oriundos dos resultados dos procedimentos invasivos, indicados pela idade materna avançada, ou pelo rastreamento bioquímico e/ou ultrassonográfico. Estes dados podem ser utilizados de forma direta^{24,29,33,45,49,54,58}, acompanhando a evolução natural dos fetos identificados ou, de forma indireta^{31,47,48,52,57,70,106}, pela comparação de prevalência no momento do procedimento (BVC ou AMNIO) com a prevalência em nascidos vivos.

O presente estudo fez uso dos dados obtidos do seguimento dos fetos aneuploides identificados após pesquisa do cariótipo fetal indicada pela presença de alterações ultrassonográficas nos exames morfológicos do primeiro e/ou segundo trimestre. Apenas em 1% (1 de 92) dos casos a pesquisa do cariótipo foi indicada apenas pela idade materna avançada. Historicamente, a idade materna maior ou igual a 35 anos foi a primeira indicação para a pesquisa do cariótipo fetal, mas, com o desenvolvimento dos programas de rastreamento ultrassonográfico e bioquímico, cada vez menos, a idade materna avançada é utilizada de forma isolada para indicar a pesquisa do cariótipo.^{1,86,89,107}

Em 2012, Kohatsu *et al.*¹⁰⁸, em estudo retrospectivo realizado na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, descrevem as indicações para a realização 713 procedimentos invasivos para a pesquisa do cariótipo fetal, sendo a presença de alterações morfológicas fetais, a indicação de 69,8% dos procedimentos. Em nossa casuística, 99% dos casos tinham alguma

alteração ultrassonográfica como indicação da pesquisa do cariótipo, das quais as malformações *major* 49% (45 de 92), os marcadores ultrassonográficos do primeiro e segundo trimestre 38% (35 de 92), e a hidropisia fetal 35% (32 de 92) foram as principais indicações. Diferença que se justifica pelo fato de que, em nosso estudo, todos os fetos tinham aneuploidia, enquanto, no estudo de Kohatsu *et al.*, somente 25% (187 de 713) dos fetos são aneuploides.

A maioria dos estudos que acompanha a evolução natural dos fetos com diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas utiliza dados de fetos identificados após o rastreamento bioquímico e/ou ultrassonográfico do primeiro e/ou segundo trimestre ou sequencial.^{24,33,49,61,62} No Brasil, não existe uma política pública de rastreamento para aneuploidias, por isso são encaminhados para os centros terciários de assistência, como o HCFMUSP, os casos com alterações ultrassonográficas nos exames morfológicos do primeiro e do segundo trimestre, situação semelhante à descrita por Yamanaka *et al.*²⁴, em estudo publicado no Japão, em 2006. Em 2013, Loane *et al.*⁹³, em estudo usando dados do *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT), relatam que 58% dos casos com diagnóstico pré-natal de T21 são identificados no rastreamento ultrassonográfico do primeiro trimestre e 16% após rastreamento combinado (bioquímico e ultrassonográfico). As diferenças culturais, sociais e legais entre os países justificam as diferenças nas indicações para o procedimento invasivo para a pesquisa do cariótipo fetal.

Em nossa casuística, a idade materna média foi de $32,7 \pm 8,7$ anos. A maioria dos estudos observacionais entre 1970 e 1990, como o de Hook *et al.*⁸⁹, em 1983, tem idade materna média maior ($39,1 \pm 6,2$ anos), o que é justificado pelo fato da pesquisa do cariótipo fetal ter, naquela época, como indicação a idade materna maior ou igual a 35 anos. Para os casos de T21, a IM média foi de $37,8 \pm 5,4$ e para T13/18 de $33,4 \pm 8,9$, semelhante a outros estudos observacionais mais recentes, como o de Won *et al.*³³, em 2006, que acompanhou 392 casos de T21 e 106 casos de T18, com IM média de $35,2 \pm 1,0$ anos e $33,3 \pm 1,5$ anos; de Morris e Savva²², em 2008,

cuja IM média para os 175 casos com diagnóstico pré-natal de T13 e os 475 casos de T18 é de 35 anos. Em nosso estudo, a IM média para o grupo com 45X foi de $26,2 \pm 7,5$ anos, significativamente menor que nos grupos com T21 e T13/18 ($p < 0,001$). A IM média para os casos com 45X foi semelhante a do estudo de Iyer *et al.*⁶³, em que a IM é de 27,9 anos. A prevalência de 45X não aumenta com a idade materna^{106,109}, o que justifica a IM média menor neste grupo.

No presente estudo, 49% (45 de 92) apresentavam o achado ultrassonográfico sugestivo de malformação major no momento do procedimento diagnóstico. Na literatura, essa proporção é semelhante, entre 43%¹¹⁰ a 51%.⁸⁵ Se considerarmos separadamente por cariótipo, em nossa casuística, o grupo de T13/T18 apresentou uma frequência maior de malformações major: 64% (16 de 25). Na literatura médica, a frequência de anomalias estruturais em fetos com T13/18 é alta, sendo encontrada em 80 a 100%.^{29,60,62,111-113} Em nosso estudo, dos 9 fetos com diagnóstico pré-natal de T13/T18 que não apresentavam malformação major no momento da pesquisa do cariótipo, 6 realizaram a pesquisa do cariótipo por BVC no primeiro trimestre, apresentando TN aumentada como indicação.

A associação entre malformação cardíaca e anomalia cromossômica é bem conhecida, a literatura médica aponta que as anomalias cardíacas estão presentes em cerca de 50% dos fetos com T21, 90% dos fetos com T18 e 40% daqueles com 45X.⁸⁶ No presente estudo, 55 gestantes realizaram exame ecocardiográfico fetal especializado e, destas, 33 (60%) apresentaram alterações na morfologia e/ou função cardíaca. A anomalia cardíaca mais frequente foi a CIV, que correspondeu a 39% dos diagnósticos alterados, semelhante ao estudo de Lopes *et al.*¹¹⁴, em 2003, no qual relatam que, em 275 fetos com TN aumentada, 24 (8,7%) tinham cariótipo alterado e anomalias estruturais cardíacas, sendo a mais frequente a CIV, presente em 38% (9 de 24). Em nosso estudo, fetos com trissomia 13/18 apresentaram incidência significativamente maior de anomalias cardíacas: 60% *versus* 25% (T21) e 29% (45X). Se considerarmos apenas os fetos com T13/18 que foram submetidos ao exame ecocardiográfico,

encontramos anomalias estruturais em 83% (15 de 18), semelhante aos 90% descritos na literatura para estas anomalias.^{86,115}

Nossa taxa de letalidade intrauterina foi de 60% (55 de 92) para os fetos com diagnóstico pré-natal de trissomias dos cromossomos 13, 18, 21 e monossomia do X de 2004 a 2012 no HCFMUSP. Schupp *et al.*⁴³, em 2000, em estudo realizado no HCFMUSP, relatam taxa de óbito fetal de 4,48% em 11.733 nascimentos que ocorreram entre 1993 a 1998. A taxa de letalidade para os fetos com anomalias cromossômicas foi, portanto, 14,7 vezes maior que na população geral dentro do HCFMUSP. Saldanha *et al.*², em 2009, descrevendo o desfecho gestacional de 35 fetos com anomalias cromossômicas e TN aumentada, também relatam OF em 60% (12 em 20), considerando apenas os cariótipos de T13, T18, T21 e 45X cujos pais não solicitaram a interrupção judicial da gestação nem praticaram o aborto ilegal. No estudo de Hook *et al.*⁸⁹, em 1983, a letalidade intrauterina espontânea para os fetos com para as mesmas anomalias incluídas em nossa casuística é de 48%, uma possível explicação para essa menor taxa é que, neste estudo, a principal indicação para a pesquisa do cariótipo é a IM avançada, enquanto, em nossa casuística, foi a presença de alterações morfológicas.

Para os fetos com T21, a letalidade intrauterina foi de 36% (13 de 36), o que condiz com os achados de Hook *et al.*⁵⁰, em 1995, em casuística com 168 casos de fetos com diagnóstico de T21 após AMNIO, em que os pais optaram por prosseguir a gestação, cuja taxa de letalidade intrauterina é de 35%. Won *et al.*³³, em 2005, ao acompanhar 392 gestações com diagnóstico pré-natal de T21 após amniocentese, em que os pais optaram por prosseguir a gestação, encontram taxa de letalidade de 10% (40 de 392), bem menor que a do presente estudo. Mas, no estudo de Won *et al.*, não há casos diagnosticados por BVC, além de que as gestantes são encaminhadas de um programa de rastreamento bioquímico, enquanto, no presente estudo, as gestantes foram encaminhadas devido à presença de alterações ultrassonográficas no rastreamento do primeiro e do segundo trimestre. Em nosso estudo, 70% (25 de 36) dos casos de T21 foram diagnosticados após AMNIO e 30% (11 de 36) após BVC.

Nos estudos de comparação de prevalência, a taxa de letalidade para T21 varia de 12 a 24% da AMNIO ao nascimento e de 30 a 54% da BVC ao nascimento.^{47,51-53,55-57} No presente estudo, não houve distinção na taxa de letalidade entre os casos de T21 diagnosticados após BVC ou após AMNIO, já que 36% (4 dos 11) casos diagnosticados após BVC e 36% (9 dos 25) casos diagnosticados após AMNIO evoluíram para OF. Em 1999, Rosalinde Snijders⁷⁷, em carta ao editor da revista *Prenatal Diagnosis*, argumenta que as taxas acima de 40% após BVC, citadas em alguns estudos, devem-se à inclusão de gestações com diagnóstico pré-natal muito precoce (entre 8 e 12 semanas), que estariam destinadas ao abortamento precoce (com menos de 12 semanas). Assim, as estimativas entre 30-31% após BVC, encontradas em estudos como o de Halliday *et al.* (1995)⁵¹, Morris *et al.* (1999)⁵⁶ e Snijders (1999)⁷⁷ são mais precisas.

No grupo que incluía os cariótipos de T13 e T18, a taxa de letalidade intrauterina foi de 64% (16 de 25). Na literatura, os estudos observacionais relatam taxas de letalidade que vão de 32 a 100% para T18 e de 21 a 67% para T13.^{22,24,29,33,44,45,49,59-62} Snijders *et al.*, em 1995, em estudo de comparação de prevalência, demonstraram taxas de letalidade, respectivamente, após BVC e AMNIO, de 83% e 86% para T13; e 71% e 74% para T18, mais altas que as encontradas em nosso estudo.

Para a Síndrome de Turner, existe uma variável expressão fenotípica, variando muito quanto ao prognóstico, desde uma forma mais sutil, cujo diagnóstico é pós-natal e cursa com baixa estatura, infertilidade e maior frequência de coarctação de aorta, até formas mais graves, com alterações morfológicas que permitem o diagnóstico pré-natal e que cursam com alta letalidade intrauterina.^{31,116-119} Os principais achados ultrassonográficos descritos na literatura são o higroma cístico e a hidropisia fetal, que, em nossa casuística, estavam presentes em 55% (17 de 31) e em 77% (24 de 31) dos fetos com cariótipo 45X. Em nossa casuística, a letalidade intrauterina foi de 84% (26 de 31), na literatura médica, esta taxa varia de 20 a 82%.^{49,54,58,63,88,106}

Em virtude de que, em grande parte do globo, é permitida a interrupção da gestação após o diagnóstico de anomalia cromossômica e que a maioria dos pais opta por interromper a gestação frente ao diagnóstico⁹³, existem poucos estudos que acompanham de forma direta a evolução natural dos fetos aneuploides após o diagnóstico pré-natal. Em nosso estudo, com o intuito de subsidiar o atendimento aos casais que recebem o diagnóstico de que terão um filho com anomalia cromossômica, usamos a análise logística multivariada *stepwise* para avaliar quais os achados que poderiam prever o óbito destes fetos.

Para os fetos com T21, a presença de hidropisia foi a variável que se correlacionou significativamente com a ocorrência de óbito fetal ($LR= 4,29$; $IC95\%= 1,9-8,0$). A associação entre hidropisia fetal e anomalias cromossômicas é bem conhecida¹²⁰⁻¹²³, bem como a alta letalidade desta condição que chega a 90%¹²², mas não há, na literatura, estudos específicos que demonstrem a hidropisia fetal como preditora do óbito em fetos com T21.

Savva *et al.*, em 2006, ao avaliar 5.177 casos com diagnóstico pré-natal de T21, relatam que o risco de morte fetal correlaciona-se com o aumento da IM para os fetos diagnosticados após BVC ($p = 0,04$), sendo a letalidade para estes fetos de 35% ($IC:14-50$) aos 35 anos e de 55% ($IC:17-30$) aos 45 anos. Neste estudo, não foi encontrada a mesma associação para os fetos diagnosticados após AMNIO. Em nossa, casuística a IM não foi preditora do óbito para fetos com T21, assim como no estudo de Hook *et al.*⁴⁵, em 1983, em que os autores comparam a idade materna média entre os nascidos vivos e as mortes fetais, e referem não haver diferença significativa na idade materna média entre os casos em que os fetos com diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas sobrevivem daqueles que morrem dentro do útero.

Em 1995, Hook *et al.*⁵⁰ publicam casuística com 168 casos de fetos com diagnóstico pré-natal de T21, com idade gestacional do diagnóstico de 12 a 38 semanas, e referem que a taxa de letalidade tem relação com a idade gestacional do diagnóstico, variando de 50% no grupo diagnosticado

entre 15 e 17 semanas, até 20% no grupo diagnosticado com mais de 27 semanas. Em nosso estudo, a IG do diagnóstico não teve correlação com óbito fetal para os fetos com T21.

Em nossa casuística para os fetos com trissomia 13/18, a análise de regressão logística *stepwise* não identificou variáveis preditoras de óbito fetal. Morris *et al.*²², em 2008, publicam casuística incluindo 80 fetos com diagnóstico pré-natal de T18, sendo que, neste estudo, a letalidade intrauterina dos fetos do sexo masculino é maior 79% (IC95%: 65-90%) do que a dos de sexo feminino, 67% (IC95%: 52-81%), outros estudos também sugerem uma maior letalidade para fetos do sexo masculino com T18^{6,49,124}, mas não encontram correlação entre o óbito e o sexo fetal para T13.^{6,22} Em nossa casuística, apenas 20% (5 de 25) dos fetos no grupo de T13/T18 eram do sexo masculino e os cariótipos de T13 e T18 foram avaliados em conjunto, esta é uma possível explicação para não termos identificado o sexo masculino como preditor do óbito neste grupo.

Em nossa casuística, para o grupo de 45X, a presença de alterações ecocardiográficas foi associada a menor risco de óbito fetal ($LR= 0,56$; $IC95\% = 0,27-0,85$). Isso se explica pelo fato de que, dos 31 fetos com cariótipo 45X incluídos em nosso estudo, apenas 12 realizaram o ecocardiograma solicitado, sendo que 4 dos 5 que nasceram vivos realizaram o exame, enquanto apenas 8 dos 26 que evoluíram para o óbito tiveram uma avaliação ecocardiográfica, portanto, 69% dos fetos que evoluíram para o óbito neste grupo não tiveram a anatomia cardíaca avaliada. Na literatura médica, diversos estudos correlacionam a presença de hidropisia fetal ao pior prognóstico nos fetos com 45X.^{120,125,126} Em nosso estudo, na análise *stepwise*, a presença de hidropisia não se mostrou correlacionada com maior risco de óbito, embora estivesse presente em 85% (22 de 26) dos fetos com 45X que evoluíram para o óbito.

É sabido que as anomalias cromossômicas cursam com aumento da frequência de malformações estruturais e têm alta letalidade intrauterina. Em muitos países, a interrupção da gestação é compreendida como a única forma de tratamento para as aneuploidias, principalmente para as formas

letais. Para os casais que optam por permitir a evolução natural, bem como para aqueles que vivem em países nos quais a interrupção não é permitida, há a necessidade de mais estudos que forneçam parâmetros que subsidiem o aconselhamento pré-natal.

Entretanto, os aspectos legais da interrupção da gestação variam muito de país para país, desde a permissão sem qualquer razão específica até a permissão apenas para salvar a vida materna.

Em nosso país, a interrupção da gestação somente pode ser realizada em caso de estupro, para salvar a vida da mãe, ou mais, recentemente, frente ao diagnóstico de anencefalia. Nos casos de anomalias incompatíveis com a vida, como nas trissomias dos cromossomos 13 e 18, existem decisões judiciais favoráveis à interrupção, mas somente após autorização judicial.

Segundo Gadow *et al.*²⁷, em 2006, em estudo realizado na Argentina, país em que a interrupção da gestação após o diagnóstico de anomalia cromossômica não é legalmente permitido, com 372 casais durante o aconselhamento prévio ao procedimento invasivo para realização do cariótipo fetal, 68% dos casais cogitam a interrupção da gestação a despeito da prática ser ilegal e de se exporem a métodos inseguros de abortamento. Neste mesmo estudo, 87% dos casais relatam que o principal motivo pelo qual desejam ter acesso ao diagnóstico pré-natal é receber informações precisas sobre a saúde do feto, independente da possibilidade ou não de interrupção.

Em nosso meio, muitos casais querem saber o cariótipo fetal para se prepararem para o nascimento. E, quando há o diagnóstico de alguma anomalia cromossômica, querem saber sobre o prognóstico da gestação, qual a chance do filho chegar a nascer vivo, se há a presença de alterações estruturais fetais cujo tratamento seja cirúrgico, se levarão o bebê para a casa com alguma incapacitação física e/ou mental e com que gravidade, etc.

Com o intuito de aprimorar a assistência a esses casais, realizamos o presente estudo. Esperamos, também, que os achados deste estudo possam contribuir, futuramente, para os debates jurídicos em torno de lei

que contemple o anseio dos pais pelo direito de decidir sobre o destino de uma gestação com feto portador de anomalia cromossômica.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Óbito fetal espontâneo ocorreu em 36, 64 e 85% das gestações com diagnóstico pré-natal de trissomia dos cromossomos 21, 18/13 e monossomia do X, respectivamente.

A presença de hidropisia aumentou o risco de óbito fetal em gestações com trissomia 21. Enquanto a ocorrência de alterações ecocardiográficas reduziu esse risco em gestações com monossomia X.

8 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética.

APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 31/05/2011, **APROVOU ad-referendum** o Protocolo de Pesquisa nº **0767/10**, intitulado: **"EVOLUÇÃO CLÍNICA E ACHADOS PERINATAIS DOS FETOS COM DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS"** apresentado pelo Departamento de **Obstetrícia e Ginecologia**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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").

Pesquisador (a) Responsável: **Adolfo Wenjaw Liao**

Pesquisador (a) Executante: **Vanessa Vigna Goulart**

CAPPesq, 31 de maio de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

[illegible]

Malformações diagnosticadas:

Ecocardiografia e achados:

Data:	IG:	Achado:
Data:	IG:	Achado:
Data:	IG:	Achado:

Hidropisia fetal:

☐ sim ☐ não

Complicações obstétricas:

Resultado da gestação:

☐ Abortamento espontâneo ____ / ____ / ____

☐ Óbito fetal espontâneo ____ / ____ / ____

☐ Interrupção da gestação ____ / ____ / ____ ☐ Com ☐ Sem autorização judicial

☐ Nascido vivo:

Dados do parto:

Data ____ / ____ / ____ Via ☐ vaginal ☐ cesárea

Peso ao nascer: _____ g Sexo: ☐ feminino ☐ masculino

PH: ____ APGAR 1': ____ 5': ____

Evolução neonatal: _____

Anomalias estruturais: _____

Intervenções realizadas: _____

Alta hospitalar:

Data ____ / ____ / ____ ☐ vivo ☐ óbito

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007 Dec;110(6):1459-67.
2. Saldanha F, Brizot M, Lopes L, Liao A, Zugaib M. Fetal abnormalities and prognosis associated with increased nuchal translucency and abnormal karyotype. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(1):54-9.
3. Bulletins ACoP. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):217-27.
4. Liao GJ, Chiu RW, Lo YM. Prenatal assessment of fetal chromosomal and genetic disorders through maternal plasma DNA analysis. *Pathology.* 2012 Feb;44(2):69-72.
5. Vendola C, Canfield M, Daiger SP, Gambello M, Hashmi SS, King T, et al. Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *Am J Med Genet A.* 2010 Feb;152A(2):360-6.
6. Huether CA, Martin RL, Stoppelman SM, D'Souza S, Bishop JK, Torfs CP, et al. Sex ratios in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. *Am J Med Genet A.* 1996 Jun;63(3):492-500.
7. Neagos D, Cretu R, Sfetea RC, Bohiltea LC. The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities. *Maedica (Buchar).* 2011 Jul;6(3):179-84.
8. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997 Aug;350(9076):485-7.
9. Liao GJ, Lun FM, Zheng YW, Chan KC, Leung TY, Lau TK, et al. Targeted massively parallel sequencing of maternal plasma DNA permits efficient and unbiased detection of fetal alleles. *Clin Chem.* 2011 Jan;57(1):92-101.

10. Liao GJ, Chan KC, Jiang P, Sun H, Leung TY, Chiu RW, *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 21 by allelic ratio analysis using targeted massively parallel sequencing of maternal plasma DNA. *PLoS One*. 2012;7(5):e38154.
11. Lo YM. Non-invasive prenatal diagnosis by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA. *Open Biol*. 2012 Jun;2(6):120086.
12. Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de Feo E, Heilek G, Burke J, *et al.* Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem*. 2011 Jul;57(7):1042-9.
13. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, *et al.* Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. 2011;342:c7401.
14. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, *et al.* Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):205.e1-11.
15. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, *et al.* DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011 Nov;13(11):913-20.
16. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, *et al.* DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med*. 2012 Mar;14(3):296-305.
17. Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, Stokowski R, McBride C, *et al.* Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenat Diagn*. 2012 Jan;32(1):3-9.
18. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, *et al.* Non-Invasive chromosomal evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):137.e1-8.

19. Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY, *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One*. 2011;6(7):e21791.
20. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP, *et al.* Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol*. 2012 May;119(5):890-901.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1532-4.
22. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr;146(7):827-32.
23. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 2006 Jun;26(6):499-504.
24. Yamanaka M, Setoyama T, Igarashi Y, Kurosawa K, Itani Y, Hashimoto S, *et al.* Pregnancy outcome of fetuses with trisomy 18 identified by prenatal sonography and chromosomal analysis in a perinatal center. *Am J Med Genet A*. 2006 Jun;140(11):1177-82.
25. Verp MS, Bombard AT, Simpson JL, Elias S. Parental decision following prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormality. *Am J Med Genet*. 1988 Mar;29(3):613-22.
26. Hawkins A, Stenzel A, Taylor J, Chock V, Hudgins L. *Variables influencing pregnancy termination following prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormalities*. Stanford University Perinatal Genetics, Stanford, CA, USA. 2013. p. 238-48.
27. Gadow E, Petracchi F, Igarzabal L, Gadow A, Quadrelli R, Krupitzki H. Awareness and attitude toward prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in patients with no access to legal termination of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2006 Oct;26(10):885-91.

28. Ramos JL, Carvalho MH, Zugaib M. [Socio demographic characterization and perinatal outcome of pregnancies with ultrasonographic diagnosis of major fetal malformation in a referral centre]. *Rev Assoc Med Bras.* 2009 Jul-Aug;55(4):447-51.
29. Irving C, Richmond S, Wren C, Longster C, Embleton ND. Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Jan;24(1):137-41.
30. Nomura RM, Benute GR, Azevedo GD, Dutra EM, Borsari CG, Rebouças MS, *et al.* Depression, emotional and social aspects in the abortion context: a comparison between two Brazilian capitals. *Rev Assoc Med Bras.* 2011 Nov-Dec;57(6):644-50.
31. Snijders RJ, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 1994 Jul;14(7):543-52.
32. Saldanha FA, Brizot MeL, Lopes LM, Liao AW, Zugaib M. [Fetal abnormalities and prognosis associated with increased nuchal translucency and abnormal karyotype]. *Rev Assoc Med Bras.* 2009 Jan-Feb;55(1):54-9.
33. Won RH, Currier RJ, Lorey F, Towner DR. The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenat Diagn.* 2005 Jul;25(7):608-11.
34. Chiswick ML. Commentary on current World Health Organization definitions used in perinatal statistics. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Dec;93(12):1236-8.
35. MacDorman MF, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2009 Jan;57(8):1-19.
36. Macdorman MF, Kirmeyer S. The challenge of fetal mortality. *NCHS Data Brief.* 2009 Apr(16):1-8.
37. Infant and perinatal mortality 2007: health areas, England and Wales. *Health Stat Q.* 2008 (39):98-101.

38. Bittar RE, Pereira PP, AW. L, Fittipaldi FS. Óbito fetal. In: Zugaib M. *Zugaib obstetrícia*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2012. p. 794-99.
39. Henderson ZT, Suchdev DB, Abe K, Johnston EO, Callaghan WM. Perinatal quality collaboratives: improving care for mothers and infants. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(5):368-72.
40. World Health Organization. *Civil registration coverage of cause of death 2011*. Available from: http://www.who.int/gho/map_gallery/en/%5D.
41. Ministério da Saúde. *Óbitos fetais*. MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. 2011. Available from: <http://www2.datasus.gov.br>.
42. Duarte G, Cunha SP, Mauad Filho F, Berezowsky AT, I. B. Feto morto: aspectos conceituais e etiopatogênicos (análise de 437 casos). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1985;7:115-8.
43. Schupp TR, Miyadahira S, Kahhale S, Zugaib M. Management of pregnancy in a university hospital: a 6-year study. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2000 Jul-Aug;55(4):137-44.
44. Hook EB. Spontaneous deaths of fetuses with chromosomal abnormalities diagnosed prenatally. *N Engl J Med*. 1978 Nov;299(19):1036-8.
45. Hook EB, Cross PK. Spontaneous abortion and subsequent Down syndrome livebirth. *Hum Genet*. 1983;64(3):267-70.
46. Hook EB, Woodbury DF, Albright SG. Rates of trisomy 18 in livebirths, stillbirths, and at amniocentesis. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15(5C):81-93.
47. Bray IC, Wright DE. Estimating the spontaneous loss of Down syndrome fetuses between the times of chorionic villus sampling, amniocentesis and livebirth. *Prenat Diagn*. 1998 Oct;18(10):1045-54.
48. Macintosh MC, Wald NJ, Chard T, Hansen J, Mikkelsen M, Therkelsen AJ, et al. The selective miscarriage of Down's syndrome from 10 weeks of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Nov;103(11):1172-3.

49. Hook EB, Topol BB, Cross PK. The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively: new data and estimates of the excess and relative risk of late fetal death associated with 47,+21 and some other abnormal karyotypes. *Am J Hum Genet.* 1989 Dec;45(6):855-61.
50. Hook EB, Mutton DE, Ide R, Alberman E, Bobrow M. The natural history of Down syndrome conceptuses diagnosed prenatally that are not electively terminated. *Am J Hum Genet.* 1995 Oct;57(4):875-81.
51. Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, Sheffield LJ. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn.* 1995 May;15(5):455-65.
52. Macintosh MC, Wald NJ, Chard T, Hansen J, Mikkelsen M, Therkelsen AJ, et al. Selective miscarriage of Down's syndrome fetuses in women aged 35 years and older. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Oct;102(10):798-801.
53. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995 Nov-Dec;10(6):356-67.
54. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ.* 1996 Jan;312(7022):16-21.
55. Snijders R, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides K. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):167-70.
56. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.* 1999 Feb;19(2):142-5.
57. Cuckle H. Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. *Prenat Diagn.* 1999 Dec;19(12):1177-9.
58. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Sep;22(3):264-7.

59. Alberman E, Mutton D, Morris JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. *Am J Med Genet A*. 2012 May;158A(5):1145-50.
60. Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr;146(7):820-6.
61. Lakovschek IC, Streubel B, Ulm B. Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2011 Nov;155A(11):2626-33.
62. Burke AL, Field K, Morrison JJ. Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar;98(2):F152-4.
63. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, Moselhi M, Morgan M, Matthes JW. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Jan;25(1):68-73.
64. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn*. 1994 Aug;14(8):729-38.
65. Hook EB, Cross PK, Regal RR. The frequency of 47,+21,47,+18, and 47,+13 at the uppermost extremes of maternal ages: results on 56,094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths. *Hum Genet*. 1984;68(3):211-20.
66. Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses. *Prenat Diagn*. 1984;4 Spec No:5-44.
67. Hook EB, Cross PK, Jackson L, Pergament E, Brambati B. Maternal age-specific rates of 47,+21 and other cytogenetic abnormalities diagnosed in the first trimester of pregnancy in chorionic villus biopsy specimens: comparison with rates expected from observations at amniocentesis. *Am J Hum Genet*. 1988 Jun;42(6):797-807.

68. Leschot NJ, Wolf H, Van Prooijen-Knegt AC, van Asperen CJ, Verjaal M, Schuring-Blom GH, *et al.* Cytogenetic findings in 1250 chorionic villus samples obtained in the first trimester with clinical follow-up of the first 1000 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Jun;96(6):663-70.
69. Kratzer PG, Golbus MS, Schonberg SA, Heilbron DC, Taylor RN. Cytogenetic evidence for enhanced selective miscarriage of trisomy 21 pregnancies with advancing maternal age. *Am J Med Genet.* 1992 Nov;44(5):657-63.
70. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 May;94(5):387-402.
71. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann Hum Genet.* 1974 May;37(4):359-76.
72. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet.* 1975 Oct;8(4):223-43.
73. Hook EB, Lindsjö A. Down syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet.* 1978 Jan;30(1):19-27.
74. Lindsten J, Marsk L, Berglund K, Iselius L, Ryman N, Annerén G, *et al.* Incidence of Down's syndrome in Sweden during the years 1968-1977. *Hum Genet Suppl.* 1981;2:195-210.
75. Koulischer L, Gillerot Y. Down's syndrome in Wallonia (South Belgium), 1971-1978: cytogenetics and incidence. *Hum Genet.* 1980;54(2):243-50.
76. Rolnik DL, Brizot ML. Hidropisia fetal não imune. In: Zugaib M. *Medicina fetal.* São Paulo: Editora Atheneu, 3ª Ed., 2011.
77. Snijders R. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.* 1999 Dec;19(12):1180.

78. Hook E, Mutton D, Ide R, Alberman E, Bobrow M. The natural history of Down Syndrome conceptuses diagnosed prenatally that are electively terminated. *Am J Hum Genet.* 1995;57(4):875-81.
79. Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leymarie P. Fetuses with Down's Syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's Syndrome not detected by prenatal screening. *BJOG.* 2003 Jan;110(1):18-21.
80. Forrester MB, Merz RD. Pregnancy outcome and prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities in Hawaii, 1986-1999. *Am J Med Genet A.* 2003 Jun;119A(3):305-10.
81. Zugaib M, Bittar E. Idade gestacional. In: Zugaib M. *Protocolos assistenciais, clínica obstétrica.* 4 ed. São Paulo: Atheneu. 2011. p. 67-72.
82. Brizot ML, Burlacchini MH, Liao AW. Medicina fetal. In: Zugaib M, editor. *Zugaib Obstetrícia.* 1. Barueri, São Paulo.: Manole.; 2012. p. 1115;64.
83. Nicolaides KH, De Figueiredo DB. *O exame ultra-sonográfico entre 11–13⁺⁶ semanas.* Londres: Fetal Medicine Foundation, 2004.
84. Yeo L VA. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2003 Apr;27(2):152-9.
85. Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med.* 1992 Sep;11(9):449-58.
86. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):156-60.
87. Nicolaides K, Shawwa L, Brizot M, Snijders R. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993 Jan;3(1):56-69.

88. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy - a review. *Placenta*. 2003 Oct;24(Suppl B):S88-98.
89. Hook EB. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet*. 1983 Jan;35(1):110-6.
90. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJ, Johnson S. Down's syndrome screening in the UK. *Lancet*. 1996 Mar;347(9005):906-7.
91. Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A*. 2005 Feb;133A(1):31-6.
92. Tonks AM, Gornall AS, Larkins SA, Gardosi JO. Trisomies 18 and 13: trends in prevalence and prenatal diagnosis - population based study. *Prenat Diagn*. 2013 Aug;33(8):742-50.
93. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, *et al*. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jan;21(1):27-33.
94. Baird PA, Sadovnick AD. Maternal age-specific rates for Down syndrome: changes over time. *Am J Med Genet*. 1988 Apr;29(4):917-27.
95. Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myrelid A, *et al*. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Jun;88(6):474-9.
96. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, *et al*. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Aug;327(9):594-8.

97. Kuppermann M, Nease RF, Learman LA, Gates E, Blumberg B, Washington AE. Procedure-related miscarriages and Down syndrome-affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):511-6.
98. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet.* 1998 Jan;351(9098):242-7.
99. Johnson JM, Wilson RD, Singer J, Winsor E, Harman C, Armson BA, *et al.* Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early (EA) versus Mid-trimester (MA) Amniocentesis Trial. *Prenat Diagn.* 1999 Aug;19(8):732-8.
100. Nicolaides K, Brizot MeL, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet.* 1994 Aug;344(8920):435-9.
101. Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis; assessment in 3000 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Aug;92(8):804-7.
102. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994 Dec;84(6):918-22.
103. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):652-5.
104. Miguelez J, Brizot ML, Liao AW, De Carvalho MH, Zugaib M. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Mar;39(3):274-8.
105. Shaffer BL, Caughey AB, Norton ME. Variation in the decision to terminate pregnancy in the setting of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2006 Aug;26(8):667-71.

106. Snijders R, Sebire N, H. C, Nicolaides K. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther.* 1995;10(6):356-67.
107. Brizot MeL, Zugaib M. [Should nuchal translucency be requested in prenatal care?]. *Rev Assoc Med Bras.* 2003 Oct-Dec;49(4):356-7.
108. Kohatsu M, Carvalho MH, Vieira Francisco RP, Amorim Filho AG, Zugaib M. Analysis of fetal and maternal results from fetal genetic invasive procedures: an exploratory study at a University Hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2012 Nov-Dec;58(6):703-8.
109. Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M. Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet.* 1980 Jan;1(8161):167-9.
110. Dicke JM, Crane JP. Sonographic recognition of major malformations and aberrant fetal growth in trisomic fetuses. *J Ultrasound Med.* 1991 Aug;10(8):433-8.
111. Brun L, Dufour P, Savary JB, Valat AS, Boute O, Subtil D, *et al.* [Trisomy 18: ultrasound aspects. Report of 40 cases]. *Presse Med.* 2000 Dec;29(38):2082-6.
112. Bronsteen R, Lee W, Vettraino IM, Huang R, Comstock CH. Second-trimester sonography and trisomy 18. *J Ultrasound Med.* 2004 Feb;23(2):233-40.
113. Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D, Walters C, Chavez D, Vintzileos AM. Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med.* 2003 Jun;22(6):581-90; quiz 91-2.
114. Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, 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 Gynecol.* 2003 Nov;22(5):470-8.
115. Embleton N, Wyllie J, Wright M, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996 Julh;75(1):F38–F41.

116. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 1996 Dec;335(23):1749-54.
117. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet*. 1999 Dec;89(4):186-200.
118. Robinson A, Bender BG, Borelli JB, Puck MH, Salbenblatt JA, Winter JS. Sex chromosomal aneuploidy: prospective and longitudinal studies. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1986;22(3):23-71.
119. Robinson A, Bender BG, Linden MG. Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet*. 1992 Oct;44(3):365-8.
120. de Rosa G, Catalano D, Dell'Isola A. [Changes in fetal karyotype in non-immune hydrops fetalis]. *Minerva Ginecol*. 1997 Dec;49(12):535-9.
121. Hendricks SK, Sorensen TK, Baker ER. Trisomy 21, fetal hydrops, and anemia: prenatal diagnosis of transient myeloproliferative disorder? *Obstet Gynecol*. 1993 Oct;82(4 Pt 2 Suppl):703-5.
122. Okeke TC, Egbugara MN, Ezenyeaku CC, Ikeako LC. Non-immune hydrops fetalis. *Niger J Med*. 2013 2013 Oct-Dec;22(4):266-73.
123. Landrum BG, Johnson DE, Ferrara B, Boros SJ, Thompson TR. Hydrops fetalis and chromosomal trisomies. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 May;154(5):1114-5.
124. Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Rousson V, Schinzel A. Trisomy 18: changes in sex ratio during intrauterine life. *Am J Med Genet A*. 2006 Nov;140(21):2365-7.
125. Brun JL, Gangbo F, Wen ZQ, Galant K, Taine L, Maugey-Laulom B, et al. Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: a report on 98 cases. *Prenat Diagn*. 2004 Mar;24(3):213-8.
126. Has R, Recep H. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2001;28(3):187-90.